

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Nel periodo 2014-2016 le attività di ricerca corrente degli IRCCS, nell'ambito delle rispettive aree di riconoscimento si articoleranno secondo le seguenti linee di ricerca ai fini del raggiungimento degli obiettivi indicati nel presente documento.

L'attività di ricerca corrente svolta nelle linee di attività sotto specificate, purchè coerenti con l'area di riconoscimento, saranno valutate secondo i criteri riportati alla fine del presente documento

LINEE DI RICERCA DEGLI IRCCS

IRCCS "Istituto in Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia" - Arcispedale Santa Maria Nuova, REGGIO EMILIA

Area di riconoscimento: oncologia per tecnologie avanzate e modelli assistenziali

Linea 1: Patologia oncologica complessa

Descrizione: progetti di natura osservazionale e sperimentale, retrospettivi e prospettici, condotti sul paziente oncologico, complesso per caratteristiche biologiche (specifici target genetico-molecolari), cliniche (resistenti, refrattari, di genere, tossicità) e socio-sanitarie (minoranze, fragilità, anzianità). Tali progetti, di natura clinica e traslazionale, si propongono di "studiare" i pazienti oncologici in tutte le loro sfaccettature, ponendo l'attenzione sia sulle caratteristiche genetiche, biologiche e molecolari dei pazienti stessi, sia sulla risposta clinica e sulle tossicità correlate al trattamento, al fine di creare un network di informazioni che possano permettere lo sviluppo di terapie più personalizzate e produrre risultati in termini di efficacia delle terapie, riduzione delle tossicità ed efficienza delle prestazioni e delle cure, pur mantenendo standard di qualità per l'assistenza socio-sanitaria. Parallelamente all'osservazione clinica, i nostri studi si focalizzano sull'analisi dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nel danno indotto da farmaci allo scopo sia di conoscere l'effetto in vitro dei chemioterapici sulle popolazioni cellulari, sia di identificare biomarkers capaci di definire uno score risk predittivo di rischio di tossicità

Obiettivi: Identificazione, studio e validazione a livello traslazionale di parametri biologici e molecolari delle neoplasie che consentano il miglioramento della diagnosi e la predizione della risposta del tumore al trattamento. Studio delle caratteristiche genotipiche dei pazienti oncologici mediante l'utilizzo di tecnologie avanzate di biologia molecolare, al fine di valutare e validare la presenza di specifici fattori di rischio per il paziente e di eventuali marcatori predittivi di risposta o non-risposta al trattamento. Valutazioni di farmacocinetica associate a particolari setting di pazienti trattati con farmaci antineoplastici al fine di creare terapie personalizzate, che possano portare vantaggio al paziente in termini di efficacia e riduzione delle tossicità, anche in termini di aumento dell'efficienza della prestazione sanitaria e di riduzione dei costi..

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 2 : Tecnologie avanzate diagnostiche e terapeutiche

Descrizione: progetti per lo studio/valutazione di Health Technologies innovative, in termini di diagnostica avanzata, identificazione di nuove molecole o di nuovi campi di applicazione. Le tecnologie prese in considerazione riguarderanno marcatori, farmaci, tecnologie molecolari, devices, algoritmi/sistemi classificativi con particolare attenzione su metodiche e nuove tecnologie promettenti, ma non ancora validate o prive di formale valutazione di clinical utility.

I progetti/studi si articoleranno:

1) diagnostica (in vivo, cellulare e molecolare; integrazione di imaging molecolare e morfologico nella diagnosi precoce, nella personalizzazione del piano terapeutico e nella valutazione della risposta al trattamento)

2) terapia oncologica innovativa (farmacologica e non, imaging-modulata, personalizzata; integrazione di trattamenti farmacologici, radioterapici e interventistici).

Obiettivi: Validazione di: a) nuovi metodi e tools (algoritmi, modelli, ecc.) per la quantificazione di fenomeni qualitativi da utilizzare in diagnostica; b) sviluppo e validazione di tecnologie avanzate diagnostiche, cellulari e molecolari; c) sviluppo e validazione di nuove tecniche terapeutiche per il trattamento non/mini-invasivo di patologie oncologiche; Studi di Effectiveness/Outcome Research per produrre evidenze aggiuntive al fine di confermare risultati di efficacia teorica nel mondo reale; Clinical Trial di fase precoce per colmare specifici gap conoscitivi, attraverso studi di fase II-III.

Linea 3 : Modelli assistenziali e percorsi oncologici

Descrizione: Ideazione di percorsi oncologici strutturati in modo innovativo e modelli assistenziali che comprendano nuovi modelli organizzativi.

Valutare attraverso studi epidemiologico/valutativi e sperimentali l'impatto sulla popolazione degli screening della mammella, colon retto e cervice uterina e dei percorsi oncologici messi in atto per polmone e linfomi. Proposta e attuazione di modelli organizzativi complessi anche per i tumori della tiroide, melanoma, endometrio, ovaio e mesoteliomi .anche attraverso un percorso oncologico multidisciplinare per discutere collegialmente i casi con professionisti di diverse discipline sia dell'IRCCS che dall'Azienda territoriale.

Dal momento che nella provincia di Reggio Emilia è attivo un Registro Tumori di popolazione che produce sistematicamente dati di incidenza, sopravvivenza e stime di prevalenza, sarà possibile confrontare sia dati tra pazienti inseriti/non inseriti nel percorso e sia studi *before/after* l'introduzione della nuova pratica assistenziale.

Obiettivi: misurare l'impatto dei percorsi oncologici e dei nuovi modelli assistenziali sulla sanità pubblica attraverso la valutazione della sopravvivenza a 5 anni dei pazienti inseriti in un percorso oncologico rispetto al resto della popolazione. Si intende valutare anche aspetti più qualitativi della vita dei pazienti oncologici, sia attraverso questionari di soddisfazione e gradimento, sia attraverso indicatori indiretti (riduzione del tasso di ospedalizzazione e di trattamenti chemioterapici in pazienti terminali). Un altro obiettivo è l'introduzione di trattamenti palliativi precoci in pazienti con specifiche patologie neoplastiche. valutazioni degli outcomes in base al genere, all'età e alle condizioni socio-economiche e una valutazione del grado di comunicazione-relazione (Health Literacy) tra paziente e operatori sanitari.

Attuazione di percorsi clinici innovativi che introdurranno elementi di ricerca clinica spontanea sottoposti ed approvati dal Comitato Etico.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 4 : Bersagli e strategie terapeutiche innovative in Oncologia e Oncoematologia: microambiente, infiammazione, angiogenesi, immunità

Descrizione: progetti ed attività volte allo studio/valutazione di protocolli diretti al microambiente, angiogenesi e immunologia in oncologia e oncoematologia attraverso le potenzialità terapeutiche dei farmaci che agiscono a questi livelli come:

- Talidomide come antiangiogenico nel mieloma
- Bevacizumab come antiangiogenico nei tumori del colon
- Piccole molecole antiangiogeniche in varie neoplasie
- Rituximab nel linfoma di Hodgkin
- Anti-CTL-4 (Ipilimumab) nel melanoma
- Terapia anti Helicobacter pylori nel linfoma MALT dello stomaco
- Prevenzione dei tumori del colon-retto con farmaci anti-infiammatori (NSAIDs).

Testare farmaci biologici e di sintesi in modelli sperimentali in particolare relativi a cellule della rete vascolare e linfatica nell'angiogenesi, cellule del sistema immunitario innato e adattativo nell'infiammazione e difetti di risposta immune, fibroblasti nello stroma maligno e da componenti della matrice extracellulare (collageni, fibronectina, laminina e altre componenti dello stroma, proteoglicani, proteasi).

Chiarire gli aspetti meccanicistici del funzionamento di tali farmaci ed a valutare eventuali sinergie con gli agenti di prima linea attualmente in uso nella terapia delle specifiche forme di cancro studiate. applicare la tecnologia di Next Generation Sequencing per integrare i dati predittivi di tipo genetico con le evidenze sperimentali ottenute.

Obiettivi: portare avanti progetti e studi a) Gli approcci di modulazione del microambiente (leucociti, linfociti, cellule endoteliali, fibroblasti dello stroma, proteine ed enzimi della matrice) e le molecole risultate più interessanti dopo una prima serie di studi, verranno promossi in termini di studi clinici. b) i marcatori derivati dal microambiente verranno indagati in specifiche coorti di pazienti mediante studi anche retrospettivi; c) verranno indagati il controllo di infiammazione e angiogenesi, stimolazione del sistema immunitario, permeabilizzazione dello stroma alla terapia da parte di nuovi farmaci e tecnologie al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici. Si includono in questo programma gli studi clinici su nuovi marcatori e nuovi farmaci in fase I/II e II. Si prevedono brevetti sia di tipo diagnostico che terapeutico.

ricadute sul miglioramento dei trattamenti terapeutici, aumento della progettualità su nuovi markers, medicina personalizzata e controllo dell'overtreatment, prevenzione e management delle tossicità, nuovi dati su metagenoma immunitario.

IRCCS Fondazione Istituto Auxologico Italiano - MILANO

Area di riconoscimento: **medicina della riabilitazione e sottospecialità:**

- patologie auxo-endocrino-metaboliche
- patologie neurocardiovascolari

Linea N. 1. Medicina riabilitativa cardiovascolare

Descrizione: Le ricerche in quest'area riguardano la medicina cardiovascolare al fine di valutare aspetti per la migliore comprensione dei meccanismi genetici e molecolari, ambientali, fisiopatologici e immunologici ai fini di una efficace attività di riabilitazione. Ottimizzazione delle metodologie e degli obiettivi della riabilitazione cardiovascolare,

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

soprattutto degli esiti di cardiopatia ischemica e dell'insufficienza cardiaca. Le patologie oggetto principale delle nostre ricerche in quest'area sono l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica, le cardiopatie su base genetica, le vasculopatie autoimmuni, come cause principali di insufficienza cardiaca nell'ambito della terapia riabilitativa.

Obiettivi: Identificazione, validazione e attuazione di progressi nella terapia riabilitativa basata su patologie legate a gravi aritmie e della cardiomiopatia dilatativa, e riguardo alle tecniche di telemedicina applicate alla riabilitazione della cardiopatia ischemica e dello scompenso cardiaco.

Linea N. 2 Patologie auxoendocrinometaboliche e riabilitazione metabolica

Descrizione: Le ricerche sui meccanismi endocrinometabolici che portano a gravi disabilità, come l'obesità severa e varie forme di alterazioni del metabolismo osseo, che richiedono la messa a punto e la verifica sperimentale di programmi riabilitativi integrati (neuromotori, endocrini, metabolici, nutrizionali, psicologici e sociali). Gli studi auxologici si concentrano su alcune speciali forme d'obesità su base genetica (per es. sindrome di Prader Willi) e sull'educazione per la prevenzione e cura dell'obesità infantile. Gli studi endocrinologici saranno focalizzati sui meccanismi endocrini (neuroendocrini, surrenali, tiroidei, gonadici) che si accompagnano anche ad alterazioni metaboliche che necessitano di riabilitazione.

Obiettivi: Avvio e svolgimento di uno studio di follow-up dei grandi obesi, e la valutazione di nuove metodiche di follow-up integrate per migliorare gli esiti a lungo termine della riabilitazione della grande obesità. Altri obiettivi riguardano il completamento di studi approfonditi sulle obesità genetiche e sulla riabilitazione dei disturbi del metabolismo osseo dei bambini nefropatici e affetti da distrofia muscolare.

Linea N. 3. Neuroscienze e riabilitazione neuromotoria

Descrizione: Le ricerche in quest'area riguardano lo studio di aspetti riabilitativi in alcune delle principali patologie neurologiche, in cui l'invalidità e la disabilità rappresentano un importante onere personale, familiare e sociale, e che richiedono continui progressi negli interventi neuroriabilitativi, motori e neuropsicologici come la patologia cerebrovascolare e carotidea, le patologie neurodegenerative, soprattutto il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla e la sclerosi laterale amiotrofica. Altre ricerche riguardano la riabilitazione dei disturbi del comportamento alimentare, e la valutazione dell'approccio rivolto alla genetica medica per migliorare l'approccio riabilitativo di malattie rare con manifestazioni neurologiche e di ritardo mentale.

Obiettivi: Avvio e continuazione di un grande trial randomizzato di prevenzione secondaria dell'ictus, che coinvolge 22 paesi europei e la Cina ed è coordinato dall'Istituto progresso delle conoscenze di rilevanza riabilitativa (genetiche fisiopatologia, diagnostico, terapeutico) delle patologie frontotemporali; il completamento di una serie di ricerche di riabilitazione neuromotoria e neuropsicologica nel paziente cerebrovascolare con particolare attenzione alla validazione delle misure.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea N. 4. Medicina dell'invecchiamento e riabilitazione dell'anziano

Descrizione: Studi di patologie cardiovascolari, metaboliche, neurologiche e cognitive, motorie, sensoriali e internistiche che riguardano l'anziano, che necessitano di interventi neuroriabilitativi multipli. Particolare attenzione è data ai problemi cognitivi e motori.

Obiettivi: Nel corso del prossimo triennio si condurrà uno studio integrato di riabilitazione dei pazienti anziani residenti in strutture di assistenza grazie a nuove tecniche di realtà virtuale, e saranno messi a punto e validati protocolli di riabilitazione motoria e sensoriale specifici per l'anziano.

IRCCS FONDAZIONE G.B.BIETTI - ROMA

Area di riconoscimento: oftalmologia

Linea 1: Glaucoma e Segmento Anteriore con Annessi Oculari

Descrizione: Studio degli elementi patogenetici responsabili della malattia glaucomatosa e delle affezioni che interessano il segmento anteriore oculare con studio/validazione dei più innovativi ed efficaci approcci semeiologici e terapeutici.

Obiettivi:

- 1) Ridurre la morbilità e la disabilità visiva legata alla patologia glaucomatosa ed alle affezioni del segmento anteriore.
- 2) Ricerca di nuove strategie e sviluppo di tecnologie innovative a fini diagnostici e terapeutici
- 3) Studio dei meccanismi fisiopatologici del segmento anteriore (congiuntiva, cornea, cristallino) e dei suoi annessi.
- 4) Validazione di nuove tecnologie in grado di migliorare il rapporto costo/efficacia dei programmi di screening con obiettivi di case finding e stime di prevalenza.
- 5) Studio sulla variabilità genetica e proteomica finalizzati all'identificazione di biomarkers (sierici o tissutali) della malattia glaucomatosa.
- 6) Realizzazione di nuove strategie per la caratterizzazione biomolecolare e simulazione in vitro/ex vivo di patologie del segmento anteriore.
- 7) Validazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici e di tecniche chirurgiche legate all'utilizzo delle nuove tecnologie laser per la riduzione della pressione oculare.
- 8) Sviluppare modelli animali, colture cellulari e modelli *ex vivo* per lo studio di meccanismi patogenetici delle patologia glaucomatosa e delle nuove terapie.

Linea 2: Retina Medica e Chirurgica

Descrizione: Studio per la diagnosi precoce delle varie affezioni retiniche e relativi approcci terapeutici di carattere medico o chirurgico.

Obiettivi:

- 1) Ridurre la disabilità visiva legata alle patologie retiniche trattabili con terapia medica o chirurgica.
- 2) Sviluppo e validazione di nuove tecnologie per la diagnosi precoce delle principali patologie retiniche e per il loro monitoraggio.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- 3) Studio della variabilità genetica e dei diversi polimorfismi nella degenerazione maculare legata all'età e influenza sulla risposta alle terapie attualmente in uso.
- 4) Valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci per la degenerazione maculare legata all'età o neovascolare (ranibizumab, aflibercept), per l'edema maculare post occlusivo o diabetico (desametasone a lento rilascio, ranibizumab).
- 5) Studio in vitro ed in vivo su modelli animali di retinopatia diabetica per la valutazione della sicurezza a lungo termine dei farmaci anti-VEGF.
- 6) Studio delle modificazioni morfologiche retiniche e coroideali come condizioni predisponenti per:
 - l'ottimizzazione delle diverse tecniche di chirurgia retinica,
 - le complicanze intra e postoperatorie,
 - il recupero anatomico e funzionale post-operatorio.

Linea 3: Oncologia e Tossicologia Oculare,

Descrizione: Studio dei processi tossici e neoplastici che conducono alla perdita progressiva della funzione visiva.

Obiettivi:

- 1) Ridurre la disabilità visiva legata a patologie tossiche o neoplastiche dell'apparato visivo.
- 2) Sviluppo e validazione di nuove tecnologie non invasive per lo studio degli effetti tossici di farmaci sistemici.
- 3) Identificazione e quantificazione in vivo dei markers di neoplasie oculari a fini prognostici e terapeutici.
- 4) Classificazione citogenetica in-vivo del melanoma uveale e sua valutazione del rischio metastatico.

Linea 4: Neurofisiologia della Visione e Neuroftalmologia,

Descrizione: Studio dei meccanismi fisiopatologici e relative implicazioni terapeutiche delle malattie delle differenti strutture nervose che formano le vie ottiche.

Obiettivi:

- 1) Ridurre la disabilità visiva legata alle patologie delle vie ottiche.
 - 2) Sviluppo di innovative tecniche diagnostiche per lo studio morfo-funzionale del sistema nervoso visivo.
 - 3) Valutazione di innovativi approcci terapeutici atti a prevenire fenomeni di neuro-degenerazione con conseguente irreversibile deficit visivo.
 - 4) Identificazione di markers morfo-funzionali retinici per la diagnosi precoce di patologie neurodegenerative (Sclerosi Multipla, Malattia di Alzheimer o di Parkinson).
-

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS Ospedale infantile Burlo Garofalo - TRIESTE

Area riconoscimento: materno-infantile

LINEA 1 - SALUTE RIPRODUTTIVA, MEDICINA MATERNO FETALE E NEONATOLOGIA

Descrizione: Studio dei meccanismi sottostanti alla riproduzione ed alla gravidanza ai fini della prevenzione e trattamento della sterilità, della poliabortività e del parto pretermine; sulla diagnostica prenatale di anomalie malformative e sulla validazione di marcatori precoci di alterazioni cromosomiche; sullo sviluppo e validazione di marcatori di benessere fetale e sulla gestione della gravidanza e del parto, in particolare ad alto rischio; su aspetti psicosociali della gravidanza e della nascita; ricerca relativa a presidi diagnostici e terapeutici innovativi dell'apparato riproduttivo della donna; ricerca in campo neonatologico.

Obiettivi: perseguire l'innovazione diagnostica e terapeutica al fine di assicurare migliori opportunità di esito riproduttivo anche nelle situazioni di maggior rischio nonché individualizzare e ottimizzare le cure neonatali.

Definizione di nuove procedure e/o protocolli diagnostico-terapeutici introdotti nella pratica clinica (3 o più in tre anni).

LINEA 2 - SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA

Descrizione: Studio di malattie rare e polifattoriali, di patologie infiammatorie e disordini dell'immunità, di malattie metaboliche, delle patologie autoimmuni dell'intestino, di tumori infantili attraverso approcci, tra loro integrati, con studi di genetica di popolazione, studi di meccanismi molecolari, studi di immunogenetica e di farmacogenetica, sviluppo e validazione di test diagnostici, trial terapeutici e studi epidemiologici. Ricerca in ambito chirurgico centrata sullo sviluppo e valutazione di tecniche chirurgiche con applicazioni nei diversi settori disciplinari dell'area di riconoscimento.

Obiettivi: comprendere i meccanismi patogenetici e perseguire l'innovazione diagnostico-terapeutica in patologie croniche e tumorali dell'infanzia nonché sviluppare e valutare nuove tecniche chirurgiche.

Introduzione di protocolli clinico-diagnostici innovativi e nuove tecniche e/o procedure chirurgiche (3 o più in tre anni).

LINEA 3 - INNOVAZIONE E DIAGNOSTICA AVANZATA IN AREA MATERNO INFANTILE

Descrizione: Aspetti di diagnostica avanzata con particolare riguardo alla genetica, alla bioinformatica e alla personalizzazione delle cure; ricerche su tecniche diagnostiche e biomateriali innovativi; sull'innovazione in sistemi informatici e telemedicina; su sviluppo e sperimentazione di modelli innovativi per il trasferimento di conoscenze e per valutazione e miglioramento della qualità dei servizi sanitari nell'ambito della salute della donna e del bambino.

Obiettivi: sviluppare e testare tecniche e prodotti innovativi nell'area della diagnostica avanzata. Introdurre nuove tecniche/prodotti (3 o più in tre anni).

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS Centro di Riferimento Oncologico (CRO) - AVIANO

Area riconoscimento: Oncologia

Linea 1: Genetica e biologia dei tumori

Descrizione: Le ricerche focalizzano sugli eventi genetici, molecolari e cellulari che sono alla base della trasformazione e progressione maligna tumorale con particolare attenzione ai tumori solidi ed ai tumori rari (in particolare, tumori del colon-retto, mammella, ovaio, testa-collo, sarcomi e tumori ereditari).

Le attività nell'ambito della linea 1 si articoleranno in 2 macro-aree:

1) Genetica e genomica funzionale della trasformazione neoplastica, focalizzata sull'identificazione e caratterizzazione funzionale di alterazioni genetiche e genomiche, sia somatiche che ereditarie, coinvolte nelle varie fasi dello sviluppo e progressione dei tumori solidi ed il ruolo di queste anomalie nel conferimento di specifici tratti tumorali (self-renewal, pluripotenza, immortalizzazione, plasticità differenziativa, EMT, resistenza a morte cellulare e senescenza); 2) Microambiente tumorale e meccanismi di invasione e metastasi, focalizzata sull'identificazione delle basi molecolari del processo di recidiva e disseminazione locale e metastatica dei tumori, sia ematica che linfatica, con particolare attenzione al cross-talk tra cellula tumorale e microambiente.

Obiettivi:

- a) Comprensione dei meccanismi biologici e molecolari che sottendono alla trasformazione, progressione e disseminazione tumorale;
- b) traduzione delle nuove conoscenze acquisite attraverso l'introduzione di nuovi strumenti diagnostico-prognostici e terapeutici.
 - o Generazione di nuovi reagenti (costrutti, modelli in vitro ed in vivo)
 - o Mobilità ricercatori (scambio di ricercatori)

Linea 2: Epidemiologia e prevenzione dei tumori

Descrizione: Studio della prevenzione primaria e secondaria delle malattie neoplastiche attraverso la distribuzione dei tumori nella popolazione generale e delle esposizioni a fattori di rischio noti o potenziali e le associazioni con le malattie neoplastiche per identificare procedure di prevenzione sulla base dei risultati ottenuti dai progetti inseriti in questa linea. Le attività di ricerca della linea 2 sono articolate in 3 aree principali:

2.1) Identificazione dei fattori di rischio

Ricerche di tipo caso-controllo sui fattori di rischio per i tumori.

Obiettivi: quantificare il ruolo di stili di vita (tra cui, fumo di sigarette, abitudini dietetiche, attività fisica, esposizioni ad agenti infettivi, occupazionali e ambientali) sul rischio di sviluppare vari tipi di tumori. Si valuterà quantitativamente il ruolo di biomarcatori selezionati sul rischio neoplastico per meglio comprendere le complesse relazioni tra i vari fattori di rischio e la suscettibilità genetica individuale.

2.2) Descrizione della distribuzione dei tumori in Friuli Venezia Giulia:

Il Registro Tumori di popolazione nel Friuli Venezia Giulia, attraverso la raccolta, l'analisi e la presentazione dei dati di incidenza contribuisce a definire l'impatto dei tumori sulla salute pubblica nella regione. Inoltre, attraverso le informazioni raccolte, è in grado di

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

apportare significativi contributi alla ricerca epidemiologica, alla valutazione degli esiti di interventi preventivi e assistenziali e alla politica di programmazione sanitaria.

Obiettivi:

- 1) Aggiornare l'archivio delle nuove incidenze di malattie neoplastiche per il periodo 2008- 2009;
- 2) Iniziare il procedimento di accertamento delle nuove diagnosi per il biennio 2010-2011;
- 3) valutazione in ambito regionale degli esiti degli screening oncologici di popolazione per il carcinoma della cervice, della mammella e del colon-retto.
- 4) Implementare la registrazione su base ospedaliera presso l'IRCCS CRO di Aviano del carcinoma prostatico e valutare l'impatto dello screening volontario sulla sanità pubblica;
- 5) Valutare la prevalenza delle persone viventi dopo diagnosi di tumore in Friuli Venezia Giulia.
 - o Tali obiettivi si possono considerare raggiunti con la copertura di almeno il 90% nella registrazione dei casi di tumore.

2.3) Interventi di prevenzione primaria e secondaria:

Istituzione del counselling genetico per rischio familiarità e uno sportello dedicato ai malati (e ai loro familiari), sia per la definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici personalizzati sui tumori colo-rettali, della mammella e dell'ovaio riconducibili ad un elevato rischio familiare attraverso lo studio dei geni ad alta penetranza e su fattori genetici di suscettibilità più deboli sia per aumentare la consapevolezza rispetto alla prevenzione e alle tematiche cliniche e di ricerca in campo oncologico.

Linea 3: Neoplasie ematologiche , ricerca traslazionale e clinica

Descrizione: Impegno multidisciplinare e interdipartimentale facendo lavorare insieme ricercatori sperimentali e clinici affiliati a diversi dipartimenti e di diversa estrazione specialistica. Le relative azioni saranno strutturate per patologie per favorire un maggiore raccordo tra la ricerca di base e la clinica con l'istituzione di gruppi di lavoro ad hoc per la soluzione di specifici quesiti diagnostico terapeutici e di ricerca.

Obiettivi: Obiettivo rilevante sarà l'incremento delle conoscenze eziopatogenetiche, biologiche e cliniche concernenti le neoplasie emolinfoproliferative con particolare riguardo a:

1. Leucemia linfatica cronica: identificazione di nuovi marcatori prognostici e/o predittivi di risposta clinica, di nuovi target terapeutici da trasferire in ambito clinico. Attivazione di un nuovo ambulatorio dedicato a tale patologia e verranno attivati protocolli clinici ad hoc incluso la sperimentazione di nuovi farmaci biologici.
2. Malattia di Hodgkin: studi di nuove molecole biologiche utilizzate in monoterapia od in combinazione alla chemioterapia standard. anche attraverso lo studio del "targeting" specifico dello stroma e di chemochine derivate dal microambiente correlate alla risposta alla terapia.
3. Autoimmunità e linfomi: identificazione del rischio di sviluppare linfomi a fenotipo T in una popolazione di soggetti affetti da celiachia.
4. Linfomi nel paziente anziano: attivazione di un database che permetterà la raccolta prospettica di tutti i linfomi diffusi a grandi cellule in soggetti anziani .Studio delle mutazioni alleliche specificamente coinvolte nel catabolismo dei chemioterapici e il loro impatto prognostico e proteomica dei marcatori di fragilità da correlare con la tossicità e la risposta al trattamento.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

5. Terapie cellulari: studio sulla produzione dei fattori di crescita intra-piastrinici e alla maturazione megacariocitaria con la produzione di pro-piastrine.
6. Lungosopravvivenza: migliore caratterizzazione dei rapporti ospite/tumore e tale ricaduta sulla possibilità di guarigione dei pazienti.

Linea 4: Tumori solidi : la ricerca traslazionale migliora la diagnosi e la cura

Descrizione: Sviluppo di progetti di ricerca traslazionale e clinica in modo integrato per migliorare conoscenze, approcci diagnostici e terapeutici nei tumori ad alta incidenza e/o per tumori in cui esistono problematiche diagnostiche e terapeutiche rilevanti.. Inoltre la linea contiene progetti di natura più ampia (non tumore-specifici) che rispondono ad esigenze di conoscenza e di approccio trasversale alla malattia oncologica (es trombosi e cancro, psiconcologia, diagnosi patologica e strumentale precoce, farmacogenetica, nanotecnologie e altre tecnologie innovative, ecc). Tutta la progettualità scientifica è ispirata alla medicina personalizzata, alla centralità del paziente oncologico e ad una rilevante componente traslazionale

Obiettivi: In particolare, nel triennio si darà priorità ai disease specific programs che riguardano i tumori della mammella, dell'ovaio e dell'apparato gastroenterico attraverso la definizione di protocolli di prevenzione, in particolare dei soggetti con lesioni precancerose e ad alto rischio (tumori a componente familiare). Creazione di programmi clinici integrati (oncologia medica, chirurgia, radioterapia, psicooncologia, ecc.) in associazione con progetti di ricerca traslazionale specifici per donne giovani e per donne anziane affette da tumore del seno. Per il tumore dell'ovaio integrazione della chirurgia, e il conseguente potenziamento della raccolta di campioni biologici, con trials clinici basati su farmaci innovativi accompagnati da studi di natura biologica.

Potenziamento del numero di trials clinici indipendenti, il cui monitoraggio è attivo in Istituto con un data base centralizzato.

Linea 5: Tumori associati ad agenti infettivi

5.1-STUDIO DEI TUMORI IN SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV

Obiettivi:

- Studio delle modificazioni delle caratteristiche epidemiologiche, patologiche, viro-immunologiche e cliniche nell'era HAART.
- Studio sul ruolo della proteina della matrice di HIV p17 nella patogenesi dei linfomi HIV-correlati, particolarmente le forme associate ad EBV.
- Attivazione di trials clinici che prevedono l'associazione dell'HAART con la terapia antineoplastica e studio delle loro interazioni farmacocinetiche.
- Attivazione di strategie terapeutiche innovative nel Sarcoma di Kaposi, che prevedono l'utilizzo dell'attività antineoplastica dell'HAART, sia come trattamento primario degli stadi iniziali che come terapia di mantenimento dopo un debulky da chemioterapia negli stadi avanzati.

5.2-STUDIO DEI TUMORI IN SOGGETTI CON IMMUNODEPRESSIONE IATROGENA

studio dei tumori insorti nei pazienti con immunodepressione post-trapianto d'organo solido ("Organ Transplant Recipients, OTRs).

Obiettivi:

- Attivazione di un programma di prevenzione e sorveglianza neoplastica intensificato e "risk-adjusted" nei pazienti OTRs come pure negli HIV.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Attivazione di trials clinici che prevedono l'associazione degli inibitori mTOR con la terapia antineoplastica.
- Creazione di una banca biologica centralizzata.

5.3-STUDIO DEI TUMORI ASSOCIATI ALL'INFEZIONE DA VIRUS DI EPSTEIN-BARR
sviluppo di nuove strategie terapeutiche per le neoplasie EBV-correlate.

Obiettivi:

Implementazione di protocolli integrati per l'attivazione e l'espansione GLP/GMP di linee cellulari citotossiche CD8+ e CD4+ specifiche per nuovi antigeni virali e cellulari da utilizzare in studi clinici per la prevenzione e/o trattamento di neoplasie EBV-correlate.

5.4-STUDIO DEI TUMORI DEL DISTRETTO ORL ASSOCIATI ALL'INFEZIONE DA PAPPILLOMAVIRUS
Studio sulle neoplasie dell'orofaringe e del cavo orale, che non beneficiano dei trattamenti standard.

Obiettivi:

- Studio dei meccanismi d'azione dei farmaci di nuova generazione per ottimizzarne l'impiego in associazione alla chemioterapia.
- Identificazione di nuovi marcatori predittivi della risposta clinica e di fattori prognostici che possano essere di supporto allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

5.5-TUMORI ASSOCIATI AD INFEZIONI BATTERICHE

Identificazione di nuovi agenti batterici presumibilmente coinvolti nello sviluppo di neoplasie.

Obiettivi:

- Definizione della prevalenza dell'associazione tra Chlamydomphila psittaci (Cp) e linfomi degli annessi oculari (OAL) e l'identificazione meccanismi della persistenza/re-infezione nei casi di OAL non responsivi alla terapia antibiotica.
- Helicobacter Pylori e cancro gastrico, identificazione di markers biologici, genetici umani e/o batterici, per definire un pattern predisponente lo sviluppo di cancro gastrico e di meglio precisare la caratterizzazione clinico-patologica di tali pazienti.
- Studio sul ruolo dell'infezione da Borrelia nella patogenesi di linfomi a cellule mantellari.

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - MILANO

Area riconoscimento: malattie del sistema nervoso nell'adulto e nel bambino

Linea 1: Neurologia Sperimentale pre-clinica: studio della patogenesi e sviluppo di terapie sperimentali su modelli cell-free, cellulari e animali

Descrizione: Progetti di ricerca preclinica indirizzati all'identificazione dei meccanismi di patogenetici delle malattie neurologiche in modelli sperimentali cellulari, sistemici, *in vivo* ed *in silico*. Studi sulla patogenesi delle epilessie focali sintomatiche e a determinante genetica, delle malattie dello sviluppo del cervello, delle malattie neurodegenerativa del SNC, delle malattie neurologiche ereditarie ed immunomediata, del dolore neuropatico e delle neuropatie periferiche, delle malattie cerebrovascolari, della neuro-oncologia. Studio di terapie sperimentali su modelli animali e cellulari ed allo sviluppo tecnologico di piattaforme sperimentali per lo studio di modelli animali di patologia neurologica

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivo principale: studio della patogenesi delle malattie neurologiche in modelli sperimentali pre-clinici di malattia neurologica.

Obiettivi secondari sono:

- caratterizzazione delle correlazioni genotipo-fenotipo
- caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici di malattia
- identificazione di biomarcatori di progressione di malattia
- sviluppo di terapie sperimentali farmacologiche, chirurgiche e funzionali
- sviluppo di piattaforme tecnologiche per lo studio di modelli animali
- modellizzazione di malattia in silico e bioinformatica

Linea 2: Patogenesi delle Malattie Neurologiche (Neurologia Molecolare, Neurobiologia e Neuropatologia)

Descrizione: Ricerca finalizzata alla caratterizzazione fenotipica e genotipica dei pazienti affetti da malattie del sistema nervoso centrale e periferico e del muscolo attraverso specifici protocolli clinici ed esami strumentali e di laboratorio.

Progetti sulla caratterizzazione e studio della patogenesi delle epilessie, delle malattie dello sviluppo del cervello, delle malattie neurodegenerative, delle malattie immunomediate, delle malattie cerebrovascolari, delle neuropatie periferiche e del dolore neuropatico, della patologia neuromuscolare e neuro-oncologia.

Progetti sulla patogenesi molecolare delle malattie neurologiche ereditarie, e sullo sviluppo e standardizzazione di metodiche di bio-imaging e di nanomedicina.

Obiettivo principale della linea di ricerca è l'identificazione di nuovi geni-malattia e fattori di rischio genetico, e lo sviluppo di biomarcatori ad elevata sensibilità e specificità, utilizzando tecniche avanzate di neuroimaging e neurofisiologia, e metodiche biochimiche, morfologiche e molecolari. Il fine ultimo è la diagnosi precoce e la stratificazione dei pazienti attraverso algoritmi multifattoriali per:

- a. Ottimizzare la gestione clinica delle diverse patologie
- b. Selezionare i casi per i trial farmacologici e non farmacologici
- c. Comprendere la patogenesi delle malattie
- d. Identificare nuovi target terapeutici
- e. Sviluppare innovative strategie di intervento

Obiettivi secondari sono:

- Caratterizzazione delle correlazioni genotipo-fenotipo
- Caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici di malattia
- Identificazione di biomarcatori di progressione di malattia
- Sperimentazione e validazione di terapie farmacologiche, chirurgiche e funzionali innovative.

Linea 3: Sperimentazione Clinica in Neurologia e Neurochirurgia

Descrizione: Le attività di ricerca si basano sul trasferimento delle conoscenze patogenetiche dai modelli pre-clinici e patogenetici al malato neurologico/neurochirurgico; esse comprendono la sperimentazione clinica farmacologica, e di device (dalla fase II alla IV) e studi osservazionali; le attività di ricerca sono orientate alla conduzione di sperimentazioni di tipo preventivo, di screening, di diagnostica, di terapia e sulla qualità della vita. Gli ambiti di ricerca sono i seguenti: epilessia, malattie dello sviluppo del cervello, malattie degenerative del sistema nervosa centrale, disturbi del movimento, malattie neurologiche ereditarie,

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

neuroimmunologia, dolore neurologico e cefalea, malattie cerebro-vascolari, neuro-oncologia, bio-imaging e neurochirurgia.

Obiettivi di questa linea di ricerca sono i seguenti:

- a) Identificazione di nuovi approcci terapeutici (farmacologici, chirurgici, ecc.)
- b) Identificazione di marcatori di malattia utili al monitoraggio clinico e di outcome
- c) Messa a punto di database malattia –specifici
- d) Elaborazione di scale di valutazione clinica e della qualità di vita (QoL)

Linea 4: Neurologia clinica, impatto sul SSN/SSR e implementazione di reti di patologia

Descrizione: Ricerca clinica valutativa (accuratezza dei test diagnostici e rapporto efficacia/sicurezza degli interventi), nella valutazione e costruzione di misure di esito orientate al paziente e nella ricerca metodologica sullo sviluppo di metodi innovativi del disegno sperimentale e dell'analisi. Programmi di ricerca socio-sanitaria per valutare l'impatto dei risultati della ricerca pre-clinica e clinica rispetto alla società in un'ottica biopsicosociale. studi rivolti a misurare i benefici della continuità clinico-assistenziale in termini economici, di salute delle popolazioni e di politica sanitaria.

Obiettivi: assicurare che le decisioni dei medici, dei pazienti e dei decisori politici siano ben informate dalle migliori evidenze disponibili derivate dalla ricerca pre-clinica e clinica. attraverso studi primari e revisioni sistematiche per interventi multiple e network meta-analisi sulla accuratezza dei test diagnostici e sulla efficacia dei trattamenti, Produzione di PDTA in rete ospedale-territorio sulle demenze, malattie neurodegenerative e malattie rare del SN., Definizione e validazione di set di outcome per i trial clinici e identificazione di outcome rilevanti per i pazienti e le famiglie. Validazione di nuovi strumenti di descrizione e classificazione di salute e disabilità. Valutazione dell'impatto della salute delle persone sul livello di benessere delle famiglie e dei caregivers e sul burden per la società in termini economici e di politica sanitaria e sociale. Implementazione dei Registri attivi (tumori, sclerosi multipla, epilessia, miastenia, malattie rare) e biobanche. Valutazione degli indicatori di processo e di esito. Telepatologia oncologica e neuropatologia. Realizzazione di trial clinici per l'efficacia di programmi di riabilitazione fisica e cognitiva con uso di strumenti informatici. Sperimentazione di nuovi modelli e strumenti, anche via web, di comunicazione/educazione ai cittadini.

IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA OSPEDALE GENERALE REGIONALE "CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA" SAN GIOVANNI ROTONDO

Area di riconoscimento: malattie genetiche ed eredo-familiari

LINEA N° 1 Malattie genetiche e malattie rare

Descrizione: Identificazione e classificazione su base clinico-nosologica di malattie rare, definizione delle basi biologiche di tali malattie, compresa la mappatura e il clonaggio di geni-malattia, la delineazione del loro spettro mutazionale, le correlazioni genotipo-fenotipo, ai fini di migliorare le capacità di diagnosi, prevenzione e presa in carico, e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici mirati.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi:

- Sviluppo di tecnologie high-throughput per l'analisi di correlazione genome-wide in malattie genetiche eredo-familiari basate su tecnologie GWAS (Applied Biosystem SOLID, Illumina MySeq); Micro-array (Applied Biosystem LDA, Affymetrix Gene-chip); DHPLC.
- Analisi di tecnologie per la diagnosi precoce prenatale e sviluppo di test diagnostici specifici
- Studio di patologie genetiche eredo-familiari: neurodegenerative, coagulopatie e trombofilie, diabete, ciliopatie con coinvolgimento neurologico, acalasia idiopatica
- Identificazione di approcci terapeutici mirati (medicina personalizzata)
- Partecipazione a network nazionali e internazionali per lo sviluppo di studi diagnostici e/o terapeutici collaborativi

LINEA N° 2 Malattie complesse e Terapie Innovative

Descrizione: Studi sull'individualità genetica, basata sui polimorfismi genici e genomici, in rapporto alle interazioni dell'individuo con l'ambiente e il controllo epigenetico. Meccanismi patogenetici e pathways comuni di controllo e risposta, tra fattori ambientali (alimentazione, agenti infettivi, inquinanti, etc.), organismo ospite e sviluppo di malattie. Studi correlati finalizzati a sperimentare farmaci e terapie innovativi, insieme alle basi biologiche della risposta individuale ai farmaci, in termini di efficacia e reazioni avverse (farmacogenetica e farmacogenomica).

Obiettivi:

- Definizione di meccanismi patogenetici e pathway di controllo e risposta tra fattori ambientali e caratteristiche dell'organismo ospite nel diabete e sindrome metabolica; malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), funzione neurocognitiva e patologie demenziali dell'anziano.
- Correlazioni tra genotipo di virus epatitici, genotipo dell'ospite e risposta alla terapia in epatopatie acute e croniche
- Implementazione di approcci terapeutici innovativi, basati sulla risposta individuale ai farmaci (farmacogenetica e farmacogenomica)
- Partecipazione a network nazionali e internazionali per lo sviluppo di studi diagnostici e/o terapeutici collaborativi
- Studio e sviluppo di nutraceutici e cibi funzionali per la prevenzione e terapia di patologie eredo-familiari o nelle principali forme dismetaboliche complesse (es. diabete, ipercolesterolemia, celiachia)

LINEA N° 3 Oncologia

Descrizione: Identificazione dei meccanismi genetico-molecolari alla base dei tumori e della loro progressione, con particolare riguardo agli aspetti disfunzionali delle cellule mutate e l'identificazione di marcatori biologici di potenziale impiego nella diagnosi precoce di queste patologie, nella definizione della prognosi e delle risposte alla terapia. Studio della componente staminale dei tumori, in relazione alla organizzazione del tumore, pathways di controllo proliferativo/differenziativo, al rapporto con il microambiente ed alle capacità di progressione tumorale.

Obiettivi:

- Studio del ruolo della componente staminale dei tumori in rapporto alla componente non trasformata

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Sviluppo di marcatori prognostici e predittivi nel carcinoma del colon retto e del pancreas e analisi di biomarcatori farmacogenetici
- Identificazione e sviluppo clinico di biomarcatori epigenetici e genetici, prognostici o predittivi, nel carcinoma della mammella e del polmone
- Correlazione tra marcatori genetici, immunoistochimici e risposta alla terapia
- Partecipazione a network nazionali e internazionali per lo sviluppo di studi diagnostici e/o terapeutici collaborativi

LINEA N°4 - Patofisiologia della rigenerazione tissutale

Descrizione: Studio su base genetica e cellulare dei meccanismi fisiologici di mantenimento dell'integrità dei tessuti e di quelli patogenetici che sottendono all'instaurarsi del danno. Studio del ruolo dei meccanismi fisiologici che si attivano nella riparazione e rigenerazione tissutale e delle possibili terapie rigenerative a base cellulare e genica, nonché farmacologica.

Obiettivi:

- Identificazione, studio preclinico e sviluppo di trial clinici di biomodulatori della stemness in cellule normali e neoplastiche.
 - Produzione di dati sperimentali finalizzati alla richiesta di autorizzazione di trial clinici in ambito di medicina rigenerativa e terapia cellulare
 - Richieste di avvio sperimentazione clinica in malattie a base degenerativa e in ambito di medicina rigenerativa e terapia cellulare
 - Trial sperimentali di fase I e II in ambito di medicina rigenerativa.
 - Partecipazione a network nazionali e internazionali per lo sviluppo di studi diagnostici e/o terapeutici collaborativi
-

IRCCS CROB Centro di riferimento oncologico della Basilicata

RIONERO IN VULTURE

Area di riconoscimento: **oncologia**

Linea 1 – Prospettive terapeutiche e caratterizzazione molecolare dei tumori solidi: nuovi target e biomarcatori per la personalizzazione dei trattamenti medici e chirurgici.

Descrizione: caratterizzazione molecolare e individuazione di meccanismi responsabili della progressione tumorale e del fenotipo neoplastico; riconoscimento e validazione di nuovi biomarcatori prognostici e predittivi di risposta (o di non risposta) ai trattamenti; definizione di possibili bersagli terapeutici alternativi; personalizzazione e razionalizzazione (anche economica) dei trattamenti oncologici medici e chirurgici basati su informazioni molecolari.

Obiettivi

- Identificazione di nuovi meccanismi metabolici, genetici ed epigenetici e analisi del ruolo della staminalità e del differenziamento cellulare nell'induzione della resistenza primaria ed acquisita ai farmaci antitumorali tradizionali e ai farmaci a bersaglio molecolare nel carcinoma del colon-retto, della mammella, della tiroide, del cavo orale, del pancreas, del SNC e nel melanoma

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Identificazione di nuovi fattori prognostici per individuare pazienti a maggior rischio di insuccesso terapeutico e di ridotta sopravvivenza
- Ricerca di nuovi potenziali bersagli terapeutici molecolari per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate innovative
- Identificazione di soggetti a rischio e studio dei meccanismi di progressione neoplastica nella patologia tiroidea non tumorale e nei soggetti con infezione da HPV (neoplasie cervice uterina) o HCV (epatocarcinoma, linfoma)
- valutare schedule terapeutiche innovative e l'efficacia di nuovi farmaci biologici sia in monoterapia che in combinazione tra loro e/o con chemioterapici "convenzionali" e/o trattamenti chirurgici e/o radioterapici innovativi rispetto agli attuali standard terapeutici, con consolidamento del ruolo di "hub" dell'Istituto nell'ambito della Rete Oncologica della Basilicata attraverso il coordinamento di protocolli regionali
- Proposta e validazione di nuove tecniche chirurgiche diagnostico/terapeutiche (neoplasie polmonari) e ricostruttive (neoplasie mammarie e cutanee), potenzialmente più efficaci e meno invasive e loro possibile integrazione con trattamenti "biologici"

Linea 2 - Farmaci innovativi, tecnologie diagnostiche avanzate e nuovi biomarcatori per la definizione di "tailored therapies" nelle emopatie neoplastiche.

Descrizione: realizzazione di un approccio organico, condiviso e sistematico, volto ad applicare in modo integrato alla pratica clinica i risultati recenti della ricerca di tipo traslazionale, le nuove piattaforme tecnologiche ed approcci terapeutici innovativi individualizzati in ambito onco-ematologico. attraverso: a) nuove tecnologie di imaging funzionale, di genomica e di citofluorimetria per l'identificazione di nuovi fattori prognostici e il monitoraggio post-terapia; b) l'approfondimento dei criteri di selezione per trattare con approcci personalizzati su elementi predittivi di prognosi clinico-laboratoristici e di indici funzionali su performance status e comorbidità; c) nuove generazioni e nuove classi di farmaci non citostatici; d) l'evoluzione del ruolo del trapianto autologo di cellule staminali e delle nuove terapie di supporto.

Obiettivi

- Sviluppo di trattamenti "personalizzati", per differenti tipologie di emopatie neoplastiche. Integrazione di parametri di performance e comorbidità ("geriatric assessment"), di score prognostici tradizionali, di indicatori di nuova generazione, di valutazioni della qualità di vita.
- Studi sul ruolo del trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche e definire quello delle terapie di consolidamento e mantenimento nell'era dei nuovi farmaci biologici e dei nuovi anticorpi monoclonali (linfomi, mieloma) con analisi genomica ed epigenomica e studio del metabolismo ossidativo delle cellule staminali emopoietiche
- Valutare il ruolo di nuovi bio-marcatori citometrici ("citometria per immagini", immunolocalizzazione di markers molecolari, T-regulatory cells), della "genomic signature" (gene profiling, miRNA, stato mutazionale, SNP, metiloma, sequenziamento) e delle moderne tecnologie strumentali (PET-CT e RMN di ultima generazione) per la diagnosi, la stratificazione prognostica e il monitoraggio post-trattamento (valutazione della cosiddetta "malattia minima residua") nelle gammopatie monoclonali, leucemie e nei linfomi, neoplasie mieloproliferative e mielodisplasie
- Identificazione di nuovi potenziali target terapeutici per lo sviluppo di farmaci antineoplastici innovativi (modello attuale: EphA3 ed angiogenesi del

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

microambiente nel mieloma multiplo; inibitori della proteina 14-3-3 nella leucemia mieloide cronica)

Linea 3 - Innovazione nelle alte tecnologie in Oncologia: applicazione e integrazione di nuove strategie diagnostico/terapeutiche in Radiologia, Medicina Nucleare e Radioterapia.

Descrizione: validare in campo oncologico l'utilizzo in vivo in risonanza di scanner ad elevato campo magnetico (3T) con studi funzionali di diffusion-weighted imaging (DWI) e di perfusione; b) l'utilizzo di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU) per l'ablazione di neoplasie focalizzate; c) valutazione, in medicina nucleare, di approcci integrati morfo-funzionali, per una più accurata definizione della risposta al trattamento nei tumori solidi e nelle emolinfopatie; d) studio della relazione tra espressione di markers molecolari e nuovi traccianti metabolici, per rilevare associazioni critiche per l'outcome clinico; e) approfondire gli aspetti della radioterapia stereotassica; f) integrazione di terapie molecolari mirate, alterazioni genomiche e imaging morfologico, metabolico e funzionale, per prevedere la risposta alla radioterapia e modulare, la dose di radiazione da erogare durante il ciclo di trattamento ("adaptive radiotherapy").

Obiettivi :

- Ampliare e validare l'utilizzo delle nuove tecniche di DWI e MRS
- Estensione e validazione dell'utilizzo dell' HIFU per il trattamento, di: a) fibromi uterini; b) iperplasia prostatica; c) lesioni ossee primitive o metastatiche; d) tumore della mammella; e) sarcomi
- Valutazione e validazione di nuove applicazioni della PET: a) nello staging, nei tumori del colon; b) ruolo del summed MTV vs SUV max nella stratificazione del rischio prognostico nei linfomi e nelle neoplasie della sfera genitale femminile; c) implementazione di SPECT/CT e PET/RM nello staging e nel management di pazienti con microcarcinoma tiroideo; d) ruolo nei pazienti con sindrome dolorosa da interessamento osseo; e) valutazione dell'avidità del tessuto neoplastico verso traccianti come FluoroMiso e Fluorotimidina, ("metabolic tumor volume" e "tumor lesion glycolysis"); f) sviluppo di criteri di valutazione della PET/TC standardizzati
- Ottimizzazione del target e definizione dinamica delle dosi durante i trattamenti radioterapici, anche combinati con valutazione dell'appropriatezza/efficacia e la ricerca di possibili relazioni causali tra fattori molecolari, imaging multimodale ed effetto del trattamento radiante.
- Elaborazione di PDTA condivisi, con ricaduta informativa sugli output agli end-users (referto congiunto, definizione di nuovi parametri morfo-funzionali).
- brevetti registrati

Linea 4 - Epidemiologia dei tumori: dalla Medicina Preventiva e Predittiva alla Qualità di Vita e delle Cure.

Descrizione: Ricerca epidemiologica, sanitaria e sociale in ambito oncologico: a) Ambiente esterno, nutrizione, peso e altri parametri antropometrici, esercizio fisico, bilancio energetico globale e abitudini di vita; b) La valutazione, il controllo e il monitoraggio delle strutture sanitarie, in relazione agli esiti ed alla qualità delle prestazioni erogate, per l'integrazione verticale fra ospedale e territorio.;

Obiettivi :

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- sviluppo e utilizzo di strumenti e metodi per la valutazione dello stato di salute e dei relativi determinanti, delle prestazioni e dei servizi, per orientare le strategie di intervento e valutarne e monitorarne la relativa efficacia, per la redazione di proposte di programmi innovativi nell'ambito della prevenzione oncologica primaria e secondaria.
- Costante aggiornamento dei dati del Registro Tumori regionale e valutazione della evoluzione temporale e spaziale della malattia tumorale in Basilicata, nonché dello stadio alla diagnosi e della sopravvivenza in relazione alle attività di prevenzione secondaria attivate; georeferenziazione dei casi.
- Identificazione di nuovi fattori di rischio legati all'alimentazione, studio dei meccanismi di azione ed utilizzo di alimentazione e attività fisica nella prevenzione primaria del cancro e delle sue recidive, con produzione di raccomandazioni finalizzate alla riduzione del rischio oncologico individuale.
- Valutazione di efficacia dei programmi di screening oncologici regionali e degli interventi di prevenzione primaria, con diffusione dei risultati.
- definire un profilo di rischio e di risposta individuale per la prevenzione (collaborazione con i Laboratori di Ricerca pre-clinica e traslazionale dell'Istituto) con studi dell'interazione di fattori esogeni legati all'ambiente ed alle abitudini di vita con fattori di controllo e regolazione dell'espressione genica .
- Promozione della qualità nell'assistenza e sviluppo di modelli per la gestione della cronicità di pazienti oncologici lungo sopravvissuti, con nuove terapie di supporto (in particolare contro il dolore neoplastico o come la psico-oncologia) e degli effetti a lungo termine dei trattamenti, in particolare tossicità su organi e apparati (cardio-oncologia), chirurgia ricostruttiva e insorgenza di seconde neoplasie.

IRCCS DE BELLIS Ente Ospedaliero Specializzato in Gastroenterologia CASTELLANA GROTTA (BA)

Area di riconoscimento: gastroenterologia

Linea 1 – Malattie neoplastiche del fegato e del tubo digerente: Modelli sperimentali in ambito gastroenterologico

Descrizione: 1) epidemiologia dei fattori di rischio neoplastico in pazienti con malattie croniche del colon (colite ulcerosa e morbo di Chron) e nei pazienti con gastrite atrofica; 2) rapporto tra dieta e neoplasie; 3) effetto della dieta mediterranea sulla poliposi nel modello sperimentale APC+/-; 4) studio degli effetti del curcumin sull'evoluzione dell'epatite cronica ed epatocarcinoma nel modello chisari, utilizzando un micro carrier in grado di far penetrare il curcumin (insolubile) nelle cellule epatiche; 5) studi in vitro su cellule isolate da epatoma sull'effetto del sorafenib e suoi derivati in presenza ed in assenza di vitamina K (apoptosi, autofagia, anoikis); 6) studio traslazionale di fase 2 nell'uomo sull'effetto adiuvante della vitamina K in pazienti con epatocarcinoma trattati con sorafenib; 7) trial clinico internazionale randomizzato, doppio cieco di fase 3 (Bayer Covance International. De Bellis PI prof. Brian Carr, randomized, double blind, multicenter phase 3 study of Regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after progression on sorafenib.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Validazione di nuovi markers e fattori utili alla corretta gestione dei malati con patologia gastroenterologica

Linea 2 – Malattie epatiche, delle vie biliari e pancreatiche non neoplastiche

Descrizione: 1) confronto tra terapia tradizionale con interferone e ribavirina e nuove terapie con l'aggiunta di inibitori della proteasi per l'epatite C; 2) valutazione della risposta terapeutica in rapporto ai polimorfismi IL28B e IP-10; 3) studio dei predittori genetici della depressione indotta dalla terapia interferonica nei pazienti affetti da epatite C; 4) rapporto tra microbiota intestinale, encefalopatia e steatoepatite; 5) punto di riferimento delle malattie rare del tubo digerente: poliposi familiare, morbo di Wilson, deficit di alfa-1 antitripsina; 6) trials clinici nazionali.

Obiettivi: Validazione di nuovi markers e fattori utili alla corretta gestione dei malati con patologia gastroenterologica
Definizione di Modelli Sperimentali: Epatiti virali, Patologie non virali, Malattie rare in ambito gastroenterologico

Linea 3 – Malattie non neoplastiche dell'apparato digerente

Descrizione:

Funzionali – 1) studio della dispepsia; 2) alterazioni della motilità intestinale; 3) rapporto tra ormoni gastrointestinali, dispepsia e motilità gastrointestinale; 4) fattori psicosociali.

Non funzionali - 1) trials clinici sul Morbo di Chron trattato con farmaci tradizionali e farmaci biologici; 2) criteri predittivi per la sospensione della terapia con biologici; 3) celiachia e gluten sensitivity, valutazione clinica, istologica, lipidomica e metabolomica; 4) studio della permeabilità intestinale (assetto immunitario e principali peptidi gastrointestinali) confronto tra pazienti affetti da IBS, GS o MICI.

Sperimentali – 1) studi sui complessi meccanismi che regolano in maniera dinamica il bilanciamento tra infiammazione e tolleranza per definire strategie atte a bilanciare la risposta immunitaria intestinale in pazienti affetti da IBD mediante l'utilizzo di nanocapsule contenenti composti immuno-modulanti naturali di origine vegetale. 2) Studio del ruolo del TNF-alfa in modelli murini di colite ulcerosa causata dalla mutazione del gene Muc2.

Obiettivi: Validazione di nuovi markers e fattori utili alla corretta gestione dei malati con patologia gastroenterologica
Definizione di Modelli: Funzionali. Non funzionali. Sperimentali nelle malattie non neoplastiche dell'apparato

Linea 4 – Nutrizione

Descrizione: 1) cibi funzionali (alimenti arricchiti con componenti che dimostrano un beneficio per la salute dell'uomo che va oltre le caratteristiche nutrizionali di base degli alimenti esempio cibi naturali come pomodori arricchiti con licopene oppure pasta arricchita con inulina); 2) obesità, steatosi epatica e rischio di diabete; 3) studio sull'indice glicemico e steatosi epatica; 4) effetto di una dieta a basso contenuto di advanced glycation and products sugli AGE in circolo e tissutali; 5) obesità e rischio di western diseases uno studio prospettico in un'area dove è predominante la dieta mediterranea; 6) effetti biologici dell'indice glicemico e della flora batterica sul sistema digestivo a breve e lungo termine di integrale ricostituito e non ricostituito; 7) effetti di una dieta a basso indice glicemico vs dieta prudente su variabili ematiche del metabolismo glucidico e lipidico in soggetti con diversa attività dell'enzima deglicante

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

fruttosamina-3 chinasi; 8) studio delle variazioni lipidiche delle membrane eritrocitarie in pazienti con sindrome metabolica; 9) validazione degli strumenti per la valutazione del dispendio energetico mediante confronto tra l'utilizzo di holter metabolico e questionari che misurano l'attività fisica; 10) Studio della dieta mediterranea a basso indice glicemico o bassa quantità di carboidrati nella prevenzione di adenomi e neoplasie gastrointestinali. Studio associato all'analisi del microbiota intestinale; 11) Caratterizzazione del microbiota intestinale e dei suoi derivati alimentari nella sua relazione con patologia digestiva ed extradiigestiva; 12) ricerca scientifica nel settore delle fermentazioni per creare nuovi prodotti nutraceutici.

Obiettivi: Validazione di nuovi markers e fattori utili alla corretta gestione dei malati con patologia su base nutrizionale

IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - MILANO

Area di riconoscimento: medicina della riabilitazione

LINEA N.1 – TECNOLOGIE PER LA RIBILITAZIONE E L'INTEGRAZIONE SOCIALE DEL SOGGETTO IN RIABILITAZIONE

Descrizione: Validare sul piano clinico metodi, strumenti innovativi, modelli matematici, algoritmi e software in ambito bioingegneristico e biofisico. La linea si suddivide in 5 settori.

- Bioingegneria del Sistema Cardiorespiratorio, Sistemi Indossabili e Telemedicina: sviluppo di dispositivi indossabili, modelli matematici e procedure software per la rilevazione e analisi dei segnali cardiovascolari, e progettazione di sistemi di telemedicina.
- Bioingegneria Applicata al Sistema Nervoso e Muscolo-Scheletrico: analisi strumentale del movimento, tecnologie innovative per la riabilitazione neuromotoria e metodi per la valutazione e riabilitazione dei disturbi cognitivi.
- Tecniche Avanzate per l'Analisi e il Trattamento di Biosegnali: sviluppo, messa a punto e interpretazione clinica di algoritmi e metodi innovativi per l'analisi di segnali biologici.
- Nanomedicina e Biofotonica Clinica: applicazione delle nanotecnologie e delle spettroscopie molecolari avanzate per applicazioni diagnostiche e terapeutiche.
- Tecnologie Assistive, Domotica e Ambient Assisted Living: metodologie per la sostenibilità assistenziale e l'autonomia delle persone con disabilità nel proprio ambiente di vita e per la loro integrazione nella scuola, nel lavoro e nella società.

Obiettivi:

1. Ideare e validare nuovi metodi per monitorare lo stato di salute del paziente e l'efficacia di trattamenti riabilitativi in ambito neuromotorio, cognitivo e cardiorespiratorio.
2. Sviluppare strumenti innovativi per la riabilitazione neuromotoria, cognitiva e cardiorespiratoria.
3. Sviluppare un osservatorio (portale web) delle tecnologie assistive presenti sul mercato, con strumenti per la valutazione della loro efficacia e appropriatezza.
4. Migliorare la capacità diagnostica in termini di sensibilità e specificità rispetto a tecniche tradizionali.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

5. Costruzione di un sistema di valutazione degli esiti della riabilitazione attraverso i dati dell'attività ospedaliera e di quella ambulatoriale

LINEA N.2 - MEDICINA MOLECOLARE E IMAGING IN RIABILITAZIONE

Descrizione: Studio delle patologie neurologiche, a rilevanza riabilitativa, di eziologia infiammatoria o neurodegenerativa dell'età evolutiva ed adulta per:

- La messa a punto di metodologie biotecnologiche e di neuroimaging avanzate prerequisito necessario allo studio di tali patologie;
- L'applicazione in campo clinico diagnostico e riabilitativo di queste metodologie per l'identificazione di biomarcatori prognostici coinvolti nell'eziologia e nel determinismo del decorso clinico di tali patologie;
- L'integrazione multidisciplinare delle conoscenze per un innovativo monitoraggio clinico-terapeutico (farmacologico e non).

Obiettivi:

1. Relazione tra meccanismi biomolecolari e genetici e processi neuro infiammatori e neurodegenerativi;
2. Relazione tra meccanismi biomolecolari e genetici nell'ambito dei processi neurologici in età evolutiva (p.es. autistic spectrum disorders);
3. Identificazione di fattori predisponenti di malattia e di risposta terapeutica;
4. Identificazione e caratterizzazione di biomarcatori prognostici nell'ambito della disabilità neuromotoria e cognitiva;
5. Valutazione di *markers* surrogate utili al monitoraggio della risposta terapeutica e dell'efficacia riabilitativa.

LINEA N.3 - RIABILITAZIONE DELLA DISABILITÀ DI ORIGINE NEUROLOGICA

Descrizione: Ricerca traslazionale relativamente ai principali disturbi neurologici, neuroevolutivi a rilevanza riabilitativa, con particolare riferimento alle disfunzioni motorie e cognitive dell'età evolutiva e dell'adulto attraverso:

- Studio di marcatori di disabilità e prognosi riabilitativa attraverso l'utilizzo di metodiche di laboratorio, neurofisiologiche e di neuroimaging strutturale e funzionale.
- Valutazione, tramite tecniche di Risonanza Magnetica, dell'efficacia di protocolli convenzionali e innovativi per la riabilitazione neuromotoria e cognitiva.
- Valutazione dell'impatto di terapie farmacologiche sulla disabilità, sia motoria che cognitiva, secondaria a Sclerosi Multipla.
- Valutazione di efficacia, in età evolutiva, della riabilitazione mediante realtà virtuale rispetto a quella tradizionale.

Obiettivi:

1. Identificare e definire marcatori paraclinici di disabilità e prognosi riabilitativa.
2. Definizione e verifica di efficacia di protocolli riabilitativi specifici per differenti patologie.
3. Messa a punto di un sistema di valutazione dei costi/benefici delle attività terapeutiche in termini di giornate di degenza, risorse impiegate, tempi, autonomia del paziente.
4. Identificare terapie farmacologiche con particolare impatto sulla disabilità secondaria alla Sclerosi Multipla.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA N.4 - RIABILITAZIONE DELLA DISABILITÀ DI ORIGINE MUSCOLOSCELETRICA

Descrizione: Riabilitazione delle principali malattie muscolari (genetiche, infiammatorie, metaboliche) in termini di prestazioni motorie correlate agli aspetti neurofisiologici e biomolecolari e studio corredato di misure di qualità della vita è finalizzato a definire più specifici programmi. Valutazione e trattamento del dolore postchirurgico e cronico in riabilitazione in un setting di degenza ordinaria. Informatizzazione delle attività cliniche centrate sulle necessità della Medicina Fisica e Riabilitativa così da meglio ottimizzare le scale di valutazione funzionale.

Sviluppo di protocolli terapeutici innovativi, nazionali ed internazionali, con particolare attenzione alle nuove tecnologie.

Obiettivi:

1. Descrivere, misurare e monitorare il dolore nei pazienti degenti, valutazione in termini di modello organizzativo - gestionale e dell'impatto sulla qualità di vita e sugli *outcome* riabilitativi;
2. Valutare la performance motoria mediante studio dell'equilibrio, della marcia (gait analysis) e del movimento volontario dell'arto superiore (analisi del movimento) nelle principali malattie muscolari (genetiche, infiammatorie, metaboliche) anche utilizzando nuovi ausili (robotici – protocolli);
3. Definire nuove prassi terapeutiche e consolidare quelle esistenti
4. Costruire un sistema di valutazione dei costi/benefici delle attività terapeutiche in termini di giornate di degenza, risorse impiegate, tempi, autonomia del paziente
5. Costruire un sistema di valutazione degli esiti della riabilitazione attraverso i dati dell'attività ospedaliera ed ambulatoriale.

LINEA N. 5 - RIABILITAZIONE DELLE DISABILITÀ DI ORIGINE CARDIO-RESPIRATORIA

Descrizione: Studio di pazienti con disabilità transitorie o permanenti di origine cardio-respiratoria e interventi finalizzati ad ottimizzarne lo stato fisico, psicologico e sociale, a stabilizzare o rallentare l'evoluzione della malattia di base e a ridurre la frequenza delle riacutizzazioni delle patologie croniche.

Obiettivi:

1. Identificare nuove strategie da implementare sul territorio per ridurre la prevalenza della disabilità da causa cardio-respiratoria e non, nei soggetti anziani;
 2. Formulare percorsi nutrizionali per il controllo dei fattori di rischio cardio-respiratorio;
 3. Introdurre tecniche innovative di trattamento riabilitativo attraverso le quali sia possibile ottenere un miglior recupero funzionale, documentabile sulla base di scale validate, e con la messa a punto di un sistema di valutazione dei costi benefici delle attività terapeutiche in termini di giornate di degenza, tempi di trattamento, risorse impiegate, tempi, frequenza delle riacutizzazioni delle patologie croniche.
-

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO GALEAZZI - MILANO

Area di riconoscimento: malattie dell'apparato locomotore

LINEA 1 - INGEGNERIA DEI TESSUTI E TERAPIA CELLULARE AVANZATA PER L'APPARATO LOCOMOTORE

Descrizione: L'ingegneria dei tessuti e la terapia cellulare fanno parte della medicina rigenerativa, la cui finalità è la promozione della rigenerazione di tessuti e di organi danneggiati dell'apparato locomotore in seguito a malattie o traumi, anche valutando soluzioni innovative per fornire ricadute su interventi chirurgici, invasività delle procedure diagnostiche e terapeutiche, tempi di degenza e di riabilitazione, incrementando l'efficacia e l'economicità dei prodotti.

Obiettivi:

- Applicazione di terapie avanzate ai comparti della cartilagine, del menisco, dell'osso e del tendine, in particolare attraverso lo studio e la valutazione dei sostituti biologici generati in laboratorio e la risposta cellulare a stimolazione con energie fisiche.
- Sviluppo e valutazione di protocolli sperimentali nel campo della sicurezza, compatibilità e efficacia dei biomateriali e dei prodotti biologici e biotecnologici (applicate ai comparti della cartilagine, del menisco, dell'osso e del tendine).
- Valutazione e validazione delle tecniche di ingegneria tissutale negli esiti di chirurgia ortopedica al fine di ottenere riduzione della morbidità, dei tempi di degenza, dei tempi di riabilitazione, dell'invasività dell'intervento.
- Valutazione dell'economicità e dell'efficacia dei prodotti per terapie avanzate.

LINEA 2 - FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA, FARMACOLOGIA E TECNOLOGIA NELLE MALATTIE DEL SISTEMA OSTEMUSCOLOTENDINEO

Descrizione: Studiare e innovare le tecniche chirurgiche e dei materiali, mediante la progettazione di dispositivi biomedicali e di biotecnologie, con un approccio multidisciplinare alla patologia muscolo-scheletrica e neuromuscolare.

Obiettivi:

- Trasferimento nella pratica clinica dei risultati ottenuti dalla valutazione preclinica di tecniche chirurgiche, biomateriali e dispositivi, innovativi e sperimentali.
- Sperimentazione e validazione di metodiche e tecnologie, quali l'utilizzo combinato di biomateriali e di cellule mesenchimali per il trattamento di difetti cartilaginei e/o ossei e l'utilizzo di fattori di crescita autologhi per indurre o accelerare i processi di guarigione tissutale.
- Miglioramento delle tecniche artroscopiche, sia per il trattamento delle componenti legamentoso-tendinee che cartilaginee, sperimentando nuove metodiche e testando dispositivi innovativi.
- Stesura di linee guida e documenti di indirizzo nell'Health Technology Assessment e registri di outcome.

LINEA 3 - STUDIO DEL MOVIMENTO: ANALISI, BIOMETRIA, RIEDUCAZIONE FUNZIONALE

Descrizione: Studio e innovazione delle tecniche e metodiche della riabilitazione motoria per individuare quale approccio garantisca un migliore recupero della funzionalità del/dei segmento/i articolare/i interessato/i e ottimizzi i tempi e la qualità del recupero postoperatorio, anche attraverso l'utilizzo di tecniche di analisi e quantificazione del

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

movimento. Sperimentazione e validazione di tecniche per la quantificazione del movimento sia total body sia per diversi livelli corporei e di metodiche per la risposta del sistema cardiovascolare alla riabilitazione.

Obiettivi:

- Identificazione di metodi di bioingegneria in grado di valutare l'effetto della tecnica chirurgica e della riabilitazione.
- Misura dell'esito di tecniche chirurgiche e di riabilitazione, mediante analisi del movimento, simulazione computerizzata, teleriabilitazione.
- Misura dei parametri cardiovascolari in risposta alla riabilitazione di pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.
- Stesura di linee guida e documenti di indirizzo delle politiche sanitarie (Health Technology Assessment).
- Sviluppo di algoritmi per la correlazione di molteplici indici fisiologici per la valutazione del percorso riabilitativo e teleriabilitativo.

LINEA 4 - MALATTIE DELL'APPARATO LOCOMOTORE – BIOCHIMICA, MICROBIOLOGIA, GENETICA, FISIOLOGIA E PATOLOGIE SISTEMICHE CORRELATE

Descrizione: Studio dei fattori eziologici e patogenetici delle malattie dell'apparato locomotore e di tutte le modificazioni locali e sistemiche che la patologia (e/o la relativa terapia) comporta nell'organismo. Studio dei fattori (biochimici, genetici, fisiologici) correlati all'insorgenza delle malattie dell'apparato locomotore. Studio integrato multidisciplinare per la presa in carico globale del paziente ortopedico.

Obiettivi:

- Identificazione di parametri biochimici e di fattori di rischio, sensibili e specifici, correlati alle patologie osteoarticolari.
- Definizione di marcatori prognostici e predittivi che consentano di stratificare i pazienti in specifiche coorti, con al finalizzazione in studi clinici di fase I e fase II.
- Identificazione delle tecniche microbiologiche, farmacologiche e chirurgiche correlate alle infezioni dell'apparato osteoarticolare, con particolare riferimento alla lotta al biofilm batterico.
- Identificazione di diagnostiche neurologiche specifiche per i disordini del movimento tramite gait analysis, sensori e telemedicina.
- Produzione di metanalisi per la valutazione dei marcatori utilizzati nella pratica, definizione dei valori di riferimento, della variabilità analitica e preanalitica dei marcatori biochimici e genetici.

IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS – ROZZANO (MI)

Area di riconoscimento: malattie immuno-degenerative

Linea 1: Malattie degenerative su base immunomediate e infiammatorie

Descrizione: Studio dei circuiti di regolazione negativa dell'immunità innata e infiammazione. Analisi di struttura funzione di molecole codificate da geni identificati dai proponenti. Valutazione della potenzialità diagnostica e terapeutica di nuove molecole dell'immunità innata e infiammazione in relazione ad aspetti correlati a patologie immuno-degenerative. Meccanismi di fagocitosi e di polarizzazione delle

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

risposte macrofagiche in relazione ad aspetti correlati a patologie immuno-degenerative. Difetti congeniti del sistema immunitario in relazione ad aspetti correlati a patologie immuno-degenerative. Ingegnerizzazione di linfociti e recettori per chemochine in relazione ad aspetti correlati a patologie immuno-degenerative. Sviluppo di terapie innovative in relazione ad aspetti correlati a patologie immuno-degenerative

Obiettivi:

Costruzione di una piattaforma per lo sviluppo di ante-antibodies custom made o custom designed;

Nuovi marcatori diagnostici, inclusi nuovi autoanticorpi per la valutazione delle patologie immuno-degenerative

Definizione delle MSC come regolatore nel processo infiammatorio

Sperimentazioni cliniche per l'applicazione di nuove terapie farmacologiche e nuovi approcci chirurgici nelle patologie immuno-degenerative.

Linea 2: Neuropatologie degenerative su base immunoinfiammatoria

Ruolo di cellule e molecole dell'immunità e dell'infiammazione nelle patologie neurodegenerative. Studio di metodologie innovative per la valutazione delle funzioni cognitive e comportamentali nelle patologie immuno-degenerative. Applicazioni radiologiche, RM e RT avanzate per la diagnosi e cura delle neuropatologie immuno-degenerative. Sviluppo terapie innovative di patologie neurologiche su base immuno-degenerativa

Obiettivi:

Definizione del valore predittivo degli anticorpi nella diagnosi delle diverse neuropatie su base immuno-degenerative

Studio di linee guida diagnostiche e terapeutiche nelle patologie immuno-degenerative

Sperimentazioni cliniche per l'applicazione di nuove terapie farmacologiche e nuovi approcci chirurgici nelle patologie immuno-degenerative.

Costituzione di una biobanca

Linea 3: Aspetti immuno-degenerative delle Malattie Oncologiche

Comprensione delle basi geniche relative alla risposta immunitaria nelle malattie oncologiche. Studio dei meccanismi di promozione di cellule e mediatori dell'immunità e dell'infiammazione nell'ambiente tumorale. Analisi del ruolo dei macrofagi associati a tumore nella progressione neoplastica. Fattori genetici e epigenetici e ruolo di cancer stem cells e della loro interazione con i componenti del microambiente tumorale. Ricerca di fattori prognostici e predittivi di risposta immunologica a terapie antitumorali. Studio e valutazione di nuovi farmaci o nuove combinazioni di farmaci ad azione immunologica in campo oncologico. Analisi dell'attività clinica e tollerabilità di terapie immunologiche mirate in oncologia e onco-ematologia. Applicazioni RT avanzate per la cura delle malattie oncologiche in associazione a marcatori di immunità e infiammazione.

Obiettivi:

Identificazione di nuovi marcatori predittivi di risposta immunitaria

Definizione di nuove metodologie per il monitoraggio delle popolazioni immunologiche

Sviluppo terapie biomolecolari

Sperimentazioni cliniche per l'applicazione di nuove terapie farmacologiche e nuovi approcci chirurgici.

Partecipazione a reti e registri di malattia

IRCCS Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.) - PADOVA

Area di riconoscimento: Oncologia

Linea 1: Cancerogenesi e modelli pre-clinici

Descrizione: Studio dei fattori causali esogeni ed endogeni dei tumori (con particolare riferimento ai virus oncogeni e alle loro interazioni con i processi cellulari), dei rapporti tumore e microambiente tumorale (neo-angiogenesi tumorale, immunosoppressione), di approcci innovativi di immunoterapia, sia in tumori umani che in modelli pre-clinici di neoplasia, del rischio genetico di tumore.

Obiettivi: fornire dati qualitativi e quantitativi sui meccanismi molecolari alla base della formazione dei tumori e dell'interazione con l'ospite quali:

1. individuazione di nuove mutazioni, delezioni o amplificazioni geniche;
2. identificazione e caratterizzazione fenotipica e funzionale della presenza nell'organismo di popolazioni di cellule mieloidi ad azione soppressoria sulle difese anti-tumorali;
3. identificazione di indici metabolici e/o funzionali delle cellule neoplastiche con caratteristiche di staminalità che possono rappresentare target selettivi di terapia;
4. messa a punto di modelli murini di tumore (trapiantabili e spontanei) per la sperimentazione di terapie innovative.

Linea 2: Medicina oncologica personalizzata e terapie innovative

Descrizione: L'attività di ricerca si concentra su:

1. Diagnostica oncologica di precisione (precision oncology) per caratterizzare la neoplasia ed individuare i fattori biomolecolari del tumore in grado di predire la prognosi e la risposta alle terapie, con l'utilizzo delle più moderne metodiche di diagnostica molecolare
2. Personalizzazione del trattamento oncologico basato sulle caratteristiche di genere, di età, di comorbidità, di farmacogenomica e del profilo psicologico del singolo paziente.
3. Disegno di studi clinici con trattamenti innovativi sulla base di studi condotti su modelli preclinici

Obiettivi:

1. Raccolta dei campioni biologici e "biobanking"
2. Individuazione delle tecniche di diagnostica molecolare applicabili (RT-PCR, FISH, NGS, IHC)
3. Creazione di database di dati biologici e clinici e applicazione di tecniche statistiche
4. Disegno di studi clinici sulla base di caratterizzazione biomolecolare e che includano anche obiettivi di ricerca traslazionale e "Patient Reported Outcomes"

Linea 3: Approccio multidisciplinare al paziente con tumore in fase avanzata/metastatica

Descrizione: Studi rivolti a facilitare il trasferimento nella pratica clinica dei progressi e delle conoscenze in tema di:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

1. Caratterizzazione biologica ed identificazione dei fattori prognostici e predittivi delle neoplasie in fase avanzata/metastatica
2. Integrazione dei trattamenti sia sistemici che loco regionali con l'approccio multimodale in fase metastatica
3. Approcci evidence-based sull'impatto delle cure simultanee (integrazione precoce delle cure palliative concomitanti ai trattamenti antitumorali) nei pazienti con malattia metastatica, nei quali la qualità della vita rimane un obiettivo imprescindibile
4. Strumenti di valutazione multidimensionali (in particolare Valutazione geriatrica multidimensionale) come predittivi di sopravvivenza del paziente anziano e di rischio di tossicità dei trattamenti.

Obiettivi:

1. Biobanking di tessuto metastatico e/o cellule tumorali circolanti con caratterizzazione molecolare degli stessi
2. Disegno di studi clinici prospettici basati sul trattamento multidisciplinare integrato delle malattie oncologiche avanzate, finalizzato al miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita del paziente.
3. Identificazione di percorsi terapeutici e assistenziali ad hoc, e di indicatori per lo screening dei pazienti che necessitano di cure simultanee.
4. Sviluppo di strumenti predittivi di sopravvivenza nei pazienti anziani, al fine di identificare l'impatto delle comorbidità sulla sopravvivenza, e definire una scelta di trattamento antitumorale coerente.

Linea 4: Appropriatezza percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e programmi di rete

Descrizione: coordinamento della Rete oncologica regionale secondo le indicazioni del piano socio-sanitario della Regione Veneto per garantire uniformità di approccio diagnostico-terapeutico, criteri di riferimento ai centri specializzati e valutazione di appropriatezza del percorso del paziente.

Obiettivi:

1. Piattaforma informatica condivisa
2. Creazione di una piattaforma informatica web-based che consenta la gestione di studi clinici della rete oncologica
3. Elaborazione di linee guida regionali e percorsi diagnostico-terapeutici
4. Appropriatezza d'utilizzo di marcatori tumorali, dei farmaci e delle tecnologie diagnostiche ad alto costo attraverso la valutazione dell'aderenza alle linee guida diagnostico-terapeutiche
5. Creazione di una rete di biobanche accreditate
6. Creazione di una rete di laboratori di diagnostica-molecolare accreditati

Creazione di una rete di centri di Radioterapia che condividano protocolli di trattamento e criteri di riferimento per tecniche particolari

IRCCS I.E.O. Istituto Europeo di Oncologia - MILANO

Area di riconoscimento: oncologia

LINEA n. 1 - Oncologia molecolare e traslazionale.

Descrizione: Integrazione di diversi modelli sperimentali, approcci tecnologici e livelli di indagine per analizzare le alterazioni molecolari di forme tumorali paradigmatiche della trasformazione neoplastica e per valutarne il potenziale traslazionale.

Obiettivi Identificazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza e dello sviluppo dei tumori fino all'acquisizione delle loro capacità metastatiche.

LINEA n. 2 - Identificazione e validazione di bersagli molecolari per nuovi farmaci.

Descrizione: Messa a punto ed utilizzo di piattaforme tecnologiche innovative per l'identificazione in "high throughput" di geni coinvolti nel mantenimento della cellula tumorale, con enfasi sulla sottopopolazione - all'interno della massa tumorale - dotata di capacità di automantenimento e ritenuta responsabile della crescita del tumore nel lungo termine (il suo "compartimento staminale"), anche attraverso l'utilizzo di approcci di knock-down sistematico, di screening farmacologico, e di chemo-proteomica.

Identificazione di piccole molecole dirette contro un numero limitato di bersagli molecolari prioritizzati per rilevanza, con l'obiettivo di ottenere "lead" che, per proprietà chimico-fisiche ed attività biologica, abbiano la possibilità di divenire nuovi farmaci.

Obiettivi: Set-up di approcci sperimentali innovativi (screening genetici, farmacologici, chemo-proteomica) per l'identificazione di geni coinvolti nella crescita tumorale. Sviluppo dei bersagli individuati per l'identificazione di nuovi farmaci.

LINEA n. 3 - Studio delle cellule staminali tumorali.

Descrizione: Studio dei meccanismi molecolari alla base dell'omeostasi del compartimento staminale normale che, sovvertiti in corso di tumorigenesi, determinano l'insorgenza di cloni di cellule staminali tumorali (CST) in grado di sostenere la crescita e la progressione tumorale. Identificazione di determinanti molecolari che, essendo alla base del fenotipo delle CST, possano costituire altrettanti possibili bersagli terapeutici per l'eradicazione delle vere responsabili dell'insorgenza, del mantenimento e della recidiva della malattia neoplastica.

Obiettivi: Identificazione dei meccanismi molecolari alla base dell'espansione delle cellule tumorali staminali e del loro ruolo nella tumorigenesi.

LINEA n. 4 - Medicina di precisione: sviluppo clinico di nuovi farmaci, terapie cellulari ed immunologiche in oncologia.

Descrizione: Piattaforme complementari per un approccio sinergico al trattamento personalizzato del paziente con tumore solido e neoplasie ematologiche, e in particolare avvio di un programma di screening molecolare per l'identificazione di

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

"driver pathways" nei diversi tumori solidi ed ematologici, al fine di proporre trattamenti mirati su sottopopolazioni di pazienti che potranno beneficiarne. Sviluppo di nuovi farmaci attraverso studi di fase sia precoce (studi di fase 0, I e II) con forte integrazione traslazionale, che tardiva (studi di fase III) orientati alle singole patologie. Esecuzione di biopsie tumorali sequenziali a progressione, onde identificare potenziali meccanismi di resistenza. Studio del potenziale ruolo della modulazione del sistema immunitario nelle principali neoplasie solide ed ematologiche.

Obiettivi: Sviluppo di nuove modalità terapeutiche e validazione di target terapeutici in studi clinici di fase I, II e III.

LINEA n. 5 - Imaging funzionale applicato.

Descrizione: Integrazione di studi relativi alle applicazioni cliniche dell'imaging funzionale in ambito diagnostico (medicina nucleare, radiodiagnostica) e terapeutico (radioterapia dei tumori della mammella, delle neoplasie del distretto cervico-facciale, dei tumori urologici, ginecologia oncologica, ematologia oncologica, ecc.). Ricerca ad ampio spettro dalla citometria d'immagine (studi in vivo e in vitro) allo studio dell'imaging funzionale dei tumori solidi e dei linfomi dell'adulto. Valutazione prospettica delle correlazioni clinico-molecolari per poter ottimizzare e personalizzare l'iter terapeutico.

Obiettivi: Definizione del ruolo dell'imaging funzionale nella diagnosi, nell'inquadramento terapeutico e nella valutazione della risposta in oncologia.

LINEA n. 6 - Approcci innovativi di terapia chirurgica e radiante.

Descrizione: Valorizzazione dell'integrazione della terapia chirurgica, della medicina personalizzata e della biologia molecolare nel rispetto del concetto di terapia minima efficace. attraverso la ricerca retrospettiva di fattori predittivi sulla responsività alle varie terapie, compresa la chirurgia, la valutazione della efficacia tecnica ed oncologica delle nuove modalità chirurgiche mini-invasive, e la qualità di vita dei pazienti trattati.

Obiettivi: Identificazione di marcatori predittivi e prognostici per una scelta terapeutica maggiormente personalizzata e verifica delle nuove metodiche mini-invasive in relazione ai risultati terapeutici e di miglioramento della qualità della vita.

LINEA n. 7 - Nuove modalità terapeutiche in oncologia medica.

Descrizione: Studi multidisciplinari focalizzati a 1) generare modelli preclinici altamente rappresentativi delle neoplasie umane e potenzialmente utilizzabili come "avatar" della neoplasia di ogni singolo paziente, con particolare attenzione alle patologie difficilmente biopsiabili (carcinomi del polmone, mammella, fegato, etc); 2) identificare il profilo mutazionale e trascrizionale delle neoplasie di ciascun paziente, con focus anche sulla valutazione dei geni e dei trascritti predittivi di risposta a determinati trattamenti farmacologici; 3) validare *liquid biopsies* in grado di fornire informazioni sull'evoluzione dei differenti cloni neoplastici mediante un approccio non-invasivo; 4) programmare studi clinici sartoriali basati sulle informazioni ottenute dai punti 1-3.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Progettazione, realizzazione e valutazione clinica di approcci diagnostici e terapeutici innovativi nell'era dell'oncologia molecolare e dei trattamenti non-invasivi.

IRCCS AOU San Martino-IST- Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, GENOVA

Area di riconoscimento : Oncologia

Linea 1: Ricerca Sanitaria, Preventiva e dei Servizi in Oncologia

Descrizione: Studi relativi a

- a) Stima del rischio neoplastico a livello di popolazione e individuale e valutazione dell'efficacia di strumenti/interventi preventivi
- b) Sperimentazione di tecnologie, modelli assistenziali, e interventi complessi per i pazienti neoplastici in campo diagnostico o terapeutico, sviluppando, ove necessario, modelli innovativi di sperimentazioni cliniche
- c) Valutazioni di efficacia e costo-efficacia su tecnologie vecchie e nuove attraverso revisioni sistematiche e produzione di linee guida
- d) Valutazione dell'appropriatezza clinica e organizzativa nel Servizio Sanitario Nazionale e Regionale

Obiettivi:

- Valutare l'andamento epidemiologico della patologia neoplastica in Liguria in termini di incidenza e mortalità, anche in relazione alla presenza di situazioni di reale/sospetto inquinamento ambientale. Realizzare progetti di ricerca eziologica
- Sviluppare metodologie innovative per la stima del rischio di cancro legato a fattori ambientali o individuali. Promuovere modelli di gestione del rischio individuale, compreso il rischio ereditario
- Realizzare studi di valutazione del profilo di effectiveness di nuove tecnologie sanitarie. Valutare l'efficacia di interventi sanitari "complessi" e di interventi organizzativi (Programmi di screening, Reti Assistenziali, Sistemi di gestione del malato, DMT, etc.). Sviluppare metodologie innovative per le valutazioni di efficacia
- Promuovere studi di appropriatezza clinica e organizzativa nel Sistema Sanitario Regionale e Nazionale. Promuovere la diffusione di una cultura del Health Technology Assessment (HTA). Sviluppare metodologie innovative per la sintesi delle evidenze e per la elaborazione di linee guida nell'ambito dell'Evidence Based Medicine
- Collaborare alla costruzione, all'interno della Rete Oncologica Ligure, di un "sistema della ricerca" che promuova progetti collaborativi di ricerca epidemiologica, preventiva, clinica e sanitaria mettendo a disposizione di tutta la ROL competenze, risorse e tecnologie

Linea 2: Interazioni Tumore-Ospite

Descrizione: Studi relativi a

- a) Ruolo del microambiente, del metabolismo tumorale e dell'infiammazione cronica nella progressione neoplastica e nell'immuno-evasione tumorale

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

b) Risposta immunitaria antitumorale: interazioni cellulari, fattori solubili e recettori coinvolti

c) Sviluppo di test diagnostici e terapie biologiche, immunologiche o "targeted therapies" antitumorali

d) Immunoterapia dei tumori, nuovi approcci di trapianto di midollo e di prevenzione e controllo della GVHD

Obiettivi:

- Approfondire l'analisi dei rapporti che si stabiliscono tra il tumore e l'ospite con particolare attenzione al ruolo svolto dall'infiammazione, dal metabolismo tumorale e dal microambiente. Valutare i meccanismi che permettono la sopravvivenza e la resistenza alla terapia delle cellule neoplastiche e la progressione tumorale

- Analizzare sia i meccanismi immunologici che permettono all'ospite di contrastare lo sviluppo del tumore, con particolare attenzione alla risposta immunitaria antitumorale innata e specifica, sia i meccanismi d'immuno-evasione messi in atto dal tumore

- Sviluppare nuovi approcci diagnostici o terapie biologiche o farmacologiche mirate al potenziamento della risposta immunitaria o a specifici target molecolari del tumore, basate sulla conoscenza della biologia del tumore e dei rapporti ospite-tumore

- Studiare nuove strategie di trapianto di midollo in corso di neoplasie ematologiche, la ricostituzione del sistema immunitario ed il suo ruolo nel controllo delle cellule leucemiche e nella graft versus host disease (GVHD)

Linea 3: Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche oncologiche

Descrizione: integrazione di Gruppi di Ricerca Traslationale e Ricerca Clinica per:

a) Definizione del profilo di rischio individuale in soggetti a rischio ed in pazienti con neoplasia in fase iniziale o avanzata

b) Predizione e monitoraggio della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

c) Sviluppo di nuovi farmaci dalle fasi precoci (incluse le correlazioni biologiche) agli studi di efficacia (inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica); sviluppo di metodologie innovative in chirurgia e radioterapia

Obiettivi:

- Studiare i processi di trasformazione nel contesto delle nuove conoscenze su condizioni di rischio e lesioni preneoplastiche

- Valutare il profilo di rischio individuale del paziente in relazione alla estensione della neoplasia e alla sua caratterizzazione bio-molecolare (prognosi)

- Individuare - con nuove tecnologie e nuove metodologie anche statistiche - l'impatto delle caratteristiche del paziente e delle caratteristiche del tumore (incluso aspetti biomolecolari) sulla risposta ai trattamenti (predizione)

- Sviluppare anche in fase precoce trattamenti innovativi, verificandone i risultati con metodologie aggiornate

- Valutare l'impatto dei trattamenti anche in termini di Qualità di Vita e di considerazione per le preferenze del paziente, con particolare riferimento alla personalizzazione delle terapie nel paziente complesso/fragile, durante tutte le fasi del percorso di malattia (incluse le cure palliative per pazienti terminali)

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA**IRCCS I.N.R.C.A. Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani
ANCONA**

Area di riconoscimento: geriatria

LINEA N°1 - Biogerontologia: determinanti cellulari, molecolari e genetici di invecchiamento, longevità e patologie età-associate

Descrizione: Studio dei meccanismi biologici (cellulari, molecolari e genetici) coinvolti nell'invecchiamento e nella longevità (con particolare riferimento alla sarcopenia, l'immunosenescenza, le alterazioni dei sistemi nervoso e cardiovascolare) e nella patogenesi e progressione delle principali patologie età-associate (oncogeriatrics, malattie neurodegenerative, cardiovascolari, infettive, diabete, osteoporosi). Studio della componente nutrizionale/infiammatoria nella senescenza cellulare, nell'invecchiamento fisiologico e nelle patologie età-associate

Obiettivi:

1. Identificazione di marcatori genetico-molecolari per lo studio dei meccanismi di invecchiamento e longevità, analisi delle alterazioni cellulari, molecolari e genetiche insorgenti con l'età a livello dei principali organi e sistemi.
2. Identificazione dei determinanti biologici coinvolti nella patogenesi e progressione delle principali patologie età-associate.
3. Definizione del ruolo della componente nutrizionale/infiammatoria nella senescenza cellulare, nell'invecchiamento fisiologico e nelle patologie età-associate.
4. Allestimento di una banca di materiale biologico per la ricerca sull'invecchiamento in modelli sperimentali animali.

LINEA N° 2 - Prevenzione e trattamento della fragilità: management delle patologie e delle sindromi geriatriche

Descrizione: Studio della fragilità dal punto di vista epidemiologico, clinico e funzionale, mediante la metodologia della valutazione multidimensionale, con particolare attenzione ai fattori che ne determinano la progressione. Studio delle principali patologie croniche dell'anziano, in particolare diabete, ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, demenze, patologie polmonari croniche, tumori e della multimorbilità, dal punto di vista epidemiologico e clinico, così come delle loro ripercussioni sulla fragilità e la performance fisica. Studio delle sindromi geriatriche, con particolare attenzione al delirium ed alle cadute, e della loro relazione con la fragilità e la performance fisica.

Obiettivi:

1. Definizione della epidemiologia della fragilità, sia nella popolazione anziana vivente a domicilio che in quella ospedalizzata;
2. Definizione del fenotipo clinico della fragilità, anche mediante confronto tra differenti criteri diagnostici;
3. Definizione della storia naturale della fragilità, caratterizzata mediante la valutazione multidimensionale.
4. Studio dei determinanti della fragilità fisica, con particolare riferimento alla sarcopenia.
5. Studio dell'epidemiologia e delle manifestazioni cliniche delle principali patologie croniche dell'anziano, in particolare diabete, ipertensione arteriosa, patologie

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

cardiovascolari, demenze, patologie polmonari croniche, tumori e della multimorbilità.

6. Studio delle ripercussioni delle patologie croniche e della multimorbilità sulla fragilità e sulla performance fisica dell'anziano.
7. Definizione della epidemiologia e dei fattori predittivi delle sindromi geriatriche, con particolare riferimento al delirium ed alle cadute.
8. Definizione di interventi preventivi e terapeutici nei confronti delle sindromi geriatriche, con particolare riferimento al delirium ed alle cadute.

LINEA N° : 3 - Invecchiamento e farmaci

Descrizione: Studi osservazionali su trattamento delle maggiori patologie età correlate, appropriatezza/inappropriatezza nell'uso dei farmaci inclusa la sottoutilizzazione dei farmaci in età geriatrica, prevalenza e correlati di reazioni avverse a farmaci in pazienti anziani con patologie croniche, impatto dell'uso dei farmaci sugli outcomes funzionali nel paziente anziano (fragilità, disabilità, sarcopenia) e su outcomes farmacoeconomici; studi sperimentali su modelli cellulari ed animali su trattamenti innovativi per patologie frequenti in età geriatrica (infezioni, cardiopatie, vasculopatie, diabete); studi clinici randomizzati controllati su popolazioni di età geriatrica; studi di farmacogenetica

Obiettivi:

1. Studio dell'impatto di farmaci di largo impiego nella popolazione geriatrica (ad es. inibitori di pompa protonica) su outcomes negativi in pazienti anziani, della loro appropriatezza d'uso e degli effetti su pathways metabolici correlati alla fragilità/disabilità.
2. Analisi dei potenziali rischi dell'applicazione delle linee guida per patologia nell'anziano con multimorbilità, nonché i correlati ed i potenziali rischi di sottoprescrizione di farmaci potenzialmente indicati in pazienti anziani nei diversi setting assistenziali.
3. Studio degli effetti degli inibitori della pompa protonica sul profilo di espressione genica e sulla disfunzione e senescenza delle cellule endoteliali coronariche umane (HCAEC).
4. Sperimentazione di trattamenti innovativi su modelli animali di difetti erniari, cicatrici fibrotiche aberranti, traumi muscolo-tendinei, sepsi generalizzate, ferite, infezioni locali di devices.
5. Elaborazione di un modello di studio farmacogenetico su base osservazionale mirato a favorire l'inclusione dei pazienti anziani ed all'individuazione di genotipi in grado di predire la risposta clinica a farmaci e/o gli eventi avversi. Sperimentare la fattibilità del modello e diffonderlo.

LINEA N° : 4 - Valutazione multidimensionale e continuità assistenziale

Descrizione: Attività di ricerca traslazionale nell'area dell' Ambient Assisted Living e di implementazione dei Modelli Assistenziali innovativi (Health Services Research) in diversi setting geriatrici - da quello ospedaliero a quelli territoriali con l'integrazione con i servizi sanitari regionali, specialmente a livello domiciliare e residenziale. Sviluppo e diffusione del metodo dell'Health Technology Assessment rivolto alla valutazione di modelli assistenziali e di interventi dedicati agli anziani. Valutazioni delle conseguenze sul sistema del *welfare* del fenomeno dell'invecchiamento demografico.

Obiettivi:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

1. Implementazione di studi sperimentali e valutativi dei nuovi modelli di assistenza geriatrica, anche con l'introduzione di nuove tecnologie.
 2. Valutazioni nell'ambito dei servizi socio-sanitari e sul sistema dei servizi di assistenza e supporto alle persone anziane non autosufficienti ed alle loro famiglie.
 3. Realizzazione di studi di fattibilità e di efficacia degli interventi di Ambient Assisted Living e di Domotica.
 4. Realizzazione di studi di valutazione economica dei nuovi modelli ed interventi nell'ottica dell'Health Technology Assessment.
 5. Studio delle conseguenze socioeconomiche e assistenziali del fenomeno dell'invecchiamento demografico.
 6. Approfondimento e studio dell'efficacia delle misure di promozione di un invecchiamento attivo ed in buona salute.
 7. Studio dell'efficacia di interventi di prevenzione dei fenomeni di maltrattamento e abuso degli anziani.
-

IRCCS ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA

Istituto dermatopatico dell'Immacolata, IDI, di proprietà e gestito dalla Provincia Italiana della C.F.I.C. - ROMA

Area di riconoscimento: dermatologia

LINEA N° :1 - MALATTIE RARE IN DERMATOLOGIA

Descrizione: Questa linea di ricerca è incentrata su due gruppi maggiori di patologie rare di pertinenza dermatologica: malattie monogeniche con interessamento prevalente della cute e mucose (genodermatosi) e patologie bollose autoimmuni (pemfighi, pemfigoidi e epidermolisi bollosa acquisita). Le attività riguardano: studi in vitro e in vivo sulla patogenesi molecolare di specifiche malattie; analisi di correlazioni genotipo-fenotipo nelle malattie genetiche; sviluppo e validazione di procedure diagnostiche, sistemi di misurazione di malattia e linee guida terapeutiche; studi su nuovi approcci terapeutici.

Obiettivi: *Genodermatosi:* identificazione di geni causativi, di nuove mutazioni e definizione di correlazioni genotipo-fenotipo, compresa l'individuazione di geni modificatori. Sviluppo e aggiornamento di protocolli diagnostici per specifiche malattie. Aggiornamento di criteri classificativi, elaborazione e perfezionamento di linee guida diagnostiche, mediante la partecipazione a gruppi di studio nazionali o internazionali. Caratterizzazione di meccanismi patogenetici in specifiche genodermatosi attraverso la definizione del ruolo dei geni causativi nonché quello di altri regolatori (microRNA e long noncoding RNA) nello sviluppo, differenziamento e senescenza dell'epidermide e degli annessi cutanei e nel mantenimento dell'omeostasi cutanea, mediante studi in vitro e in vivo nell'uomo e in modelli animali di malattia. Identificazione e validazione di nuovi bersagli e strategie terapeutiche.

Patologie bollose autoimmuni: studio dello sviluppo e variazione della risposta immune umorale nell'esordio e decorso di malattia nel pemfigo e pemfigoidi. Definizione dei meccanismi coinvolti nella formazione delle lesioni bollose mediante lo studio del trascrittoma. Messa a punto e validazione di metodiche diagnostiche sierologiche per una diagnosi differenziale rapida e per il monitoraggio della risposta terapeutica.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Elaborazione di linee guida terapeutiche, mediante la partecipazione a gruppi di studio internazionali. Studi clinici e immunologici di efficacia e tollerabilità di farmaci biologici, in particolare rituximab, in pazienti con malattia resistente a terapie convenzionali.

LINEA N° : 2 - Malattie immuno-mediate della cute

Descrizione: Percorso investigativo su psoriasi, dermatite atopica, orticarie autoimmuni, sclerodermia: patologie immuno-mediate a forte ricaduta sociale e sul SSN; studi mirati su specifici meccanismi di controllo dell'infiammazione comuni alle condizioni morbose.

Obiettivi: Nel complesso, i progetti hanno l'intento di svelare non solo i meccanismi patogenetici ed i circuiti infiammatori specifici che sottendono all'espressione clinica di malattia, ma, soprattutto, di evidenziare e validare approcci diagnostici e terapeutici innovativi.

Psoriasi: Identificazione di circuiti infiammatori che coinvolgono le cellule dell'immunità innata ed adattativa, con particolare riferimento alla risposta cheratinocitaria alle citochine IL-17 ed IL-22, al ruolo delle molecole in grado di regolare la risposta infiammatoria del cheratinocita, quali ad esempio i SOCS, e dei meccanismi che regolano la resistenza all'apoptosi nei cheratinociti psoriasici. Validazione di potenziali bersagli terapeutici in modelli in vivo ed in vitro di psoriasi: in particolare lo sviluppo ed impiego di peptidi mimetici per SOCS1 e SOCS3, l'impiego di modulatori di attività delle sirtuine, e di inibitori della cascata molecolare PI3K/AKT.

Atopia e dermatite atopica: Studio dei meccanismi della immunoterapia allergene specifica: identificazione dei profili di reattività molecolare predittivi di risposta favorevole alla desensibilizzazione ed identificazione e ruolo dei linfociti Treg nel processo di desensibilizzazione allergene-specifica e nelle patologie da alterata produzione di IgE (dermatite atopica, immunodeficienze primitive). Implementazione di pannelli specifici e flessibili di studio dalla reattività vs molecole allergeniche in citofluorimetria a flusso (ABA testing)

Sclerodermia cutanea: Caratterizzazione dell'infiltrato linfocitario e ruolo delle sottopopolazioni linfocitarie nell'induzione del processo fibrotico e delle alterazioni vascolari nella sclerodermia cutanea.

Orticaria cronica autoimmune: Validazione del basophil activation test (BAT) nella diagnosi di orticaria cronica autoimmune e indotta da farmaci

LINEA N° :3 - ONCOLOGIA DERMATOLOGICA

Descrizione: Individuazione di nuovi possibili meccanismi patogenetici e targets terapeutici nei melanomi, nei linfomi cutanei e nei tumori di origine epiteliale.

Obiettivi: Analisi high-throughput applicata allo studio delle patologie cutanee tumorali: Identificazione e caratterizzazione funzionale, attraverso l'impiego di tecnologie high-throughput (microarrays, next generation sequencing, ecc) di nuovi marcatori diagnostici, prognostici e predittivi della risposta alla terapia, nonché di potenziali bersagli terapeutici, per i tumori della cute e degli annessi cutanei.

Melanoma: Definizione delle vie di segnalazione che sono alla base dei circuiti autocrini di proliferazione e metastatizzazione sostenuti dai VEGFs e dai relativi recettori. Identificazione di nuovi marcatori prognostici e predittivi della risposta alla terapia. Definizione del ruolo dei miRNAs nella regolazione della risposta di cellule di melanoma a specifici farmaci convenzionali o a bersaglio molecolare, nonché dei meccanismi molecolari alla base dell'attività biologica del miRNA-146a e miRNA155. Identificazione di molecole e meccanismi che inibiscono la crescita del melanoma umano. Costruzione

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

di una collezione tissutale da pazienti affetti da melanoma e studi di sieroproteomica. Identificazione di nuovi approcci diagnostici non invasivi o mini-invasivi.

Studio funzionale dei geni appartenenti alla p53 family: Studio e caratterizzazione funzionale di membri della famiglia p53, p63 e p73 nello sviluppo e progressione tumorale delle neoplasie di origine epiteliale e valutazione di nuovi target terapeutici.

Immunologia ed immunoterapia dei tumori cutanei: Caratterizzazione dell'infiltrato linfocitario negli epiteliomi basocellulari, squamocellulari e nei melanomi stadio II e III. Caratterizzazione del cross talk fra cellule infiammatorie e cellule tumorali. Conduzione di uno studio retrospettivo sulle componenti dell'infiltrato infiammatorio nei pazienti affetti da melanoma di stadio II e III, correlando i dati sperimentali con la sopravvivenza a 10 anni dei pazienti, al fine di identificare markers prognostici.

LINEA N° :4 - PATOLOGIE VASCOLARI, ULCERE CUTANEE E RIGENERAZIONE TISSUTALE

Descrizione: Studio dei meccanismi della rigenerazione tissutale per identificare potenziali "target" terapeutici per facilitare la guarigione e la prevenzione delle ulcere cutanee. Studio delle complicanze dermatologiche e vascolari che si associano al diabete e all'invecchiamento.

Obiettivi: Studi cellulari e molecolari su cellule e tessuti umani e studi pre-clinici in modelli animali di ulcera cutanea e di ischemia dell'arto. Studi su equivalenti cutanei ricostituiti in vitro per migliorarne il potenziale terapeutico.

Ulcere diabetiche: Caratterizzazione del ruolo della famiglia del miR-200 e delle alterazioni epigenetiche indotte dal diabete, dall'iperglicemia, e dallo stress ossidativo associato a queste condizioni, in cellule vascolari e cutanee. Identificazione di approcci molecolari volti ad agire sui meccanismi alterati e a potenziare la funzione delle cellule diabetiche.

Ulcere cutanee nell'invecchiamento: caratterizzazione di miRNA differenzialmente espressi nell'invecchiamento cellulare e nelle calcificazioni vascolari che frequentemente complicano la vasculopatia periferica e le ulcere ischemiche.

Nuove strategie per la ricostituzione in vitro di equivalenti cutanei per approcci terapeutici: caratterizzazione di nuove popolazioni cellulari ad alto potenziale proliferativo, validazione di nuove metodiche di coltura e ricostituzione di nuovi equivalenti cutanei.

LINEA N° :5 - DERMATOEPIDEMIOLOGIA E RICERCA SUI SERVIZI SANITARI

Descrizione: Studio delle malattie con interessamento cutaneo, per l'individuazione dei fattori causali, predittivi di decorso e prognosi, predittivi di efficacia terapeutica, di appropriatezza e efficacia assistenziale.

Obiettivi: Allo scopo di prevenire l'insorgenza della malattia, diagnosticarne precocemente l'esistenza, di fondare su evidenze scientifiche le procedure diagnostiche, prognostiche e terapeutiche, verranno attuati i seguenti progetti:

Epidemiologia analitica-traslationale: Identificazione di fattori di rischio nell'insorgenza delle malattie dermatologiche (melanoma, dermatite atopica, allergie alimentari, alopecia androgenetica e ulcere cutanee) e le possibili interazioni gene-ambiente nell'eziologia, nella storia naturale e nella prognosi di queste. Ampliamento della casistica del Registro del Melanoma. Determinazione dell'andamento temporale dell'incidenza del melanoma, individuazione di fattori eziologici e prognostici; raccolta di dati sulla sopravvivenza e sull'effetto delle terapie.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Strumenti e misure per la descrizione e valutazione della gravità delle malattie dermatologiche: Individuazione di end-point di cura che siano maggiormente significativi per il paziente, e che possano quindi indirizzare non solo il disegno di clinical trials più appropriati ma anche guidare la valutazione del risultato dell'assistenza nella routine clinica del SSN.

Sperimentazione e valutazione di interventi volti a migliorare i risultati di cura e a ottimizzare il rapporto operatore sanitario/paziente: Valutazione dell'empowerment del paziente dermatologico coinvolto in processi formativi o educativi per documentare l'efficacia di questi interventi e per quantificare l'eventuale aumento delle conoscenze e delle abilità specifiche acquisite. Valutazione della qualità di vita e il carico familiare nei pazienti affetti da genodermatosi. Analisi delle strategie messe in atto dal personale medico ed infermieristico di fronte ad eventi stressogeni.

IRCCS ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO-ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST) MELDOLA (FC)

Area di riconoscimento: Oncologia

LINEA N°: 1 - SVILUPPO DI MODELLI GESTIONALI E DI ORGANIZZAZIONE SANITARIA NELL'AMBITO DELLA RETE ONCOLOGICA DELLA ROMAGNA (COMPREHENSIVE CANCER NETWORK) E FUNZIONALI ALLA CONTINUITA' E QUALITA' DEI PERCORSI DI PREVENZIONE, DIAGNOSI E CURA

Descrizione: realizzare modalità, percorsi, modelli gestionali e di organizzazione che favoriscano l'integrazione e l'efficienza all'interno della rete oncologica di Area Vasta Romagna (AVR).

Obiettivi:

- Sviluppo di modelli di integrazione nell'ambito della rete oncologica di AVR con una prospettiva popolazione, progettazione e realizzazione della rete oncologica della Romagna secondo il modello *Comprehensive Cancer Network*:
 - dal simultaneous care all'exitus con un approccio multidisciplinare nel rispetto della qualità della vita nei pazienti trattati;
 - modelli integrati di gestione del rischio, farmacoeconomia, farmacovigilanza, chemioprevenzione, medicina preventiva, interventi di prevenzione secondaria con individuazione di possibili indicatori di risultato;
 - Definizione della quota capitaria oncologica (costo standard oncologico per bacino di popolazione).
 - valorizzazione delle variabili epidemiologiche come strumento di programmazione e valutazione delle performance;
 - realizzazione di progetti di prevenzione primaria e secondaria e di counseling genetico
- Piena funzionalità del Centro di Risorse Biologiche dell'Istituto (Biobanking) come riferimento regionale della biobanca dei tessuti tumorali.
- Sviluppo di progettualità di assistenza, ricerca e formazione nell'ambito di *partnership* di Cooperazione internazionale.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA N°: 2 - ELABORAZIONE DI RAZIONALI CLINICI E BIOLOGICI (CELLULARI E MOLECOLARI) PER STUDI CLINICI INNOVATIVI, SPERIMENTAZIONI MULTICENTRICHE PER LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Descrizione: Utilizzo di sistemi sperimentali in vitro e in vivo finalizzati ad elaborare razionali basati su criteri e dati biomolecolari per il disegno di studi clinici innovativi con caratteristiche traslazionali

Obiettivi: sviluppo e/o validazione di nuovi regimi terapeutici in studi clinici di fase precoce e tardiva

- identificazione dei criteri clinico-biologici per l'appropriatezza d'uso dei farmaci innovativi in sottopopolazioni di pazienti adeguatamente selezionati
- Disegno di studi clinici di strategia terapeutica e di trattamenti integrati con razionale basato su dati provenienti da ricerche pre-cliniche in vitro ed in vivo con intento traslazionale di trattamenti personalizzati
- Identificazione di tecniche di imaging funzionale nella caratterizzazione biofunzionale delle neoplasie e nella valutazione precoce della risposta ai trattamenti oncologici.
- Messa a punto di metodi innovativi di terapia radiante post chirurgica nei tumori mammella mediante tecnica metabolica-recettoriale
- Individuazione dei meccanismi immunologici alla base della interazione tra sistema immunitario e microambiente tumorale come razionale di studi clinici innovativi sui tumori solidi
- Identificazione di nuove metodologie di imaging per il centramento radioterapico e di modellizzazione preclinica di frazionamenti non convenzionali della dose.

LINEA N°: 3 MODELLI SPERIMENTALI PER LO STUDIO DEI PROCESSI E MECCANISMI BIOMOLECOLARI DELLA CANCEROGENESI, INVASIONE E METASTATIZZAZIONE DEI TUMORI

Descrizione: Comprensione dei meccanismi epigenetici coinvolti nella trasformazione neoplastica; studio del microambiente e della nicchia pre-metastatica, dei determinanti cellulari e molecolari di metastatizzazione e di potenziali strategie rigenerative; isolamento e analisi di cellule staminali tumorali; ricerca di cellule tumorali circolanti, marcatori biomolecolari, DNA libero circolante e RNA non codificanti e loro utilizzo per la diagnosi, la prognosi, la predizione della risposta ai trattamenti antineoplastici, il monitoraggio terapeutico e la definizione di nuove strategie di cura.

Obiettivi:

- Realizzazione ed implementazione di piattaforme innovative bio- e nano-tecnologiche funzionali al raggiungimento dei seguenti obiettivi traslazionali:
 - Sviluppo di terapie cellulari somatiche nei tumori solidi
 - Ricerca di nuovi farmaci (*New drug discovery*)
 - Ricerca di nuovi target terapeutici
 - Messa a punto di un metodo innovativo di selezione e raccolta di Cellule Tumorali Circolanti (CTC) dal torrente circolatorio a scopo di "*purging*" terapeutico e di caratterizzazione molecolare;
 - Messa a punto di tecniche nanometriche per la creazione di modelli preclinici di studio e caratterizzazione della nicchia pre-/metastatica nei tumori solidi;
 - Individuazione delle condizioni biomolecolari della *dormancy* cellulare;
 - Individuazione di fattori biologici che condizionano e caratterizzano il microambiente tumorale della nicchia pre-/metastatica;
 - Caratterizzazione e individuazione dei potenziali *driver* biofunzionali della metastatizzazione ossea e viscerale dei tumori solidi

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- messa a punto ed utilizzo di modelli sperimentali per:
 - Individuazione di marcatori e meccanismi epigenetici quali indicatori innovativi per interventi di prevenzione secondaria, terapie mirate e sviluppo di nuovi *tools* diagnostici;
 - individuazione di markers diagnostici, prognostici, predittivi e di monitoraggio terapeutico attraverso l'utilizzo di biopsie liquide e di materiali biologici per studi biofunzionali, nei tumori solidi ed ematologici, con approccio non-invasivo;
 - Individuazione di nuove potenzialità terapeutiche attraverso la definizione del ruolo di RNA non codificanti proteine (ncRNAs) come predittori di risposta immunologica, per la riattivazione della sensibilità ai farmaci ed il ripristino dell'espressione recettoriale.
 - Utilizzo di cellule staminali ingegnerizzate come protein factories a scopo terapeutico nel glioblastoma cerebrale
- Utilizzo dell'insieme dei risultati di cui ai punti precedenti per:
 - a) sviluppo di regimi terapeutici basati sui target precedentemente individuati
 - b) definizione di nuovi criteri personalizzati per l'individuazione di soggetti a diverso rischio prognostico e con diversa responsività ai trattamenti antitumorali
 - c) -----

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche - BOLOGNA

Area di riconoscimento: Scienze neurologiche

Linea n. 1: Patologie neurodegenerative e disordini del movimento

Descrizione: Studio delle patologie neurodegenerative nei loro differenti aspetti, dalla ricerca laboratoristica sui meccanismi patogenetici e sull'individuazione di possibili biomarcatori predittivi di malattia, alla diagnosi clinica e alla cura, agli aspetti epidemiologici e di governo clinico. In particolare le malattie neurodegenerative collegate a disordini del movimento, la malattia di Parkinson, i disordini del movimento fascici e tonici, la Sindrome delle gambe senza riposo, la spasticità; tra le malattie neurodegenerative dementigene, le malattie da prioni, la malattia di Alzheimer, le demenze fronto-temporali e con corpi di Lewy; tra le patologie neurodegenerative a genesi mitocondriale, la Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber e la variabilità popolazione-specifica del genoma mitocondriale; tra le malattie demielinizzanti del SNC, la Sclerosi Multipla e la malattia di Behçet. In ambito pediatrico sono studiate patologie neurodegenerative quali polioidistrofie, atrofie cerebellari, paralisi cerebrali infantili, ecc, e malattie dello sviluppo, quali i disturbi pervasivi dello sviluppo ed il ritardo mentale.

Obiettivi: 1. Redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (malattia di Parkinson, Sclerosi Multipla); 2. Implementazione di reti di ricerca e laboratori di riferimento a valenza regionale (neuropatologie mitocondriali); 3. Formalizzazione e regolamentazione di banche biologiche a valenza regionale;

Linea n. 2: Patologie neuromuscolari

Descrizione: Studio delle malattie neuromuscolari con studi integrati clinico-laboratoristici (indagini di diagnostica neurofisiologica, istoenzimatica muscolare, immuno-istochimica

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

cutanea e biochimico-molecolare). In particolare le patologie neuromuscolari degenerative e la Sclerosi Laterale Amiotrofica; le neuropatie periferiche tossiche da antiblastici; le patologie mitocondriali quali l' Oftalmoplegia cronica esterna progressiva, le encefalomiopatie sindromiche con stroke-like, l'epilessia mioclonica (MERRF) e la retinite pigmentosa e neuropatia periferica; le patologie neuromuscolari con disfunzioni dei canali ionici; le patologie neuromuscolari in età evolutiva (distrofie muscolari congenite con ritardo mentale, patologie legate a difetti della lamina nucleare, miopatie congenite, distrofia muscolare di Duchenne).

Obiettivi: 1. Redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali; 2. Implementazione di un Laboratorio di riferimento interaziendale a valenza provinciale;

Linea n. 3 : Patologie del sistema nervoso autonomo e del dolore cefalico

Descrizione: Studio delle alterazioni del sistema vegetativo (funzioni cardiovascolari, respiratorie, sudorazione e funzione pupillare) in corso di patologie strutturali del sistema nervoso centrale e periferico, in particolare associate a malattie neurodegenerative quali malattia di Parkinson, Atrofia Multisistemica e Paralisi Soprannucleare Progressiva, e di patologie funzionali caratterizzate da perdita di coscienza transitoria come crisi epilettiche e sincopi. Studio dei meccanismi patogenetici, della epidemiologia e delle manifestazioni cliniche delle cefalee primarie (emicrania, cefalea a grappolo, ecc) e secondarie.

Obiettivi. 1. Redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali;

Linea n. 4 : Patologie del sonno e dei ritmi biologici

Descrizione: Studio delle patologie del sonno in tutti i loro aspetti, clinici, neurofisiologici e genetici, con particolare attenzione all'impatto sociale di queste patologie. Gli studi di clinica e neurofisiologia della narcolessia-cataplessia infantile e dell'adulto; la sonnolenza diurna in corso di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e l'analisi automatica dei movimenti oculari lenti nella transizione veglia-sonno e loro applicazione al riconoscimento della sonnolenza fisiologica e patologica; i disturbi del respiro e del movimento durante il sonno (apnee ostruttive, catatrenia, stridor notturno, parasonnie NREM e REM); le alterazioni dei ritmi circadiani in corso di patologie neurodegenerative o con perdita dell'acuità visiva.

Obiettivi: 1. Redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali; 2. Implementazione di un Centro di riferimento a valenza nazionale per la narcolessia-cataplessia;

Linea n. 5 : Epilessie

Descrizione: Studio delle varie forme di epilessia, in tutti i loro aspetti, dalla caratterizzazione genetica dei casi famigliari, alla definizione anatomo-clinica delle crisi, ai fattori che portano all'evoluzione delle differenti sindromi e ne determinano la risposta alle terapie. Studi su clinica, epidemiologia, diagnostica e terapia delle sindromi epilettiche, compresi anche studi sui percorsi assistenziali integrati fra medici di medicina generale, neurologi del territorio e centri di riferimento specialistici; studi di medicina di genere sulle specifiche problematiche della donna con epilessia; studi sulle epilessie geneticamente determinate; studi sulla clinica e neuropsicologia delle epilessie specifiche dell'età evolutiva.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: 1. Redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali; 2. Istituzione di un ambulatorio dedicato a epilessia e gravidanza;

Linea n. 6: Neurochirurgia

Descrizione: Studi su vari settori della neurochirurgia: - Chirurgia neurooncologica: mappaggi intraoperatori in area critica, trattografia, awake surgery, approcci della base cranica, chirurgia endoscopica e trans-nasale degli adenomi ipofisari, dei tumori del seno cavernoso e del clivus; - Chirurgia neurovascolare: terapia dei cavernomi cerebrali, trattamenti combinati delle malformazioni artero-venose, del vasospasmo da emorragia subaracnoidea, trattamento chirurgico negli ematomi intracerebrali spontanei, decompressione microvascolare dei nervi cranici; - Chirurgia funzionale: chirurgia del dolore e della malattia di Parkinson con stimolatori cerebrali profondi; stimolazione corticale nei deficit post-ictali; - Chirurgia dell'epilessia: chirurgia ablativa, stimolazione con elettrodi profondi e stimolazione vagale nell'epilessia farmaco-resistente; - Terapia chirurgica delle craniostenosi e dei dismorfismi cranio-facciali; - Chirurgia delle malattie degenerative della spina.

Obiettivi: 1. Collaborazione a redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali;

Linea n. 7 : Neuroradiologia

Descrizione. Studi di neuroradiologia diagnostica mediante RM e TC (inclusi gli studi angio-TC e di perfusione) in patologie neurodegenerative, neoplastiche e neuromuscolari, nei disordini del movimento, nelle epilessie dell'adulto e del bambino. Studi di neuroradiologia interventoria sul ruolo delle metodiche endovascolari nel trattamento dell'ictus ischemico, sul trattamento della patologia vascolare cerebrale e del midollo, sul trattamento della patologia tumorale della colonna vertebrale, sul trattamento percutaneo mini-invasivo dell'ernia discale cervicale e lombare. Studi funzionali mediante RM di attivazione, con particolare riguardo agli studi di neuropsicologia.

Obiettivi: 1. Collaborazione a redazione e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali;

Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" MILANO

Area di riconoscimento: Oncologia

Linea 1 - Medicina Preventiva e Predittiva

Descrizione: l'attività di ricerca è prioritariamente impostata sull'epidemiologia e la prevenzione mediante la conduzione di studi epidemiologici prospettici, caso/controllo e di sopravvivenza, e gode di una riconosciuta valenza testimoniata dal coordinamento di studi multicentrici nazionali e internazionali; qui sono presenti progetti sui tumori rari coordinati a livello europeo e progetti di intervento preventivo. In merito agli studi nelle famiglie ad alto rischio genetico, dove si è realizzata una serie di interventi rivolti ai

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

soggetti con predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di neoplasie, si intende proseguire con la caratterizzazione clinico-molecolare.

Obiettivi: organizzazione e conduzione di progetti di intervento preventivo, con gestione di banche biologiche ad essi relative. Creazione di network informativi rivolti a tutti gli *stakeholders* coinvolti attraverso l'utilizzo di dati correnti e ad hoc dei registri tumori di popolazione. Individuazione delle cause delle differenze di sopravvivenza tra popolazioni di diversi paesi e all'interno dello stesso paese; produzione di indicatori sanitari; promozione dell'informazione sanitaria e dei corretti stili di vita, e della distribuzione delle conoscenze nel campo dell'epidemiologia oncologica. Nell'ambito dei tumori eredo-familiari: identificare gli individui a rischio genetico aumentato, eventualmente identificare il/i gene/i predisponente/i, fornire appropriati programmi di sorveglianza, offrire possibili opzioni preventive, garantire un opportuno trattamento terapeutico in caso di malattia.

Linea 2 – Caratterizzazione molecolare della progressione tumorale

Descrizione: studio di meccanismi molecolari e di loro alterazioni responsabili di insorgenza, crescita e progressione delle neoplasie solide, per lo sviluppo di approcci terapeutici selettivamente rivolti contro di essi; studio delle interazioni del tumore con lo stroma, cellule del sistema immunitario e la matrice extracellulare per comprendere fenomeni biologici quali tolleranza e resistenza all'insorgenza di neoplasie e approfondire il legame tra infiammazione e cancro. Definizione di nuovi bersagli terapeutici e di biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi/indicativi di risposta alle terapie convenzionali.

Obiettivi: Identificazione di difetti molecolari associati a trasformazione e progressione, quali indicatori per diagnosi, prognosi e monitoraggio della malattia. Messa a punto di test molecolari altamente sensibili e di possibile applicazione clinica. Identificazione e validazione di bersagli molecolari contro cui sviluppare approcci terapeutici innovativi. Sviluppo di nuove combinazioni farmacologiche in modelli e sistemi sperimentali. Identificazione dei meccanismi di interazione con il microambiente durante la progressione neoplastica.

Linea 3 – Approcci innovativi “problem oriented” nella diagnosi e terapia

Descrizione: studio dell'interazione tra tumore e microambiente e alla identificazione delle caratteristiche molecolari e genetiche che si traducano in biomarcatori utili per diagnosticare un tumore nelle sue fasi più precoci. Studi relativi allo sviluppo di: i) radiofarmaci per la caratterizzazione tumorale, nell'imaging molecolare e nella terapia; ii) nuovi farmaci e/o approcci terapeutici nei tumori solidi, ivi compresi studi clinici-traslazionali, tra cui studi dettati dalla necessità di: a) identificare una caratterizzazione prognostica di neoplasie rare, che presentano similitudini con i “*big killer*” e che ad oggi costituiscono un problema irrisolto sia da un punto diagnostico sia per la scelta dell'approccio terapeutico; b) identificare i meccanismi responsabili del diverso grado di tossicità da radioterapia in diverse patologie neoplastiche; iii) vaccini anti-tumoral, terapia genica e biologica in alcuni tumori per la sperimentazione clinica di nuove sostanze.

Obiettivi: selezione di biomarcatori per la diagnosi precoce o per il “*risk assessment*” della malattia; sviluppo di radiofarmaci per la caratterizzazione biologica e loro utilizzo nell'*imaging* e per la terapia; individuazione di biomarcatori quali potenziali indicatori di

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

risposta ai trattamenti; sperimentazione e messa a punto di terapie molecolari rivolte verso specifici bersagli; stratificazione per grado di radiotossicità e valutazione di suoi potenziali indicatori.

Linea 4 – Approccio multidisciplinare disease-oriented

Descrizione: studi interdisciplinari per patologia d'organo, quali: carcinoma del polmone, epatocarcinoma, sarcomi dei tessuti molli e tumori del sistema ematolinfopoietico dell'adulto, a cui potranno aggiungersi altre patologie neoplastiche. Creare valore aggiunto tra ricerca preclinica e clinica, dalle nuove caratterizzazioni molecolari, per nuovi approcci terapeutici e un uso più ampio delle terapie a bersaglio molecolare. Sviluppo traslazionale di progetti nell'ambito di singole patologie con supporti gestionali alla stesura e conduzione di studi clinici istituzionali no-profit. Promuovere uno sviluppo trasversale, comune alle diverse patologie, con un approccio multidisciplinare *disease-oriented*.

Obiettivi: prioritari saranno le aree di intervento nella prevenzione farmacologica e nel trattamento della malattia preinvasiva; la diagnosi precoce; la caratterizzazione e stadiazione molecolare; le terapie conservativa e mini-invasiva; i trattamenti mirati su base biologica. Oltre a valutare le potenzialità di impiego di terapie mirate per il singolo paziente (*medicina personalizzata*), sia con i farmaci classicamente definiti citotossici sia con i nuovi farmaci molecolari al fine di limitare la somministrazione dei trattamenti più tossici.

Linea 5 – Tumori pediatrici

Descrizione: studi sui tumori pediatrici per il miglioramento della prognosi e la riduzione delle sequele terapeutiche; studi mirati alla prevenzione, diagnosi precoce e terapia degli effetti a lungo termine provocati sia dal tumore sia dalle terapie e, quando venga meno il progetto di guarigione, al supporto al paziente e la sua famiglia perché non siano abbandonati, ma siano sostenuti attraverso il controllo dei sintomi somatici e psicologici e accompagnati lungo la fase terminale.

Obiettivi: si mira all'integrazione tra allungamento della sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita. Per i più importanti tumori pediatrici (neuroblastoma, tumore di Wilms, sarcoma di Ewing), gli studi sono volti a identificare nuovi bersagli terapeutici e quindi nuovi approcci per farmaci biologici. Valutare le sequele iatrogeniche in merito a funzionalità tiroidea, cardiaca, polmonare e gonadica nei pazienti lungo sopravvissuti

Linea 6 – Percorsi di ricerca-intervento e valutazione della qualità di vita nella malattia oncologica

Descrizione: ancora forte è la necessità di affiancare un concreto supporto gestionale e umano allo sforzo terapeutico e scientifico che da sempre caratterizza l'oncologia medica e, in un momento in cui l'umanizzazione delle terapie è tra gli impegni primari di un Ente come INT - che per questo si è dotato di una struttura "Hospice" - è fondamentale l'innovazione negli studi rivolti alle cure palliative e di riabilitazione. Cure palliative che hanno conosciuto negli ultimi anni un sempre maggiore interesse e sviluppo per migliorare il trattamento dei pazienti oncologici e la qualità di vita, con la necessità di portare le evidenze dalle conoscenze di base alla pratica clinica. In quanto

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

alla riabilitazione oncologica, ancora incomplete sono le informazioni rispetto ai bisogni specifici di pazienti portatori di esiti invalidanti delle terapie.

Obiettivi: valutazione della somministrazione di terapie analgesiche, di controllo dei sintomi e di supporto (infusioni di emoderivati, di alimentazione parenterale, etc.). Messa a punto di questionari dedicati a una valutazione globale dei sintomi e della qualità di vita. Identificazione di marcatori potenzialmente associati alla risposta al trattamento clinico compassionevole.

IRCCS Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico - MILANO

*Area di riconoscimento: 1) riparazione e sostituzione di cellule organi e tessuti;
2) urgenza-emergenza nell'adulto e nel bambino*

SETTORE URGENZA-EMERGENZA: FISIOPATOLOGIA DELLA RELAZIONE TRA PERSONA E AMBIENTE E MALATTIE RARE

LINEA 1: EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Descrizione: Ricerche sull'epidemiologia, patogenesi e clinica di malattie rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica legate all'inquinamento dell'aria e degli ambienti residenziali e di lavoro .

Obiettivi:

- a) correlazione dei dati sul grado di inquinamento dell'aria forniti dalle agenzie regionali competenti e sviluppo incidente di malattie cardiovascolari, respiratorie e tumorali rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica;
- b) identificazione, attraverso tecniche di medicina molecolare e epigenetica, dei meccanismi patogenetici delle malattie complesse rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica causate dall'inquinamento (infarto miocardico, ictus ischemico, aritmie cardiache, tumori del polmone).

LINEA 2: MEDICINA DI GENERE

Descrizione: Ricerche sulle principali patologie della gravidanza rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica (soprattutto da insufficienza placentare, come abortività ripetuta, sindromi eclamptiche, parti prematuri). Ricerche sull'endometriosi, malformazioni urogenitali, fibromatosi uterina.

Obiettivi:

- a) sviluppo di modelli cellulari e animali di malattia;
- b) protocolli diagnostici basati su biomarcatori volti all'identificazione di popolazioni a rischio e potenziali nuovi approcci terapeutici.

LINEA 3: NUOVE EMERGENZE PER LA CURA DELLA SALUTE

Descrizione: Studi relativi a:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Prevenzione delle malattie rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica per le seguenti categorie ad alto rischio: anziani, donne, bambini e disabili, specie se extracomunitari ;
- Prevenzione della riacutizzazione di malattie croniche rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica (broncopneumopatie croniche, scompenso cardiaco, diabete, malattie reumatiche) attraverso interventi a supporto dei pazienti affetti e delle loro famiglie, con particolare riguardo agli stili di vita e ai markers molecolari precoci di riacutizzazione.

Obiettivi:

- a) individuazione di biomarcatori derivati dalla medicina e proteomica per la prevenzione primaria e secondaria delle nuove emergenze di cui sopra;
- b) preparazione di protocolli per la sorveglianza della riacutizzazione delle emergenze di cui sopra.

LINEA 4: TERAPIA PERSONALIZZATA (NEONATO, BAMBINO, ANZIANO...)

Descrizione: ricerche per personalizzare l'approccio terapeutico e farmacologico nelle malattie rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica per ottimizzare i risultati in termini di esiti clinici che per evitare interazioni tra farmaci e conseguenti effetti avversi. Evitare le reazioni avverse ai farmaci attraverso una terapia personalizzata, che riguarda categorie critiche e particolarmente a rischio come il neonato, il bambino, la donna gravida e l'anziano.

Obiettivi:

- a) individuazione di nuovi biomarcatori utili per la definizione della probabilità di efficacia terapeutica nelle malattie rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica di farmaci multipli nell'ambito della personalizzazione della terapia nel neonato, nel bambino, donna gravida e anziano;
- b) monitoraggio delle terapie impostate come sopra con i nuovi marcatori individuati dalle ricerche per l'identificazione precoce dei pazienti responsivi e non responsivi;
- c) organizzazione di registri prospettici nelle categorie a rischio sovrarappresentate.

LINEA 5: SALUTE DELL'AMBIENTE E DEL LAVORO

Descrizione: Ricerche sulla mortalità di lavoratori esposti a lavorazioni a elevato rischio di rilevanti episodi in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica ivi comprese sostanze caratterizzate da sospetta o certa cancerogenicità (raffinazione di petrolio, produzione resine sintetiche, produzione composti fluorurati). Ricerche sull'allergologia occupazionale e ambientale, rilevanti in urgenza ed emergenza medica e/o chirurgica continuando il campionamento quotidiano dei pollini e spore fungine, con divulgazione dei dati sul sito della Fondazione e nelle farmacie di Milano.

Obiettivi

- a) studio di biomarcatori molecolari e proteici di esposizione a sostanze potenzialmente cancerogene, del loro effetto e della loro suscettibilità genetica;
- b) caratterizzazione (sul modello di asma professionale) dei mediatori di flogosi nello sviluppo delle manifestazioni asmatiche e sui polimorfismi genetici che possono caratterizzare lo sviluppo e l'evoluzione della patologia.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

SETTORE RIPARAZIONE E SOSTITUZIONE DI CELLULE, ORGANI E TESSUTI

LINEA 6: NEUROSCIENZE CLINICHE E DI BASE

Descrizione: Ricerche sulle malattie neuromuscolari rare su base genetica o autoimmune e sulle malattie infiammatorie come la sclerosi multipla e su quelle degenerative come la malattia di Parkinson e l'Alzheimer, con approcci che spaziano dalla biologia molecolare e proteomica a terapie innovative come il trasferimento genico, la stimolazione intracranica e la terapia con cellule staminali e mesenchimali.

Obiettivi:

- a) sviluppo di biomarcatori innovativi;
- b) procedure diagnostiche e nuovi rimedi farmacologici per la diagnosi e il trattamento precoce delle menzionate malattie neurologiche.

LINEA 7: TRAPIANTI E ORGANI ARTIFICIALI

Descrizione: Ricerche sul trapianto di polmone, attraverso l'originale sperimentazione del ricondizionamento di organi di donatori altrimenti non idonei. L'attività e ricerche cliniche sono inoltre integrate da un laboratorio di trapiantologia sperimentale.

Obiettivi:

- a) innovare il percorso dei trapianti d'organo (polmone, fegato, rene) attraverso la revisione dei criteri di inserimento in lista;
- b) migliorare l'utilizzazione di organi da donatori marginali, soprattutto per polmone e rene;
- c) migliorare i protocolli terapeutici per prevenire o rallentare il rigetto.

LINEA 8: TERAPIA GENICA E CELLULARE

Descrizione: ricerche sulla terapia genica delle malattie neuromuscolari, nonché su terapie cellulari con cellule staminali ematopoietiche e mesenchimali.

Obiettivi:

- a) sviluppare programmi clinici di terapia cellulare in ambito di malattie neurologiche degenerative e anche di altre malattie degenerative;
- b) potenziamento della ingegnerizzazione cellulare a fini terapeutici.

LINEA 9: MEDICINA RIPARATIVA DEGLI ORGANI DI SENSO

Descrizione: Ricerche sulla patologia degenerativa della retina, attraverso terapie farmacologiche innovative basate su fattori anti - angiogenesi. Le cellule staminali sono sperimentate anche nella patologia degenerativa delle corde vocali. Infine, la dermatologia è da lunga tradizione una eccellenza della ricerca dell'IRCCS, attraverso l'impiego di terapie innovative nei linfomi cutanei, nella psoriasi e nelle malattie dermatologiche rare.

Obiettivi:

- a) preparazione di standard basati sulla medicina delle evidenze per rendere efficaci ed efficienti gli interventi sanitari nel campo delle disabilità visive;
- b) come sopra, per quanto riguarda le disabilità vocali;
- c) come sopra, per le malattie della pelle;

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- d) messa a punto di campagne di sensibilizzazione della popolazione finalizzate alla prevenzione primaria e secondaria di queste patologie d'organo con programmi di screening.
-

IRCCS FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI - PAVIA

Area di riconoscimento: medicina del lavoro e della riabilitazione

LINEA 1. Medicina Occupazionale, Ergonomia e Disabilità

Descrizione: progetti mirati all'identificazione e quantificazione dei rischi occupazionali da attività produttive e sono previsti studi sull'impegno energetico durante attività motoria in soggetti con disabilità in fase riabilitativa e valutazioni ergonomiche e kinesiologiche applicate alla clinica riabilitativa. Infine la Linea 1 comprende progetti mirati all'applicazione di tecniche di musicoterapia per la riabilitazione di patologie cardiologiche e neurodegenerative.

Obiettivi: Si identificano tre obiettivi primari: 1) messa a punto di un metodo partecipato di valutazione dei rischi occupazionali finalizzato allo sviluppo di un Sistema di Gestione della Sicurezza sul Lavoro. Il metodo applicato è rappresentato dalla strategia SObAnE (Screening, Observation, Analyse, Expertise) di prevenzione dei rischi che prevede quattro livelli di azione: individuazione, osservazione, valutazione, valutazione specialistica. In particolare verranno determinati i fattori di rischio e le conseguenti misure preventive legate allo svolgimento di attività lavorative in quota ed elaborato il processo decisionale del giudizio di idoneità allo svolgimento di tali attività; 2) Definizione di elementi per ottimizzare la prescrizione degli ausili e personalizzato l'allenamento all'uso quotidiano. Saranno inoltre condotti studi di caratterizzazione di impianti protesici finalizzati ad applicazioni nell'ambito dell'ingegneria del tessuto osseo; 3) In ambito musicoterapico verranno sviluppati indicatori fisiologici di efficacia delle tecniche riabilitative nelle patologie di applicazione (stroke, Parkinson e SLA). Dal punto di vista neurofisiologico si utilizzerà la fMRI per indagare le aree cerebrali attivate e stimulate dalla musicoterapia cercando di derivarne le possibili implicazioni terapeutiche.

LINEA 2. Medicina Riabilitativa Neuromotoria

Descrizione: progettazioni relative al perfezionamento delle metodiche di valutazione funzionale, all'applicazione di tecnologie innovative, e alla misurazione dell'outcome in tutte le principali patologie neuromotorie di interesse riabilitativo, anche attraverso specifiche ricerche di base, finalizzate all'individuazione dei meccanismi patogenetici responsabili del danno in pazienti con malattie neurodegenerative di interesse riabilitativo.

Obiettivi: Nel contesto della medicina traslazionale il focus del prossimo triennio sarà concentrato sullo studio dei meccanismi molecolari che sottendono allo sviluppo e progressione di alcune malattie del motoneurone (es. SLA) per arrivare all'identificazione di nuovi potenziali bersagli utili all'applicazione di tecniche riabilitative e alla validazione, a livello pre-clinico, di nuove strategie in campo riabilitativo. Inoltre, attraverso studi di genomica condotti a livello internazionale, si intende individuare nuovi difetti genetici alla base della SLA - come già avvenuto di recente con l'individuazione dei difetti C9ORF72 e VCP -, di studiare la relazione genotipo-fenotipo e di realizzare genome wide

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

association studies (GWAS) su casistiche molto ampie per identificare polimorfismi genici associati ad un aumentato o diminuito rischio di sviluppare malattie neurodegenerative. In ambito più strettamente clinico verrà costruita una casistica di riferimento (soggetti sani) per studi di quantizzazione morfologica e funzionale delle fibre nervose epidermiche in pazienti affetti da patologie del sistema nervoso di rilevanza per la riabilitazione.

LINEA 3. Cardioangiologia Riabilitativa

Descrizione: Applicazione di programmi ad elevato contenuto clinico-assistenziale e alta specializzazione rivolti a pazienti cardiopatici nella fase post- acuta di un evento cardiovascolare, ai fini riabilitativi, in coerenza con gli obiettivi proposti dal Piano Sanitario Nazionale. Sono inoltre incluse applicazioni di telemedicina e monitoraggio a distanza per il paziente anziano, in riabilitazione, con patologie complesse e comorbidità e studi di cardiologia molecolare per la valutazione del rischio aritmico.

Obiettivi: Le attività del triennio saranno finalizzate a: 1) sviluppo di un modello integrato e multidisciplinare per il trattamento riabilitativo post-acuto, con particolare riferimento ai pazienti anziani dopo cardiocirurgia, pazienti con scompenso cardiaco avanzato e pazienti portatori di assistenza ventricolare meccanica (LVAD). Programma di "remote management" ed il "telemonitoring" da condividersi trasversalmente alla linea di ricerca neuroriabilitativa nel paziente con ictus; 2) fattibilità ed effetti a breve termine di un programma riabilitativo di training fisico aerobico graduale, personalizzato e ad avvio precoce su capacità funzionale, sintomi e attivazione neuro-ormonale nei pazienti con scompenso cardiaco cronico riacutizzato finalizzato ad ampliare l'indicazione alla riabilitazione fisica anche a questa tipologia di pazienti;

LINEA 4. Pneumologia Riabilitativa

Descrizione: ricerca in nuovi approcci in campo pneumologico riabilitativo. attraverso la sperimentazione di nuovi modelli riabilitativi centrati sulle cure territoriali e domiciliari, che permettano di seguire adeguatamente l'evoluzione della malattia respiratoria, in particolare quella cronico-degenerativa.

Obiettivi: Obiettivi del prossimo triennio sono: 1) valutare la fattibilità e l'efficacia di una rete riabilitativa ad alta complessità per pazienti reduci da una ammissione in terapia intensiva attraverso la quantificazione dei benefici associati ad un modello assistenziale domiciliare nella prevenzione delle riacutizzazioni di malattia nonché il recupero funzionale e la aderenza terapeutica mediante sorveglianza a distanza; 2) identificazione di metodiche funzionali e di score clinico per l'identificazione di pazienti in riabilitazione pneumologica con Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) da sottoporre ad esame polisonnografico: i criteri identificati saranno funzionali alla creazione sul Web di un Network che consenta una collaborazione on-line tra laboratori e gruppi di studio sull'OSAS; 3) costituzione di una banca dati di prodotti di natura biologica di diversa provenienza in particolare BPCO e patologia tubercolare finalizzata a studi in ambito biologico di natura riabilitativa; 4) valutare gli effetti della ventilazione meccanica non invasiva associata ad esercizio fisico sul recupero funzionale dei pazienti affetti da BPCO.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA 5 : Patologie croniche disabilitanti

Descrizione: attività di ricerca in campo riabilitativo nel paziente in dialisi, ai non vedenti, nelle malattie reumatologiche, endocrine e nella terapia del dolore, comprese le attività riabilitative delle malattie croniche e degenerative. Sono inclusi studi di outcome in risposta alle attività riabilitative, studi fisiopatologici e ricerche sul malato anziano con polipatologie per valutarne l'impatto nelle attività riabilitative.

Obiettivi: Si identificano i seguenti obiettivi prioritari: 1) effettuare, nel paziente con malattia di Parkinson, una valutazione di concordanza tra degenerazione delle fibre postgangliari simpatiche cardiache e cutanee (misurate rispettivamente mediante scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (MIBG) e con biopsia di cute) al fine di validare la biopsia di cute come metodo minimamente invasivo per differenziare, a fini riabilitativi, la malattia di Parkinson dai parkinsonismi atipici nonché di individuare alterazioni del sistema nervoso autonomico, che potrebbero avere impatto nelle attività riabilitative, in una fase preclinica della patologia; 2) identificare marcatori molecolari (misurabili da prelievi di sangue o da biopsie di tessuto adiposo sottocutaneo) associati alla riduzione ponderale in seguito ad un regime riabilitativo fisico e nutrizionale in individui severamente obesi; 3) valutare il ruolo del β -bloccante β -1selettivo in pazienti anziani affetti da BPCO nella riduzione delle riospedalizzazioni per riacutizzazione respiratoria dopo riabilitazione; 4) nell'ambito della ricerca di base studiare i meccanismi molecolari alla base della down regulation del beta 1 recettore e della Sfingosina nei pazienti con scompenso cardiaco e l'interazione dei due sistemi sulla contrattilità, sulla ipertrofia e sulla sopravvivenza dei cardiomiociti. Queste ricerche avranno anche un valore traslazionale in quanto potrebbero identificare molecole bersaglio potenzialmente utili per il disegno di nuove terapie riabilitative.

LINEA 6. Rischi ambientali da attività produttive

Descrizione: Studi dei fattori ambientali in ambiente lavorativo che possono favorire lo sviluppo o influenzare la suscettibilità a malattie croniche multifattoriali, in primis quelle cardiovascolari e respiratorie, nei comparti industriali maggiori, nonché insediamenti e centri dove si manipolano nanomateriali, fibre o altri tipi di nuovi prodotti che configurano rischi occupazionali emergenti.

Obiettivi: Gli obiettivi della linea per il triennio sono relativi alle seguenti aree di azione: 1) *marcatori di esposizione:* definizione dei valori di riferimento di biomarcatori per xenobiotici e/o loro metaboliti e allestimento di un relativo data-base aggiornabile on-line; caratterizzazione di nanoparticelle presenti nel particolato atmosferico e sviluppo di metodi per il loro monitoraggio; 2) *fattori di rischio emergenti:* sviluppo di test di laboratorio utilizzabili per l'identificazione di effetti precoci e sub-clinici di nanomateriali (es. marker di infiammazione sistemica e di stress ossidativo, marker immunologici, marker genomici, epigenetici, pro/antiapoptotici e di autofagia); impatto di fattori ambientali non occupazionali e di stili di vita non salutari sul decorso di affezioni croniche di interesse cardiologico o pneumologico acquisite in ambito lavorativo (BPCO, cardiovasculopatie maggiori, ecc.);

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS E. Medea – Associazione La Nostra Famiglia BOSISIO PARINI (LC)

Area di riconoscimento: medicina della riabilitazione

LINEA 1 -AREA NEUROSCIENZE CLINICHE DELL'ETÀ EVOLUTIVA IN AMBITO RIABILITATIVO (NEUROLOGIA, NEUROFISIOPATOLOGIA E RIABILITAZIONE)

Descrizione: studi, con impatto diretto sulle attività riabilitative, finalizzati alla comprensione delle basi del danno (dimensione neuropatologica), dei meccanismi fisiopatogenetici ad esso correlati (dimensione neurofisiopatologica) per interventi riabilitativi sempre più specifici e mirati (dimensione neuroriabilitativa).

Le principali tematiche di ricerca in ottica riabilitativa sono: 1_ malformazioni cerebrali, commissurali e della fossa cranica posteriore; 2_ patologie neurodegenerative ad esordio precoce; 3_ malattie neuromuscolari; 4_ epilessia; 5_ sindromi genetiche coinvolgenti il sistema nervoso centrale o l'apparato muscolo scheletrico; 6_ traumi cranio-encefalici e stati vegetativi; 7_ patologie neurologiche post-oncologiche; 8_ patologie neuromotorie congenite ed acquisite; 9_ patologie neurovisive ed ipovisione ad esordio precoce; 10_ sviluppo evolutivo atipico in condizioni di rischio genetico ed ambientale.

Obiettivi :

- Individuazione e validazione di protocolli diagnostici a fini riabilitativi (clinico, neuroradiologici, genetici) nelle malformazioni cerebrali, epilessie e malattie neurodegenerative ad esordio precoce attraverso l'impiego di tecniche di neuroimaging (tradizionale ed avanzate) e genetiche (next generation sequencing)
- Standardizzazione delle valutazioni a fini riabilitativi (cliniche e strumentali) nei trial farmacologici delle malattie neuromuscolari;
- Individuazione e validazione di protocolli diagnostici (indici di compromissione motoria/funzionale e grado di disabilità) valutati anche mediante analisi strumentali (gait-analysis, analisi cinematica del movimento, tronco e arto superiore) ai fini dell'impostazione del trattamento riabilitativo e della verifica della sua efficacia.
- Studio della riorganizzazione dell'attività corticale (plasticità) valutata mediante Neuroimaging Funzionale (fMRI) e tecniche neurofisiologiche in diverse cerebropatie da lesione cerebrale stabile (stati vegetativi, traumi cranici, paralisi cerebrali infantili) prima e dopo trattamento riabilitativo.
- Definizione e validazione di strumenti per l'analisi degli aspetti quali-quantitativi dei deficit visivi, anche al fine del monitoraggio dell'intervento riabilitativo e della didattica specializzata.
- Individuazione di indicatori, clinici e biologici, in popolazioni di rischio evolutivo (bambini nati pretermine) e validazione di un protocollo metodologico di "early intervention" per i bambini e a sostegno della relazione precoce con i genitori

LINEA 2 AREA PSICOPATOLOGIA DELLO SVILUPPO, PSICOLOGIA DEL CONTESTO SOCIO-AMBIENTALE E DEI PROCESSI EDUCATIVI CON RICADUTE RIABILITATIVE

Descrizione: Studi di efficacia dei trattamenti degli interventi riabilitativi e psicoeducativi anche attraverso lo sviluppo di modalità innovative di e-health , dei principali disturbi del neurosviluppo dell'età evolutiva, in particolare dei disturbi dello spettro autistico, della regolazione emozionale e dei disturbi di linguaggio, di apprendimento connessi alla

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

disabilità intellettiva. Studi di individuazione dei possibili predittori di efficacia dei trattamenti di medicina riabilitativa anche attraverso l'identificazione delle finestre temporali più idonee per la tempestiva identificazione (diagnosi precoce), dei fattori di resilienza ambientali e relazionali (in particolare i fattori educativi) e dei fattori di rischio biologici (studi gxe)

Obiettivi:

- Sviluppo di strumenti per la identificazione precoce delle patologie del neuro-sviluppo e dei disturbi della regolazione emozionale al fine di consentire un precoce percorso riabilitativo
- o adattamento e/o creazione di strumenti di misura psicologica e comportamentale customizzati per tipologia di disordine e per età
- o sperimentazione e verifica di attendibilità di modalità neuro-psicofisiologiche di individuazione precoce per alcuni disturbi del neurosviluppo (es, disturbi del linguaggio e della comunicazione)
- o individuazione di fattori di rischio ambientali e genetici coinvolti nello sviluppo di alcuni disordini del neuro-sviluppo
- Sperimentazione di protocolli di intervento per lo sviluppo di capacità di resilienza in alcuni disordini del neuro-sviluppo
- Sperimentazione di modelli innovativi di intervento precoce finalizzati al miglioramento di alcune funzioni neuropsicologiche (linguaggio, attenzione, comunicazione)
- Validazione di modelli di intervento che utilizzino nuove tecnologie o modalità di e-health in alcuni disturbi del neuro-sviluppo (es adhd)

LINEA 3 AREA NEUROBIOLOGIA, BIOLOGIA COMPUTAZIONALE, FARMACOLOGIA

Descrizione: Studi di biologia molecolare e computazionale e di farmacogenetica su patologie neurodegenerative e neuromuscolari, forme sindromiche di ritardo mentale, autismo, epilessia ai fini di un miglioramento delle azioni di medicina riabilitativa. Studio dei meccanismi patogenetici a fini riabilitativi implicati mediante analisi funzionale impiegando metodiche computazionali (regolazione di trascrizione e splicing) e, sperimentalmente, mediante generazione di modelli cellulari e animali in particolare di *Drosophila melanogaster*.

Obiettivi:

- Messa a punto di pipelines efficienti di sequenziamento NGS per l'identificazione di mutazioni/varianti in forme sindromiche di ritardo mentale, paraparesi spastiche, epilessie idiopatiche.
- Delucidazione di meccanismi di degenerazione motoneuronale in paraparesi spastiche complesse ad esordio pediatrico.
- Integrazione di genetica di popolazione e NGS nell'identificazione di varianti funzionali
- Identificazione del ruolo di alterazioni bioenergetiche e delle vie di clearance cellulare nelle patologie degenerative neuromuscolari.
- Caratterizzazione dei processi di autofagia e neurodegenerazione in modelli *drosophila* per geni SLA.
- Identificazione degli interattori del gene *atlasina* in modelli *drosophila*.
- Implementazione di due biobanche integrate per la sindrome di Phelan/McDermid e distrofie dei cingoli derivate da mutazioni nella Calpaina 3.
- Sviluppo di strumenti software per l'analisi di RNA alternative splicing (RNA-seq) e regolazione della trascrizione (CHIP-seq) e loro applicazione a patologie neuromuscolari.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA 4 AREA TECNOLOGIE APPLICATE (NEUROIMAGING, BIOINGEGNERIA, ROBOTICA), ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DEI SERVIZI SANITARI

Descrizione: Studio della caratterizzazione anatomica, a fini riabilitativi, di patologie (bioimaging morfologico), dell'organizzazione e composizione del parenchima cerebrale (bioimaging strutturale) e dell'organizzazione funzionale dell'encefalo (bioimaging funzionale) mediante RM 3T con approfondimenti a 7T (partecipazione alla Fondazione IMAGO7). Realizzazione di dispositivi elettromedicali originali con funzioni di rilevamento delle condizioni del paziente, di ausilio riabilitativo, di assistenza nella vita quotidiana. Sviluppo di trattamenti riabilitativi, basati su robot e sistemi di realtà virtuale, per il recupero motorio e cognitivo. Studio dell'evoluzione delle tecniche riabilitative con valutazioni di efficacia e di efficienza.

Obiettivi:

- Sistema di aiuto alla decisione per la diagnosi di malformazioni cerebrali in età pediatrica con tecniche di machine learning.
- Indici di diffusione (DTI) e funzionali (fMRI) prognostici dell'esito di trattamenti riabilitativi mediante sistemi robotizzati (e.g. Lokomat).
- Protocollo multimodale per la valutazione strutturale del muscolo in patologie degenerative dell'infanzia mediante tecniche MRI e NIRS.
- Prototipazione di dispositivi per la riabilitazione cognitiva domiciliare di pazienti in età prescolare e scolare.
- Indici quantitativi per la valutazione delle prestazioni fisiche e della qualità della vita dei pazienti al domicilio.

IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino" - PAVIA

Area di riconoscimento: malattie del sistema nervoso

LINEA 1: MALATTIE CEREBROVASCOLARI: MECCANISMI DI DANNO E MODELLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI INNOVATIVI

Descrizione: Studio dei processi di cura (es. trombolisi, ricovero in Stroke Unit - SU, accesso ai trattamenti endovascolari, ect) nello stroke in fase acuta nei pazienti ospedalizzati presso le 42 SU della Rete regionale lombarda. Studio delle caratteristiche della patologia dei piccoli vasi cerebrali, in particolare della demenza vascolare versus le forme più tradizionali di demenze degenerative, attraverso l'utilizzo di indagini genetiche avanzate (NGS), di neuroimmagini (RMN-3T) e di emodinamica cerebrale (Doppler Transcranico). Definizione di algoritmi decisionali nel campo delle urgenze neurologiche. Analisi di marcatori periferici e possibili strategie neuroprotettive attraverso modelli sperimentali di ischemia cerebrale (ratto).

Obiettivi

- o Individuazione e verifica, attraverso strumenti statistici, di fattori determinanti la prognosi nelle SU della Lombardia.
- o Identificazione e verifica di associazione statisticamente positiva tra elementi genetici, emodinamici e di imaging caratterizzanti la demenza vascolare

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- o sottocorticale; individuazione di un pattern emodinamico distintivo tra le forme di demenza allo studio.
- o Elaborazione ed applicazione di algoritmi decisionali in Neurologia d'Urgenza e Stroke con miglioramento del grado di aderenza ai PDT neurologici di fase acuta.

LINEA 2: NEUROIMMUNOINFIAMMAZIONE – NEURONCOLOGIA

Descrizione: Studio della neuroimmunoinfiammazione e della neuroncologia attraverso: valutazione di vari fattori ambientali che potrebbero concorrere sia alla insorgenza che alla evoluzione peggiorativa delle neuropatologie immuno-infiammatorie; messa a punto di un data base ad hoc per consentire un migliore inquadramento delle malattie infiammatorie e infettive del SNC; creazione di una rete provinciale per migliorare l'inquadramento delle problematiche neuro-oncologiche.

Obiettivi

- o Valutazione del ruolo di fattori ambientali (fumo, livelli di Vitamina D, inquinanti atmosferici, esposizioni lavorative) nello sviluppo e nella evoluzione della sclerosi multipla, e delle relazioni di tali fattori con i biomarkers infiammatori.
- o Realizzazione di un database a valenza multidisciplinare e interistituzionale regionale ed extraregionale, con categorizzazione delle principali patologie infettive e infiammatorie del SNC presso strutture con elevata complessità assistenziale; miglioramento dei PDT ed ottimizzazione delle risorse.
- o Creazione di una rete neuro-oncologica provinciale basata su modelli di assistenza all'esordio, nel follow up e durante le fasi terminali. Pianificazione dei PDT neuroncologici secondo gli orientamenti internazionali; riduzione delle liste di attesa, individuazione precoce delle complicanze, rapido accesso alle consulenze interdisciplinari.

LINEA 3: PROCESSI NEURODEGENERATIVI E DISORDINI DEL MOVIMENTO

Descrizione: Studio delle malattie neurodegenerative, con particolare riferimento alle principali patologie legate all'invecchiamento: malattia di Parkinson (MP), demenze, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), attraverso un approccio combinato che include progetti di ricerca sperimentale - in vitro e in vivo - e progetti di ricerca clinica condotta nel paziente.

Obiettivi

- o Approfondimento dei meccanismi patogenetici della MP e identificazione di possibili prospettive terapeutiche innovative in modelli sperimentali di malattia; individuazione e raccolta di campioni per l'avvio della validazione di biomarkers preclinici nel paziente parkinsoniano
- o Studio di specifici aspetti bio-molecolari e genetici della SLA e di altre patologie neurodegenerative rare; individuazione ed avvio del processo di validazione di biomarkers nel paziente con SLA.
- o Analisi di fattori predittivi ed interventi di contenimento della disabilità nell'invecchiamento normale e nella demenza; individuazione ed avvio del processo di validazione di biomarkers e nuove strategie terapeutiche in pazienti con demenza.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA 4: *NEUROLOGIA E PSICHIATRIA DELLO SVILUPPO E DELL'ADOLESCENZA*

Descrizione: Studio dell'area della neurologia dello sviluppo, in particolare disordini neurooftalmologici dell'età evolutiva, sindromi rare a eziopatogenesi autoimmunitaria (Aicardi Goutières), intervento precoce nei bambini nati pretermine; delle malattie con base genetica familiare e ad espressione clinica con difetto neuromuscolare; della psicopatologia dell'età evolutiva con particolare riferimento ai disturbi pervasivi dello sviluppo e ai disturbi psicopatologici gravi dell'adolescenza. Nell'ambito di tali aree verranno utilizzate indagini genetiche avanzate (NGS) e metodiche complesse di neuroimmagini (DTI e RMN-3T).

Obiettivi

- Definizione di strumenti per l'analisi degli aspetti quali-quantitativi dei deficit visivi, anche al fine del monitoraggio dell'intervento riabilitativo, ed avvio del processo di validazione.
- **Definizione ed applicazione al fine della successiva validazione di un protocollo metodologico di "early intervention" per bambini pretermine.**
- Standardizzazione delle valutazioni nei trial farmacologici delle malattie neuromuscolari; identificazione di dati rappresentativi della situazione delle famiglie di pazienti, utili per la messa a punto di programmi di sostegno.
- Individuazione e ricerca di correlazioni statisticamente significative di markers biologici e clinici sia nel campo psichiatrico che neurologico.
- Miglioramento della compliance nelle terapie psichiatriche misurata attraverso una scala Likert sviluppata ad hoc, somministrata al paziente, al genitore ed al medico curante.

LINEA 5: *DOLORE NEUROPATICO CENTRALE: CEFALEE CRONICHE E DISORDINI COMORBIDI DELL'EMICRANIA*

Descrizione: Studi relativi alla Medicina del Dolore Cronico, cefalee primarie funzionali e dolore neuropatico centrale in primo luogo, attraverso un approccio olistico per comprendere i meccanismi sottesi ai vari tipi di dolore ed individuare modalità di trattamento più specifiche ed efficaci. Studio dei meccanismi associati al genere femminile, sia attraverso la valutazione del ruolo degli ormoni della serie ipotalamo-ipofiso-ovarica nella trasmissione del dolore e nella reattività cerebrovascolare, che l'approfondimento dei determinanti psicobiologici dell'emicrania comorbida, cefalea a grappolo, Medication Overuse Headache (nelle varie età della vita, dall'infanzia/adolescenza all'età adulta/senile). Approfondimento dei meccanismi neurogenici e ricerca di nuovi potenziali target terapeutici, anche in modelli sperimentali.

Obiettivi

- Definizione di determinanti psicobiologici della cronicizzazione delle cefalee.
- Identificazione ed avvio del processo di validazione di biomarkers/indicatori di risposta ai farmaci, di tipo genetico, ormonale, neurofisiologico, neurovegetativo, vascolare e della serie emozionale-neurocomportamentale affettiva.
- Messa a punto di percorsi diagnostico-terapeutici per le cefalee croniche e per il dolore resistente.
- Approfondimento dei meccanismi fisiopatogenetici dell'emicrania comorbida.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA 6: METODOLOGIE INNOVATIVE NELLA RIABILITAZIONE NEURO-MOTORIA, SENSORIALE E DELLE FUNZIONI SUPERIORI

Descrizione: Studi rivolti a valutare l'efficacia delle più avanzate tecniche di neuroriabilitazione, in particolare della teleriabilitazione cognitiva, della robotica, della neuromodulazione, delle metodiche di facilitazione sensori-motoria e di controllo del dolore, sul recupero funzionale delle principali patologie neurologiche ad elevata frequenza ed impatto sociale, quali lo stroke, la malattia di Parkinson e la sclerosi multipla, indagando contestualmente i meccanismi neurobiologici del recupero del deficit neurologico mediante neuroimaging funzionale ed indagine neurofisiologica.

Obiettivi

- o Miglioramento degli indici di compromissione motoria/funzionale e grado di disabilità valutati mediante scale cliniche di valutazione di outcome generali e specifiche per patologia.
- o Indicazioni alla gestione clinica ottimale del dolore nei pazienti in neuroriabilitazione, valutato mediante scale cliniche ed indagini strumentali.
- o Miglioramento dei parametri misurati durante *gait-analysis* (riabilitazione del cammino), analisi cinematica del movimento (riabilitazione posturale, tronco e arto superiore), test di valutazione delle funzioni superiori (riabilitazione cognitiva) e parametri urodinamici (riabilitazione urologica).
- o Riorganizzazione dell'attività corticale (plasticità) valutata mediante Neuroimaging Funzionale (*fMRI*) e tecniche neurofisiologiche.

LINEA 7: DIAGNOSTICA E TERAPIA DELLE SINDROMI EPILETTICHE

Descrizione: Studi mirati alla caratterizzazione di diverse sindromi epilettiche, con particolare riferimento agli aspetti elettroclinici delle epilessie con punte e onde continue durante il sonno, ai correlati tra sonno notturno, patologie ipniche e la modulazione delle crisi in pazienti con forme di epilessia morfeica, e alla individuazione del significato clinico e prognostico di variazioni nel tempo della fotosensibilità elettrografica in pazienti con epilessie generalizzate idiopatiche. Mediante metodiche genetiche avanzate (NGS e array) verranno studiati i geni associati ad anomalie EEGrafiche per meglio caratterizzare la correlazione fenotipo-genotipo. Contestualmente verranno valutati in questi pazienti la risposta a diverse forme di terapia farmacologica e caratterizzata la variabilità cinetica di farmaci antiepilettici di nuova generazione in pazienti con epilessia refrattaria, valutandone i fattori implicati e le potenziali correlazioni con la risposta clinica.

Obiettivi

- o Migliore comprensione degli aspetti clinici e terapeutici di diverse sindromi epilettiche, attraverso la definizione di precisi criteri diagnostici e prognostici e di algoritmi terapeutici.
- o Miglioramento dell'efficacia diagnostica, dell'inquadramento prognostico e della risposta alla terapia farmacologica, attraverso la definizione di criteri ottimizzati per l'esecuzione di indagine genetiche e l'individuazione di trattamenti preferenziali sulla base del genotipo, del fenotipo e di variabili farmacocinetiche.

LINEA 8: PLASTICITÀ SINAPTICA, CIRCUITI CEREBRALI E FUNZIONI SUPERIORI

Descrizione: Ricerca neurofisiologica sperimentale sulle funzioni sensori-motorie e cognitive attraverso metodiche avanzate: Brain Computer Interface-BCI; Stimolazione Magnetica Transcranica-TMS; RMN-3T. Studi in vitro ed in vivo nell'animale da

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

esperimento, al fine di indagare fenomeni critici relativi all'apprendimento e alla computazione nei circuiti neurali, e studi rivolti ad indagare l'emergenza delle funzioni circuitali nel comportamento sensori-motorio e cognitivo. Il tema centrale della ricerca riguarda il funzionamento dell'asse cerebro-cerebellare, che è coinvolto nella generazione dello schema corporeo e della memoria procedurale ed influenza profondamente la funzione e la plasticità corticale. Il cervelletto rappresenta così un nuovo potenziale target per la riabilitazione sensorimotoria e cognitiva e per la terapia di patologie neurologiche e psichiatriche.

Obiettivi

- o Studio della plasticità sinaptica mediante tecniche di imaging e di elettrofisiologia cellulare in modelli animali.
- o Elaborazione di modelli matematici del circuito cerebellare per la simulazione delle funzioni sensori-motorie.
- o Implementazione di tecnologie MRI, TMS e BCI per lo studio della funzione e della plasticità nei circuiti cerebrali.
- o Elaborazione di protocolli MRI e TMS per lo studio dell' autismo, del morbo di Alzheimer e di altre patologie.
- o Elaborazione di un protocollo a closed-loop per la neuroriabilitazione motoria e cognitiva.

IRCCS CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO - MILANO

Area di riconoscimento: **patologie cardiovascolari**

LINEA N°:1 CARDIOLOGIA CRITICA

Descrizione: Studi sulla prognosi e la cura del paziente con scompenso cardiaco attraverso lo sviluppo di nuovi score predittivi della gravità della malattia anche in funzione della misura della gittata cardiaca e della regolazione della membrana alveolo-capillare quale target della terapia dello scompenso cardiaco, con particolare attenzione alla terapia con beta stimolanti e beta bloccanti β_1 - β_2 e β_1 selettivi.

Studi concernenti la rilevanza clinica e prognostica dell'interazione cuore-rene e sull'applicazione di strategie terapeutiche di derivazione nefrologica in pazienti con sindromi coronariche acute e con scompenso cardiaco congestizio.

Studi di cardiologia clinica volti a definire l'efficacia di nuovi farmaci in pazienti diabetici con cardiopatia ischemica, quali inibitori dei recettori PPAR gamma ed alfa, di incretine e di anticorpi monoclonali che riducono i livelli di colesterolo LDL attraverso l'inibizione della proteina PCSK9 che a sua volta determina l'espressione dei recettori per le LDL epatiche, un nuovo farmaco inibitore del trasporto inverso del colesterolo. Infine, saranno valutate due diverse strategie di trattamento (rivaroxaban ed acido acetilsalicilico vs dose regolata di antagonista della vitamina K orale più doppia terapia antiplastrinica) in soggetti con fibrillazione atriale permanente sottoposti a intervento coronarico percutaneo.

Obiettivi: Nuovi score prognostici in pazienti con scompenso cardiaco – marker prognostici in pazienti con sindrome cardiorenale – risultati di efficacia di farmaci inibitori PPAR, incretine, nuovi ipocolesterolemizzanti e nuovi anticoagulanti orali.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA N°:2 IMAGING

Descrizione: Integrazione di più metodiche non invasive di imaging ed, in particolare, l'ecocardiografia, la TAC e la Risonanza Magnetica Nucleare prendendo in considerazione aspetti tecnologici e di innovazione metodologica ed aspetti fisiopatologici e clinici.

Obiettivi: Protocolli nuovi e/o ottimizzati a) per la valutazione tridimensionale delle valvole cardiache in relazione a nuove procedure interventive e chirurgiche, b) per la definizione del ruolo prognostico della TAC coronarica in pazienti in screening per sospetta coronaropatia (diabete, relazione tra score di rischio classico vs TAC), c) per l'acquisizioni delle immagini TAC che permette di impiegare una ultra low dose di radiazioni d) di diagnosi di re-stenosi degli stent coronarici e) la valutazione pre-impianto TAVI dell'anello valvolare. In quest'ultimo ambito verrà affiancata alla TAC la RMN che sarà validata in un'ampia popolazione di stenosi aortiche senili al fine di rappresentare un'alternativa diagnostica nei pazienti che non possono eseguire la TAC (aritmie, allergia al contrasto, insufficienza renale). Infine saranno anche sviluppati studi di imaging sperimentale in modelli murini di cardiopatia ischemica e di ictus cerebrale impiegando ecocardiografia ad alta frequenza e imaging RM.

LINEA N°:3 CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA

Descrizione: Le ricerche riguarderanno principalmente il trattamento non chirurgico della cardiopatia ischemica, la rivascularizzazione percutanea delle stenosi delle arterie carotidi, le metodiche di protezione del circolo cerebrale intracranico (prossimale vs. distale) nel corso degli interventi d'impianto di stent carotidei auto espandibili e nuovi approcci terapeutici dell'insufficienza della valvola mitrale.

Obiettivi: Definizione dell'efficacia a breve, medio e lungo termine del trattamento percutaneo delle stenosi coronariche mediante impianto di stent medicati di nuova generazione, ivi compresi nuovi stent polimerici riassorbibili, e stent specificamente concepiti per il trattamento delle stenosi coronariche poste in punti di biforcazione al fine di accertarne gli eventuali vantaggi in termini di sicurezza ed efficacia. Nei pazienti con sindromi coronariche acute (angina instabile, infarto NSTEMI, infarto STEMI), saranno studiate sia le correlazioni tra quadro clinico, aspetto angiografico delle lesioni coronariche e outcome clinico dopo intervento urgente o d'emergenza di angioplastica coronarica sia i risultati in termini di eventi ischemici ed emorragici dell'utilizzo di nuovi farmaci anticoagulanti nei soggetti anziani. Sviluppo di terapie antitrombotiche personalizzate. Definizione dell'efficacia dell'impianto di stent carotidei mediante angiografia, risonanza magnetica, Doppler transcranico e analisi dei risultati clinici. Sviluppo di tecniche di trattamento interventistico nei pazienti con varianti anatomiche dei tronchi sovraaortici.

Definizione dell'efficacia dell'impianto di mitralclip sulla base di stringenti protocolli ecocardiografici per la selezione del paziente da trattare.

LINEA N°:4 ELETTROFISIOLOGIA

Descrizione: Studi sul trattamento NON farmacologico della fibrillazione atriale (FA) mediante applicazione di energia a radiofrequenza, impiegando nuove tecniche di ablazione della FA che utilizzano il laser e la cryoenergia. Studio clinico-osservazionale per valutare la gettata cardiaca a riposo e sotto sforzo, in pazienti affetti da FA cronica sottoposti ad ablazione transcatetere.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Strategie curative e ottimizzazione di tecniche di mappaggio nel trattamento ablativo delle tachicardie ventricolari per il trattamento precoce di pazienti con aritmia ventricolare identificati mediante nuovo sistema di monitoraggio domiciliare attraverso cardioverter defibrillatore.

Studio sull' efficacia del mappaggio ventricolare sinistro ottenuto mediante approccio retrogrado transaortico vs. transettale con l'ausilio di elettrocateretere dotato di sensore per la misurazione della forza di contatto integrato nel sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO.

Uno studio clinico-osservazionale sarà dedicato a valutare il ruolo della biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico nella definizione del substrato aritmico in pazienti affetti da aritmie ventricolari senza evidente cardiopatia organica o con test diagnostici incerti.

Obiettivi:

Misura dell'efficacia a medio-lungo termine (FU 1/2/3 anni) dell'ablazione di FA mediante utilizzo di differenti fonti di energia anche attraverso la riduzione dell'esposizione radiologica e delle complicanze legate alla procedura. In particolare saranno valutati la durata delle procedure, l'esposizione fluoroscopica e le complicanze. Realizzazione di un registro osservazionale multicentrico europeo dedicato a descrivere l'epidemiologia clinica di pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere di FA ed i percorsi diagnostico-terapeutici (inclusi gli aspetti tecnici, il modo di valutare l'efficacia delle procedure e le complicanze acute o croniche della stessa).

Misura dell'efficacia delle procedure di mappaggio nel trattamento ablativo delle tachicardie ventricolari e di mappaggio ventricolare sinistro ottenuto mediante approccio retrogrado transaortico vs. transettale, mediante valutazione della prognosi, riduzione morbilità e diminuzione numero ospedalizzazioni e conseguente miglioramento della qualità della vita dei pazienti e riduzione dei costi.

LINEA N°:5 CHIRURGIA CARDIACA E VASCOLARE

Descrizione: Studi concernenti la fisiopatologia della malattia coronarica e valvolare in pazienti ad alto rischio di sviluppare nuovi eventi cardiovascolari, con particolare riferimento alle principali patologie cardiovascolari dell'adulto di interesse cardiocirurgico e chirurgico vascolare. Questi studi consentiranno la definizione di meccanismi molecolari alla base di tali patologie. Inoltre saranno sviluppate strategie per lo studio dei meccanismi coinvolti nello sviluppo delle malattie aortiche e valvolari. Studi indirizzati alla terapia rigenerativa, riparativa e sostitutiva sia del tessuto cardiaco che delle valvole e dei vasi umani.

Obiettivi: Identificazione di nuovi biomarker predittori di eventi cardiovascolari mediante l'applicazione di tecnologie di carattere biochimico, genetico-genomico e proteomico, e loro validazione in modelli sperimentali, utilizzando in vivo imaging (MRI ed ecocardiografia) e tecniche di immunoistochimica e di microscopia. Sviluppo di protocolli di prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari volti a validare i biomarker identificati. Studi di genomica e proteomica in tessuti e valvole aortiche e mitraliche umane. Studi volti a definire i meccanismi molecolari responsabili dello sviluppo della sclerosi aortica e valvolare. Validazione di modelli matematici e di algoritmi che consentano di simulare il funzionamento normale e patologico delle valvole umane ed il funzionamento delle tecniche di sostituzione e di riparo valvolare. Efficacia di nuove terapie, con particolare riferimento alla terapia rigenerativa, riparativa e sostitutiva sia del tessuto cardiaco che delle valvole e dei vasi umani, mediante lo sviluppo di trial clinici di terapia cellulare per la cura dell'infarto acuto del miocardio e dello scompenso

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

cardiaco ad eziologia ischemica. Nuove biobanche di tessuti vascolari, valvolari e cardiaci e di plasma, siero e DNA di pazienti con malattia aortica coronarica e valvolare.

LINEA N°:6 BIOCHIMICA, BIOLOGIA CELLULARE E VASCOLARE E TERAPIA

Descrizione: La linea comprende: a) studi di biologia cellulare e biochimica dell'aterotrombosi b) studi di biochimica dei processi ossidativi c) studi di proteomica d) studi sperimentali concernenti l'ischemia cerebrale e miocardica, della sclerosi valvolare e sviluppo di modelli di scompenso cardiaco e) studi sui meccanismi responsabili dell'invecchiamento cardiovascolare e della cardiotossicità indotta da chemioterapici f) studi preclinici di terapia cellulare per la cura dell'infarto acuto del miocardio e dello scompenso cardiaco ad eziologia ischemica g) sviluppo di una 'signature' epigenetica in grado di descrivere il difetto di endotelializzazione delle cellule progenitrici endoteliali circolanti. h) studi di ingegneria tissutale i) studi di genomica funzionale e trascrittomica e l) studi di farmacogenetica e farmacogenomica. Inoltre proseguirà il programma di prevenzione del rischio cardiovascolare globale in prevenzione secondaria e in prevenzione primaria e primordiale e lo studio dei parametri morfologici e funzionali della parete arteriosa.

Obiettivi:

- a) definizione del ruolo trombogenico del fattore tissutale e delle microparticelle circolanti nel plasma e delle piastrine neoformate nella patologia coronarica ed dei meccanismi molecolari alla base dell'attivazione piastrinica persistente nel paziente coronaropatico, con o senza diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e definizione del trascrittoma dei due principali morfotipi di macrofagi coltivati (M1 ed M2) di pazienti aterosclerotici. Definizione del ruolo della COX-2, di fattori proinfiammatori nella trombosi, e di una signature a livello di macrofagi derivanti da monociti circolanti in pazienti con malattia cardiovascolare;
- b) definizione del coinvolgimento di omocisteina e fattori proossidanti nella malattia cardiovascolare e definizione del ruolo del 12-HETE e di fattori proinfiammatori nell'attivazione piastrinica;
- c) proteoma della valvola aortica e mitralica, del tessuto vascolare e cardiaco), di cellule, lipoproteine e microparticelle, modulazione farmacologica del secretoma e del proteoma cellulare di cellule endoteliali e monociti, proteomica delle interazioni proteina-proteina, proteina-DNA, studi sulla biosintesi della penicisternaliasi PCL1 e sulla funzione della membrana alveolo capillare nello scompenso cardiaco in cellule endoteliali umane;
- d) definizione di target farmacologici efficaci nel recupero del danno cerebrale sperimentale successivo a insulto ischemico visualizzato mediante MRI e del danno cardiaco visualizzato mediante ecocardiografia ed MRI. Identificazione del ruolo di GPR17 e della sua modulazione ad opera di ligandi specifici nell'ischemia miocardica e cerebrale. Determinanti della sclerosi valvolare e dello scompenso cardiaco e loro modulazione in modelli sperimentali;
- e) definizione del ruolo attraverso cui RAGE e i suoi ligandi possono influenzare l'invecchiamento cardiaco, anche in termini di profili di espressione genica e di microRNA, invecchiamento cellulare in relazione a modificazioni genetiche, epigenetica e trascrizionali del genoma mitocondriale e nucleare e cardiotossicità indotta da farmaci chemioterapici e individuazione di potenziali nuovi marcatori precoci di danno cardiaco indotto da doxorubicina e trastuzumab;

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

f) ricerche precliniche su cellule progenitrici cardiache esprimenti c-kit (CPCs) e cellule stromali cardiache (CStCs) e su questi modelli sarà valutato l'effetto delle statine sul fenotipo ; inoltre, sarà messo a punto un protocollo di isolamento di CPC trasferibile in GMP. CMC derivate da biopsie ventricolari di pazienti con displasia aritmogena (ARVD) saranno impiegate come modello in vitro per uno high screening throughput con il fine di individuare un composto o una classe di composti capaci di prevenire l'accumulo di lipidi;

g) validazione di una 'signature' epigenetica in grado di descrivere il difetto di endotelializzazione delle cellule progenitrici endoteliali circolanti;

h) saranno disegnate e generate protesi valvolari aortiche completamente bioartificiali in alternativa a quelle impiegate nella sostituzione valvolare aortica e nuovi modelli per la generazione di nicchie artificiali di cellule staminali ingegnerizzate in grado di generare miocardio artificiale. Inoltre saranno definiti targets molecolari associati al processo di arterializzazione della safena per mettere a punto strategie di intervento atte a ridurre il fenomeno della restenosi post-trapianto nel bypass aorto-coronarico;

i) individuazione di biomarcatori e/o signature diagnostici e/o di gravità della CAD (predittori della classe fenotipica), determinazione della relazione tra pattern di espressione genica nel sangue periferico e la gravità o l'estensione dell'interessamento coronarico ed identificazione dei meccanismi molecolari associati a differenti gradi di risposta infiammatoria nei diversi tipi di CAD.

Il "Programma di Controllo del Rischio Globale", sarà implementato da nuovi protocolli di prevenzione primaria e primordiale oltre che secondaria e genererà nuovi modelli di intervento a livello di popolazione e società, anche implementando la banca di DNA e plasma e protocolli di screening cardiovascolare. Sarà creato un nuovo modello di prevenzione promuovendo la creazione di una rete volta a favorire l'adozione di abitudini virtuose per la salute cardiovascolare, all'identificazione precoce dell'aterosclerosi e dei suoi fattori di rischio e a mettere in atto interventi di correzione delle condizioni di rischio innate o acquisite. Definizione della relazione tra polimorfismi genici e fattori plasmatici sulla progressione dell'IMT carotideo e/ o dell'FMD dell'arteria brachiale. Nuovi protocolli che impiegano reti neurali artificiali per rielaborare le immagini ottenute con tecniche diagnostiche classiche (angiografia, angioTAC ed ecografia vascolare).

IRCCS MultiMedica - MILANO

Area di riconoscimento: malattie del sistema cardiovascolare

Linea n.1 "Insufficienza cardiaca e aritmie"

Descrizione: Sviluppo di nuove metodologie di diagnosi e gestione clinico strumentale in pazienti affetti da scompenso cardiaco e in pazienti ad alta complessità post-cardiochirurgica, nei seguenti settori: 1.1 Aritmie: diagnosi e terapia. 1.2 Cardiotossicità indotta da farmaci. 1.3 Metabolismo glicidico miocardico in pazienti oncologici. 1.4 Stimolazione barocettiva carotidea e scompenso cardiaco. 1.5 Rischio aritmico post ricostruzione ventricolo sinistro. 1.6 Denervazione renale e scompenso cardiaco. 1.7 Correlazione tra ablazione e terapia antiaritmica nella fibrillazione atriale. 1.8 Nuovi devices e nuovi materiali in patologia cardiovascolare. 1.9 Miglioramento protocolli riabilitativi.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi Determinazione cardiotossicità da farmaci; Definizione e validazione di Protocolli riabilitativi: selezione dei pazienti in base a una griglia di complicanze e implementazione di un database; Sviluppo e validazione di nuove terapie per lo scompenso cardiaco.

Linea n. 2 "Cellule staminali, progenitori e cellule endoteliali, tissue engineering: fisiologia, patologia e nuovi approcci terapeutici in ambito cardiovascolare".

Descrizione: Sviluppo di metodologie avanzate di isolamento e produzione di cellule staminali e cellule pluripotenti indotte, progenitori emato-endoteliali e cardiovascolari; nuove tecniche di ingegneria del tessuto cardiaco. Le attività di ricerca previste sono: 2.1 Generazione di iPS da tessuto cardiaco per il trattamento dell'infarto. 2.2 Nuove tecniche di ingegneria del tessuto cardiaco, muscolare e pancreatico. 2.3 Caratteristiche genomiche e funzionali delle cellule endoteliali e loro precursori. 2.4 Fenotipo e capacità migratorie di cellule staminali circolanti nell'infarto. 2.5 Micro RNA e differenziamento emato-endoteliale. 2.6 Riprogrammazione a pluripotenza di cellule cordonali e del sangue. 2.7 Sviluppo di nuove metodologie a basso costo per il sequenziamento di pannelli di geni. 2.8 Sviluppo di piattaforme di citogenetica e epigenomica. 2.9 Diagnostica molecolare delle cardiomiopatie primitive 2.10 Nuovi devices e nuovi materiali.

Obiettivi: Creazione di tessuto cardiaco, muscolare e pancreatico funzionale paziente-specifico; Validazione di Nuovi metodi a basso costo per la diagnosi di cardiomiopatie primitive; Ottimizzazione e validazione di protocolli per la generazione di cellule iPS; Ottimizzazione e validazione di protocolli per analisi epigenetica/epigenomica delle cellule pluripotenti.

Linea n. 3 "Ipertensione arteriosa, nefropatie di interesse cardiovascolare e vasculopatie"

Descrizione: Studio dei fattori di rischio e danno d'organo in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale con e senza insufficienza renale. Analisi delle frequenze alleliche e genotipiche associate ai diversi fenotipi pressori. Le attività di ricerca previste sono: 3.1 Pressione arteriosa centrale e sistema simpatico 3.2 Profilo neuro adrenergico nell'ipertensione. 3.3 Dosaggio diretto della renina nella diagnostica dell'iperaldosteronismo primitivo. 3.4 ACE inibizione e malattie cardiovascolari. 3.5 Patologia vascolare in pazienti uremici. 3.6 Simpaticectomia renale e progressione del danno renale. 3.7 Denervazione renale e ipertensione arteriosa resistente. 3.8 Endoarterectomia carotidea in urgenza e dilazionata.

Obiettivi :_Definizione e validazione di protocolli per il trattamento di ipertensione resistente; Costituzione di un network e definizione di linee guida per le malattie vascolari in Lombardia.

Linea n. 4 "Aterosclerosi e invecchiamento cerebrovascolare"

Descrizione:_Aterosclerosi come fattore di rischio di malattia cardiovascolare. Studio di nuovi marker genetici di malattia o di resistenza a farmaci. Studio del ruolo delle lipoproteine e delle loro varianti geniche nella patologia dell'aterosclerosi. Espressione di geni e analisi proteica delle placche aterosclerotiche. Le attività di ricerca previste sono:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

4.1 Lipoproteine plasmatiche e aterosclerosi. 4.2 Genetica dei tratti complessi. Aterosclerosi e infarto. 4.3 Senescenza della cellula endoteliale. 4.4 MicroRNA e aterosclerosi. 4.5 Componenti genetiche come fattori di rischio dell'invecchiamento del sistema cardiovascolare.

Obiettivi (integrati tra attività): Identificazione di nuove informazioni utili a meglio comprendere le caratteristiche tessutali e molecolari dell'aterosclerosi nel diabete ed impatto sul sistema cardiovascolare; Comparazione tra stent a rilascio di farmaci e non nell'aterosclerosi della femorale superficiale; Identificazione di Marcatori di invecchiamento del sistema cardiovascolare.

Linea n. 5 "Aspetti cardiovascolari correlati con il diabete e sue complicanze, obesità e malattie metaboliche"

Descrizione: Diagnostica e terapia delle complicanze e del rischio cardiovascolare del diabete. Meccanismi cellulari endogeni di rigenerazione. Ottimizzazione di metodiche di rivascularizzazione e terapie mediche. Studio di fattori di crescita in gel piastrinico. Le attività di ricerca previste sono: 5.1 Alterazioni vascolari e metaboliche in prediabete. 5.2 Rimodellamento e disfunzione del midollo osseo nel diabete; 5.3 Meccanismi patofisiologici molecolari e cellulari nella malattia vascolare diabetica. 5.4 Nuove metodologie per la diagnosi precoce del diabete e delle sue complicanze cardiovascolari in una popolazione italiana. 5.5 Chirurgia bariatrica e effetti sulle complicanze e rischio cardiovascolare nel diabete. 5.6 Complicanze ischemiche nel diabete. 5.7 Cellule progenitrici endoteliali e complicanze vascolari nel diabete. 5.8 Nuove terapie del piede diabetico.

Obiettivi: Identificazione di nuovi Meccanismi d'azione di molecole chiave per la terapia delle complicanze vascolari del diabete; Identificazione di nuovi marcatori prognostici in pazienti con piede diabetico; Sviluppo e validazione di Nuove tecnologie per la diagnosi precoce del diabete e delle sue complicanze cardiovascolari; Valutazione del rapporto costi/benefici di nuovi approcci diagnostici per il diabete e delle sue complicanze e del rischio cardiovascolare; Definizione di nuovi elementi prognostici nei pazienti diabetici con ulcere del piede su base vascolare in un centro di riferimento di III livello.

IRCCS NEUROLESI "Bonino Puleio" - MESSINA

Area di riconoscimento: neuroscienze nell'ambito della prevenzione, del recupero e trattamento delle gravi neurolesioni acquisite

LINEA 1 NEURORIABILITAZIONE – NEUROFISIOLOGIA CLINICA E STRUMENTALE

Descrizione: Miglioramento della conoscenza dei meccanismi neurobiologici alla base del recupero funzionale e, miglioramento e qualificazione dell'intervento, che deve essere integrato e individualizzato. L'applicazione della neurofisiologia clinica e strumentale nelle procedure diagnostiche, terapeutiche e riabilitative soprattutto di quelle patologie neurologiche che creano condizioni di grave disabilità, anche ai fini del miglioramento dei percorsi diagnostici, con misure quantitative, un monitoraggio dei trattamenti fisici e farmacologici ed un'ottimizzazione dell'outcome del paziente

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi

- realizzazione e sperimentazione clinica di nuove metodiche d'indagine neurofisiologica che possano migliorare la diagnosi e la prognosi delle patologie neurologiche altamente invalidanti;
- utilizzazione di prodotti, frutto della ricerca nel campo delle tecnologie della neurofisiologia, neurorobotica e neuroinformatica, nell'implementazione di percorsi riabilitativi altamente integrati ed individualizzati;
- trasferimento delle conoscenze acquisite nella normale pratica clinica di routine.

LINEA 2 NEUROSCIENZE CLINICHE E NEUROBIOIMMAGINI

Descrizione: Studio clinico-diagnostico, neuropsicologico e terapeutico delle principali patologie che coinvolgono il sistema nervoso centrale e periferico, come le patologie demielinizzanti e neurodegenerative, le malattie del motoneurone, le patologie neuroinfiammatorie e neuromuscolari, i tumori cerebrali e i traumi cranici e spinali.

Obiettivi:

- individuazione e validazione di nuovi marker diagnostici e prognostici nelle principali patologie neurologiche;
- messa a punto di nuove e sempre più efficaci strategie terapeutiche per le patologie sia infiammatorie che neurodegenerative;
- sviluppo e validazione di nuove tecnologie strumentali applicate al neuroimaging.

LINEA 3 NEUROIMMUNOLOGIA, NEUROLOGIA SPERIMENTALE, BIOLOGIA MOLECOLARE

Descrizione: La linea si occuperà di studi molecolari per l'individuazione di possibili markers predittivi responsabili dell'insorgenza di malattie neurodegenerative, anche attraverso una valutazione dell'efficacia di principi attivi purificati da estratti naturali. progetti volti a valutare:

la presenza di fattori correlabili all'ambiente o alla dieta (quali mercurio, piombo, zinco e rame) predisponenti l'insorgenza di alcune patologie neurodegenerative croniche quali malattia di Parkinson, demenze e sclerosi multipla;

la modulazione del recettore NCR1 delle cellule Natural Killer (NKp46/NCR1) in pazienti con diagnosi di sclerosi multipla (prima diagnosi, Inoltre trattati con interferone-1beta e con natalizumab). Pazienti neurolesi lungodegenti ospedalizzati possono andare incontro ad eventi septici e/o infezioni nosocomiali: alcune delle molecole di origine naturale oggetto di studio verranno testate anche per la loro attività battericida e/o batteriostatica.

Obiettivi:

Incrementare le conoscenze sui dati epidemiologici per una migliore comprensione del ruolo di alcuni fattori ambientali nello sviluppo delle patologie neurodegenerative croniche.

individuare e validare nuovi marcatori molecolari per la gestione di pazienti con sclerosi multipla.

Attraverso le attività di sperimentazione in vivo individuare nuovi principi attivi da inserire successivamente nella pratica clinica del trattamento di patologie neurodegenerative.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS Associazione Oasi Maria SS - TROINA (EN)

Area di riconoscimento: ritardo mentale e involuzione cerebrale senile

LINEA N° :1 - Neuroinfiammazione, neurogenesi endogena e malattia di Parkinson: modelli sperimentali e strategie terapeutiche innovative

Descrizione: Studio delle interazioni geni-ambiente in alcune malattie croniche degenerative del SNC (ad es., la malattia di Parkinson, MP), con particolare attenzione alla reazione neuroinfiammatoria, il dialogo neuroni-glia nei processi degenerativi/neuroprotettivi, il ruolo del background ormonale nell'ambito di patologie connesse con l'invecchiamento cerebrale. Studio delle interazioni geni-ambiente nell'encefalomielite allergica autoimmune (EAE), il modello sperimentale di sclerosi multipla, valutando il ruolo dell'asse dello stress e dei recettori per i glucocorticoidi (GR) in un modello di topo transgenico GRdeficiente.

Studi sul ruolo degli ormoni estrogeni endogeni nella vulnerabilità alla MP avvalendoci di topi transgenici P450 aromatasi-deficienti per valutare la capacità intrinseca di autoriparazione del sistema nigrostriale dopaminergico, con la specifica partecipazione gliale.

Obiettivi: Quantificazione del timing, identificazione e validazione dei meccanismi di trasduzione impegnati nel controllo della neurogenesi endogena nell'animale adulto e senescente con parkinsonismo sperimentale indotto dalla neurotossina MPTP; identificazione e validazione di molecole innovative capaci di aumentare la sopravvivenza/neuroprotezione dei neuroni dopaminergici mesencefalici e di migliorare l'efficienza del processo neurogenico, in situ; sviluppo e validazione di protocolli di stimolazione terapeutici mirati al ripristino e/o riparo dei neuroni dopaminergici danneggiati nella MP; identificazione e validazione di marcatori traslazionali infiammatori e della neurogenesi nella MP umana.

LINEA N° :2 - Malattia di Alzheimer e condizioni correlate: studio di markers biologici, neurofisiologici e psicologici

Descrizione: Studi nell'ambito della area neurogeriatrica, in particolare sulla malattia di Alzheimer (MA), da un punto di vista epidemiologico, genetico, biochimico, neuropsicologico e neurofisiologico clinico. Valutazione del "mild cognitive impairment" (MCI), una condizione potenzialmente a rischio per lo sviluppo di demenza e di AD, in particolare, la malattia di Parkinson ed una particolare condizione che sembra precedere frequentemente la comparsa di sinucleinopatie, il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD), la depressione associata ai disturbi cerebrovascolari.

Obiettivi: Studio del ruolo del gene del TGF beta1 nella patogenesi della depressione e nella risposta al trattamento con antidepressivi nella MA e come possibile marcatore biologico nel declino cognitivo lieve; valutazione dell'incidenza di mutazione dei geni APP (precursore della proteina amiloide), PS1 (presenilina 1), PS2 (presenilina 2) in pazienti siciliani con sospetto clinico di MA familiare; individuazione di markers EEG in grado di caratterizzare i pazienti neurologici (AD, MCI di diverso tipo), correlando questi dati con la variazione del loro valore ad un follow-up di circa un anno; studio del significato clinico dell'associazione tra MP e disturbo comportamentale in sonno REM; analisi degli effetti della terapia con clonazepam sui parametri ipnici polisonnografici del sonno nonREM nel RBD; valutazione dell'eccitabilità corticale, mediante stimolazione magnetica transcranica, in soggetti con depressione vascolare, al fine di identificare un

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

possibile marker di declino cognitivo; verifica dell'efficacia dell'intervento di attivazione cognitiva sulle funzioni cognitive di pazienti con demenza da lieve a moderata o con demenza dubbia.

LINEA N° :3 - Ritardo mentale, epilessia e autismo: studio genetico, clinico e neurofisiologico

Descrizione: Studi di tipo genetico-molecolare (ad es., analisi mutazionale, array-CGH) e neurofisiologico (ad es., studio delle componenti toniche e fasiche del sonno), applicate nello studio del ritardo mentale e di alcune sue rilevanti comorbidità, quali ad esempio l'epilessia, l'autismo, l'ADHD. Studio del l'alterazione del cyclic alternatine pattern (CAP), specialmente nel sonno ad onde lente, in correlazione con l'impairment cognitivo e nella valutazione degli effetti neurologici dell'ormone della crescita (GH) in soggetti con sindrome di Prader-Willi. Studi sull'utilizzo della stimolazione transcranica ripetitiva (rTMS) in soggetti con disturbo autistico (DA) per valutare il ruolo di questa tecnica nel programma abilitativo dei soggetti con DA.

Obiettivi: Identificazione di un set di dati su copy number variations in pazienti autistici, con ritardo mentale e/o epilessia e loro esame per verificare se sono coinvolti microRNAs, ricerca degli mRNA targets, analisi statistica di annotazione funzionale delle proteine codificate da questi mRNA targets per individuare i processi biologici e le funzioni molecolari potenzialmente coinvolti; analisi per array-CGH con vetrino ad alta risoluzione (2x 400K Agilent) su pazienti con encefalopatie epilettiche infantili, validazione delle CNVs considerate patogenetiche rimanenti mediante MLPA, successiva analisi in silico per valutare la funzione e la specificità tissutale d'espressione dei geni implicati e per esaminare elementi genici potenzialmente regolatori quali microRNA ed elementi ultra conservati; screening delle mutazioni del gene PRRT2 tramite sequenziamento diretto dei frammenti di PCR in pazienti con epilessie ad esordio nell'infanzia; valutazione delle proprietà psicometriche della Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in una popolazione italiana di bambini in età prescolare al fine di identificare precocemente le popolazioni a rischio per disturbi del sonno, applicazione della scala validata su specifiche popolazioni a rischio per disturbi del sonno e per disturbi dello sviluppo cognitivo e psicomotorio come prematuri, bambini affetti da paralisi cerebrali infantili e bambini con patologie neurologiche dell'infanzia; investigazione e confronto del funzionamento esecutivo di individui con disturbi dello spettro autistico e ADHD, allo scopo di individuare profili tipici per i due disturbi.

LINEA N° :4 - Le malattie rare associate al ritardo mentale: studi di aspetti epidemiologici e clinici

Descrizione: La linea mantiene le stesse premesse teoriche e scaturisce dalle stesse esigenze pratiche degli anni precedenti. Si ritiene, infatti, che l'approccio pluridisciplinare sia l'unico in grado di fornire soluzioni adeguate alle problematiche che le malattie rare pongono, soprattutto quando esse sono associate a ritardo mentale. Si tratta di problematiche che investono l'epidemiologia, gli aspetti diagnostici, quelli terapeutici e quelli riabilitativi.

Obiettivi: Studio clinico, genetico, neurofisiologico e di neuroimaging di una popolazione di soggetti con disturbi dello spettro autistico al fine di identificare sottogruppi sindromici omogenei; screening dei geni candidati POMGnT1, FKRP, FKTN e LARGE in una popolazione di soggetti con ritardo mentale e alfadistroglicanopatie; indagine su un

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

gruppo eterogeneo di pazienti con sospetta malattia mitocondriale, al fine di identificare disturbi di sintesi e mantenimento del mtDNA e di individuare nuove correlazioni genotipo-fenotipo e nuove mutazioni, delezioni o duplicazioni dei principali geni coinvolti in tali disordini; analisi delle regioni cromosomiche che comprendono i geni GRM1, GRM5, GRM8, GRM7 e verifica, con metodologia MLPA, del possibile coinvolgimento di queste regioni in un gruppo di pazienti con diagnosi di ADHD; studio su modello murino della riorganizzazione molecolare dei complessi contenenti le proteine Fragile X-related (FXR) ed implicazioni nella fisiopatologia della sindrome del cromosoma X fragile; messa a punto di una metodica affidabile di screening tramite next generation sequencing (NGS) dell'intero set di geni attualmente riconosciuto essere coinvolto nell'insorgenza delle paraparesi spastiche ereditarie e validazione su una larga coorte di pazienti; studio di problematiche inerenti la disabilità intellettiva, quali ad es. l'autolesionismo, gli indicatori emotivi e comportamentali di psicopatologia in età evolutiva, i disturbi alimentari; analisi dell'adattamento e della coesione in famiglie di soggetti con disabilità intellettiva e del vissuto dei fratelli di soggetti con disturbi dello spettro autistico.

LINEA N° :5 - Le malattie genetiche con ritardo mentale

Descrizione: Questa linea di ricerca si focalizza sullo studio di aspetti clinici e genetici di alcune specifiche malattie genetiche con ritardo mentale, quali la sindrome di Di George, la fenilchetonuria, la sindrome di Down, le cause genetiche di ritardo mentale a trasmissione autosomica recessiva e X-linked e le genodermatosi che presentano la lentiginosi come componente clinica.

Obiettivi: Obiettivi generali di questa linea di ricerca sono quelli di identificare nuovi geni le cui mutazioni sono associate a disabilità intellettiva ad ereditarietà autosomica recessiva o X-linked; di valutare l'utilità di metodiche rapide e poco costose per l'analisi di delezione/duplicazione di alcuni geni legati a disabilità intellettiva ad ereditarietà X-linked; di studiare i disturbi minzionali in una popolazione di soggetti con sindrome di Down; di studiare il coinvolgimento del metabolismo dei folati nella determinazione del rischio di ricorrenza della sindrome di Down; di studiare l'espressione di geni apoptotici in malattie genetiche come la sindrome di Down e la sindrome da delezione 22q11.2; di migliorare la conoscenza delle correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome di DiGeorge e nella fenilchetonuria.

LINEA N° :6 - Ritardo mentale ed involuzione cerebrale: aspetti biologici e clinici, preventivi ed endocrinometabolici

Descrizione: Questa linea di ricerca raccoglie progetti che si propongono di affrontare le problematiche di un ampio spettro di malattie con aspetti socio-economici molto rilevanti utilizzando un approccio globale che spazia dalla implementazione di tecniche di laboratorio d'avanguardia all'individuazione e caratterizzazione di fattori di rischio biologico per arrivare all'identificazione di possibili targets farmacologici. Questa strategia è finalizzata al raggiungimento di un quadro complessivo indispensabile per la migliore comprensione e gestione di patologie multifattoriali ad elevata complessità come le malattie neurodegenerative.

Obiettivi: Approfondire le conoscenze riguardanti l'assetto endocrino e metabolico di pazienti con ritardo mentale, con maggiore attenzione all'influenza di tali parametri sulla funzionalità gonadica, tramite lo studio dei livelli di ormone antimulleriano (AMH) in

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

soggetti affetti da sindrome di Down; disporre di nuovi indicatori come le proteine beta-amiloide 1-42, tau e fosfo-tau per una corretta e tempestiva diagnosi delle demenze; studiare su base sistemica le basi biomolecolari della VaD, iniziando dalla caratterizzazione dei profili di miRNA del plasma ematico di pazienti affetti; acquisire nuove capacità diagnostiche e quindi una corretta valutazione della incidenza della CADASIL nella popolazione siciliana; acquisire nuove capacità diagnostiche e quindi una corretta valutazione della incidenza della forme familiari di demenza frontotemporale (FTD) nella popolazione siciliana; verificare l'effetto protettivo del genotipo TC del polimorfismo -410 C/T del gene PARP1 nei confronti del rischio di sviluppare la malattia di Parkinson; identificare mutazioni responsabili di cardiopatie nella morte cardiaca improvvisa e nell'anziano fragile; dimostrare che i pazienti con malattia di Alzheimer presentano un deficit del TGF- β 1 dimostrabile ex vivo in colture linfocitarie al fine di utilizzare questo saggio come possibile marker biologico nell'AD in associazione all'analisi del polimorfismo +10 C del gene del TGF- β 1; dimostrare che farmaci antidepressivi di ultima generazione che ripristinano il funzionamento della via del TGF- β 1 possono esercitare effetti neuroprotettivi nei fenomeni neurodegenerativi indotti dalla proteina beta-amiloide; ottenere i primi dati su recettori mGlu nel modello dei topi stargaziger e valutare se le assenze spontanee si associno a modificazioni epigenetiche dei recettori mGlu1 e mGlu5 nel network cortico-talamo-corticale.

IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - BARI

Area di riconoscimento: **Oncologia**

LINEA N° 1: Le Reti, il Territorio la Società Civile e l'Istituto

Descrizione: Studi epidemiologici di popolazione per approfondire le conoscenze in tema di cancerogenesi in specifiche coorti di esposti soprattutto ad alto rischio professionale/ambientale per sviluppare modelli innovativi di significato preventivo basati su informazione/comunicazione della società civile e PDT ottimali sul territorio.

Obiettivi: Gli obiettivi specifici triennali della presente Linea sono così riassumibili:

- la certificazione del Registro Tumori della Provincia di Bari;
- l'attivazione di programmi di controllo/diagnosi precoce per esposti a rischio ambientale/professionale;
- il miglioramento dell'approccio diagnostico terapeutico "Evidence-based" alla base di ogni conoscenza scientifica condivisa;
- una costante sinergia fra le varie professionalità, anche attraverso la costituzione di un Team Multidisciplinare;
- la creazione di una rete che colleghi il Medico di base alla struttura più rapidamente in grado di fornire una risposta alle crescenti richieste di diagnosi e terapia;
- consentire ai pazienti di avvalersi di tecnologie all'avanguardia e di terapie altamente innovative che trovano una collocazione ideale in un IRCCS. La misurabilità degli obiettivi risiede principalmente nei seguenti parametri: numero di accessi all'Istituto per inquadramento diagnostico-terapeutico e relativi tempi di attesa; numero di pazienti inseriti in trial clinici.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA N° 2: Cancerogenesi e prevenzione tumorale.

Descrizione: Acquisire nuove conoscenze di base nel settore della cancerogenesi e dello studio della suscettibilità al cancro con particolare riguardo alla relazioni con la dieta, con fattori genetici/epigenetici e, più in generale, con abitudini voluttuarie soprattutto dei giovani.

Obiettivi: Obiettivi specifici sono rappresentati da:

- individuazione fattori dietetici/metabolici predisponenti al cancro;
- validazione analitica/clinica di nuovi biomarcatori di suscettibilità al cancro soprattutto polmonare;
- sviluppo programmi regionali di screening genetico-molecolari.

LINEA N° 3: La innovazione ed ottimizzazione nella diagnostica laboratoristica e strumentale.

Descrizione: Validazione sia di tipo analitico che clinico delle tecniche laboratoristiche innovative per l'individuazione di nuovi biomarcatori di rischio, diagnosi, precoce, prognosi e predizione risposta, anche con tecniche diagnostico-strumentali meno invasive, più precise, e quindi capaci di diagnosi più precoce.

Obiettivi: Nell'ambito di detta Linea saranno perseguiti, fra l'altro i seguenti specifici obiettivi:

- validazione clinica di nuove diagnostiche per immagini per il cancro del colon-retto;
- validazione analitica-clinica di nuovi biomarcatori circolanti;
- validazione clinica di tecniche molecolari per la stadiazione loco-regionale di malattie neoplastiche.

LINEA N° 4: Trattamenti fisico-chimici: l'integrazione, la mini-invasività, l'innovazione tecnologica.

Descrizione: Sviluppo di programmi radioterapici innovativi e loro combinazione con altri approcci sistemici in particolare sulle malattie polmonari, localmente avanzate e su quelle del distretto epato-bilio-pancreatico anche con tecniche radiologo-interventistiche.

Obiettivi: Obiettivi specifici sono rappresentati da:

- disegno, sviluppo ed adozione protocolli innovativi integrati per il distretto gastro-epato-bilio-pancreatico;
- disegno, sviluppo ed adozione di protocolli innovativi radiologico-interventistici per polmone, fegato, pancreas.

LINEA N°5: Cancro e Qualità di vita: dalla prevenzione alle terapie di supporto e complementari, alla sopravvivenza

Descrizione: Studio delle sequele a breve, medio e lungo termine che la patologia oncologica e le terapie instaurate per la sua cura possono indurre, studio del loro impatto sulla qualità di vita dei lungosopravvissuti, la ricerca e la sperimentazione di terapie di supporto per migliorare la qualità di vita di questi pazienti fino anche alla fase di palliazione della malattia. Valutazione, Verifica e Miglioramento delle necessità assistenziali e di supporto da parte del personale sanitario nelle fasi avanzate di malattia oncologica

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Obiettivo specifico della presente Linea sarà rappresentato dalla organizzazione ed attivazione di servizi specificamente diretti ai lungo sopravvissuti ed alle loro problematiche psico-sociali di reinserimento nella società civile.

LINEA N° 6: Nuovi modelli organizzativi, gestionali e di farmaco-economia

Descrizione: La presente Linea di Ricerca riveste valore strategico per l'intero impianto clinico-scientifico dell'Istituto. Intende, infatti, sperimentare nuovi modelli logistico-organizzativi miranti essenzialmente al coinvolgimento nella mission istituzionale di tutti gli operatori, all'ottimizzazione del rapporto con l'utenza, alla semplificazione degli iter amministrativo-burocratici fino alla completa adozione della refertazione on-line. Particolare rilievo rivestirà il controllo del rischio clinico e del processo di gestione del farmaco.

Obiettivi: Obiettivi verificabili saranno rappresentati da:

- adozione sistema tracciabilità farmaco;
- informatizzazione PDT;
- refertazione on-line con cartella elettronica;
- progettualità strategica con attivazione di una sperimentazione di Dipartimento della Ricerca autofinanziato da Agenzie di Ricerca nazionali ed internazionali.

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA

Area di riconoscimento: **pediatria**

Linea 1 – MALATTIE GENETICHE E MALATTIE RARE IN PEDIATRIA

Descrizione: Studio e identificazione delle alterazioni alla base delle malattie genetiche e delle malattie rare ad esordio pediatrico, per fare luce sui meccanismi fisiopatologici e sviluppare potenziali nuove misure terapeutiche e preventive, anche attraverso il supporto di reti informatiche per gli operatori sanitari e i pazienti medesimi.

Le tematiche di aggregazione previste sono: Genetica clinica e dismorfologia, Malattie endocrine, Malattie metaboliche, Malattie neuromuscolari, Malattie neurologiche, Malattie renali, Metagenomica, Reti informatiche integrate

Obiettivi: identificare nuovi geni-malattia; definire nuove correlazioni genotipo-fenotipo e i rapporti tra il microbiota intestinale e lo stato di salute/malattia; implementare il database Orphanet per le malattie rare.

Linea 2 – MALATTIE MULTIFATTORIALI E FENOTIPI COMPLESSI IN PEDIATRIA

Descrizione: Studio delle malattie ad esordio pediatrico la cui patogenesi è riconducibile a una base multifattoriale oppure a un'interazione gene e ambiente, con particolare attenzione alla loro storia naturale e al miglioramento delle misure preventive e della qualità delle cure.

Le tematiche di aggregazione previste sono: Cardiopatie, Medicina predittiva, Neuropsichiatria, Patologia epatica

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: identificare nuove interazioni gene-ambiente, sviluppare nuovi interventi diagnostici e farmacologici, identificare nuovi indicatori epidemiologici di rischio in pediatria.

Linea 3 – IMMUNOLOGIA E FARMACOTERAPIA IN PEDIATRIA

Descrizione: Analisi dei meccanismi fisiopatogenetici del sistema immunitario, con particolare riferimento allo sviluppo del sistema immunitario, alle immunodeficienze primitive e secondarie, alle malattie reumatiche e infiammatorie e alle malattie autoimmuni di interesse pediatrico. Implementazione di studi di farmacoterapia e di nuovi trials clinici, per valutare l'appropriatezza d'uso e l'efficacia dei farmaci in ambito pediatrico.

Le aggregazioni tematiche previste sono: Immunologia, Immuno-infettivologia, Reumatologia e malattie infiammatorie, Farmacoterapia

Obiettivi: definire le alterazioni immunologiche associate alle malattie pediatriche; testare nuovi protocolli farmacologici con particolare riferimento alle malattie infettive e reumatiche.

Linea 4 – ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

Descrizione: Studio della ricostruzione immunologica post-trapianto e sviluppo del programma d'immunoterapia adottiva cellulare, basato sull'impiego di cellule staminali mesenchimali, di linfociti con attività anti-infettiva e antitumorale; sviluppo di nuovi protocolli di terapia genica nelle neoplasie, nelle malattie linfoproliferative e nella malattia talassemica; identificazione di nuove vie molecolari rilevanti per l'oncogenesi pediatrica e di nuovi bersagli terapeutici per le neoplasie; sperimentazione clinica di nuove molecole di potenziale impiego in oncoematologia pediatrica.

Le aggregazioni tematiche previste sono: Terapia cellulare, Immunoterapia dei tumori, Medicina rigenerativa

Obiettivi: sperimentare nuovi protocolli farmacologici e cellulari e definire gli aspetti biomolecolari alla base delle leucemie e dei tumori pediatrici. Definire nuovi protocolli di trattamento innovativi implementati nell'assistenza oncoematologica pediatrica.

Linea 5 – INNOVAZIONI CLINICO-TECNOLOGICHE IN PEDIATRIA

Descrizione: Studio dell'innovazione e del trasferimento, in un'ottica di crescita ed evoluzione continua, per promuovere lo sviluppo di nuove tecnologie in diversi ambiti della ricerca e dell'assistenza in pediatria; analisi per uno sviluppo tecnologico sostenibile, implementazione e applicazione di tecnologie di *imaging*, sviluppo di nuove applicazioni nel campo della sicurezza ospedaliera, con le specificità del contesto pediatrico, e applicazione della robotica nel trattamento riabilitativo pediatrico.

Le aggregazioni tematiche previste sono le seguenti: *Health technology assessment and safety*, *Imaging*, Neuroriabilitazione e robotica

Obiettivi: testare l'efficacia e la sicurezza di nuovi strumenti di diagnosi e cura; sviluppare tecniche originali di riabilitazione robotica in particolare nella neuroriabilitazione.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 6 – INNOVAZIONI CLINICO-ASSISTENZIALI E GESTIONALI IN PEDIATRIA

Descrizione: Valutazione dei servizi sanitari in ambito pediatrico, con particolare attenzione al ruolo dei fattori sociali, dei sistemi di finanziamento, delle strutture e dei processi organizzativi, delle tecnologie sanitarie e dei comportamenti personali sull'accesso all'assistenza, sulla sua qualità, sulla salute e sul benessere, avendo come principio ispiratore la promozione della qualità dell'assistenza intesa come appropriatezza clinica e organizzativa, efficacia, efficienza, sicurezza, equità, tempestività e soddisfazione dell'utente.

Le aggregazioni tematiche incluse in questa linea sono le seguenti: Esiti e percorsi medico-chirurgici, Scienze infermieristiche, Innovazioni gestionali

Obiettivi: valutare l'efficacia e l'appropriatezza delle attività medico-chirurgiche in pediatria; proseguire gli obiettivi di allineamento dell'Ospedale agli standard della Joint Commission International; sviluppare modelli originali e innovativi di gestione dell'assistenza in ambito pediatrico.

IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale - NAPOLI

Area di riconoscimento: **Oncologia**

Linea 1 PREVENZIONE E FATTORI DI RISCHIO NELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA

Descrizione: Ricerche su: (a) ruolo degli agenti infettivi nella patogenesi di alcune patologie neoplastiche ad alto impatto socio-sanitario (quali i papillomavirus per le patologie neoplastiche della sfera genitale e dell'orofaringe; i virus dell'epatite per l'epatocarcinoma; i virus erpetici per i linfomi; l'HHV-8 per il sarcoma di Kaposi), (b) i fattori che ne aumentano la suscettibilità; (c) le condizioni che ne accelerano la progressione neoplastica; (d) i meccanismi biomolecolari che ne modificano la responsività ai trattamenti terapeutici.

Afferiscono alla Macroarea 1 inoltre (a) studi epidemiologici per valutare la correlazione tra alterazioni metaboliche e neoplasie; (b) lo sviluppo di metodiche innovative per la classificazione molecolare di neoplasie a fini prognostici e predittivi; (c) l'identificazione precoce della cardiotoxicità dei trattamenti antineoplastici e l'implementazione di strategie protettive.

Obiettivo l'identificazione e la caratterizzazione dei determinanti individuali ed ambientali che concorrono al rischio dello sviluppo di patologie neoplastiche

sviluppo di strategie innovative di prevenzionee/o di terapia (es. vaccini antitumorali), oltre alla messa a punto di metodologie per la diagnosi precoce in soggetti esposti ad agenti patogeni.

Linea 2 MARCATORI TUMORALI E PROCEDURE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE

Descrizione: studi rivolti alla: a) individuazione di nuove alterazioni geniche che contribuiscono allo sviluppo dei tumori ereditari prevalentemente della mammella e dell'ovaio e sviluppo di test genetici predittivi da trasferire nella pratica clinica; b) identificazione e validazione di polimorfismi genetici predittivi di risposta al trattamento

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

con farmaci inibitori di specifici pathways; c) sviluppo di metodologie innovative di classificazione (grading) delle lesioni tumorali basate sull'utilizzo simultaneo di numerosi anticorpi capaci di riconoscere, localizzare e quantificare specifiche componenti cellulari del microambiente tumorale, al fine di stabilire precise correlazioni con l'evoluzione clinica della malattia tumorale (immunoscore); d) messa a punto di indagini multiplex di immunohistochimica basate anche sull'utilizzo di sofisticate tecniche di analisi d'immagini, che permettano di predire la risposta ai farmaci (immunoprofiling).

Obiettivi: studiare alterazioni molecolari coinvolte nella trasformazione e progressione neoplastica e definirne il loro valore diagnostico e predittivo come nuovi biomarcatori, realizzando test diagnostici ottimizzati mediante l'utilizzo di tecnologie "omiche" e/o multiplex

Linea 3, TRATTAMENTI INTEGRATI IN ONCOLOGIA

Descrizione: Progetti sull'efficacia dei trattamenti multimodali/integrati. Studio di nuovi modelli preclinici (colture primarie di tumori, modelli di crescita cellulare, "xenopazienti") nei quali sperimentare approcci terapeutici innovativi con l'integrazione di tutte le altre competenze complementari quali l'oncologia medica, la chirurgia, l'endoscopia, l'anatomia patologica, etc. per innalzare il livello della integrazione multidisciplinare nella cura delle patologie neoplastiche sia per tumori a maggiore incidenza, come quelli del colon-retto e della mammella, che per tumori più rari quali i tumori della tiroide e del pancreas e l'epatocarcinoma.

Obiettivi: a) la valutazione dell'effetto antitumorale, in associazione ad approcci convenzionali, di alcuni farmaci comunemente utilizzati per malattie diverse dal cancro, come il valproato, la metformina, l'aspirina o le statine, e che studi epidemiologici hanno recentemente associato a una ridotta incidenza e/o mortalità per alcuni tumori; b) l'adozione di tecniche innovative di imaging funzionale come la Risonanza Magnetica dinamica e la PET per la valutazione precoce della risposta nella terapia preoperatoria; c) la comprensione dei meccanismi molecolari correlati all'insorgenza di recidiva e di resistenza alle terapie endocrine nel carcinoma mammario endocrino-responsivo.

Linea 4. STRATEGIE TERAPEUTICHE INNOVATIVE NELLA MALATTIA AVANZATA

Descrizione: Studi sulla conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella progressione tumorale per lo sviluppo di terapie innovative basate sull'impiego di agenti in grado di interferire con i pathways responsabili della crescita e della sopravvivenza delle cellule tumorali. Studi sui farmaci a bersaglio molecolare per valutare lo sviluppo di meccanismi di resistenza che determinano la progressione della neoplasia.

Obiettivi a) implementare protocolli di terapia personalizzata in pazienti con malattia metastatica; b) individuare marcatori di resistenza intrinseca ed acquisita a farmaci a bersaglio molecolare; c) identificare nuove strategie terapeutiche in grado di bloccare il processo di metastatizzazione; d) studiare l'attività di combinazioni di farmaci citotossici e biologici; e) valutare approcci di radiochirurgia in pazienti metastatici.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA**IRCCS Istituto Regina Elena - ROMA**Area di riconoscimento: **Oncologia***Linea 1 Basi molecolare e cellulari per la ricerca traslazionale in oncologia*

Descrizione: studio delle alterazioni molecolari nei tumori umani e nelle cellule staminali tumorali: meccanismi molecolari mediati da recettori per fattori di crescita e vie di segnalazione a valle; alterazioni epigenetiche e trascrizionali che accompagnano la trasformazione neoplastica; microambiente tumorale; meccanismi di resistenza farmacologica.

Obiettivo: Identificare le alterazioni molecolari responsabili della trasformazione cellulare e/o della loro resistenza ai farmaci.

Linea 2 Approcci innovativi nelle classificazioni diagnostiche e prognostiche del paziente oncologico

Descrizione: Implementazione di biobanche di tessuti da biopsie, liquidi biologici e reperti chirurgici; creazione di banche dati per la tracciabilità e le caratteristiche clinico/biologiche dei reperti; sviluppo di procedure di caratterizzazione molecolare per valutazione prognostica e di monitoraggio delle neoplasie; valutazione del significato clinico-biologico di potenziali biomarcatori da impiegare nella determinazione della risposta/resistenza ai trattamenti convenzionali e di nuova generazione; analisi molecolare degli effetti di trattamenti antineoplastici; messa a punto di studi clinici cooperativi retrospettivi e prospettici che permettano la standardizzazione e il controllo di qualità di nuovi biomarcatori tumorali di potenziale valore clinico

Obiettivo: fornire al paziente una classificazione molecolare personalizzata e standardizzata in tempi brevi; partecipazione alla stesura di linee guida nazionali e/o internazionali in ambito diagnostico e prognostico.

Linea 3 Terapie innovative in ambito oncologico

Descrizione: sviluppo di trial clinici di fase I-IV con terapie innovative identificate tramite l'utilizzo di modelli preclinici; sviluppo di nuove tecniche di imaging per valutare la risposta individuale al trattamento anti-neoplastico (tecniche perfusionali in TC, metodiche quantitative di spettroscopia e DWI che utilizzano apparecchi di RM3T, metodiche contrastografiche in ecografia, PET/CT con traccianti specifici); sviluppo e studio clinico di approcci di chirurgia oncologica mini-invasiva e robotica; sviluppo di una piattaforma informatica per il disegno e l'interpretazione di studi clinici.

Obiettivo: Individuazione di nuove terapie antineoplastiche. Riduzione del numero di pazienti necessari a completare e validare gli studi.

Linea 4 Prevenzione primaria e secondaria e qualità della vita

Descrizione: validazione di strumenti diagnostici per la prevenzione primaria e secondaria delle neoplasie: valutazione delle tossicità neurologiche dei trattamenti a medio e lungo termine; analisi della riabilitazione degli esiti della malattia e delle terapie

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

antitumorali; studio dei bisogni psico-sociali del paziente e dei familiari; studi preventivi di epidemiologia molecolare.

Obiettivo: identificazione della malattia oncologica in fase preclinica. Arrestare o rallentare la progressione della malattia oncologica attraverso la diagnosi precoce.

IRCCS Istituti Ortopedici Rizzoli - BOLOGNA

Area di riconoscimento: ortopedia e traumatologia

Linea n. 1 : ONCOLOGIA

Descrizione: La Linea di Ricerca persegue i seguenti progetti:

caratterizzazione dei tumori muscoloscheletrici mediante indagini di genomica e proteomica; identificazione di fattori prognostici (biologici, molecolari, genetici) per l'inquadramento delle neoplasie dei tessuti molli e mineralizzati dell'apparato muscoloscheletrico; utilizzo di studi di farmacogenomica finalizzati alla individuazione dei meccanismi di resistenza ai farmaci antitumorali e alla messa a punto di terapie biomolecolari; valutazione preclinica di nuovi farmaci antitumorali, al fine di individuare strategie terapeutiche mirate, selettive e a minore tossicità; utilizzo di studi prospettici e revisioni cliniche finalizzate ad un miglioramento dell'inquadramento diagnostico e terapeutico di tipo sia chirurgico che farmacologico; validazione di tecniche chirurgiche innovative per il trattamento di neoplasie scheletriche che richiedono ampie resezioni e ricostruzioni funzionali.

Obiettivi: Obiettivo principale della linea sarà la definizione sempre migliore delle indicazioni terapeutiche chirurgiche e multidisciplinari nel trattamento dei tumori muscolo scheletrici. Definizione del ruolo delle terapie innovative in chirurgia ed in radiologia interventistica, nonché delle nuove terapie mediche per i tumori ossei ed i sarcomi delle parti molli.

La Linea di Ricerca svilupperà in particolare i seguenti obiettivi: Ricerca preclinica traslazionale

- a. Definizione di fattori diagnostici e prognostici biologici
- b. Identificazione di meccanismi patogenetici e bersagli terapeutici

Ricerca clinica

- a. Studi prospettici in Oncologia muscolo scheletrica
- b. Analisi di casistiche oncologiche a fini epidemiologici, diagnostici e di validazione di tecniche chirurgiche e chemioterapiche
- c. Identificazione di fattori diagnostici e prognostici.

Linea n. 2 : CHIRURGIA PROTESICA RICOSTRUTTIVA

Descrizione: La Linea di Ricerca persegue i seguenti progetti:

- caratterizzazione sperimentale dei materiali protesici e di protesi innovative mediante analisi tribologiche e computazionali; simulazione computazionale di interventi protesici per la realizzazione di protesi custom-made e miglioramento delle tecniche chirurgiche; analisi computazionale del movimento articolare, delle interazioni protesi-tessuto osseo al fine di migliorare la realizzazione dei dispositivi protesici; monitoraggio mediante studi clinici prospettici e revisioni cliniche delle tecniche e dei materiali protesici di interventi

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

primari e di revisione delle protesi d'anca, di ginocchio e di spalla eseguiti nelle strutture ortopediche pubbliche e private regionali (Registro RIPO); studi comparativi tra i diversi dispositivi protesici per valutare l'appropriatezza di impiego in diverse situazioni cliniche; messa a punto di sistemi diagnostici non invasivi o mini invasivi per l'identificazione di marker di instabilità o usura protesica, onde anticipare gli interventi di revisione e ridurre l'invasività.

Obiettivi: Gli obiettivi sono orientati all'innovazione tecnologica, e al monitoraggio clinico. Rispetto all'innovazione tecnologica, ci si concentrerà su aspetti d'innovazione del disegno protesico, dei biomateriali relativi, sulla biomeccanica dell'apparato muscoloscheletrico. Rispetto al monitoraggio clinico invece, si continuerà il lavoro nell'ambito dei registri di malattia, e sull'analisi dei dispositivi espantati.

La Linea di Ricerca svilupperà in particolare i seguenti obiettivi: Ricerca traslazionale preclinica.

a. Studio biomeccanico e biofunzionale di materiali innovativi protesici mediante tecniche di tribologia, tomografia, analisi computazionale e modellistica;

b. Realizzazione di modelli fisiopatologici delle funzioni articolari e biomeccaniche del tessuto osseo;

c. Valutazione preclinica della funzionalità di modelli protesici innovativi sottoposti a simulazione d'uso. Ricerca clinica

a. Identificazione di parametri di segnalazione precoce (marker) di fallimento protesico sia di espanti sia in pazienti sottoposti a diagnosi non invasiva;

b. Valutazione mediante metodologie obiettive e quantificabili nell'impiego clinico di protesi innovative e di trattamenti chirurgici associati all'impianto.

Linea n. 3 : COMPUTER AIDED MEDICINE

Descrizione: La Linea di Ricerca persegue i seguenti obiettivi:

studi cinematici di modelli ad elementi finiti per caratterizzare la distribuzione delle deformazioni strutturali nei segmenti scheletrici; messa a punto e valutazione di sistemi computerizzati nella pianificazione ed esecuzione di interventi chirurgici di elevata complessità in campo ortopedico; realizzazione di sistemi di navigazione operatoria per la realizzazione di studi di cinematica articolare dopo impianto di protesi di ginocchio; impiego di chirurgia computer assistita per ridurre l'invasività delle tecniche di intervento tradizionali basate su artroplastica totale di ginocchio; messa a punto di metodiche computazionali mini invasive per chirurgia dell'anca; progettazione di protesi innovative di caviglia e studio cinematico dell'articolazione tibiotarsica; cinematica articolare delle articolazioni in particolare il ginocchio tramite un Sistema biplanare per tecnica RSA

Le tre principali aree di ricerca individuano tre ambiti fondamentali per poter supportare il chirurgo con un livello integrato di informazione, conoscenza e metodo terapeutico.

Infatti accanto ai sistemi di esecuzione chirurgica assistita, è fondamentale sviluppare la conoscenza e la pianificazione dell'intervento basata su pattern biomeccanici specifici e individuali, tali dati devono poter essere confrontati, integrati e trasmessi all'interno di un frame work ICT capace di far condividere in rete informazioni e metodiche relative agli interventi sull'apparato locomotore. Ciò ha ancora maggior valore per poter rendere possibile una effettiva validazione dei risultati dei trattamenti chirurgici e conservativi dell'apparato locomotore attraverso un'acquisizione delle variazioni pre-post trattamento del comportamento cinematico e dinamico del corpo. La ricerca sarà di grande utilità nell'individuare e nell'applicare parametri biomeccanici, osteo-articolari e muscolari per una valutazione completamente obiettiva del risultato.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

L'utilizzazione di sistemi di simulazione chirurgica in laboratori di formazione per chirurghi nella fase pre-clinica trova già applicazione e fornisce un utile criterio di insegnamento e valutazione delle capacità del chirurgo in formazione: l'interesse dell'Istituto sarà enfatizzato insieme alle Scuole di Specializzazione in questo campo.

Obiettivi:

La Linea di Ricerca si prefigge in particolare i seguenti obiettivi:

Ricerca traslazionale preclinica.

- a. Studio biomeccanico e biofunzionale di materiali innovativi protesici mediante tecniche di tribologia, tomografia, analisi computazionale e modellistica;
- b. Realizzazione di modelli fisiopatologici delle funzioni articolari e biomeccaniche del tessuto osseo;
- c. Valutazione preclinica della funzionalità di modelli protesici innovativi sottoposti a simulazione d'uso.

Ricerca clinica

- d. Identificazione di parametri di segnalazione precoce (marker) di fallimento protesico sia di espanti sia in pazienti sottoposti a diagnosi non invasiva;
- e. Valutazione mediante metodologie obiettive e quantificabili della validità clinica di protesi innovative e di trattamenti chirurgici associati all'impianto.

Ricerca traslazionale preclinica.

- f. Modellistica computerizzata funzionale per creare un ambiente di visualizzazione interattivo di dati biomedici multiscala
- g. Sviluppo di algoritmi per lo studio della cinematica articolare
- h. Studio delle caratteristiche biomeccaniche dei materiali protesici e dei segmenti scheletrici mediante modellistica ad elementi finiti.

Ricerca clinica.

- k. Impiego e validazione di sistemi di analisi della cinematica convenzionale o 3D dopo trattamenti chirurgici correttivi o protesici.
- l. Realizzazione e validazione clinica di nuovi dispositivi protesici per la chirurgia del piede e della caviglia
- m. Realizzazione e validazione clinica mediante analisi cinematica di nuovi modelli di protesi totale di ginocchio.
- n. Utilizzo della navigazione computer assistita per la valutazione della lassità articolare nel corso di interventi per la ricostruzione dei ligamenti del ginocchio.

*Linea n. 4 : **MEDICINA RIGENERATIVA***

Descrizione: La Linea di Ricerca persegue i seguenti progetti:

- valutazione preclinica delle caratteristiche di biocompatibilità, integrazione tissutale, e proprietà di suscitare risposte proliferative e/o differenziative, di materiali innovativi micro e nano strutturati; identificazione di procedure atte a migliorare l'efficienza di fattori di crescita rilasciati da derivati piastrinici nell'induzione al differenziamento di precursori mesenchimali osteogenici e cartilaginei; validazione clinica delle metodiche di medicina rigenerativa basate sull'impiego combinato di fattori di crescita, cellule staminali e scaffolds; progressiva riduzione dell'invasività delle procedure chirurgiche (da artrotomia a artroscopia) nell'impiego di scaffold e nella terapia cellulare; utilizzo di procedure chirurgiche one step che utilizzano la componente cellulare midollare arricchita in alternativa a tecniche di espansione in vitro presso una cell factory

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

autorizzata; messa a punto di biomateriali bi funzionali per favorire la riparazione simultanea del tessuto osseo e cartilagineo per il trattamento delle lesioni osteocondrali.

l'impiego di bopolimeri riassorbibili quali scaffold per cellule mesenchimali, verranno applicate anche a distretti diversi dal ginocchio, come ad esempio le articolazioni distali della gamba o prossimali del braccio. Verrà inoltre potenziata la presenza in Istituto della Banca del Tessuto Muscolo-scheletrico (BTM) che fornisce circa il 50% di tutto l'osso impiantato in Italia e di una Cell Factory per produzione di cellule per uso clinico, autorizzata dall'AIFA.

Obiettivi: Il principale obiettivo della linea è rappresentato dalla riparazione biologica delle lesioni cartilaginee mediante sia impianto artroscopico di cartilagine bio-ingenerizzata che con trapianto di cellule mesenchimali espansive da prelievi autologhi da paziente.

La Linea di Ricerca prevede la realizzazione dei seguenti obiettivi specifici: Ricerca traslazionale preclinica.

a. Caratterizzazione di biomateriali innovativi per la rigenerazione del tessuto osteoarticolare

b. Messa a punto di sistemi di isolamento ed espansione di elementi cellulari coinvolti nella rigenerazione osteocondrale

c. Affinamento delle procedure per l'arricchimento in fattori di crescita di concentrati midollari e gel piastrinici

Ricerca clinica

a. Valutazione degli esiti clinici di procedure chirurgiche che utilizzano fattori di crescita, concentrati cellulari, scaffold mono e bi funzionali in patologie osteoarticolari.

b. Riduzione dell'invasività delle procedure chirurgiche mediante utilizzo di tecniche artroscopiche.

c. Ottimizzazione delle procedure chirurgiche one step nel trattamento delle lesioni osteocondrali.

Linea n. 5 : ORTOPEDIA GENERALE/TRAUMATOLOGIA

Descrizione: Nel prossimo triennio verrà posto un accento particolare sulle tecnologie più innovative per l'osteosintesi e la rigenerazione ossea, anche approfondendo aspetti nanobiotecnologici particolarmente interessanti per la diagnostica e la terapia. Verranno ricercate le tecniche di ricostruzione più idonee per i pazienti con alterazioni del processo riparativo dell'osso. Verrà analizzato il ruolo svolto dagli agenti infettivi che tuttora costituiscono un'importante causa di compromissione dei processi di riparazione dell'osso. Infine, particolare riguardo sarà rivolto allo sviluppo delle ricerche applicative nel settore dell'imaging, che svolge un ruolo centrale nella diagnosi e nel trattamento delle malattie ortopediche e traumatologiche. La Linea di Ricerca persegue i seguenti progetti:

- identificazione dei meccanismi fisiopatologici del rimodellamento osseo; caratterizzazione molecolare dei meccanismi di resistenza agli antibiotici sviluppati da microrganismi causativi di infezioni ortopediche; messa a punto e validazione di tecniche chirurgiche innovative per i diversi distretti muscolo scheletrici (arto superiore, arto inferiore, bacino, colonna vertebrale) con particolare impegno sulle tecniche mininvasive; validazione dei risultati clinici di trapianti massivi osteoarticolari e delle ricostruzioni con innesto massivo nella colonna vertebrale; analisi di sistemi protesici innovativi di stabilizzazione ossea ed osteosintesi; identificazione dei fattori di rischio di

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

insorgenza di infezione in ortopedia, in particolare associata agli impianti e messa a punto di trattamenti per la profilassi e la terapia delle infezioni .

Obiettivi:

La Linea di Ricerca si prefigge il raggiungimento dei seguenti obiettivi specifici:
Ricerca traslazionale preclinica.

- a. Identificazione dei meccanismi fisiopatologici del rimodellamento osseo
- b. Caratterizzazione molecolare dei meccanismi di resistenza agli antibiotici sviluppati da microorganismi causativi di infezioni ortopediche

Ricerca clinica

- a. Trattamenti chirurgici innovativi che utilizzano protesi biologiche da donatore
- b. Innesti osteocondrali a seguito di lesioni gleno-omerali
- c. Chirurgia spinale mini-invasiva per il trattamento di fratture vertebrali osteoporotiche
- d. Innesti ossei di banca supportate da protesi in casi di resezione per sostituzione dell'area acetabolare
- e. Metodiche innovative per la ricostruzione del ligamento crociato anteriore e la sostituzione meniscale con biomateriali
- f. Validazione clinica mediante gait analysis di nuovi dispositivi di protesi totale di caviglia.

Linea n. 6 : PATOLOGIA ORTOPEDICA MEDICA

Descrizione: La Linea di Ricerca persegue i seguenti obiettivi:

identificazione dei meccanismi patogenetici di patologie metaboliche, infiammatorie e degenerative dell'apparato locomotore di grande impatto sociale; utilizzo di metodiche diagnostiche strumentali e biomolecolari per la diagnosi, stadiazione e monitoraggio della terapia, di patologie ortopediche non trattabili chirurgicamente; messa a punto e validazione di terapie non chirurgiche (farmacologiche, fisioterapiche, sedazione del dolore, campi elettromagnetici) per il trattamento di patologie degenerative legate all'invecchiamento (osteoporosi, sarcopenia, osteoartrite); identificazione dei meccanismi patogenetici di malattie congenite/genetiche muscolo scheletriche; validazione di trattamenti farmacologici rivolti a specifici bersagli molecolari di malattie rare muscolo scheletriche, messa a punto di nuove tecniche radiologiche non diagnostiche (FUS, embolizzazione radioguidata) per il trattamento di patologie neoplastiche e degenerative ortopediche; trattamento non chirurgico di patologie ortopediche rare su base genetica di stretta pertinenza pediatrica.

Obiettivi: La Linea di Ricerca si prefigge il raggiungimento dei seguenti obiettivi:
Ricerca traslazionale preclinica.

- a. Ruolo delle citochine pro infiammatorie nella patogenesi delle malattie degenerative osteoarticolari
- b. Meccanismi molecolari coinvolti nei processi fibrotici e nel riassorbimento osseo nell'osteoartrite e nell'artrite reumatoide
- c. Meccanismi patogenetici in patologie muscolo scheletriche rare dovute a mutazioni di geni specifici ed identificazione di possibili bersagli molecolari

Ricerca clinica

- a. Validazione di sistemi diagnostici per identificare fattori predittivi di frattura

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

da fragilità ossea

b. Messa a punto di nuove tecniche radiologiche non diagnostiche (FUS, embolizzazione radioguidata) per il trattamento di patologie neoplastiche e degenerative ortopediche

c. Trattamento non chirurgico di patologie ortopediche rare su base genetica di stretta pertinenza pediatrica.

d. prevenzione della osteoporosi e dei conseguenti rischi di frattura specie per le infermità motrici centrali e periferiche e per alcune malattie genetiche rare come la neurofibromatosi e l'osteopsatirosi, mediante l'individuazione di metodiche non invasive

e. Formulazione di percorsi specifici per la prevenzione ed il controllo pre e post operatorio del dolore , mediante terapia fisica e farmacologia decontratturante .

f. Miglioramento dei percorsi pre post operatori per le chirurgie protesiche, volti anche ad un buon uso del sangue , visto l'estensione di questi interventi anche all'età pediatrica .

IRCCS POLICLINICO SAN DONATO – SAN DONATO MILANESE (MI)

Area di riconoscimento: **malattie del cuore e dei grandi vasi nell'adulto e nel bambino**

Linea 1 – Patologie congenite del cuore e dei vasi

DESCRIZIONE: le cardiopatie congenite hanno ottenuto impressionanti miglioramenti raggiungendo una mortalità globale inferiore al 10%. Tali risultati hanno portato alla nascita di una nuova popolazione di pazienti e cioè dei pazienti adulti con cardiopatia congenita che costituisce ora un nuovo settore di studio e di ricerca.

Il Policlinico San Donato è impegnato nella realizzazione di un centro per lo studio ed il trattamento delle cardiopatie congenite sia del bambino che dell'adulto. Nei prossimi 3 anni l'impegno è rivolto soprattutto al perfezionamento delle tecniche di CEC e del trattamento post-operatorio sviluppando la ricerca in questo settore.

Obiettivi La linea di ricerca ha i seguenti obiettivi:

- 1) Studio della VAB sia dal punto di vista genetico che istopatologico che clinico, al fine di poter classificare i pazienti portatori di VAB in categorie a rischio.
- 2) La patologia mitralica in ambito pediatrico ed in particolare nei primi 3 anni di vita trattata con una nuova tecnica ibrida (chirurgia e cardiologia interventistica che prevede la sostituzione mitralica con una speciale protesi biologica.
- 3) Studio delle aritmie nei pazienti operati secondo la tecnica di Fontan. per valutare i risultati della terapia chirurgica.
- 4) Iperensione arteriosa polmonare nelle cardiopatie congenite per:
 - a) Valutare l'effetto dei vasodilatatori polmonari nella evoluzione di tali condizioni sia in termini di stabilizzazione che in termini di reversibilità (protocollo treat and repair.
 - b) I micro RNA circolanti in tali soggetti.
- 5) Mitocondri e Cardiopatie congenite: studio delle anomalie della funzione mitocondriale nel muscolo cardiaco, e del coinvolgimento della genetica mitocondriale nel determinismo delle cardiopatie congenite, e le alterazioni della

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

funzione mitocondriale come epifenomeno della storia naturale delle cardiopatie congenite.

- 6) Valutare il coinvolgimento dell'enzima Sialidasi NEU3 nell'attivazione della risposta cellulare allo stress ipossico nei pazienti con cardiopatie congenite cianogene e non cianogene. per valutare i livelli di espressione e gli effetti di NEU3 nella protezione dallo stress ipossico in: (1) mio fibroblasti cardiaci umani isolati da biopsia di tessuto cardiaco prelevato durante l'intervento, (2) cellule staminali cardiache (SCA-1). Verrà quindi investigato il meccanismo di azione di NEU3 con il fine ultimo di sviluppare molecole (potenziali farmaci) che possano mimare gli effetti di una over espressione di NEU3, ponendo le basi per un approccio terapeutico.
- 7) la validazione di parametri biochimici (GSH, Adrenomedullina) correlati con lo scompenso cardiaco cronico in neonati e bambini affetti da cardiopatie congenite (prima, durante, dopo impianto di CEC).
- 8) Validazione di parametri biochimici (S100B, adiponectina) correlati con il danno cerebrale indotto da ipossia in neonati e bambini affetti da cardiopatie congenite cianogene. La concentrazione sierica dei suddetti biomarkers verrà determinata su prelievi ematici serati in 5 tempi durante l'intervento, consensualmente ai rilievi di ossigenazione corticale tramite NIRS (prima, durante, dopo impianto di CEC).

Linea 2 - Patologie acquisite del cuore e dei vasi acute e croniche

DESCRIZIONE ricerca applicata alle patologie valvolari -trattate con approccio chirurgico tradizionale o percutaneo-, alla cardiopatia ischemica ed allo scompenso cardiaco con particolare attenzione al trattamento chirurgico dello scompenso cardiaco su base ischemica. La ricerca è finalizzata alla miglior comprensione degli aspetti fisiopatologici, all'ottimizzazione delle scelte terapeutiche (quando e quali - "surgical timing & tailoring") ed alle implicazioni prognostiche a breve e lungo termine. La ricaduta clinica dovrà necessariamente misurarsi in termini di miglioramento dell'outcome (aumentata sopravvivenza a breve e lungo termine, riduzione del numero delle ospedalizzazioni, e conseguente miglioramento della qualità della vita) e contenimento dei costi a carico del SSN .

Obiettivi: Gli obiettivi che la linea si propone di raggiungere nel triennio sono:

- 1) Caratterizzazione sierologica e tissutale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco su base ischemica, attraverso l'analisi dell'espressione tissutale e relative correlazioni con le concentrazioni nel sangue periferico di specifici indicatori di scompenso sisto-diastolico (biomarcatori, es. propeptide carbossi-terminale del procollagene type I [PICP], propeptide amino-terminale del procollagene type I [PINP], metalloproteinasi [MMPs], inibitori tissutali specifici [TIMPs], etc)
- 2) Implementazione della diagnostica per imaging attraverso l'utilizzo di specifiche metodiche di ecocardiografia (es. lo speckle tracking bi-dimensionale per lo studio della deformazione miocardica), cardio-RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) con elaborazione off-line attraverso workstation dedicate, e valutazione dei gas espirati (CPET) combinata con ecocardiostress fisico da effettuarsi sia in pazienti affetti da valvulopatie mitro-aortiche che in pazienti affetti da scompenso cardiaco.
- 3) Valutazione di strategie combinate e/o alternative per specifici sottogruppi di pazienti (es. SVR e MitraClip, SVR ed impiego di matrice extracellulare, etc).
- 4) Stratificazione del rischio operatorio attraverso l'implementazione di modelli di rischio già elaborati e verifica della relativa accuratezza in specifiche popolazioni di studio (es. pazienti affetti da scompenso cardiaco candidati alla cardiocirurgia).
- 5) Creazione di un modulo specifico dedicato al follow-up telefonico, clinico e strumentale dei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- 6) Definizione degli Indicatori di qualità e valutazione delle ricadute cliniche sul paziente.
- 7) Analisi dei costi e stima del rapporto costo-beneficio per singola patologia e/o tipologia di intervento.

Linea 3 – Chirurgia Vascolare

DESCRIZIONE Studi inerenti le patologie delle arterie carotidi e dell'aorta toracica e toraco-addominale, che spesso si associano ad effetti invalidanti di rilievo sulla popolazione, e all'estrema complessità e gravità della patologia dell'aorta toracica e toraco-addominale, sia di tipo degenerativo che malformativo. Valutazione dei risultati a breve e lungo termine delle tecniche terapeutiche percutanee, mini-invasive, che prevedono l'utilizzo di dispositivi biomedicali come gli stents. Studio delle placche carotidiche associato a presenza di alti contenuti lipidici. attraverso la elevata presenza in circolo di markers aspecifici di infiammazione, quali la PCR, VES, fibrinogeno. La patologia vascolare dell'aorta toracica e toraco-addominale con studi rivolti alla dissecazione aortica acuta..

Obiettivi:

1) Patologie carotidiche:

- a. Comparare le differenti tecniche terapeutiche proposte, endovascolari e chirurgiche open, con il finalismo di stratificare i pazienti affetti da questa malattia che possono beneficiare in maniera differente delle diverse tecniche oggi disponibili. Sarà così valutato il loro impatto su alcuni parametri determinanti quali mortalità immediata ed a distanza, correlata e non, e la loro affidabilità nel tempo.
- b. valutazione delle varie procedure sulla prevenzione dell'ictus e la ricerca delle caratteristiche sierologiche ed istologiche delle placche carotidiche e la loro possibile individuazione come lesioni a più o meno alto rischio.

2) Patologie dell'aorta toracica e toraco-addominale:

- a. Migliorare la caratterizzazione demografica, biometrica, diagnostica, clinica e terapeutica di pazienti affetti da dissecazione aortica acuta, al fine di meglio stratificare il loro profilo di rischio. Gli studi delle tecniche chirurgiche valutano inoltre le differenti metodiche ricostruttive della valvola aortica, dell'aorta toracica con l'utilizzo di materiale protesico e le recenti tecniche endovascolari che consentono di trattare in pazienti con terapie mini-invasive.
- b. L'evidenziazione di fattori genetici specifici per quei pazienti affetti da dissecazione acuta dell'aorta discendente, classificata come di tipo B, i quali presentano un diametro vasale normale prima dell'evento acuto, < 3.5 cm.
- c. L'identificazione di fattori clinici e radiologici quali predittori di dilatazione aneurismatica dell'aorta toracica discendente, dopo una dissecazione aortica acuta tipo B. Sono analizzati quadri clinici come l'ematoma intramurale e segni radiologici quali la presenza di trombosi nel falso lume aortico, il numero di entry tears, la forma del vero lume aortico, la presenza di aterosclerosi, il diametro vasale, ed altri.
- d. Validare in vitro i precedenti potenziali predittori radiologici della dilatazione aortica post-dissecativa, come il numero degli entry tears.
- e. Identificazione dei segni clinici e radiologici che si associano a risultato a distanza non ottimale, dopo trattamento endovascolare delle dissecazione dell'aorta discendente, sia acute che croniche.
- f. Migliorare la conoscenza delle malattie dell'arco aortico, mediante una più stringente e largamente utilizzabile definizione dei risultati e delle problematiche legate alle relative terapie, sia chirurgiche open, sia endovascolari, sia ibride.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 4- Elettrocardiologia - Elettrofisiologia

DESCRIZIONE Studi nell'ambito dell'aritmologia clinica e dell'elettrofisiologia interventistica, diretti allo studio dei diversi meccanismi fisiopatologici determinanti l'insorgenza e la perpetuazione della fibrillazione atriale nei singoli pazienti. In base a questi dati sarà attuata la strategia ablativa ottimale, valutata sulla base degli outcomes clinici a distanza.

Valutazione del rischio aritmico globale nei pazienti con cardiopatie congenite; in particolare valutazione del mappaggio elettroanatomico per ablazioni intraoperatorie di aritmie striali o ventricolari.

Valutazione delle strategie di prevenzione della morte improvvisa con dispositivi esterni ed impiantabili di defibrillazione; studio e sviluppo di metodologie ottimali di defibrillazione.

Valutazione clinico-strumentale dell'efficacia della terapia elettrica di risincronizzazione, eventualmente associata all'impianto di ICD, nello scompenso cardiaco; in particolare identificazione dei fattori predittivi di un rimodellamento ventricolare efficace inverso nei pazienti responders.

Valutazione dell'impatto dell'elettrofisiologia interventistica (ablazioni transcateretere) sulla qualità di vita dei pazienti affetti da aritmie ricorrenti.

Studio delle aritmie negli atleti: identificazione del rischio aritmico, gestione clinico-terapeutica, effetti aritmogeni dell'assunzione di sostanze illecite.

Sviluppo di metodiche innovative di registrazione e di analisi dei segnali elettrocardiografici di superficie. Verranno seguiti 2 filoni principali: 1) analisi di tracciati elettrocardiografici di lunga durata (registrazioni Holter) con misurazioni di diversi parametri (variabilità degli intervalli RR e QT e loro correlazione; estrazione del segnale respiratorio dalle variazioni del segnale elettrocardiografico di 3 derivazioni ortogonali); 2) analisi quantitativa dei potenziali cardiaci registrati in forma digitale dall'intera superficie toracica (mappe cardiache da 64 derivazioni).

Obiettivi

- 1) Identificazione dei meccanismi fisiopatologici degli eventi aritmici, in particolare della fibrillazione atriale, al fine di un trattamento interventistico efficace, valutato a lungo termine.
- 2) Valutazione dell'utilità del mappaggio elettroanatomico nei pazienti affetti da cardiopatia congenita.
- 3) Migliorare la detezione delle tachiaritmie ventricolari maligne (TV e FV) nei pazienti portatori di defibrillatori impiantabili al fine di sviluppare metodologie ottimali di defibrillazione; migliorare le modalità di pacing per evitare lo sviluppo di forme di cardiomiopatia dilatativa.
- 4) Identificazione dei fattori predittivi di un rimodellamento ventricolare efficace inverso nei pazienti candidati a terapia di resincronizzazione cardiaca.
- 5) Identificazione del rischio aritmico, gestione clinico-terapeutica, effetti aritmogeni dell'assunzione di sostanze illecite negli atleti.
- 6) Ottimizzazione di strategie e metodologie mirate alla rimozione delle aritmie (ablazioni transcateretere) e verifica dell'efficacia / sicurezza di nuove opzioni terapeutiche rispetto a quelle attualmente in uso, anche in termini di qualità della vita.
- 7) Analisi dei segnali elettrocardiografici di superficie al fine di individuare indici predittivi sensibili e specifici di eventi aritmici maggiori e di morte improvvisa in pazienti a rischio:
 - 1) analisi di tracciati elettrocardiografici di lunga durata (registrazioni Holter) con misurazioni di diversi parametri (variabilità degli intervalli RR e QT e loro correlazione; estrazione del segnale respiratorio dalle variazioni del segnale elettrocardiografico di

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

3 derivazioni ortogonali); 2) analisi quantitativa dei potenziali cardiaci registrati in forma digitale dall'intera superficie toracica (mappe cardiache da 64 derivazioni).

- 8) Individuazione con metodica esclusivamente elettrocardiografica non-invasiva e poco costosa di importanti disturbi della respirazione (apnee notturne) al fine di identificare possibili correlazioni esistenti tra aritmie cardiache e Sindrome delle Apnee Notturne.

Linea 5 - Cardiologia Interventistica

DESCRIZIONE la linea di ricerca si propone di portare evidenze che contribuiscano a dimostrare il ruolo della cardiologia interventistica ed a proporre nuovi approcci e soluzioni terapeutiche.

Obiettivi

La linea di ricerca si propone i seguenti obiettivi:

- 1) Studio del trattamento per cutaneo dei difetti settali. Verranno approfonditi i risultati a lungo termine della chiusura del difetto interatriale in termini di morbi-mortalità, incidenza di aritmie, complicanze neurologiche, comparsa di fenomeni allergici ai componenti dei device di chiusura settale. Si studieranno i risultati con diversi tipi di device.
- 2) Sviluppo di un approccio ibrido integrato alla diagnosi ed alla terapia delle cardiopatie congenite. Lo scopo è quello di sviluppare una collaborazione terapeutica tra cardiologo interventista e cardiocirurgo ed eventuali altre figure professionali che vanno dal ginecologo all'intensivista. Infatti nuovi approcci terapeutici possono emergere dall'integrazione di più figure professionali nel trattamento delle cardiopatie congenite dal feto all'adulto.
- 3) Impianto di valvole per via per cutanea: dopo la fase iniziale di applicazione ed affinamento della tecnica è attualmente necessario studiare i risultati a medio e lungo termine e proporre criteri più fini per la selezione ed il trattamento dei pazienti.
- 4) Coartazione aortica e rami polmonari: Le stenosi arteriose ed in particolare dell'istmo aortico sono spesso trattate per mezzo della cardiocirurgia. Nel nostro studio ci proponiamo di approfondire i risultati a medio e lungo termine del trattamento per cutaneo mediante impianto di stent e di dimostrare la superiorità di tale approccio in termini di morbi-mortalità rispetto all'approccio chirurgico.
- 5) Ipertensione arteriosa polmonare nelle cardiopatie congenite: tale patologia rappresenta una complicanza possibile della storia naturale degli shunt. Stiamo studiando l'effetto dei vasodilatatori polmonari nella evoluzione di tali condizioni sia in termini di reversibilità (protocollo treat and repair). Infine stiamo studiando i micro RNA circolanti in tali soggetti.

Linea 6 - Radiologia e Diagnostica per Immagini

DESCRIZIONE La linea di ricerca si avvale delle seguenti tecniche di imaging dell'apparato cardiovascolare: ecografia, ecocardiografia, radiografia e angiografia digitale (coronarografia), risonanza magnetica (imaging e spettroscopia 31P e 1H), tomografia computerizzata. La prossima disponibilità di una seconda apparecchiatura di risonanza magnetica (cofinanziamento Conto Capitale 2012) consentirà un'espansione dell'attività di ricerca.

Obiettivi

- 1) Verifica della sicurezza delle procedure, anche con riferimento alla dose di radiazioni ionizzanti

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- 2) Ottimizzazione di protocolli (inclusa la somministrazione di mezzi di contrasto) e post-processing, ivi compresa la valutazione della variabilità intra- e inter-osservatore
- 3) Valutazione dell'efficacia di trattamenti cardiovascolari percutanei e chirurgici nelle cardiopatie congenite e acquisite
- 4) Caratterizzazione e diagnosi differenziale delle cardiomiopatie
- 5) Studi di prevalenza e associazione tra patologie cardiache e non cardiache
- 6) Stima del valore prognostico delle tecniche di imaging cardiovascolare
- 7) Produzione di evidenza secondaria mediante revisioni sistematiche e metanalisi

Linea 7 Anestesia - Rianimazione e Tecnologie Extra-Corporee

DESCRIZIONE Questa linea di ricerca include diversi aspetti relativi all'anestesia, al monitoraggio intraoperatorio, all'assistenza intensivistica postoperatoria, alle tecnologie di circolazione extracorporea e di supporto meccanico alla circolazione.

In particolare, gli aspetti che sono oggetto di specifici progetti di ricerca includono:

1. Emostasi e coagulazione perioperatoria e blood saving: sviluppo di uno o più sistemi di monitoraggio perioperatorio dello stato emostatico-coagulativo, attraverso l'utilizzo di un laboratorio clinico "point of care" in grado di eseguire una serie di test funzionali sullo stato emostatico-coagulativo; alla prevenzione delle complicanze tromboemboliche postoperatorie; allo sviluppo di metodiche atte a ridurre il consumo di sangue ed emoderivati (emodiluizione normovolemica intraoperatoria; utilizzo di farmaci ad azione procoagulante; utilizzo di tecnologie di circolazione extracorporea a bassa attivazione emostatico-coagulativa).

studio un nuovo metodo innovativo per valutare la funzione emostatico-coagulativa nel punto di cura, basato sulla misurazione delle variazioni di viscosità durante coagulazione.

2. Assistenza postoperatoria in Terapia Intensiva nel rimodellamento ventricolare sinistro: decorso postoperatorio dei pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva del ventricolo sinistro per miocardiopatia dilatativa ischemica. anche attraverso l'analisi in termini di qualità dell'outcome specifici protocolli intensivistici e attraverso dosaggio del BNP prima e dopo l'intervento chirurgico, allo scopo di realizzare una specifica stratificazione del rischio.
3. Tecnologie extracorporee: studio di metodiche di monitoraggio dell'adeguatezza della perfusione in relazione alle esigenze metaboliche del singolo paziente. Analisi della risposta metabolica in termini di metabolismo aerobico e anaerobico in relazione a diversi livelli di delivery di ossigeno durante la circolazione extracorporea. I parametri vengono utilizzati come potenziali predittori della qualità dell'outcome, in termini di morbilità e mortalità.
4. Monitoraggio neurologico: Realizzazione modello di monitoraggio neurologico multimodale da applicare durante cardiocirurgia e chirurgia vascolare. per ridurre le complicanze neurologiche postoperatorie. In particolare, nel paziente adulto sottoposto a cardiocirurgia l'obiettivo è ridurre l'incidenza di stroke e complicanze cerebrali maggiori; nel paziente pediatrico, di evitare le complicanze neurologiche legate a ipoperfusione cerebrale negli interventi sull'arco aortico. In chirurgia vascolare dell'aorta toracica, di evitare la paraplegia da ridotta perfusione midollare.

Obiettivi

1. Emostasi e coagulazione: realizzazione di un nuovo sistema di valutazione bedside, basato sulla misura diretta della viscosimetria (dati preliminari ottenuti con viscosimetro Brookfield). Il metodo si basa sulle variazioni di viscosità durante il processo emostatico-coagulativo, e dovrà essere in grado di rilevare l'attività dei

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

fattori di coagulazione, l'interazione fibrinogeno-piastrine, e la fibrinolisi. Ciò verrà testato su soggetti sani e in corso di alterazioni della coagulazione.

2. Monitoraggio neurologico multimodale: basato sull'acquisizione di apparecchiature per EEG (modificato), potenziali evocati motori, Doppler transcranico. L'obiettivo è intraprendere e validare un modello di monitoraggio intraoperatorio in cardiocirurgia e chirurgia vascolare
3. Stratificazione del rischio chirurgico: implementazione del punteggio di rischio già sviluppato (ACEF) attraverso l'introduzione di nuovi fattori rari ma estremamente rischiosi (epatopatia, coagulopatie, frailty). L'obiettivo è realizzare un modello ACEF PLUS.

Inoltre, è prevista la strutturazione e validazione di un modello di rischio specifico per i pazienti sottoposti a Surgical Ventricular Restoration.

Linea 8 – Insufficienza Cardiaca: Nuovi Aspetti di Fisiopatologia e Rilevanza Clinica

DESCRIZIONE Studi sull'ipertensione polmonare disfunzione del cuore destro: rilevanza epidemiologica, implicazioni fisiopatologiche e manifestazioni cliniche degli stadi precoci dell'interessamento del circolo polmonare in correlazione con il processo di invecchiamento che interessa i soggetti anziani con insufficienza cardiaca su base diastolica e normale frazione di eiezione ventricolare sinistra. Ricerca di nuove opportunità terapeutiche efficaci e tollerate nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Obiettivi

1. Caratterizzare l'insufficienza cardiaca in un contesto nuovo che preveda la valutazione emodinamica e funzionale del settore destro cardiaco quale elemento di studio fisiopatologico e clinico, anche, e soprattutto, in quelle fasi iniziali e intermedie della sindrome in cui le anomalie del circolo polmonare possono essere già rilevanti ma ancora clinicamente non conclamate.

La misura e quantificazione della funzione del settore destro e del suo accoppiamento con il circolo polmonare studiati sia a riposo che durante esercizio massimale mediante ecocardiografia 2D, 3D e Doppler e con analisi continuativa dei gas espirati.

Le variabili ottenute mediante analisi dei gas espirati che saranno considerate in combinazione con l'emodinamica del settore destro cardiaco sono: 1) l'efficienza ventilatoria, misurata mediante la pendenza della relazione ventilazione (VE) vs produzione di anidride carbonica (CO₂), quale manifestazione fenotipica indicativa di severa compromissione emodinamica ed elevato potere prognostico; 2) la presenza di VE oscillatoria da sforzo, quale ulteriore indicatore di disaccoppiamento cuore destro/circolo polmonare, ed anch'esso rilevante marker prognostico.

2. Proporre algoritmi di gestione e stratificazione del rischio cardiovascolare per identificare: 1) timing chirurgico nel malato affetto da patologia valvolare aortica e mitralica e patologia ischemica; 2) organizzazione di programmi di training fisico riabilitativo; 3) caratterizzazione di pattern neuro ormonali e livelli di biomarcatori.
3. Identificare target di terapia nuovi e complementari con l'obiettivo specifico di poter modificare, almeno in parte, l'approccio al trattamento dell'insufficienza di cuore implementando qualità ed aspettativa di vita di pazienti affetti da tale patologia. Studio dei nuovi farmaci che presentano selettività specifica per il microcircolo polmonare mediante un'azione a più livelli sulla via d'azione intracellulare dell'ossido nitrico (NO), quali gli inibitori della fosfodiesterasi 5, attivatori/simolatori della guanilato ciclasasi.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- a) Proporre una stratificazione prognostica basata sulla valutazione dello scambio dei gas a riposo (diffusione alveolare per il CO) e da sforzo (misura della ventilazione per produzione incrementale di CO₂, VE/VCO₂) mediante formulazione di score predittivi.
- b) Elaborazione di algoritmi clinici comportamentali basati sull'emodinamica polmonare nel follow-up del malato con scompenso cardiaco e valvulopatie di origine mitralica e aortica.

Linea 9 – Medicina predittiva e preventiva cardiovascolare

DESCRIZIONE Studi di medicina predittiva come approccio medico che tende a scoprire e valutare in termini probabilistici i fattori che, per una specifica persona e in un dato contesto, possono favorire l'insorgenza di una malattia. Attraverso: (a) ricerca della fragilità o il difetto che conferisce predisposizione a sviluppare malattia; (b) determina il profilo di rischio personale e monitoraggio dell'evoluzione; e (c) realizzazione interventi preventivi e selezione della terapia, della dose di farmaco e del tempo di trattamento migliori. In un contesto di visione integrata della malattia come risultato dell'esposizione ad agenti e fattori di rischio patogeni, dell'interazione fra fattori endogeni e fattori esogeni, e rivolto a valutare la predisposizione individuale, genetica o dovuta a fattori evolutivi, ai vari fattori potenzialmente patogenetici.

Obiettivi

A) Generali

1. Censire le attività di medicina predittiva e preventiva in essere presso la nostra struttura.
2. Rendere operativa la Carta del rischio cardiovascolare promosso dal Piano Nazionale della Prevenzione
3. Costruire percorsi di stratificazione e gestione del rischio cardiovascolare (ad es., valutazione del grasso epicardio come indice di obesità patologica).
4. Attuare un piano di prevenzione cardio-metabolica attraverso una buona educazione alimentare e motoria.
5. Identificare e studiare nuovi biomarcatori plasmatici, capaci di predire l'insorgenza di patologie cardiovascolari (GDF-15, ST-2, Galectin-3, circulating DNA ecc.).
6. Studiare nuovi alimenti capaci di prevenire le complicanze cardio-vascolari della sindrome metabolica (utilizzo di farine frenate a basso indice glicemico; utilizzo di prodotti naturali ad alto potere antiossidante, quali resveratrolo, quercitina, antociani ecc.).
7. Studiare l'effetto del bioclimate sulla salute cardiovascolare (in collaborazione con il Centro di Bioclimatologia Medica dell'Università degli Studi di Milano).

B) Triennali

1. procurare solide evidenze scientifiche che sottoporre un individuo ad un determinato test sia utile ad accertare un suo rischio di malattia, e, su questa base, effettuare ulteriori accertamenti di approfondimento e provvedere ad interventi terapeutici anche di tipo preventivo;
2. identificare strutture e professionisti esperti (per questi anche attraverso corsi di addestramento mirati), e definire modelli operativi, anche organizzativi, efficaci;
3. predisporre sistemi informatici adeguati al monitoraggio delle attività di ricerca e alla valutazione dei risultati attesi e ottenuti;
4. mettere a punto protocolli di prevenzione delle patologie cardio-vascolari soprattutto nella popolazione infantile e giovanile.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 10 – Ricerca biomolecolare: Cardiologia molecolare-cellulare e Cellule Staminali per l'Ingegneria Tessutale

DESCRIZIONE Studio dei meccanismi molecolari che sono alla base delle malattie cardiache e vascolari per l'identificazione di nuovi biomarcatori di malattia, e per lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi. In particolare:

- 1) lo studio della complessità dei prodotti di trascrizione dei geni (trascrittoma). Infatti, gli RNA messaggeri (mRNA) mostrano, nella maggior parte dei casi, forme multiple prodotte da fenomeni di "splicing alternativo.
- 2) lo studio dei meccanismi molecolari della terapia cellulare per la rigenerazione cardiaca. per definire se le cellule staminali cardiache e i fibroblasti de-differenziati attraverso l'uso di piccole molecole, possano essere impiegati sia per la rigenerazione tissutale cardiaca che per chiarire i meccanismi molecolari che regolano i processi di differenziamento, per strategie innovative per contrastare gli insulti di tipo ischemico e perossidativo.

Obiettivi

Cardiologia molecolare-cellulare: Studio del trascrittoma codificante e non codificante

1. Studiare la de-regolazione dei processi maturativi del RNA e degli RNA non codificanti (miRNA e lncRNA) nello scompenso cardiaco post-ischemico in pazienti con diabete di tipo 2.
2. Individuare nuovi RNA non codificanti correlati alle patologie cardiovascolari con impiego di modelli sperimentali cellulari e animali.
3. Investigare la regolazione e il ruolo svolto dai miRNA nei meccanismi fisio-patologici di risposta all'ischemia acuta e nei processi rigenerativi e degenerativi che ne conseguono.

Cellule staminali per l'Ingegneria tessutale: Studio dei meccanismi molecolari della terapia cellulare per la rigenerazione cardiaca.

1. Ottenere cellule staminali a potenziale miocardio-rigenerativo a partire da fibroblasti cutanei umani resi staminali con trattamento chimico (con reversina o suoi analoghi);
2. Individuare e isolare le diverse popolazioni di cellule staminali cardiache con la propensione all'evoluzione verso miocardiociti o mio-fibroblasti, allo scopo di selezionare quelle idonee alla rigenerazione miocardica.
3. Attivare i meccanismi di protezione alla fibrosi e di rigenerazione tissutale del miocardio dopo insulto di natura ischemica con uso di popolazioni di cellule staminali opportunamente selezionate.
4. Definire la composizione in glicosfingolipidi (componenti delle membrane cellulari essenziali per le interazioni con l'ambiente extracellulare) e l'espressione degli enzimi che ne regolano il metabolismo, su popolazioni di cellule staminali miocardiche, mio-fibroblasti, e fibroblasti di origine cutanea ingegnerizzati a cellule staminali cardiache.
5. Impiego di nuovi inibitori di sintesi chimica della prolil-idrossilasi2 (PHD2) per il trattamento della insufficienza cardiaca di origine ischemica (attivazione del HIF).

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA***IRCCS Istituto S.Maria e San Gallicano - ROMA***

Area di riconoscimento: dermatologia

Linea N. 1: DERMATOLOGIA INFETTIVOLOGICA E NOSOCOMIALE

Descrizione: Caratterizzazione epidemiologica, clinica, microbiologica ed immunologica delle malattie infettive a trasmissione sessuale (MST), al fine di individuare nuovi strumenti di indagine clinica e di laboratorio e nuovi target per lo sviluppo di farmaci o vaccini. Caratterizzazione delle infezioni batteriche comunitarie e nosocomiali.

Obiettivi: Valutare la prevalenza dei diversi sottotipi HIV e l'incidenza delle nuove infezioni HIV correlate. Analisi di correlati di protezione/progressione immunologica. Riduzione del rischio infettivologico nosocomiale. Implementazione e validazione di programmi e procedure di controllo ospedaliero.

Linea N. 2 : DERMATOLOGIA ONCOLOGICA

Descrizione: Studio del melanoma con particolare riguardo all'applicazione di specifici indicatori clinici per lo screening molecolare, al fine di ottimizzare i criteri per la selezione dei pazienti per la ricerca delle mutazioni dei geni di suscettibilità al melanoma. Implementazione di una Rete oncologica nella Regione Lazio per i tumori rari della cute per migliorare la diagnosi precoce ed il trattamento tempestivo e secondo protocolli uniformi. 3) Terapie non chirurgiche dei non melanoma skin cancer (NMSC). 4) Studio clinico-istologico delle lesioni vulvari.

Obiettivi: Individuare nuovi biomarkers molecolari mediante la tecnica del sequenziamento del genoma. Valutare se altre neoplasie sono correlate alla mutazione CDKN2A e CDK4. Migliorare la definizione e la classificazione delle precancerosi e tumori vulvari. Ridurre la mortalità dei melanoma vulvare, alta percentuale di casi di diagnosi tardiva, abbattendo tra gli "hidden" melanomi.

LINEA N. 3 DERMATOLOGIA CLINICA E INFIAMMATORIA

Descrizione: Studi clinici e sperimentali delle malattie infiammatorie dermatologiche, malattie autoimmuni, malattie degenerative e metabolica cutanea.

Obiettivi: Implementazione di adeguati protocolli di trattamento, in particolare nella terapia della psoriasi e artropatia psoriasica. Valutazione costo/benefici di nuovi farmaci biologici. Valutazione di nuovi parametri nella diagnosi delle dermatiti professionali, allergiche e di patologie autoimmuni.

LINEA N. 4: PORFIRIE E DERMATOSI RARE

Descrizione: Definizione di linee guida utili per la gestione delle Dermatosi Rare in ambito nazionale.

Obiettivi: Standardizzazione dei percorsi diagnostici e uniformità della terapia delle diverse DR. Miglioramento nella programmazione di ricoveri ordinari/DH e di controlli ambulatoriali, con conseguente miglioramento della programmazione relativa a spesa e ricavi.

IRCCS Fondazione policlinico San Matteo - PAVIA

Area di riconoscimento:

1. trapiantologia: malattie curabili con trapianto d'organi, tessuti e cellule
2. malattie internistiche ad alta complessità biomedica e tecnologica

LINEA 1: TRAPIANTO DI ORGANI TORACICI E MALATTIE INVALIDANTI DI CUORE E POLMONE - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: TRAPIANTOLOGIA, MALATTIE CURABILI CON TRAPIANTO D'ORGANI, TESSUTI E CELLULE

Descrizione: Questa linea di ricerca studia i meccanismi cellulari, molecolari e genetici delle malattie cardiovascolari e polmonari, con speciale riferimento a quelle con potenziale evolutivo in insufficienza funzionale terminale richiedente terapia sostitutiva trapiantologia. In particolare si punta alla identificazione delle cause di malattia, così da poter passare da diagnosi cliniche descrittive (es. cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, etc.) a diagnosi eziologiche specifiche (es. cardiolaminopatie, cardiodistrofinopatie, etc.) con precisi profili evolutivi e terapeutici.

Obiettivi: Ci si propone, tra l'altro, di: a) Generare, anche grazie a collaborazioni nazionali ed internazionali già in atto, casistiche di malattie definite sul piano genetico-molecolare sufficientemente numerose da consentire sperimentazioni cliniche malattia-specifiche. b) Agire per tempo sulle cause di progressione delle cardiopatie e pneumopatie croniche prevenendone o rallentandone l'evoluzione in end-stage. c) Garantire l'intero spettro terapeutico possibile per le malattie end-stage, dall'inserimento nelle liste dei trapiantabili, al monitoraggio clinico-strumentale pre- e post-trapianto, ai nuovi protocolli terapeutici immunosoppressivi ed alla prevenzione del rigetto cronico.

LINEA 2: TRAPIANTO DI ORGANI ADDOMINALI E MALATTIE INVALIDANTI DI FEGATO, RENE, PANCREAS ED INTESTINO - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: TRAPIANTOLOGIA, MALATTIE CURABILI CON TRAPIANTO D'ORGANI, TESSUTI E CELLULE

Descrizione: Verranno studiate le principali malattie croniche epatiche (es. epatiti croniche), pancreatiche (es. diabete grave), intestinali (es. malattie infiammatorie croniche) e renali (es. glomerulonefriti croniche) passibili di evoluzione in end-stage richiedente il trapianto d'organo o cellulare. Particolare attenzione verrà posta allo studio dei meccanismi cellulari e molecolari di progressione, come base per terapie capaci di prevenire o ritardare il trapianto.

Obiettivi: a) Realizzare nuovi modelli malattia-specifici di diagnosi e cura, integrati anche con l'approccio trapiantologico d'organo o cellulare. b) Sviluppare, accanto all'usuale trapianto da donatore in morte cerebrale, il prelievo/trapianto da vivente, in particolare con tecnica mini-invasiva-robotica, ed il trapianto di organi prelevati da donatore a cuore non battente.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA 3: TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO O CELLULE E MALATTIE EMATOLOGICHE, IMMUNOLOGICHE ED ONCOLOGICHE - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: TRAPIANTOLOGIA, MALATTIE CURABILI CON TRAPIANTO D'ORGANI, TESSUTI E CELLULE

Descrizione: La linea di ricerca mira a chiarire le basi genetico-molecolari delle patologie oncoematologiche identificandone potenziali target cellulari e molecolari per terapie basate sull'uso di farmaci mirati capaci di generare percorsi terapeutici più favorevoli, anche alternativi rispetto al trapianto. Una importante svolta nella ricerca sarà realizzata dalla implementazione di nuove tecnologie molecolari, quali la Array Comparative Genomic Hybridation e la Next-Generation sequencing, che consentiranno nuovi progressi anche nello studio della graft versus host disease.

Obiettivi: a) Sviluppo di nuove terapie basate sull'uso di farmaci mirati agenti su specifici target cellulari e molecolari eziologici per malattie oncoematologiche, così da generare percorsi terapeutici eventualmente alternativi al trapianto o capaci di ottimizzarne l'applicazione. b) Migliorare la prevenzione, diagnosi e terapia della graft versus host disease.

LINEA 4: MEDICINA RIPARATIVA DI ORGANI E TESSUTI; CELLULE STAMINALI; DIAGNOSTICA E TERAPIA CELLULARE - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: TRAPIANTOLOGIA, MALATTIE CURABILI CON TRAPIANTO D'ORGANI, TESSUTI E CELLULE

Descrizione: Questa linea punta a ricercare evidenze scientifiche e metodologiche appropriate a livello cellulare e sperimentale per programmi di medicina riparativa e rigenerativa, che ne consentano la traslazione clinica su basi scientifiche certe. Si tratta di una ricerca trasversale rispetto ai programmi trapiantologici d'organo, tissutali e cellulari già attuati a livello clinico, con speciale riferimento al trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Obiettivi: a) Generare evidenze scientifiche e metodologie appropriate atte a favorire la traslazione clinica dei programmi di medicina riparativa e rigenerativa, anche con l'impiego di cellule staminali. b) Implementare programmi clinici di terapia cellulare per malattie immunologiche ed oncoematologiche. c) Potenziare i servizi di diagnostica e ingegnerizzazione cellulare a fini terapeutici in ambito di immunoematologia e bancaggio cellulare e tissutale.

LINEA 5: IMMUNOLOGIA DEI TRAPIANTI. IMMUNODEPRESSIONE ED INFEZIONI - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: TRAPIANTOLOGIA, MALATTIE CURABILI CON TRAPIANTO D'ORGANI, TESSUTI E CELLULE

Descrizione: Questa linea punta a mantenere il ruolo trasversale della ricerca infettivologica in funzione di tutte le attività trapiantologiche cliniche dell'Ente, sia al fine di approfondire, anche a scopo terapeutico, il ruolo delle infezioni croniche nella genesi delle patologie d'organo invalidanti (es. epatiti croniche) e delle neoplasie post-trapianto virus-correlate sia per prevenire e combattere le infezioni opportunistiche correlate alla immunosoppressione anti-rigetto.

Obiettivi: a) Introdurre innovazioni terapeutiche e preventive delle infezioni opportunistiche nel trapiantato immunosoppresso. b) Generare nuovi protocolli di immunosoppressione, anche potenziando lo sviluppo e l'impiego di vaccini (es. anti-citomegalovirus). c) Combattere i disordini linfoproliferativi post-trapianto causati da virus

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

(es. virus Epstein-Barr) sia prevenendoli mediante attenuazione dell'immunosoppressione, sia attuando terapie cellulari immunomirate sulla linfoproliferazione.

LINEA 6: MALATTIE CRONICHE SU BASE IMMUNITARIA E IMMUNOINFETTIVA. IMMUNOTERAPIA - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: MALATTIE INTERNISTICHE AD ALTA COMPLESSITÀ BIOMEDICA E TECNOLOGICA

Descrizione: La linea di ricerca studia le basi patogenetiche e molecolari di malattie croniche autoimmuni quali, per esempio, l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, il morbo celiaco e le malattie infiammatorie intestinali, al fine di individuare nuovi potenziali bersagli terapeutici e nuovi marcatori biologici di malattia che consentano una diagnostica precoce, un monitoraggio mirato e scelte terapeutiche appropriate.

Obiettivi: a) Sviluppare nuovi percorsi diagnostico-terapeutici per le malattie croniche autoimmuni; b) predire o individuare precocemente i soggetti responsivi o non responsivi alle nuove, costose, terapie biologiche così da ottimizzarne l'impiego, anche alla luce del relativo rischio terapeutico, c) testare nuove terapie a bersaglio molecolare o cellulare definito.

LINEA 7: MALATTIE DA ALTERATA CONFORMAZIONE /ESPRESSIONE PROTEICA O GENETICA; MODELLI DI MALATTIA - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: MALATTIE INTERNISTICHE AD ALTA COMPLESSITÀ BIOMEDICA E TECNOLOGICA

Descrizione: Questa linea si propone di a) definire le basi molecolari di malattie da alterata espressione e conformazione proteica quali per esempio le amiloidosi sistemiche e distrettuali (es. cardiache o del sistema nervoso) per individuare approcci terapeutici innovativi mirati al blocco della cascata patogenetica, b) definire le alterazioni genetiche alla base di patologie complesse multifattoriali, quali per esempio il deficit severo di espressione di alfa-1-antitripsina o le molteplici forme molecolari di piastrinopenie ereditarie, c) sviluppare modelli di malattia per lo studio di nuovi metodi diagnostici e nuovi farmaci.

Obiettivi: a) Sviluppare nuovi biomarcatori, procedure diagnostiche e farmaci per la diagnosi e il trattamento precoce delle malattie degenerative sostenute da alterata espressione e conformazione proteica.

b) Perfezionare, anche con gestione informatizzata condivisa, i registri nazionali di malattia già operativi per le amiloidosi ed i deficit di alfa-1-antitripsina.

LINEA 8: TERAPIE INNOVATIVE E AD ALTA DOMANDA TECNOLOGICA; ORGANI ARTIFICIALI; INTERVENTISTICA MINIINVASIVA O ROBOTIZZATA; APPLICAZIONI MEDICHE DELLE PARTICELLE AD ALTA ENERGIA - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: MALATTIE INTERNISTICHE AD ALTA COMPLESSITÀ BIOMEDICA E TECNOLOGICA

Descrizione: Le ricerche di questa linea mirano ad a) innovare le terapie chirurgiche mediante lo sviluppo di nuove procedure robotiche e nuove tecniche di imaging per terapie mininvasive, b) sviluppare nuovi farmaci e nuove metodologie terapeutiche per malattie internistiche ad alta complessità, sia promuovendo studi di fase I che ricercando nuove indicazioni per farmaci già in uso, c) impiego di radioterapia con protoni e ioni carbonio in oncologia.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: a) Realizzare nuovi approcci robotici, con nuove tecniche di imaging intraoperatorio, per terapie mininvasive. b) Implementare un centro strutturato per studi farmacologici di fase 1. c) Individuare nuove applicazioni di farmaci già in uso e ricercare nuove terapie per malattie complesse, specie se rare e con "farmaci orfani", d) Nuovi protocolli radioterapici con protoni e ioni carbonio per le neoplasie.

LINEA 9: VALUTAZIONE DIAGNOSTICA, PROGNOSTICA E TERAPEUTICA INTEGRATA E GESTIONE INTERDISCIPLINARE DI MALATTIE AD ALTA COMPLESSITÀ BIOMEDICA - SPECIALIZZAZIONE DISCIPLINARE: MALATTIE INTERNISTICHE AD ALTA COMPLESSITÀ BIOMEDICA E TECNOLOGICA

Descrizione: La presenza nel nostro IRCCS di numerosi centri di riferimento per malattie complesse, con elevate casistiche di pazienti ben studiati, consente il disegno e la conduzione di numerose sperimentazioni cliniche controllate su nuove terapie e nuove procedure diagnostiche. Inoltre vengono sviluppate e validate linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici per la ottimizzazione delle cure e delle risorse disponibili, oltre che compatibili con i fini della medicina personalizzata.

Obiettivi: a) Sviluppo di nuovi protocolli diagnostici e terapeutici mediante studi clinici controllati su base nazionale e internazionale. b) Identificazione di indicatori clinici con valenza prognostica e per la definizione del rischio terapeutico, anche ai fini della medicina personalizzata. c) Definizione e validazione di linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per la ottimizzazione della efficacia delle cure e dell'utilizzo delle risorse. d) allestimento di database interattivi costantemente aggiornati.

IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE S.r.l. - MILANO

Area di riconoscimento: medicina molecolare

Linea 1: Approcci molecolari e funzionali allo studio delle patologie neurologiche e psichiatriche

Descrizione: Questa linea di ricerca indaga i meccanismi che sottendono al funzionamento del sistema nervoso centrale e periferico, sano o patologicamente alterato, attraverso lo studio delle proprietà strutturali e funzionali delle cellule gliali e dei neuroni, lo studio neurobiologico dei processi di sviluppo e rigenerativi (con particolare riferimento allo studio delle cellule staminali) e lo studio dei meccanismi molecolari implicati nei processi neuroinfiammatori e neurodegenerativi.

La ricerca a forte valenza traslazionale è finalizzata in primis a chiarire le cause molecolari, cellulari e fisiopatologiche di alcune tra le malattie neurologiche e psichiatriche a più forte incidenza e impatto, per poi identificare nuovi bersagli terapeutici verso i quali sviluppare terapie sempre più efficaci e sicure. Per perseguire i nostri obiettivi utilizzeremo sia metodologie proprie della biologia cellulare e molecolare, che si avvalgono dell'utilizzo di animali transgenici e sistemi in vivo di co-cultura, sia metodiche avanzate di neuro-imaging e di neurofisiologia che, oltre a valutare in vivo il substrato patologico delle malattie in esame, contribuiranno a validare e sviluppare nuovi e più efficaci biomarcatori diagnostici e prognostici.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Attraverso un approccio multidisciplinare ed integrato :

(i) individuare alterazioni genetiche implicate in malattie neurologiche e psichiatriche, ai fini di comprendere meglio le relazioni fenotipo-genotipo; (ii) identificare i meccanismi cellulari e molecolari che sottendono i processi patologici caratteristici delle malattie neurologiche infiammatorie e degenerative e delle malattie psichiatriche; (iii) identificare i meccanismi neuropsicologici operanti nel cervello sano e malato con particolare riferimento all'ambito cognitivo; (iv) sviluppare e/o validare nuovi bersagli terapeutici anche grazie al contributo della farmacogenomica; (v) meglio comprendere l'efficacia di metodiche di neuroriabilitazione basate su approcci multipli sia di tipo neurofisiologico che robot-guidati.

Linea 2: Terapie cellulari e molecolari per la medicina rigenerativa

Descrizione: Questa linea di ricerca sviluppa strategie di terapia cellulare e genica per malattie genetiche rare, neoplasie e malattie autoimmuni. Le ricerche comprendono: (i) l'ingegnerizzazione di vettori virali e non virali per il trasferimento genico; (ii) l'implementazione di nuove piattaforme tecnologiche per la correzione delle mutazioni genetiche, il gene targeting ed il gene editing; (iii) l'isolamento, modificazione genetica ed amplificazione di cellule staminali ematopoietiche, di cellule mesenchimo-muscolari, di linfociti naive e effettori e di cellule dell'immunità innata; (iv) la validazione in vitro dell'efficienza e sicurezza delle piattaforme tecnologiche sviluppate per il trasferimento genico e dei protocolli sviluppati per l'espansione e la modificazione genica delle cellule target; (v) la validazione del profilo di sicurezza ed efficacia dei prodotti cellulari e di terapia genica in vivo; (vi) lo sviluppo di protocolli di terapia cellulare, genica, immunoterapia con cellule geneticamente modificate e trapianto che favoriscano l'attecchimento, l'attività terapeutica, la tolleranza immunologica e la rigenerazione tissutale. Malattie oggetto di studio sono immunodeficienze congenite gravi (deficit di Adenosin Deaminasi, sindrome di Wiskott Aldrich, Sindrome di Omenn), malattie da accumulo lisosomiale (leucodistrofie e mucopolisaccaridosi), alcune malattie autoimmuni (colite, diabete mellito di tipo I, linfoproliferazione), beta talassemia, emofilie, distrofie muscolari, leucemie, linfomi, mielomi, tumori cerebrali, tumori polmonari, tumori epatici, tumore alla mammella, metastasi peritoneale e melanomi.

Obiettivi: Sviluppo in laboratorio di nuovi vettori e piattaforme tecnologiche per la manipolazione genica; sviluppo di protocolli per la manipolazione genica e l'espansione di cellule staminali, linfociti e cellule dell'immunità innata; validazione pre-clinica e identificazione del profilo di sicurezza ed efficacia di cellule espanse e geneticamente modificate in modelli sperimentali in vitro e in vivo e sperimentazione clinica di fase I/II di nuovi protocolli di terapia cellulare e genica con aumentata efficacia e biosicurezza per le malattie di cui sopra; definizione di piani di sviluppo clinico.

Linea 3. Studio e modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa

Descrizione: ricerca nell'ambito dell'immunologia di base e applicata per la messa in atto di protocolli sperimentali e clinici volti alla comprensione della patogenesi molecolare per lo sviluppo di protocolli terapeutici mirati basati sulla. Le principali aree d'intervento riguardano: 1. malattie infiammatorie croniche, incluse le patologie sistemiche su base autoimmune; 2. Malattie infettive a eziologia virale (e.g. HIV e HCV) o batterica a decorso subacuto o cronico; 3. neoplasie di origine epiteliale o linfo-mieloide nelle quali è praticabile un intervento immunoterapeutico a scopo adiuvante; 4.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Trapianti d'organo (rene, pancreas) o cellulari (isole di Langerhans) e connessi protocolli d'immunomodulazione. Un successivo impegno in quest'area è di sviluppare piattaforme tecnologiche, in parte condivise con altre aree di ricerca e assistenza dell'Istituzione, che consentano sia di sviluppare modellistica preclinica con alto valore predittivo sulla corrispondente patologia umana.

Obiettivi: Svilupperemo programmi di ricerca trasversali basati su studi in modelli sperimentali pre-clinici cui faranno seguito studi clinici mirati: (1) il programma di immunoterapia anti-tumorale prevede la realizzazione di 3-4 studi *proof of concept* in pazienti affetti da tumori solidi e ematologici; (2) Il programma di ricerca legato ai correlati immunologici della risposta a HIV prevede studi di fase II/III volti alla validazione del ruolo adiuvante di alcune citochine, tra cui IL7, e la valutazione di strategie innovative di terapia, in particolare di regimi di semplificazione, sia di monoterapia con inibitori della proteasi che di "*dual therapy*" in pazienti *responders*, sia di monoterapia come strategia di introduzione differita di un nuovo regime antiretrovirale in pazienti *non-responders*; (3) 3-4 protocolli clinici di fase I/II saranno condotti nel triennio nell'ambito del programma legato alla immunopatogenesi del Diabete di Tipo 1 e, in pazienti in fase avanzata di malattia, all'induzione di tolleranza verso trapianti allogenici di rene, pancreas o isole pancreatiche; (4) nell'ambito delle malattie infettive a eziologia batterica e micobatterica, realizzeremo i progetti relativi al Centro di Collaborazione dell'OMS ITA-94 (TBC e altri patogeni multiresistenti) con ricerca operativa, training ed assistenza tecnica a 12 paesi ad alta e media incidenza di malattia.

Linea 4. **Approcci cellulari e molecolari allo studio dei tumori solidi e del sangue**

Descrizione: Le attività della linea 4 sono di *ricerca traslazionale*. Utilizzano un approccio multidisciplinare e integrato della medicina molecolare attraverso sinergie tra la Divisione di Ricerca di Oncologia Molecolare ed i Dipartimenti Clinici con studi preclinici e clinici, inclusi studi di fase I e fase II. L'attività di ricerca si concentrerà su specifici tipi di tumore quali i tumori linfoidi (inclusi i linfomi del sistema nervoso centrale), i tumori mammari, polmonari, pancreatici e urologici e il melanoma.

Obiettivi: Gli studi saranno volti a: (i) identificare e validare funzionalmente e farmacologicamente geni e vie metaboliche coinvolte nella insorgenza e progressione tumorale. Saranno inclusi i meccanismi molecolari implicati nell'evoluzione leucemica da stati preneoplastici ed il ruolo della stimolazione del recettore dei linfociti B (BCR) nello sviluppo e nella progressione dei tumori linfoidi a B linfociti. Scopo di questi studi è l'identificazione di marcatori prognostici e predittivi che consentano di definire specifiche coorti di pazienti e ne permettano la stratificazione terapeutica in appropriati studi clinici; (ii) identificare i diversi aspetti cellulari e molecolari dei diversi microambienti tumorali per individuarne il ruolo nella progressione neoplastica. Saranno inclusi il ruolo dei recettori Toll-like, la caratterizzazione delle popolazioni stromali, l'attività di fattori trascrizionali pro-angiogenici e lo studio della triade infezione, infiammazione e cancro in specifici tumori (tumori linfoidi a B linfociti). Scopo di questi studi è identificare nuovi bersagli terapeutici e valutare le migliori modalità attraverso le quali manipolare il microambiente a fini terapeutici; (iii) definire e tradurre in studi clinici appropriati innovazioni terapeutiche che traggano vantaggio dalla disponibilità di raccolte prospettiche di campioni biotici e di dati nel corso dei diversi studi clinici. Questo verrà realizzato: a) studiando l'impiego e le caratteristiche di nuovi farmaci, inclusi immunobioterapici, con studi di laboratorio e trials clinici ad hoc, in particolare nel melanoma, nei tumori mammari ed urologici; b) utilizzando profili proteomici e di espressione genica

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

per stabilire marcatori predittivi di risposta ed efficacia dopo terapia adiuvante e dopo terapia neoadiuvante in particolare nei tumori mammari e polmonari.

Linea 5. **Approcci molecolari e cellulari allo studio e cura delle malattie metaboliche e cardiovascolari**

Descrizione. studi molecolari nell'area del metabolismo e delle malattie cardiovascolari con evidenza della stretta interconnessione fisiopatologica e clinica tra diabete, disordini del metabolismo e malattie cardiovascolari.

Obiettivi Attraverso un approccio multidisciplinare ed integrato ci si propone di: (i) esplorare gli aspetti molecolari alla base fisiopatologica dell'insulino-resistenza e di alcuni fenotipi correlati fino ad oggi poco conosciuti, come ad esempio il ruolo del monossido di azoto (NO) e dei polimorfismi genetici che ne condizionano i meccanismi di azione e la possibile predisposizione alle malattie cardiovascolari. Da queste ricerche sono già scaturiti alcuni approcci terapeutici innovativi di tipo nutrizionale in grado di modulare la sensibilità all'insulina, che verranno ulteriormente esplorati e validati clinicamente; (ii) sviluppare e applicare tecnologie innovative per la terapia chirurgica delle malattie cardiache. Esempi sono rappresentati da: a) trattamento mini invasivo e percutaneo delle valvulopatie cardiache (impianto trans- catetere valvola aortica e riparazione percutanea insufficienza mitralica); b) trattamento chirurgico dello scompenso cardiaco, dove alla chirurgia convenzionale (rivascolarizzazione miocardica, ecc.) vengono affiancate le tecniche percutanee per la correzione delle valvulopatie funzionali associate alle cardiomiopatie dilatative, l'ablazione delle aritmie ed altre tecniche di supporto circolatorio (ECMO, dispositivi di assistenza ventricolare paracorporea e intracorporea, cuore artificiale totale); c) ablazione chirurgica delle aritmie, in particolare della fibrillazione atriale, mediante tecniche innovative mini invasive e toracoscopiche; (iii) comprensione dei meccanismi di adattamento funzionale, cellulare e metabolico in condizioni di insufficienza cardiaca, mediante esplorazione del ruolo funzionale di alcune proteine specifiche mitocondriali in pazienti affetti da insufficienza cardiaca; (iv) applicazione e valutazione clinica di tecnologie innovative per la terapia mediante endoprotesi degli aneurismi aortici toraco-addominali; (v) terapie intensive innovative delle malattie cardiache; (vi) studi su determinanti genetici e ambientali della circolazione coronarica e funzione cardiaca, con specifico riferimento alla disfunzione del microcircolo coronarico, alle strategie non invasive per la identificazione delle placche aterosclerotiche instabili ed alla ischemia miocardica e disfunzione ventricolare sinistra associata.

Linea 6 **Meccanismi genetici, molecolari e cellulari di sviluppo, malattia e invecchiamento**

Descrizione: Questa linea di ricerca indaga le basi molecolari d'infiammazione, metabolismo del ferro, proteostasi, stress cellulare, ridotta fertilità e di alcune malattie mono- e multi-fattoriali, articolandosi in progetti sinergici. Particolare attenzione è dedicata ai meccanismi di sviluppo e invecchiamento a livello molecolare, cellulare e conseguentemente tissutale. La Divisione di Genetica e Biologia Cellulare favorisce interscambio e collaborazione tra gruppi di ricerca di base e clinica, agendo a vari livelli nel lungo processo di traduzione dal banco di laboratorio al letto del paziente. Aree di notevole sinergia sono le patologie cistiche renali e l'ipertensione, la fisiopatologia riproduttiva e osteoarticolare, la patogenesi di specifiche malattie infiammatorie, degenerative e malattie legate ad alterata proteostasi.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Gli studi si concentreranno su: (i) sviluppo di modelli cellulari e animali d'invecchiamento e malattia (patologie cistiche e degenerative renali; rapporti tra sintesi di uromodulina e ipertensione; alterazioni nella biosintesi della guaina mielinica; ruolo di autofagia nelle discrasie plasmacellulari e nella fibrosi cistica); (ii) disegno e validazione di nuovi sensori per monitorare nei modelli sopra descritti inizio e progressione di stress cellulare, disequilibri redox e infiammazione; (iii) comprensione meccanicistica dei processi fisiopatologici, con particolare attenzione a meccanismi omeostatici circuiti infiammatori e degenerativi intra- e inter-cellulari; (iv) disegno e validazione di biomateriali innovativi in ambito osteoarticolare; (v) identificazione di bersagli terapeutici potenziali e popolazioni a rischio. Obiettivi altrettanto importanti sono garantire un continuo scambio tra gruppi di ricerca finalizzato all'aggiornamento tecnologico e la formazione di giovani ricercatori, dottorandi e post-doc.

Linea 7. **Genomica, proteomica e strutturistica per lo studio dei meccanismi molecolari di malattia, della risposta ai farmaci e della diagnostica innovativa**

Descrizione: Questa linea d'intervento si propone l'obiettivo di sviluppare le discipline "omiche" nell'ambito della medicina molecolare ed applicarle alla ricerca clinica e biomedica di base.

I progetti che afferiscono a questa linea di ricerca si focalizzano su tematiche di Genomica e biologia dei sistemi in patologia umana, Proteomica e strutturistica delle proteine, Diagnostica molecolare avanzata e Genomica e bioinformatica applicate alla medicina personalizzata. Comune denominatore è lo studio dei meccanismi patogenetici delle malattie genetiche umane, includendo anche aspetti applicativi, sia diagnostici che terapeutici mediante l'identificazione di potenziali target farmacologici e lo sviluppo di modelli preclinici.

Obiettivi: (i) Caratterizzazione della cascata di eventi mitocondriali che porta alla degenerazione cerebellare in SCA28; (ii) identificazione dei meccanismi patogenetici alla base di una forma familiare di epilessia mioclonica; (iii) identificazione di elementi genomici riattivati dalla deprivazione di aminoacidi, includendo nell'analisi parassiti genetici evolutivamente antichi, come transposoni; (iv) analisi del ruolo della presenza di autoanticorpi diretti contro la metalloproteasi ADAM10 nel siero di pazienti affetti da carcinoma del colon e carcinoma del pancreas; (v) studio degli effetti dell'ossidazione sulla struttura e funzione della ceruloplasmina; (vi) marcatori epigenetici e struttura di proteine coinvolte in malattie autoimmuni (AIRE), oncologiche (sindrome di Sotos), e renali (nefronoftisi); (vii) analisi degli acidi nucleici nel plasma materno per la diagnosi prenatale non invasiva di malattie genetiche; (viii) sviluppo di strategie ad elevata sensibilità e accuratezza per l'identificazione di sequenze minoritarie di origine tumorale in pazienti affetti da neoplasie; (ix) sviluppo di un programma di genomica ed epigenomica per identificare biomarcatori cardiovascolari, per sclerosi multipla e forme allergiche e di tumore alla prostata.

Linea 8. **Imaging molecolare e cellulare per lo studio delle malattie oncologiche, cardiovascolari e della**

Descrizione: (i) Studi di imaging funzionale molecolare e cellulare (mediante diagnostica integrata PET/TC con FDG e Colina) delle malattie oncologiche e sviluppo/valutazione di radiofarmaci PET per la visualizzazione in vivo di specifiche caratteristiche biologiche del tumore; (ii) studi per l'ottimizzazione di protocolli di radioterapia basati sullo studio

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

molecolare-metabolico mediante PET/CT e morfologico del target e degli organi critici durante il trattamento radiante; (iii) valutazione di aspetti tecnologici, metodologici e clinici della diagnostica PET, SPECT e RMC in ambito cardiovascolare (risonanza magnetica cardiaca); (iv) studi dedicati a ottimizzare/sviluppare metodi di imaging diagnostico su base molecolare per lo studio della patologia infiammatoria.

Obiettivi: (i) Definizione del ruolo della PET/TC nella gestione del paziente e nell'ottimizzazione del trattamento chemio e radioterapico, anche al fine di ottimizzare strategie precoci di Adaptive Radiotherapy; (ii) validazione di nuove molecole atte a identificare l'ipossia e la proliferazione tumorale; (iii) sviluppo di una metodica di imaging ottico pre-clinico basata sulla rivelazione della radiazione Cerenkov emessa da emettitori beta; (iv) valutazione di diversi algoritmi di ricostruzione 3D-PET (Analitici ed Iterativi) per la quantificazione assoluta del flusso cardiaco e per lo studio morfofunzionale della placca vascolare; (v) valutazione di protocolli di acquisizione e di elaborazione per studi cardiaci SPECT con doppio isotopo e studio dell'innervazione cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco; (vi) valutazione dell'utilità della RM e della spettroscopia al fosforo con RM per l'individuazione di marker precoci di danno miocardico; (vii) definizione delle caratteristiche cinetiche e biologiche di radiofarmaci a potenziale interesse diagnostico/prognostico nell'ambito delle malattie infiammatorie.

IRCCS Istituto di neuroriabilitazione Motoria San Camillo - VENEZIA

Area di riconoscimento: **neuroriabilitazione motoria della comunicazione e del comportamento**

Linea 1 Presupposti neurobiologici del recupero funzionale

Descrizione. Questa linea é mirata alla comprensione delle basi biologiche, in particolare molecolari e genetiche, implicate nella patogenesi di molteplici patologie neurologiche e nei possibili meccanismi di recupero funzionale. Vengono studiate patologie neurodegenerative, cerebro-vascolari, oncologiche, traumatiche e neuromuscolari, anche per la ricerca di nuovi markers per la prognosi precoce dell'outcome in neuroriabilitazione. Inoltre all'interno della linea viene gestita la biobanca (BBMRNR-IT) dell'IRCCS.

Obiettivo. Chiarire i meccanismi che stanno alla base di processi neurobiologici fondamentali, quali, l'apoptosi, la riparazione, la rigenerazione, la plasticità neuronale, l'apprendimento e il danno ossidativo.

Individuazione di biomarkers per la caratterizzazione di pazienti in neuro riabilitazione. Incremento campioni della biobanca.

Linea 2 Neurofisiologia clinica

Descrizione. Questa linea, mediante numerose apparecchiature innovative, come Stimolatori Magnetici ed elettrici, Elettroencefalografi ad alta densità; Magnetoencefalografia, ha il compito di studiare i meccanismi fisiopatologici del recupero funzionale e in particolare i meccanismi di neuroplasticità funzionale; di verificare strumentalmente l'efficacia delle metodiche riabilitative utilizzate; di testare

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

nuovi metodi strumentali di stimolazione per favorire il recupero; di comprendere meglio alcuni problemi cruciali in neuroriabilitazione, come la fatica, la spasticità, il dolore.

Obiettivo. Migliorare la prognosi e il percorso riabilitativo nei pazienti con gravi cerebrolesioni o malattie degenerative

Introduzione in clinica di tecniche di neuro stimolazione per caratterizzare i pazienti in Stato vegetativo e in Stato di minima coscienza. Aver introdotto in clinica l'uso della BCI a scopo terapeutico.

Linea 3 Neurofarmacologia in neuroriabilitazione

Descrizione. Compito della linea 3 è studiare: a) la possibilità di manipolazioni farmacologiche di differenti sistemi neurotrasmettitoriali per influenzare il ripristino di funzioni neurologiche danneggiate; b) le potenzialità di intervento farmacologico per favorire la trasmissione nervosa non sinaptica e la neuro genesi.

Obiettivo. Individuare vie innovative per un apporto farmacologico alla neuroriabilitazione di patologie neurodegenerative e cerebrovascolari.

Individuazione di almeno un farmaco o composto farmacologico innovativo e averne ottenuto il brevetto.

Linea 4 Telemedicina e Riabilitazione

Descrizione. Questa linea affronta problemi condivisi tra varie aree: bioingegneria, gestione sanitaria, attività clinica. Ci proponiamo infatti di sviluppare strumenti e sistemi prototipali in grado di erogare a distanza, trattamenti riabilitativi, tele monitoraggio, e counseling; di produrne validazioni cliniche; di verificarne la sostenibilità nel territorio; di trasferire i risultati al trattamento domiciliare standard.

Obiettivo. Realizzare un sistema, sostenibile in termini di costi/benefici, in grado di erogare a distanza un trattamento riabilitativo intensivo differenziato (motorio, cognitivo, logopedico), paragonabile a quanto offerto durante il ricovero ospedaliero.

Attivazione di un sistema di Teleriabilitazione nel territorio di almeno 5 ASL.

Linea 5 Riabilitazione Neuropsicologica

Descrizione. Si tratta di una linea a carattere prettamente clinico, nella quale l'attività di ricerca è strettamente connessa a quella assistenziale, poiché la riabilitazione delle funzioni cognitive dopo danno cerebrale è un ambito ancora in fase di definizione. Vengono studiati pazienti con disturbi della comunicazione e con deficit cognitivo-comportamentali dopo gravi cerebrolesioni acquisite e pazienti affetti da malattie degenerative (Demenze, M. di Parkinson, Sclerosi Multipla, Sclerosi Laterale Amiotrofica).

Obiettivo. Approfondimento delle conoscenze relative ai substrati anatomico-funzionali delle funzioni cognitive e all'efficacia degli interventi riabilitativi sui deficit cognitivi.

Aver concluso taratura e validazione di strumenti di valutazione per differenti deficit cognitivi e aver avviato almeno tre progetti clinici per la neuroriabilitazione in età evolutiva

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 6 Tecnologie innovative in riabilitazione

Descrizione. Con questa linea ci si propone di studiare le migliori modalità per l'utilizzo di tecnologie innovative in riabilitazione, sia per valutare i deficit neurologici con misure quantitative, sia per aumentare l'efficacia del trattamento riabilitativo. In particolare vengono studiati i meccanismi di controllo del sistema motorio e l'impiego di sistemi robotici e della realtà virtuale nei trattamenti.

Obiettivo. Realizzare, testare clinicamente e stimolare la diffusione di strumentazioni sia diagnostiche, sia terapeutiche, che sfruttino le più moderne conoscenze tecnologiche negli ambiti della bioingegneria, della neurofisiologia e delle neuroscienze

Sviluppare un sistema di realtà virtuale multifunzionale per il trattamento motorio e un sistema robotico per il recupero della mano e/o dell'arto superiore. Aver concluso almeno un studio controllato di verifica di efficacia per tali sistemi.

Linea 7 Disabilità in neuro riabilitazione

Descrizione. Operativamente le aree di intervento saranno tre: 1) analisi epidemiologiche di barriere e facilitatori nel territorio per le persone con disabilità neurologica; 2) sviluppo e validazione di interventi per favorire la partecipazione sociale di persone con disabilità; 3) interventi a favore dei caregiver.

Obiettivo. Migliorare la qualità di vita dei pazienti con disabilità neurologica

Applicazione di una ICF check list per tutti i pazienti dimessi dall'IRCCS; -Produzione di un report sulle più frequenti cause di disabilità nei pazienti dimessi da una struttura di neuro riabilitazione; -Avvio di almeno due progetti per l'accessibilità di pazienti con disabilità motoria e della comunicazione

IRCCS Fondazione SDN - NAPOLI

Area di riconoscimento: **diagnostica per immagini e di laboratorio integrata**

LINEA N°: 1 - Oncologia

Descrizione:

- a) studio dei meccanismi genetici e molecolari alla base delle differenze tra tessuto sano e patologico per la comprensione della dinamica dei processi tumorali (variabilità genica, trascrittoma di cellule tumorali mediante RNAseq, Chlp-Seq e RIP-Seq);
- b) applicazione clinica di nuove tecnologie di imaging diagnostico integrato quali la PET/RM;
- c) integrazione dei dati *in vivo* ed *in vitro* per incrementare l'accuratezza diagnostica allo scopo di identificare nuovi biomarcatori circolanti e tissutali (microRNA, fattori trascrizionali, esosomi, cellule tumorali circolanti) come strumento diagnostico e prognostico per la gestione del paziente oncologico;
- d) sintesi e caratterizzazione di sistemi di trasporto di farmaci e mezzi di contrasto biocompatibili e biodegradabili allo scopo di ridurre gli effetti tossici e/o i problemi di solubilità associati ai solventi che allo stato attuale sono utilizzati per veicolare farmaci.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi:

- a) mettere a punto le metodologie diagnostiche di acquisizione ed elaborazione ottimizzandole e verificandole nella clinica, in considerazione che la gran parte di esse sono innovative e non ancora standardizzate;
- b) correlare i risultati ottenuti da popolazioni singole e trials con quelli da procedure clinicamente definite.

LINEA N°: 2 - ricerca cardiovascolare

Descrizione:

- a) identificazione di nuovi biomarcatori per la definizione delle cellule progenitrici endoteliali (EPC) come importanti biomarcatori per la malattia coronarica e periferica;
- b) studi di imaging integrato PET/TC, PET/RM e Coronato TC con apparecchiature dual beam;
- c) valutazione delle capacità predittive per il recupero funzionale dopo interventi terapeutici, in termini di funzione sistolica del ventricolo sinistro, sintomatologia dispnoica, capacità di esercizio e qualità di vita;
- d) individuazione e validazione, per mezzo di tecniche di diagnostica molecolare e strumentale integrata, di nuovi biomarcatori utili per lo screening di fattori di crescita nonché per determinare gli effetti a breve e lungo termine, a carico dell'apparato cardiovascolare, derivanti dall'abuso di agenti dopanti.

Obiettivi:

- a) mettere a punto le metodologie diagnostiche di acquisizione ed elaborazione ottimizzandole e verificandole nella clinica, in considerazione che la gran parte di esse sono innovative e non ancora standardizzate;
- b) correlare i risultati ottenuti da popolazioni singole e trials con quelli da procedure clinicamente definite;
- c) integrare i risultati biochimici-cellulari con tecniche innovative di imaging allo scopo di valutare il loro utilizzo per fini diagnostici e terapeutici;
- d) definire l'accuratezza delle suddette metodiche di imaging integrato per valutare la presenza e l'estensione del danno, con l'identificazione del miocardio vitale e quello ibernato.

LINEA N° :3 - ricerca neurologica

- Descrizione:** studi rivolti all'identificazione di nuovi target diagnostici e terapeutici al fine di:
- a) eseguire una diagnosi tempestiva ed un corretto inquadramento del paziente con ictus ischemico ed identificare i pazienti ad alto rischio di malattia, monitorando gli effetti del trattamento per stabilire la prognosi;
 - b) identificare nuovi biomarcatori sia *in vivo* che *in vitro* per valutare la malattia neurodegenerativa sia in pazienti nelle fasi estremamente precoci della malattia come nelle situazioni di MCI (*Mild Cognitive Impairment*) sia mediante l'utilizzo di modelli animali;
 - c) valutazione di nuovi parametri *in vivo* ottenuti con metodiche morfostrutturali in condizioni basali e durante stimoli complessi in pazienti con patologie neuropsichiatriche;
 - d) ottimizzazione dell'acquisizione dei sistemi integrati quali la PET/RM per migliorare la qualità delle immagini (es. correzione dell'effetto del volume parziale) e di conseguenza il potere diagnostico.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi:

- a) mettere a punto le metodologie diagnostiche di acquisizione ed elaborazione ottimizzandole e verificandole nella clinica, in considerazione che la gran parte di esse sono innovative e non ancora standardizzate;
- b) correlare i risultati ottenuti da popolazioni singole e trials con quelli da procedure clinicamente definite.

LINEA N° : 4 - Disordini nutrizionali e malattie metaboliche

Descrizione: La finalità di tale linea è l'integrazione tra Clinica, Diagnostica di Laboratorio e Diagnostica per Immagini si sta dimostrando fondamentale nel riconoscimento dei pattern fisiopatologici di molte malattie legate allo stato nutrizionale e metabolico. Gli studi sui disordini nutrizionali e malattie metaboliche, nell'ambito dell'area di riconoscimento, sono volti alla:

- a) individuazione di marcatori di alterazione dello stato nutrizionale predisponenti l'anoressia, la bulimia e l'obesità;
- b) ricerca di nuovi marcatori molecolari correlati a patologie dismetaboliche e al loro grado di avanzamento;
- c) valutazione della steatosi e della fibrosi epatica mediante Elastosonografia, Ecografia e Risonanza Magnetica.

Saranno inoltre valutati gli effetti dell'esercizio fisico sull'espressione di biomarcatori correlati al differenziamento e metabolismo ossidativo in mioblasti in funzione della predisposizione alle malattie metaboliche.

Obiettivi:

Gli obiettivi saranno quelli di migliorare l'integrazione delle tecniche di Diagnostica per Immagine, quali la Risonanza Magnetica Funzionale (RMF), e di Diagnostica di Laboratorio per l'identificazione di nuovi target diagnostici e terapeutici precoci nell'ambito di tali patologie.

In particolare:

- a) mettere a punto le strategie di ricerca per l'individuazione di nuovi biomarcatori *in vivo* e *in vitro*, considerando che la gran parte di esse sono innovative e non ancora standardizzate;
- b) verificare il valore diagnostico e prognostico dei marcatori *in vivo* e *in vitro* delle patologie nutrizionali e dismetaboliche;
- c) correlare i risultati ottenuti da popolazioni singole e trials con quelli da procedure clinicamente definite.

IRCCS Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" - ROMA

Area di riconoscimento: AIDS, altre malattie infettive e ospite immunocompromesso

Linea N° 1 Infezioni emergenti ed infezioni associate alla assistenza sanitaria: preparazione, risposta e strategie di controllo

DESCRIZIONE La linea di ricerca 1, prevede: messa a punto/aggiornamento di metodi di diagnostica classica e innovativa; studio degli aspetti patogenetici sia su modelli *in vitro*

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

che tramite studi di prevalenza dei fattori di rischio, nelle popolazioni affette; sviluppo, sia in ambito nazionale che in Tanzania, di un modello di indagine sulle patologie tropicali e di importazione; sviluppo di modelli logistici e procedurali per contribuire alla diagnostica rapida ed al controllo della trasmissione secondaria delle patologie ad elevato impatto sociale; studio delle Infezioni correlate alla Pratica Assistenziale e delle Infezioni Occupazionali; studio delle Infezioni nosocomiali e comunitarie da ceppi batterici multiresistenti nei pazienti in Terapia Intensiva o in altre aree critiche.

Obiettivi

- Potenziamento e continuo aggiornamento delle capacità diagnostiche, di caratterizzazione molecolare e studi di filogenesi e degli aspetti patogenetici delle infezioni virali riguardanti i rapporti virus-ospite.
- Effettuazione di studi di sieroprevalenza nell'uomo e negli animali di patogeni emergenti,
- Costituzione di un registro dei casi gravi di patologie da importazione.
- Sviluppo di un modello integrato clinico, epidemiologico e di ricerca nel campo delle malattie infettive presso il Dodoma Regional Referral Hospital (DRRH) e presso il laboratorio BSL 3 all'interno dell'Ospedale distrettuale di Bagamoyo, in Tanzania.
- Armonizzazione a livello nazionale ed europeo delle attività assistenziali, diagnostiche e di bio-sicurezza dei principali laboratori che lavorano con patogeni ad elevato impatto sociale e dei centri clinici di riferimento per pazienti affetti da tali patologie.
- Sviluppo di un progetto comprensivo di prevenzione, sorveglianza e controllo delle infezioni associate alle pratiche sanitarie, inclusa la gestione di outbreak, e di valutazione della diffusione e gestione terapeutica in caso di organismi multiresistenti
- Individuazione e valutazione dei determinanti degli incidenti e delle esposizioni occupazionali ad agenti infettivi in operatori sanitari.
- Studio delle infezioni e tumori virus correlati nelle corti di soggetti con immunodepressione.

Linea N° 2 Aspetti epidemiologici, patogenetici e clinici della infezione da HIV: basi per un appropriato utilizzo delle opzioni di terapia antiretrovirale e per un corretto monitoraggio biologico

DESCRIZIONE La strategia di sviluppo di questa linea parte dall'analisi dei modelli di patogenesi virale e cellulare e di resistenza agli antiretrovirali, finalizzati a definire nuovi approcci alla cura funzionale. Gli studi clinici affrontano le strategie terapeutiche di inizio terapia (inclusa l'infezione acuta), le strategie terapeutiche antiretrovirali di mantenimento e la storia naturale della malattia da HIV in terapia antiretrovirale, con particolare riguardo alle HIV-associated non-AIDS conditions (HANA). Infine verranno studiati modelli epidemiologici e di farmaco economia e le strategie farmacologiche di prevenzione dell'infezione in soggetti esposti o ad alto rischio di infezione da HIV.

Obiettivi

- Definizione delle relazioni dinamiche e filogenetiche tra virus circolante e provirus in vari distretti anatomici, nella storia naturale e durante la terapia; descrizione dei profili di funzionalità delle cellule dell'immunità antivirale innata e dei meccanismi alla base delle difese intracellulari.
- Definizione dei profili di resistenza e cross resistenza (anche ai nuovi antiretrovirali) in pazienti con basse viremie.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Allestimento di una coorte osservazionale per la caratterizzazione epidemiologica, comportamentale, viro-immunologica e clinica dell'infezione acuta da HIV.
- Definizione della relazione tra aderenza, decay virologico e recupero immunologico durante il 1° anno di terapia; identificazione di fattori predittivi del tipo di regime iniziale, del pattern di risposta viro-immunologica e della sua persistenza nel tempo; definizione dello stato di salute ginecologica, sessuale, riproduttivo, psicologico ed emozionale della donna HIV+ e delle strategie terapeutiche.
- Disegno ed implementazione di schemi terapeutici innovativi per la de-intensificazione e semplificazione terapeutica e per il risparmio di analoghi nucleosidici; perfezionamento degli strumenti per l'applicazione ed il monitoraggio di nuovi modelli terapeutici, basati su parametri farmacocinetici, sulla valutazione della aderenza e su parametri virologici innovativi.
- Definizione di impatto ed analisi dei fattori predittivi delle HANA HIV-associate; identificazione dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo di patologie cardiovascolari, dei processi di immunoricostruzione funzionale e di immunosenescenza in pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale.
- Descrizione delle caratteristiche delle nuove infezioni da HIV e stima del ritardo diagnostico e della prevalenza di infezioni non diagnosticate; stima del tasso di mantenimento in cura delle persone con HIV; definizione di modelli di valutazione economica degli interventi terapeutici in relazione all'evoluzione delle linee guida.
- Mantenimento ed estensione della sorveglianza del ricorso alla PPE evidenziando difficoltà o distorsioni nell'applicazione delle raccomandazioni; definizione di possibilità, fattibilità ed efficienza di utilizzo della PrEP in persone ad elevato rischio o con comportamenti ad alto rischio.

Linea N° 3 Aspetti patogenetici, clinici ed epidemiologici delle epatopatie virali: basi per un appropriato utilizzo delle opzioni terapeutiche e per un corretto monitoraggio

DESCRIZIONE Studio dei fattori virali e dell'ospite connessi con l'evoluzione naturale dell'infezione da virus epatitici e con la risposta alle terapie. Studio dell'immunità innata nell'infezione da HCV, riferita in particolare all'attività antivirale dei linfociti T Vg9Vd2 circolanti ed intraepatici. Ruolo della coinfezione HCV/HIV nell'equilibrio infiammazione/regolazione nel distretto epatico. Studio dei meccanismi molecolari alla base dell'interazione ospite-parassita nell'infezione da virus epatitici, in relazione a: replicazione virale; dinamica delle quasispecie; processo autofagico; metabolismo lipidico e del ferro; rigenerazione epatica, fibrosi e tumorigenesi. Stima del burden assistenziale dell'infezione da HCV.

Obiettivi

- Identificazione di parametri cellulari, virologici e immunologici utilizzabili come correlati e predittori di evoluzione clinica e di risposta alle terapie; allestimento e valutazione dei metodi di misura di tali parametri, trasferibili alla pratica clinica.
- Identificazione di potenziali nuovi bersagli molecolari come potenziali target terapeutici.
- Caratterizzazione dei meccanismi che controllano la fisiologia epatocitaria e le alterazioni virus-indotte, con la finalità di porre le basi razionali per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici alle epatopatie virali, basati sulla prevenzione molecolare e sul trapianto cellulare.
- Stima di prevalenza di diagnosi tardiva d'infezione da HCV, di presentazione tardiva e identificazione dei determinanti di infezione tardiva.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea N° 4 Sviluppo e validazione di nuovi strumenti per il controllo dell'infezione e della malattia tubercolare

DESCRIZIONE Analisi epidemiologica della tubercolosi e dei suoi determinanti nella popolazione e valutazione di strategie di prevenzione con particolare riguardo a gruppi a rischio più elevato come migranti, persone con HIV e operatori sanitari. Studi finalizzati alla identificazione e validazione di marcatori dello stato di infezione e malattia tubercolare ed alla ottimizzazione di algoritmi diagnostici. Studio dei meccanismi cellulari e molecolari della risposta immune innata verso *Mycobacterium tuberculosis* in grado di contrastare l'instaurarsi dell'infezione cronica. Analisi ed utilizzo di tecniche innovative per la caratterizzazione molecolare dei micobatteri tubercolari.

Obiettivi

- Identificare le caratteristiche sociali e la prevalenza di fattori di rischio nei casi di malattia tubercolare.
- Definire l'efficacia e la costo-efficacia di interventi di ricerca attiva della malattia e della infezione tubercolare.
- Validare un algoritmo clinico-diagnostico della tubercolosi che preveda l'integrazione dei nuovi test per la diagnosi molecolare con la diagnostica standard.
- Identificare biomarcatori immunologici (cellule T CD4 Mtb-specifiche poli/monofunzionali e loro fenotipo), autofagici (livelli basali e inducibili di autofagia) associati al rischio di tubercolosi.
- Creare una collezione di ceppi di micobatteri tubercolari caratterizzati con tecniche molecolari standard ed innovative depositata presso la banca biologica dell'Istituto.

IRCCS Fondazione Stella Maris SAN MINIATO (PI)

Area di riconoscimento: neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza

LINEA N°1 SCIENZE NEUROLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E NEURORIABILITATIVE DELLO SVILUPPO

Descrizione: Studi sulla diagnosi e la terapia precoce di disabilità motorie, percettive e cognitive dello sviluppo di elevata rilevanza clinica e medico-sociale, attraverso la messa a punto di protocolli diagnostico-terapeutici innovativi, anche tenendo conto delle più recenti scoperte delle neuroscienze di base e di tecniche avanzate di esplorazione del sistema nervoso.

Obiettivi: 1. Sviluppo di nuove terapie, farmacologiche e riabilitative, in modelli animali di malattia e validazione mediante trial clinici di metodologie innovative di intervento precoce e biomarcatori non invasivi di plasticità nelle encefalopatie congenite di origine genetica e vascolare. 2. Messa a punto di tecniche innovative per la caratterizzazione del danno muscolare da patologie neuromuscolari genetiche, in sinergia con il laboratorio RM e la linea 5 di neuroimaging dell'IRCCS, anche con l'apporto delle tecnologie RM a campo ultra-alto. 3. Descrizione dei profili neuropsicologici di alcune malattie genetiche, e linee più efficaci di trattamento. 4. Identificazione di marker predittivi precoci nei disturbi del linguaggio orale e scritto del bambino. 5. Messa a punto e sperimentazione di modelli innovativi di Home e

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Telerehabilitation attraverso tecnologie e software riabilitativi per il trattamento a domicilio, intensivo, di disturbi cognitivi, motori e percettivi dello sviluppo.

LINEA N° 2: SCIENZE NEUROFISIOPATOLOGICHE, NEUROGENETICHE ED EPILETTOLOGICHE DELLO SVILUPPO

Descrizione: Studi sugli aspetti genetici, clinici, neurofisiologici, neuropsicologici e di neuroimaging delle epilessie, e quelli genetico-molecolari, morfologici, immunoistochimici e clinici di malattie neuromuscolari ed ereditarie degenerative dell'età evolutiva. La linea analizza anche modelli in vitro ed in vivo di patologie dell'età evolutiva per fare luce sui meccanismi fisiopatologici e, di conseguenza, di sviluppare potenziali nuove misure terapeutiche e preventive.

Obiettivi: Gli obiettivi dello studio sono: 1. identificazione di nuovi geni malattia e nuove mutazioni genetiche nell'ambito dello studio; 2. definizione di nuovi protocolli clinici e di follow-up; 3. migliorare la caratterizzazione del fenotipo clinico, con riferimento anche agli aspetti cognitivi e alle possibili condizioni di comorbidità; 4. identificare nuovi marcatori di malattia (biochimici/cellulari/proteici/imaging) ed offrire nuove conoscenze nell'ambito di indagine.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

LINEA N° 3: PSICOPATOLOGIA E PSICOFARMACOLOGIA DELLO SVILUPPO

Descrizione: Studi sulla caratterizzazione fenotipica di quadri psicopatologici dell'età evolutiva, della efficacia dei trattamenti, con particolare riferimento alla farmacoterapia, e della individuazione di possibili predittori di efficacia del trattamento, compresi i disturbi dell'umore (con particolare riferimento al disturbo bipolare), i disturbi d'ansia, incluso il disturbo ossessivo-compulsivo, ed il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD). Studio e verifica delle possibilità di scomposizione delle diverse categorie diagnostiche in sottotipi più specifici, per aumentare le capacità di diagnosi, prognosi e trattamento, in particolare sottotipizzazione dei soggetti con ADHD sulla base della presenza di emotional dysregulation e del tratto calloso emozionale (deficit di senso di colpa, scarsa empatia, emozionalità appiattita), in modo da definire sottotipi specifici del disturbo dotati di specifico potere prognostico e con possibili implicazioni sul trattamento.

Obiettivi: 1. Valutazione di efficacia delle terapia farmacologica dei disturbi d'ansia (in particolare disturbo d'ansia sociale e disturbo di ansia generalizzata) con farmaci SSRI, con ulteriore definizione dei predittori di risposta 2. Definizione di protocolli di intervento farmacologico in soggetti con disturbo ossessivo-compulsivo non responder alla monoterapia con farmaci serotonergici, 3. Individuazione di predittori di risposta al trattamento con metilfenidato o atomoxetina nei soggetti con ADHD. 4. Sottotipizzazione clinica dei soggetti con ADHD ed Emotional Dysregulation. 5. Sottotipizzazione clinica dei soggetti con ADHD con tratto calloso anemozionale.

LINEA N°4: SCIENZE PSICHIATRICHE, DI GENETICA PSICHIATRICA E DI PSICOTERAPIA DELLO SVILUPPO

Descrizione: Studi sugli aspetti clinici, sui correlati elettrofisiologici ed anatomofunzionali, sui fattori genetici ed ambientali di alcune malattie psichiatriche (Disturbi dello Spettro Autistico, Disturbi Anoressici, Disturbi della Condotta). Applicazione e valutazione di strumenti clinici originali e sviluppo di metodiche per l'acquisizione di segnali elettrofisiologici e neurovegetativi come strumenti di outcome degli interventi terapeutici non psicofarmacologici. Impiego di metodiche di citogenetica molecolare ad alta risoluzione nella analisi genomica di bambini ed adolescenti affetti da DSA.

Obiettivi: 1. Identificazione di anomalie del corpo calloso nei DSA; 2. Valutazione della capacità di riconoscere anomalie precoci in MRI di bambini con DSA. 3. Sensibilità e specificità della CBCL e della ITSEA nell'autismo nei primi tre anni di vita. 4. Sviluppo di un paradigma di joint attention in eye tracking. 5. Valutazione del difetto di empatia nei Disturbi del Comportamento Alimentare. 6. Valutazione dell'efficacia del Copying Power Program per bambini con Disturbo della Condotta.

LINEA N°5: NEUROIMAGING: TECNOLOGIA E TECNICHE AVANZATE RM NELLE NEUROSCIENZE DI BASE E DELLO SVILUPPO

Descrizione: Contributo allo sviluppo della tecnologia RM e delle tecniche avanzate nello studio della struttura, dell'ultrastruttura, del metabolismo e delle funzioni cerebrali per la comprensione, lo studio diagnostico e di follow-up della patologia neurologica e psichiatrica dell'età evolutiva attraverso i seguenti approcci: 1. Tecniche avanzate RM per la caratterizzazione dei danni cerebrali e non (muscolo). 2. Implementazione di nuovi metodi di analisi dei dati: analisi multivariata basata sulle tecniche *Support Vector Machine (SVM)*; 3. Sviluppo della tecnologia ad *ultra-alto campo (UHFMR)* a 7T.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: Sviluppo di sequenze e di tecniche di rivelazione con la nuova tecnologia UHFMR con particolare attenzione alla sua traslationalità nel campo delle Neuroscienze dell'età evolutiva, e integrazione dell'attività di ricerca a 1.5T con le metodiche avanzate nella caratterizzazione dell'ultrastruttura dei territori cerebrali, nello studio dei meccanismi funzionali post-lesionale e post riabilitativi, nelle malattie neuromuscolari e nell'autismo anche attraverso l'utilizzo di nuove tecniche di analisi dei segnali RM ed in particolare: 1. Identificazione di danni ultrastrutturali e caratterizzazione del territorio oltre la lesione integrando l'imaging convenzionale con almeno una delle tecniche avanzate di imaging ultrastrutturale (studi neurometabolici con Spettroscopia del Protone e del Fosforo, imaging funzionale (fMRI), imaging pesato in Perfusion Arterial Spin Labelling, Diffusion Imaging e tecniche di Fiber Tracking) in single case per patologia rara o in gruppi di pazienti. 2. Identificazione di alterazioni predittive in almeno 2 gruppi di patologia (Disturbo dello Spettro Autistico e malattie neurodegenerative). 3. Implementazione di metodi di mapping del campo magnetico B0 e B1 a UHFMR, sequenze standard e tecniche di imaging avanzato nell'UHFMR (dal 1.5T al 7T) e di nuove sequenze ottenute a UHFMR nel loro utilizzo nella diagnostica clinica (dal 7T a 1.5T).

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche MARIO NEGRI - MILANO

Area di riconoscimento: farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie neurologiche, rare ed ambientali

LINEA N. 1 - Studi farmacologici e clinici nelle malattie neurologiche

Descrizione:

- Sviluppo di modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo*, per studiare farmaci e dispositivi medici capaci di modificare i parametri morfologici, molecolari, biochimici e funzionali predittivi di effetti clinici delle patologie neurologiche e loro sperimentazione clinica.
- Nel contesto delle malattie neurologiche, i progetti riguarderanno le malattie neurodegenerative nelle forme sia comuni (malattia d'Alzheimer, malattia di Parkinson, epilessia, trauma cerebrale, ictus, danno neurologico da arresto cardiaco, sclerosi multipla, etc.) che rare (sclerosi laterale amiotrofica, malattie da prioni, demenze frontotemporali, etc.)
- Studio delle basi genetiche delle malattie neurologiche utilizzabili ai fini della sperimentazione farmacologica e clinica.
- Cinetica e metabolismo dei farmaci in ambito neurologico sia a livello pre-clinico che clinico.
- Meccanismi d'azione dei farmaci da utilizzare nelle sperimentazioni cliniche. In ambito neurologico
- Studi di fase 1, 2, 3, 4 e osservazionali: effetto di farmaci sui marker biologici, sui parametri surrogati e terapeutici attraverso le reti ospedaliere o di medici di medicina generale.
- Appropriata nell'impiego clinico dei farmaci per il trattamento delle malattie neurologiche, con particolare riferimento alle politerapie.
- Studi di popolazione per valutare l'efficacia e la tossicità dei farmaci per il trattamento delle malattie neurologiche.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Banche dati di pazienti e di campioni biologici di coorti di pazienti controllo o trattati farmacologicamente nell'ambito delle malattie neurologiche.

Obiettivi:

- Aumento delle conoscenze, valutabili dall'attivazione delle collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali in riferimento alle attività indicate nel triennio e dall'acquisizione di progetti di ricerca, pubblici e privati.
- Messa a punto di modelli *in vitro* e *in vivo* per lo studio preclinico della malattia di Alzheimer e di Parkinson delle varie forme di epilessia, della sclerosi laterale amiotrofica, della distrofia muscolare, delle malattie da prioni, dell'atrofia muscolare spinale, dell'autismo ed di altre malattie neurologiche.
- Sperimentazione preclinica per lo studio dei meccanismi di farmaci attivi nel contesto delle malattie neurologiche descritte.
- Sperimentazione clinica di farmaci per la terapia dell'epilessia, della sclerosi laterale amiotrofica, della malattia di Alzheimer, della malattia di Creutzfeldt-Jakob e dell'Insonnia Fatale Familiare.
- Follow-up di una coorte di circa 2000 ultra-ottantenni per evidenziare i fattori di rischio e protettivi nelle le demenze senili.
- Definizione e validazione di marker biologici adeguati per valutazioni farmacologiche attraverso la disponibilità di banche dati di pazienti e di campioni biologici.

LINEA N. 2 - Studi farmacologici e clinici nelle malattie rare

Descrizione:

- Sviluppo di modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo*, per studiare farmaci e dispositivi medici capaci di modificare parametri morfologici, molecolari, biochimici e funzionali predittivi di effetti clinici nell'ambito delle malattie rare definite secondo Orphanet.
- Studio delle basi genetiche delle malattie rare.
- Cinetica e metabolismo dei farmaci a livello pre-clinico e clinico utilizzati nelle malattie rare.
- Meccanismi d'azione dei farmaci da utilizzare nelle sperimentazioni cliniche per le malattie rare.
- Sperimentazione clinica di farmaci orfani in malattie rare specifiche quali ad esempio quelle renali, autoimmuni, metaboliche, vascolari, tumorali.
- Studi di popolazione per valutare l'efficacia e la tossicità dei farmaci orfani.
- Istituzione e implementazione di registri di patologia per malattie rare specifiche.
- Definizione e validazione di protocolli diagnostico-terapeutici nell'ambito del trattamento delle malattie rare.
- Gestione del Registro Regionale delle malattie rare in coordinamento con il Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità; gestione dei Presidi della Rete Regionale Lombarda, al fine di garantire una diagnosi tempestiva e terapia appropriata.
- Consulenza, formazione e supporto ai medici del Servizio Sanitario Nazionale, agli operatori sanitari, del volontariato e delle associazioni degli ammalati, relativamente alle malattie rare ed alla disponibilità di farmaci appropriati per il loro trattamento.
- Attività di informazione, di indirizzo degli ammalati in centri di eccellenza e di mappatura dei centri lombardi con competenze specifiche nelle malattie rare (in convenzione con la Regione Lombardia).

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Banche dati di pazienti e di campioni biologici di coorti di pazienti controllo o trattati farmacologicamente nell'ambito delle malattie rare.
- Definizione e validazione di biomarker, nell'ambito delle malattie rare, utilizzando delle banche biologiche certificate.

Obiettivi:

- Aumento delle conoscenze, valutabili dall'attivazione delle collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali in riferimento alle attività indicate nel triennio e dall'acquisizione di progetti di ricerca, pubblici e privati.
- Conoscenza del meccanismo d'azione di farmaci orfani e non utilizzati nel trattamento delle malattie rare, con particolare riferimento al rapporto rischi/benefici.
- Sviluppo di modelli animali di malattie rare dell'uomo che consentano di studiare le correlazioni tra alterazioni del genotipo e corrispondente fenotipo per chiarire gli aspetti patogenetici delle malattie rare.
- Conduzione di studi clinici per valutare le caratteristiche biomolecolari che possano essere utilizzati come bersaglio di farmaci per il trattamento delle malattie rare.
- Studi clinici controllati per valutare l'efficacia di farmaci nel trattamento delle malattie rare, attraverso reti nazionali ed internazionali (collaborazione con ECRIN).
- Sviluppo di strategie di terapia genica per la cura delle malattie rare monogeniche, come ad esempio quelle che causano alterazioni del complemento e alterazioni della microcircolazione.
- Identificazione delle alterazioni genetiche che sono alla base delle malattie rare, con particolare riferimento al rene, al sistema del complemento, alla microcircolazione, ai tumori.
- Creazione di registri di malattie rare, di banche dati di pazienti e di campioni biologici allo scopo di ottenere informazioni per: a) correlare le anomalie biochimiche e genetiche con le manifestazioni cliniche; b) disegnare dei trial clinici innovativi; c) aggiornare gli operatori sanitari, i pazienti e le loro famiglie.
- Proseguimento della collaborazione con la Regione Lombardia nell'ambito delle malattie rare.

LINEA N. 3 - Studi farmacologici e clinici nelle malattie ambientali

Descrizione:

- Identificazione e validazione degli inquinanti della terra, dell'acqua, dell'aria e dei cibi come concausa efficiente delle patologie per realizzare trattamenti preventivi e curativi.
- Sviluppo di metodologie *in silico* per stabilire la tossicità degli inquinanti sulla base delle loro caratteristiche chimico-fisiche ai fini dell'identificazione di patologie di origine ambientale.
- Sviluppo di modelli sperimentali per valutarne gli effetti tossici degli inquinanti e per studiare farmaci e dispositivi medici capaci di modificare i parametri morfologici, molecolari, biochimici e funzionali predittivi di effetti clinici.
- Cinetica e metabolismo dei farmaci a livello pre-clinico e clinico nello studio delle patologie ambientali.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Meccanismi d'azione dei farmaci da utilizzare nelle sperimentazioni cliniche nell'ambito delle patologie con concausa ambientale efficiente.
- Sperimentazione clinica di farmaci per malattie a chiara origine ambientali
- Banche dati di pazienti e di campioni biologici di coorti di pazienti controllo o trattati farmacologicamente nell'ambito delle malattie ambientali.

Obiettivi:

- L'aumento delle conoscenze, valutabili dall'attivazione delle collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali in riferimento alle attività indicate nel triennio e dall'acquisizione di progetti di ricerca, pubblici e privati.
- Realizzazione di sistemi esperti per stabilire l'impatto degli inquinanti ambientali sulla salute.
- Valutazione degli effetti biologici degli inquinanti ambientali e delle loro miscele con particolare riguardo all'esposizione prenatale.
- Studi di popolazione per valutare l'efficacia di farmaci e la tossicità inquinanti ambientali.
- Prevalenza e fattori di rischio nell'insorgenza di malattie ambientali mediante l'uso della meta-analisi dei monitoraggi ambientali.
- Sviluppo ed implementazione di approcci tecnologici avanzati (proteomica, metabolomica, imaging molecolare) per l'identificazione dei meccanismi alla base delle patologie di origine ambientale.
- Appropriata nell'impiego clinico dei farmaci con particolare riferimento alle politerapie e studi di popolazione per valutare l'efficacia e la tossicità dei farmaci per il controllo delle malattie ambientali.
- Preparazione e validazione di percorsi terapeutici e di linee guida per rendere efficaci e cost-effective gli interventi sanitari per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie ambientali.

IRCCS Centro San Giovanni di Dio – Fatebenefratelli - BRESCIA

Area di riconoscimento: **malattie psichiatriche**

Linea 1 PRECLINICA

Descrizione: Studi biochimici, genetici, neurofisiologici, di brain imaging per il miglioramento diagnostico e la personalizzazione del trattamento dei disturbi psichiatrici e delle demenze.

Obiettivi: identificazione di nuovi biomarcatori molecolari e neurofisiologici di malattia e di risposta ai trattamenti, sulla standardizzazione/armonizzazione dell'utilizzo degli strumenti di neuroimaging nelle applicazioni cliniche e sullo studio degli aspetti etico-giuridici relativi alla ricerca genetica e alla gestione delle biobanche di materiale biologico.

Linea 2 RIABILITAZIONE DELLE MALATTIE DEMENTIGENE

Descrizione: la Linea 2 affronterà, in modo multidimensionale questo tema mediante:

A) Area tematica: Diagnosi, trattamento e riabilitazione.

Saranno effettuati studi volti a valutare il valore diagnostico e prognostico dei marcatori biologici di base (volume dell'ippocampo studiato con risonanza magnetica, ipometabolismo con PET, marcatori liquorali) e avanzati (carico di beta-amiloide

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

studiato con imaging molecolare, microstruttura cerebrale con risonanza magnetica di diffusione, connettività con risonanza magnetica funzionale a riposo) nella malattia di Alzheimer prodromica;

Obiettivi Validazione di indici di elettroencefalografia ad alta definizione nella diagnosi differenziale

Valutazione dell'efficacia del trattamento e della riabilitazione di specifici trattamenti innovativi (computerizzati; basati su innovative teorie sulla creatività) dei deficit cognitivi, allo scopo di definire protocolli riabilitativi e terapeutici innovativi. Valutazione uso terapeutico delle varie tecniche di stimolazione transcranica in pazienti con patologia neurodegenerativa.

B) Area tematica: Marcatori biologici , genetici, clinici.

Studio degli esordi delle malattie neurodegenerative mediante l'utilizzo di tecnologie innovative in ambito genetico, molecolare, di brain imaging e neurofisiologici. Sarà ampliata la banca di materiale biologico e genetico, (Biobanca Fatebenefratelli), già in essere presso l'Istituto, e che ad oggi è costituita da migliaia di campioni biologici provenienti da pazienti affetti da patologie neuropsichiatriche. Studi longitudinali riguardanti i marcatori molecolari di malattia ed il metabolismo di proteine coinvolte nella demenza di Alzheimer (AD) ed in altre malattie neurodegenerative quale la demenza frontotemporale (FTD) e studi riguardanti le correlazioni genotipo-fenotipo clinico/molecolare focalizzando l'attenzione sui soggetti con deficit cognitivo lieve e sui casi presintomatici quali modello di malattia.

Obiettivi:

- identificazione di marcatori molecolari innovativi da associare alla diagnosi, alla progressione o alla risposta terapeutica.
- sviluppo di saggi di immunoproteomica ad alta valenza traslazionale
- identificazione di nuovi fattori di rischio genetici per AD e FTD (attraverso studi di associazione genome-wide, analisi di espressione genome wide, analisi di linkage, analisi di copy number variations, analisi epigenomica)
- identificazione di nuove mutazioni/loci genetici responsabili delle forme familiari di AD e demenza frontotemporale;
- implementazione dei test genetici esistenti: si prevede di tracciare un algoritmo per l'esecuzione di test genetici (ad alta sensibilità/specificità e a basso costo) che possano essere di supporto per una diagnosi precoce e differenziale dei disturbi cognitivi e per una personalizzazione della terapia;
- definizione di Linee Guida per la strutturazione di un servizio di Consulenza Genetica per le demenze ereditarie sul territorio nazionale.
- trasferimento dei biomarcatori di neuroimmagine per la malattia di Alzheimer alla routine clinica
- esplorazione di biomarcatori avanzati di malattia di Alzheimer: imaging PET di amiloide, imaging in diffusione con RM, RM funzionale
- Esplorazione di biomarcatori neurofisiologici per la malattia di Alzheimer e FTD.
- individuazione di un profilo di indicatori neuropsicologici, rappresentativi dei deficit comportamentali correlati al processo di invecchiamento, sia nella sua normale espressione fisiologica che in quella patologica.
- efficacia ed efficienza diagnostica dei marcatori sopra citati nella diagnosi di malattia di Alzheimer ed FTD in fase predemenza.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

C) Area tematica: Aspetti etici e psicosociali.

Studi sperimentali sulla capacità di decidere la partecipazione a trials clinici in persone con demenza, e sulla comunicazione della diagnosi di malattia di Alzheimer ai pazienti e ai loro familiari. S

Obiettivi: Definizione di protocolli di comunicazione della diagnosi di malattia di Alzheimer. Approfondimento delle tematiche giuridiche e bioetiche connesse alle malattie genetiche ed alla consulenza genetica.

Linea 3 RIABILITAZIONE PSICHIATRICA

Descrizione: Studi, con un approccio multidisciplinare, di alcuni dei disturbi mentali con maggiore impatto assistenziale e di sanità pubblica, mettendo a punto adeguati protocolli di valutazione e di trattamento. Le aree tematiche riguardano: lo studio di aspetti specifici dell'eziologia e trattamento dei disturbi psicotici e affettivi; lo studio delle caratteristiche morfologiche e cliniche associate ai disturbi di personalità con tecniche di neuroimmagine; lo studio della loro prevalenza in differenti contesti clinici:

Obiettivi applicazione di protocolli di intervento di psicoterapia specialistici; la validazione di scale di valutazione sulla gravità sintomatologica e la percezione soggettiva delle barriere relative alla malattia mentale.

valutare l'effetto dell'ossitocina intranasale come farmaco add-on in pazienti giovani (18-40 anni) con diagnosi di schizofrenia.

migliorare l'efficacia dei trattamenti per la depressione in Medicina Generale attraverso l'uso di algoritmi di trattamento e la telemedicina.

Definire le caratteristiche sociodemografiche, cliniche e psicosociali di pazienti con disturbi mentali che hanno commesso gravi atti di violenza contro le persone, comparati a pazienti appaiati per età, sesso e diagnosi, che non hanno mai commesso atti di violenza.

Testare e promuovere la diffusione nei servizi di salute mentale del modello psicoeducativo di Colom e Vieta per il trattamento di pazienti con disturbo bipolare.

stimare la prevalenza ed incidenza dei disturbi depressivi in pazienti adulti in trattamento per diabete di tipo II, valutando il decorso del diabete di tipo II ed i problemi legati alla comorbidità tra diabete e depressione.

Definire fattori che condizionano il funzionamento sociale nella vita reale delle persone con diagnosi di schizofrenia.

Realizzare un prototipo di sistema che consenta di monitorare il paziente anziano con Mild Cognitive Impairment (MCI) nei suoi correlati fisiologici e nelle sue attività quotidiane, per identificare marker predittivi del deterioramento cognitivo.

Definire un quadro nel panorama europeo dell'intera organizzazione dei servizi di salute mentale e delle politiche di transizione dalla psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza a quella adulta, attraverso uno studio longitudinale di coorte, e sperimentare l'efficacia clinica, ed in termini di costi, di un modello innovativo di transizione attraverso un trial controllato randomizzato.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

IRCCS Istituto Giannina Gaslini - GENOVA

Area di riconoscimento: **materno-infantile**

Linea n. 1 : STRATEGIE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE

Descrizione: studio dei meccanismi patogenetici di malattia come base per il trasferimento alla clinica in termini di sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e nuove strategie terapeutiche. Queste ricerche seguono diversi approcci nell'ambito delle Unità incluse nella Linea di Ricerca e trovano applicazione nelle seguenti tematiche: - utilizzazione delle nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di test genetici per geni responsabili di patologie ereditarie - nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di metodi molecolari per la diagnostica di patologie virali e batteriche nell'ambito del controllo delle infezioni nosocomiali - nuove tecnologie per la messa a punto di screening diagnostici di anomalie cromosomiche in gravidanza - strategie terapeutiche per malattie genetiche e patologie tumorali.

Quest'ultima tematica è in fase particolarmente attiva per quanto riguarda gli screening molecolari e i test in vitro per identificare

molecole biologiche (siRNA) e piccole molecole chimiche che intervengano a diversi livelli di meccanismi fisiopatologici. Nel caso della Fibrosi Cistica la ricerca di bersagli molecolari che possono essere implicati nel processamento e nel trasporto alla membrana della proteina CFTR indirizza verso l'impiego di siRNA mirati verso bersagli specifici. Nel caso della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, della Malattia di Alexander e del Neuroblastoma si eseguono screening di composti chimici rivolti a modificare l'espressione di geni di interesse per il meccanismo patogenetico e, per il Neuroblastoma in particolare, l'impiego di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti

Obiettivi:

a) NUOVI METODI DI SCREENING E DI SEQUENZIAMENTO

b) CAPACITA' DI NETWORKING DELLE BIOBANCHE IGG Biobanca di cellule e DNA da pazienti affetti da malattie genetiche" ; "Biobanca Integrata Tessuto-genomica" BIT

c) FORMAZIONE SPECIALISTICA rivolto a

a) - Nuovo metodo di sequenziamento di un pannello di 11 geni coinvolti nelle sindromi autoinfiammatorie con febbre ricorrente: si utilizza la tecnologia del Next Generation Sequencing (NGS) per analizzare gli esoni e le regioni immediatamente fiancheggianti con un'unica analisi in contemporanea che possa sostituire e ampliare la diagnostica eseguita mediante analisi tradizionale di sequenziamento di 3 di questi geni

- Nuovo metodo di screening di composti chimici per valutare l'effetto sulla via di segnalazione delle bone morphogenetic protein

(BMP); il metodo e' adattato a dosaggio ad alta capacità (high throughput) basato sulla misura di luminescenza di lisati di cellule nei quali si esprime stabilmente il gene della luciferasi sotto il controllo del promotore del recettore ACVR1. L'effetto di composti selezionati per aver manifestato un effetto viene validato con successivi saggi secondari.

c) CORSO RESIDENZIALE " REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI" , approfondire metodi per la stesura di Linee Guida Internazionali

Linea n. 2 : PEDIATRIA CLINICA, MEDICINA PERINATALE E CHIRURGIE PEDIATRICHE

Descrizione: LINEA 2 - della linea di ricerca è creare una connessione diretta fra ricerca di base ed applicabilità dei concetti che da essa deriva. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la multifocalità associate alla disponibilità di risorse sperimentali e

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

laboratoristiche. Esiste infine un legame fra i gruppi di ricerca che rende fisiologica l'interazione.

Le grandi aree sono le malattie ad alto impatto, le potenzialità basate sulla disponibilità di tecnologie nell'area della genetica molecolare, della proteomica e della immunologia di base. Si propongono i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie ad alto impatto sociale quali il diabete mellito, l'asma, le malformazioni renali e dell'apparato respiratorio, le alterazioni dell'embriogenesi della tiroide; in parallelo si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino); - identificare cause genetiche di diabete gestazionale, di ritardo di crescita intrauterino, di deficit di ormone della crescita, delle malattie ipotalamo-ipofisarie, delle displasie scheletriche e di alcune malattie ossee, di diabete neonatale. Alcune malattie rare "multidisciplinari" che interessano il sistema nervoso centrale rappresentano un' opportunità di ricerca trasversale.

Altro tema prioritario è lo studio dei meccanismi degenerativi precoci a carico di vari organi e tessuti, temi che coinvolgono la biologia cellulare e modelli sperimentali. Infine, sarà incrementata la ricerca nel trapianto d'organo solido.

Come nei passati progetti esistono poi dei temi specialistici portati avanti da gruppi di ricerca mirati e che sono ri-confermati: markers ematici di stress ossidativo predittivi di danno cerebrale in fase acuta in pazienti con quadro clinico di sofferenza cerebrale acuta da ipo/anossia afferenti al PS del DEA, parametri dermoscopici peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione

Obiettivi: .

- a) Definire NUOVO PERCORSO CLINICO DIAGNOSTICO clinico -molecolare delle malattie endocrino-metaboliche.
- b) FORMAZIONE SPECIALISTICA" REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

Linea n. 3 : IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE E REUMATOLOGIA

Descrizione: questa linea di ricerca include temi di immunologia traslazionale e clinica. Per quanto riguarda i primi, proseguirà lo sforzo di identificare nuovi recettori/ligandi coinvolti nella stimolazione o inibizione della attività citotossica dei linfociti NK verso i loro bersagli, con particolare riferimento alle cellule tumorali. Studi recenti hanno dimostrato che i tumori contengono una piccola quota di cellule staminali che alimentano la crescita neoplastica: un aspetto di particolare interesse è lo studio di espressione e funzione su tali cellule di ligandi per recettori attivatori della citotossicità espressi dai linfociti NK. Un altro progetto di rilievo riguarda l'effetto inibitorio del microambiente tumorale sulla funzione delle cellule NK. Un'altra area di studio collegata è il ruolo delle cellule NK da donatori aploidentici nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio del bambino, che ha già prodotto importanti risultati di elevato valore traslazionale e clinico. Sarà oggetto di indagine il ruolo anti-tumorale di alcune citochine che svolgono funzioni di modulazione della risposta immunitaria ma si legano anche alle cellule neoplastiche che esprimono i recettori complementari. Tali citochine includono componenti della super-famiglia dell' IL-12 (IL-23, IL-27), della superfamiglia di IL-6 (LIF, oncostatin-M) e di quella dell'IL-17 (IL-17A, IL-17B e IL-25). Gli esperimenti saranno condotti prevalentemente su neoplasie ematologiche di derivazione sia linfoide sia mieloide utilizzando modelli in vitro ed in vivo già messi a punto in studi precedenti. Verranno sviluppate nuove modalità di terapia sperimentale del neuroblastoma utilizzando tecniche di targeting liposomiale basate sulla identificazione di molecole espresse dal tumore o dall'endotelio ad esso associato. Gli studi immunologici clinici verteranno sulla

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

attivazione di nuovi trials in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile con farmaci biologici innovativi come gli anticorpi monoclonali anti-citochine infiammatorie. Il network PRINTO garantisce il reclutamento di grandi numeri di pazienti e consente di raggiungere risultati conclusivi in tempi brevi. Parallelamente verranno messi a punto criteri sempre più accurati per valutare l'attività dei nuovi farmaci oggetto di sperimentazione. Infine verrà proseguito lo studio degli aspetti immunologici delle febbri periodiche allo scopo di identificare nuovi target

Obiettivi:

a) NUOVO APPROCCIO DI TERAPIA CELLULARE per la terapia cellulare delle leucemie pediatriche nel contesto del trapianto aploidentico

Linea n. 4 : ONCO-EMATOLOGIA E TERAPIE CELLULARI

Descrizione: Le linee di ricerca di questi settori verteranno sullo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei tumori solidi pediatrici (in particolare per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci antitumorali nel Neuroblastoma, nelle Neoplasie Cerebrali), nelle Leucemie Acute , nelle Sindromi Emofagocitiche e nelle Insufficienze Midollari in pediatria nelle quali verranno implementati anche registri di patologia.

Nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche verrà approfondito lo studio di nuovi farmaci e approcci immunosoppressivi ,di manipolazioni cellulari (alpha/beta deplezione nei trapianti aploidentici, trapianto intra-osseo e selezione positiva di progenitori emopoietici, fotoafesi extracorporea,) e la produzione di linfociti patogeno-specifici ad uso terapeutico nell'uomo. Nei soggetti sottoposti a trapianto verranno studiate le differenze nei geni correlati alla staminalità nelle cellule di pazienti trapiantati con diverse sorgenti di cellule ematopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale).

I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui verrà eseguito un accurato monitoraggio dell'eziologia delle infezioni batteriche e micotiche con particolare riguardo alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci.

Grazie ai moderni trattamenti la popolazione dei soggetti guariti da neoplasia in età pediatrica va rapidamente aumentando per cui verrà posta particolare attenzione al follow-up clinico di questi soggetti ormai fuori terapia e allo studio della riduzione degli effetti tardivi da RT per neoplasia cerebrale dopo l'introduzione di metodiche di alta precisione (Tomoterapia). Le cellule staminali del sangue dei guariti da neoplasia sottoposti o meno a trapianto di progenitori emopoietici verranno fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica .

Infine, verranno valutate nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite e la possibilità di estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare.

Obiettivi: Definizione di Nuovi percorsi clinico-assistenziali :

- a) nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite
- b) - estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea n. 5 : PATOLOGIE MUSCOLARI E NEUROLOGICHE

Descrizione: la finalità di tale linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti.

Obiettivi: realizzazione dei suddetti obbiettivi:

- Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi

Definire Raccomandazioni in tema di "vaccinazioni e malattie muscolari" (in collaborazione con Associazione Italiana di Miologia) e "vaccinazioni ed epilessia" (in collaborazione con Lega Italiana contro l'Epilessia)

IRCCS San Raffaele Pisana - ROMA

Area di riconoscimento: riabilitazione motoria e sensoriale

LINEA N. 1-Studio dei determinanti cellulari, molecolari, genetici, elettrofisiologici e nutrizionali della riabilitazione motoria e sensoriale nelle malattie neurodegenerative e nel dolore.

Descrizione Linea di Ricerca

- Determinanti cellulari, molecolari e genetici della risposta riabilitativa in modelli riproducenti le malattie neurodegenerative e cerebrovascolari e nel dolore cronico.
- Studio clinico dell'efficacia dell'esercizio fisico e/o dei presidi farmacologici e nutrizionali nel recupero funzionale delle malattie neurodegenerative e del dolore cronico.
- Identificazione delle variabili genetiche e molecolari che condizionano la risposta riabilitativa in pazienti affetti da morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, malattie cerebrovascolari e nel con dolore cronico.
- Malattie vascolari croniche che implicano un deficit funzionale.

Obiettivi:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Perfezionare nuove tecniche di trattamento riabilitativo in persone con esiti di Ictus Cerebrale, Malattia di Parkinson, forme di Parkinsonismo ed altra disabilità neurologica e stimolare la plasticità neuronale.
- Indagare sul possibile ruolo patogenetico della DNA-PK nelle malattie neurodegenerative.
- Ricercare nuovi composti e/o farmaci per migliorare la performance muscolare in pazienti affetti da SLA.
- Dimostrare, in relazione al recettore GABAA, che alcune citochine sono modulatori dell'epilettogenesi, svolgendo anche un ruolo di target terapeutico nella neuroinfiammazione.
- Individuare biomarcatori periferici e nuove strategie immunoterapeutiche nell'Alzheimer e verificare l'incidenza di agenti patogeni associati a influenza ed herpes labiale su malattie neurodegenerative.

LINEA N. 2 - Studio dei meccanismi di recupero funzionale nelle patologie croniche, disabilitanti dell'apparato cardiovascolare e respiratorio.

Descrizione

- Determinanti cellulari, molecolari e genetici della risposta riabilitativa al training fisico in modelli riproducenti le patologie cronic-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio.
- Studio clinico dell'efficacia della riabilitazione e/o dei presidi farmacologici e nutrizionali nel recupero funzionale delle malattie cronic-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio.
- Studio delle malattie cronic-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio come fattore di comorbidità che condiziona la risposta al trattamento riabilitativo in popolazioni fragili.

Obiettivi

- Identificare fattori che influenzano la risposta al trattamento riabilitativo, il recupero e la qualità di vita di pazienti con patologie croniche cardiache e pneumologiche.
- Valutare parametri innovativi di rischio cardiovascolare (CV) in pazienti con aumentato rischio, e/o malattie CV e valutare il rischio di insorgenza di eventi CV futuri.
- Definire programmi di esercizio fisico innovativi per popolazioni speciali e per pazienti con malattie cardiovascolari, con aumentato rischio cv, valutandone l'efficacia rispetto ai programmi tradizionali.
- Valutazione del complesso di sirtuine e microRNA come markers di recupero nella riabilitazione di pazienti con scompenso cardiaco e influenza di differenti metodi di allenamento sull'espressione delle sirtuine.

LINEA N. 3 - Sviluppo di sistemi innovativi per il monitoraggio ed il controllo della risposta al trattamento riabilitativo.

Descrizione :

- Definizione di un framework della complessità per un approccio di systems medicine per la realizzazione di integrated care per le persone in riabilitazione al fine di realizzare una piattaforma per patologie croniche ad alta complessità.
- Sviluppo di tecniche avanzate di neuroimaging per il monitoraggio della risposta e la predizione dell'outcome in pazienti con patologie neurologiche e cardiovascolari sottoposti a trattamento riabilitativo.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- Ripristino della funzionalità sensoriale o motoria attraverso lo sviluppo di nuove tecnologie per il miglioramento dei servizi di monitoraggio e dell'ambiente dei pazienti.

Obiettivi :

- Implementare procedure standard per la creazione di piattaforme per patologie croniche in pazienti complessi e la creazione di un database Systems Medicine Grade.
- Validare tecniche innovative di neuroimaging funzionale in pazienti affetti da patologie neurodegenerative (quali Parkinson, Alzheimer) e cardiovascolari (quali pazienti affetti da patologia cerebrovascolare).
- Applicare nuove tecnologie, prevalentemente di matrice robotica per il ripristino della funzionalità sensoriale o motoria di pazienti ricoverati per programmi riabilitativi.
- Valutare il ruolo di recettori colinergici neuronali e non neuronali (nicotinici e/o muscarinici) nell'insorgenza di malattie quali BPCO, NSCLC e patologie neurodegenerative onde definire specifici protocolli riabilitativi.

LINEA N. 4 Studio delle disabilità dello sviluppo e neuroriabilitazione pediatrica.

Descrizione

- Studio dei determinanti cellulari, molecolari e genetici delle disabilità pediatriche per un intervento terapeutico mirato.
- Studio qualitativo e quantitativo del cammino e dei movimenti in bambini con disabilità.
- Studio degli aspetti clinici, gestionali e riabilitativi che condizionano lo sviluppo del linguaggio e dell'apprendimento.
- Determinanti della qualità della vita del bambino con disabilità e della sua famiglia.

Obiettivi

- Studiare i correlati neurofisiologici e neurobiologici delle Disabilità Intellettive e dei Disturbi Specifici dell'Apprendimento per sviluppare trattamenti individualizzati.
- Sviluppare un modello di cartella clinica informatizzata centrata sul bambino e sulla persona secondo un approccio multidisciplinare nella prospettiva life span.
- Migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

LINEA N. 5 Identificazione di nuovi modelli organizzativi e gestionali per ottimizzare la risposta riabilitativa nel paziente disabile.

Descrizione

Studi epidemiologici sugli effetti della riabilitazione in specifiche popolazioni di pazienti affetti da patologie a prognosi severa.

Formazione del paziente, del caregiver, del personale medico e del medico di medicina generale per la gestione del paziente disabile in riabilitazione.

Valutazione dell'outcome riabilitativo attraverso l'impiego di tecniche radiologiche, morfologiche e funzionali.

Utilizzazione di sistemi telemedicali e di nuove tecnologie ICT per garantire la continuità assistenziale nel territorio in pazienti con patologie croniche ed altamente invalidanti.

Attuazione del Governo Clinico della riabilitazione attraverso lo sviluppo di metodologie di verifica e di sistemi di monitoraggio dell'outcome e della qualità della vita.

Obiettivi

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Valutare l'impatto epidemiologico e sulla qualità di vita dei pazienti affetti di cefalea cronica invalidante.

Applicare criteri di HTA per determinare il peso della cefalea cronica.

Regolamentare l'accesso alle moderne procedure riabilitative e terapeutiche ad alto costo (impianto di neurostimolatori, tossina botulinica ecc).

Definire i criteri di farmacoresistenza per meglio individuare l'approccio riabilitativo.

IRCCS FONDAZIONE SANTA LUCIA - ROMA

Area di riconoscimento: riabilitazione neuromotoria con l'estensione al settore delle neuroscienze

LINEA N° 1: NEUROLOGIA CLINICA E COMPORTAMENTALE

La linea di ricerca corrente n°1 sarà suddivisa in tre *programmi* di ricerca, 1°) Diagnosi funzionale dei deficit neurologici e loro riabilitazione, 2°) Indici predittivi di efficacia riabilitativa del deficit cognitivo nei pazienti neurologici, 3°) Metodiche innovative per la diagnosi del deficit neurologico a fini riabilitativi.

Il **programma n°1** sarà articolato in progetti finalizzati alla elaborazione e alla valutazione dell'efficacia di strumenti intesi alla diagnosi funzionale e alla riabilitazione dei deficit neurologici.

Comprenderà una serie di studi rivolti a pazienti con Malattie Neurodegenerative soprattutto in fase preclinica di malattia

Obiettivi

- A) Messa a punto di una Valutazione multidimensionale neuropsicologica, comportamentale, e neuroradiologica di soggetti con Mild Cognitive Impairment e demenza di Alzheimer.
- B) Acquisizione di elementi sull'effetto della terapia con dopaminergici sulle funzioni cognitive frontali nei pazienti con malattia di Parkinson.
- C) Definizione della prevalenza dei disturbi del sonno in persone con diverse forme di demenza e con Mild Cognitive Impairment.

Il **programma n° 2** si occuperà di metodiche innovative di indagine delle funzioni cognitive e ne valuterà la loro efficacia predittiva per il recupero del deficit funzionale in pazienti con patologie del Sistema Nervoso Centrale:

Obiettivi

- A) Definizione e validazione di un protocollo relativo al Ruolo dell'ausilio robotico i-walker, nel training per la deambulazione nei soggetti con esiti di ictus cerebrali.
- B) Definizione e validazione di un protocollo Riabilitazione cognitiva della memoria prospettica nelle persone con malattia di Parkinson.
- C) Definizione e validazione di un protocollo per l'identificazione dei profili di personalità e disturbi psicologici e cognitivi in pazienti con Sclerosi Multipla per una riabilitazione integrata.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Il 3° programma avrà come elemento unificante l'applicazione di tecnologie di recente introduzione per lo studio del substrato morfologico e funzionale (RMN, TMS, tDCS, Esame dei polimorfismi, etc) delle patologie neurologiche. I risultati di tali indagini consentiranno successivamente la valutazione dell'efficacia predittiva dei parametri derivanti da tali metodiche sull'evoluzione del deficit neurologico.

Obiettivi

- A) Definizione del Ruolo delle cortecce motorie nell'analisi del tempo passato e futuro: studio degli effetti della rTMS inibitoria della corteccia motoria in pazienti con Mild Cognitive Impairment.
- B) Studio del ruolo del cervelletto nella distonia mediante stimolazione magnetica transcranica.
- C) Definizione di elementi conoscitivi sui rapporti tra memoria semantica e visione al livello neuromorfologico e funzionale con un approccio neurocognitivo e di neuroimaging.

Linea n. 2 Metodologie innovative in riabilitazione.

Descrizione: la linea si articolerà nelle seguenti attività

1. Percezione visiva di moti naturali. Molti incidenti si verificano a causa di errori percettivi in condizioni visive non ottimali per mettere a punto dei protocolli diagnostici di misura della accuratezza (errore sistematico) e precisione (errore variabile) delle stime di moti di varia natura.
2. Basi neurali dell'a priori gravitazionale che attraverso informazioni di risonanza magnetica funzionale studino i circuiti neurali coinvolti nell'analisi di moti inanimati ed animati affetti dalla gravità.
3. Patterns muscolari nella paralisi cerebrale infantile (CP). La CP è uno dei disturbi motori più comuni nel bambino. Si tratta di una sindrome non progressiva caratterizzata da scarso controllo motorio, spasticità, paresi ed altri sintomi neurologici. Indagine di dettaglio sui patterns di attivazione muscolare mediante registrazioni simultanee da molti muscoli mediante le tecniche da noi messe a punto nell'adulto e già testate con successo nei bambini.

Obiettivi :

1. Sviluppo di protocolli psicofisici per la misura della accuratezza e precisione visiva di moti oscillatori e non. I protocolli si baseranno sul metodo delle scale e la applicazione dei modelli lineari generalizzati misti messi a punto nel nostro laboratorio. La adeguatezza dei protocolli è misurabile mediante la applicazione del metodo a popolazioni diverse di soggetti esposti a condizioni diverse.
2. La identificazione dei circuiti cerebrali coinvolti nella elaborazione delle informazioni gravitazionali verrà confrontata con le metanalisi disponibili in letteratura sulle attivazioni cerebrali da stimolazione vestibolare diretta (galvanica, calorica e iperacustica). Il grado di sovrapposizione tra i circuiti è misurabile mediante le tecniche di congiunzione statistica applicate alla risonanza magnetica funzionale.
3. I patterns di controllo neuromuscolare estratti nei bambini affetti da CP saranno confrontati con quelli di bambini sani della stessa età. Il grado di similarità o dissimilarità dei patterns e delle relative sinergie muscolari è misurabile mediante tecniche statistiche di cross-correlazione e ricostruzione crociata mediante NNMF (non-negative matrix factorization).

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 3 Neuroscienze Sperimentali

I programmi di ricerca incentrati sulla comprensione a fini riabilitativi dell'etiopatogenesi e della fisiopatologia di diverse malattie neurodegenerative ed autoimmuni del sistema nervoso centrale e periferico. Attraverso studi "in vivo" ed "in vitro", oltre ad innovative metodiche di biologia comportamentale, cellulare, molecolare, e di farmacologia, elettrofisiologia, citofluorimetria, istologia-istochimica, biochimica, proteomica e genomica.

Tra le tematiche che verranno studiate sono evidenziabili:

- i meccanismi d'attivazione e d'immunomodulazione della risposta immunitaria e i meccanismi neuroinfiammatori nelle malattie autoimmuni (Sclerosi Multipla);
- i meccanismi d'azione di farmaci neuroprotettivi nel sistema nervoso centrale e periferico;
- le patologie di origine cerebrovascolare e neurodegenerativo a carico di aree corticali e sottocorticali (in particolare dello striato, dell'ippocampo e del cervelletto); - i mediatori biologici e molecolari dell'apoptosi, autofagia, necrosi, nelle patologie neurodegenerative e neuroinfiammatorie (Alzheimer, Parkinson, Huntington, SLA, SMA, Ictus cerebrale, Distrofia muscolare);
- lo studio delle funzioni cognitive di selettive aree cerebrali.

LINEA 4 Neuropsicologia

Descrizione: La linea di ricerca diretta alla valutazione dei processi cognitivi alterati in tipi diversi di disordini, alla comprensione del funzionamento delle abilità cognitive in presenza di deficit specifici e all'elaborazione di procedure diagnostiche e riabilitative specifiche dirette all'individuazione del locus funzionale dei disordini neuropsicologici in età di sviluppo o acquisiti. **Inoltre, una parte delle attività sarà diretta allo studio dei processi di invecchiamento neuropsicologico al fine di individuare procedure di valutazione precoce dell'invecchiamento patologico e procedure di intervento preventivo e riabilitativo.**

In particolare si approfondiranno le seguenti attività:

- a) studi con rilevazione elettroencefalografica (EEG) ad alta risoluzione per valutare: 1) La consapevolezza del proprio corpo, in soggetti sani, pazienti anosognosici e con arto fantasma; 2) i benefici dell'esercizio fisico sui processi cognitivi di anziani e adulti con patologie cerebrali e disabilità fisica (ricercatori interessati Donatella Spinelli e Francesco di Russo).
- b) Studi sia sulla 1) dislessia evolutiva, mediante tecniche comportamentali e/o con registrazione di movimenti oculari. (ricercatori interessati: Zoccolotti, Spinelli, De Luca, Martelli), che sulla 2) dislessia da neglect, valutando le relazioni tra comportamento oculomotorio ed errori di lettura in brani e parole singole (ricercatori interessati: Martelli, De Luca).
- c) Studi sui processi di elaborazione dell'informazione nella presa di decisione in pazienti con trauma cranico grave ma con buon recupero motorio (ricercatori Zoccolotti, Martelli, Incoccia).
- d) Studi di brain mapping con fMRI in vivo del cervello, in tre direzioni principali: 1) per definire campi corticali distinti all'interno del lobo parietale umano, sulla base della loro selettività funzionale, organizzazione retinotopica, e pattern di connessioni cortico-corticali; 2) per valutare la risposta funzionale di queste regioni a stimolazioni uditive e somatosensoriali; 3) per valutare l'applicazione di tali protocolli allo studio dei processi percettivi in pazienti con lesioni cerebrali focali (ricercatori Galati e Pitzalis)

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- e) In ambito clinico e pre-clinico, verranno condotti dal gruppo del prof Doricchi studi comportamentali ed elettrofisiologici, sulla capacità dei pazienti affetti da eminegligenza di riconoscere e sfruttare la distribuzione probabilistica, spaziale e temporale, di eventi visivi e di rinforzi comportamentali nell' ambiente. Verranno inoltre indagati i disturbi della rappresentazione delle quantità numeriche nei pazienti cerebrolesi destri e i meccanismi che contribuiscono all' orientamento della attenzione spaziale, i correlati neurali dei processi che partecipano alla generazione della esperienza cosciente soggettiva.
- f) Verranno condotti studi clinici, preclinici e di neuroimaging sui disturbi neuropsicologici acquisiti con particolare riferimento ai deficit di consapevolezza di malattia (Guariglia), del linguaggio (Guariglia e Galati) e di rappresentazione dello spazio peripersonale ed extrapersonale (Piccardi). Nell'ambito di questi studi verranno anche sviluppati nuovi strumenti diagnostici (Piccardi), verificata l'efficacia di metodiche diverse di riabilitazione dei deficit fonco-articolatori (Guariglia e Galati) e verrà valutato il ruolo di alcuni disturbi (deficit dello schema corporeo, eminatensione, anosognosia) sull'outcome riabilitativo (Guariglia, Spitoni, Antonucci, Pizzamiglio, Paolucci). Inoltre, verranno eseguiti studi sullo sviluppo delle capacità di rappresentazione spaziale (Piccardi) e sulle loro alterazioni in caso di disturbi specifici dello sviluppo (disorientamento topografico evolutivo; Guariglia).
- g) Si prevede infine di eseguire studi sulle basi neurali del disgusto (ricercatori Pizzamiglio, Spitoni), sullo sviluppo delle capacità di lettura, linguaggio, calcolo e rappresentazione spaziale e sulle loro alterazioni inclusi disturbi specifici dello sviluppo (dislessia, discalculia, disorientamento topografico evolutivo e prosopagnosia evolutiva).

Obiettivi L'applicazione dei principi della riabilitazione neuropsicologica cognitiva tramite lo studio delle alterazioni in ognuno dei disordini studiati rapportate al funzionamento in assenza di patologia permetterà di individuare il locus funzionale dell'alterazione e la sua base neurale, nonché le procedure atte a permettere il recupero funzionale ed il ripristino del processo alterato.

Le attività condotte permetteranno di individuare indici prognostici e sistemi di valutazione dell'efficacia di trattamenti specifici per la prevenzione del decadimento cognitivo (attività descritta nel punto a), del trattamento riabilitativo di disturbi visuo-percettivi, di rappresentazione dello spazio e dell'afasia (attività di cui ai punti d, f), nonché di valutare il peso che alcune variabili neuropsicologiche hanno sul recupero funzionale post-stroke al fine di migliorare le capacità prognostiche e di programmazione riabilitativa (punto f). Gli studi che valuteranno l'efficacia di procedure riabilitative specifiche per il trattamento delle dislessie (punto b), dell'afasia (punto f) e dell'eminatensione (punto f) forniranno strumenti utili per la programmazione degli interventi e per la presa di decisione in ambito riabilitativo.

Inoltre, lo studio delle alterazioni nello sviluppo e nei disordini acquisiti anche in relazione al funzionamento non patologico (attività ai punti b, c, e, g) permetterà di sviluppare nuovi strumenti di valutazione dei disturbi acquisiti della lettura, del linguaggio, della rappresentazione dello spazio personale ed extra-personale e dell'elaborazione delle informazioni visuo-spaziali, che precisando la natura funzionale dei deficit permetteranno di migliorare l'accuratezza diagnostica. Una più accurata descrizione diagnostica fornirà non solo un'adeguata base per la valutazione dell'efficacia di trattamenti specifici (punto b, c, f, g), ma anche un utile strumento per la presa di decisione riabilitativa, consentendo di scegliere il set di esercizi più adeguato per il trattamento di uno specifico deficit funzionale, migliorando l'efficacia della riabilitazione.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Linea 5 Neurofisiopatologia.

Descrizione: Le ricerche nel settore del "Imaging Neuroelettrico e BCI" saranno basati sulla integrazione di competenze neurofisiologiche cliniche e della bioingegneria, con l'obiettivo ultimo di sviluppare e validare misure quantitative basate su segnali EEG del recupero funzionale dopo lesione cerebrale e lo sviluppo di nuovi approcci neuroriabilitativi, supportati da tecnologie di frontiera come le BCI. Il perseguimento di tale obiettivo si avvale della collaborazione trasversale con la linea di ricerca corrente "Clinica Translazionale" per la definizione del ruolo delle nuove tecnologie in scenari clinici reali.

Obiettivi: sviluppo di strumenti matematici capaci di estrarre informazioni numeriche relative alla struttura e all'organizzazione delle reti funzionali cerebrali derivate da segnali EEG (connettività funzionale), permettendo di generalizzare quanto osservato in singoli casi a popolazioni omogenee. Identificazione dell'attività di network neurali funzionali per la misura dei fenomeni di plasticità con cui il cervello si adatta a condizioni ambientali mutevoli (apprendimento) o a condizioni di patologia del sistema nervoso centrale permettendo il recupero di grado variabile della funzione persa (riorganizzazione plastica). Validazione di tali tecniche nell'ambito di trial clinici disegnati ad hoc, ne permette la definizione del loro ruolo come indici di misura del recupero funzionale e della efficacia di nuove strategie neuroriabilitative.

favorire la translazione di dispositivi BCI controllati, dal loro stato attuale di prototipi di ricerca in strumenti di supporto per la neuroriabilitazione in persone affette da deficit motori e cognitivi dovuti a lesioni acquisite del sistema nervoso centrale attraverso trial clinici di validazione: a) il potenziamento e/o l'emulazione delle capacità di interazione con l'ambiente esterno intese come comunicazione e controllo ambientale, in persone che presentino una riduzione o incapacità delle stesse a seguito di patologie del sistema nervoso; b) il potenziamento e il supporto di esercizi riabilitativi motori e cognitivi, dove il ruolo potenziale delle BCI è duplice, fornendo uno strumento al paziente per il suo coinvolgimento attivo nell'esercizio e al terapeuta per il monitoraggio della corretta esecuzione dell'esercizio stesso da parte del paziente secondo principi riabilitativi. Da ultimo, una serie di studi clinici translazionali che prevedono l'utilizzo di tecniche di neurofisiopatologia, proseguiranno nell'ambito della riabilitazione motoria e della Malattia di Parkinson.

Linea 6 Neuroimmagini,

Descrizione L'attività di ricerca prevede. Studio dell'attività funzionale in volontari sani, con particolare interesse per i meccanismi di interazione fra attenzione e memoria in contesti sperimentali naturalistici; e. Sviluppo di tecniche avanzate di risonanza magnetica ed applicazione allo studio delle patologie degenerative con l'utilizzo di tomografi operanti a 3 Tesla

L'attività di ricerca in volontari sani e riguarderanno lo studio dell'attività cerebrale utilizzando stimoli complessi, come fotografie e filmati, al fine di identificare come i sistemi di controllo attentivo interagiscono con i processi di codifica e richiamo dalla memoria (sia a lungo che a breve termine). Il programma relativo alle applicazioni cliniche si focalizzerà principalmente su diverse forme di demenza e su pazienti con sclerosi multipla. Verranno impiegate tecniche quantitative di imaging strutturale e paradigmi di imaging funzionale.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi sviluppare paradigmi di imaging funzionale, e metodi di analisi ad essi associati, per identificare elementi utili al processo riabilitativo relativamente alle basi neurali di processi sensoriali e cognitivi, utilizzando situazioni ecologicamente valide. Esame dell'attività cerebrale funzionale in gruppi di volontari sani, ai quali saranno presentati stimoli complessi selezionati sulla base di criteri associati a fattori "sensoriali", come ad esempio la salienza stimata con appositi modelli computazionali, e fattori "cognitivi". Utilizzo di indici neuro-fisiopatologici, clinici, neuro-psicologici e genetici per identificare nuovi elementi prognostici circa l'evoluzione clinica delle patologie investigate in stadio precoce. In particolare, nella demenza di Alzheimer verranno investigati pazienti con disturbo cognitivo lieve, la cui prognosi a breve termine (conversione a demenza) risulta difficilmente prevedibile su base clinica e neuropsicologica per l'individuazione di finestre temporali adatte ai diversi interventi terapeutici riabilitativi attualmente disponibili e futuri. Nella sclerosi multipla, in considerazione di diversi decorsi di malattia, con prognosi individuale di difficile formulazione, ed in cui coesistono processi patologici distinti (e.g., infiammazione; neuro degenerazione) si utilizzeranno tecniche quantitative di RM strutturale per chiarire i diversi decorsi di malattia e i processi fisiopatologici dominanti. Sviluppo di un sistema compatibile con RM ad alto campo per manipolare, durante studi funzionali, il sistema nervoso vegetativo, le cui interazioni sia fisiologiche che fisiopatologiche con le funzioni cognitive ed emozionali sono ad oggi scarsamente conosciute.

integrare ricerca di base e ricerca clinica, al fine di sviluppare approcci innovativi per la comprensione dei deficit associati alle malattie degenerative e di trasferire in maniera efficiente le informazioni ottenute attraverso lo studio del cervello sano all'ambito applicativo della ricerca clinico-traslazionale.

LINEA 7 Ricerca Traslazionale (G)

Descrizione: nuovi approcci e strumenti riabilitativi per i pazienti che necessitano di neuroriabilitazione. La tipologia dei pazienti sui quali e per i quali la ricerca traslazionale lavora riflette quelle dei pazienti ricoverati presso la Fondazione e che principalmente (ma non solo) sono: pazienti con ictus, pazienti con lesione midollare, pazienti con traumi cranici, pazienti con amputazioni e/o protesi, pazienti con sclerosi multipla, bambini con esiti da paralisi cerebrale e bambini affetti da sindromi genetiche. In accordo alla varietà di tipologie di pazienti coinvolti, nonché all'ampio spettro di ambiti di studio interessati.

Obiettivi

Produrre nuove conoscenze scientifiche che abbiano un'immediata ricaduta pratica in termini di nuovi approcci e strumenti riabilitativi più efficaci per la neuroriabilitazione dei pazienti:

1. Valutare nuovi approcci e strumenti riabilitativi per le alterazioni degli schemi locomotori in pazienti con ictus e bambini con sviluppo alterato;
2. Valutare l'efficacia di stimolazione cerebellare nei pazienti con atassia mediante un approccio combinato neuropsicologico, neurofisiologico e neuroradiologico;
3. Valutare le abilità motorie e l'effetto di trattamento riabilitativo robotico nei pazienti con lesione midollare;
4. Valutare l'efficacia di nuovi protocolli di intervento clinici e nuove componenti protesiche in pazienti con amputazioni mediante valutazioni biomeccaniche e cardiometaboliche;
5. Valutare l'efficacia di metodiche riabilitative e valutative (quali ultrasonografia, biofeedback, idrokinesiterapia, uso dell'interferone, e trattamento della disfagia) nei

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- pazienti con sclerosi multipla;
6. Valutare la qualità della vita del paziente con sclerosi laterale amiotrofica e del caregiver;
 7. Valutare le conseguenze comportamentali, sociali, relazionali e neuropsicologiche delle gravi cerebrolesioni acquisite;
 8. Indagare la possibile correlazione esistente tra capacità di formare biofilm e antibiotico-resistenza in ceppi batterici (*acinetobacter* e di *klebsiella pneumoniae*) responsabili di infezioni nosocomiali;
 9. Studiare i disturbi della consapevolezza, della percezione, del controllo di agenti virtuali e fisici, delle interazioni sociali in diverse tipologie di pazienti;
 10. Studiare i meccanismi di plasticità cerebrale, nelle lesioni encefaliche acquisite e nella patologia degenerativa del sistema nervoso centrale, mediante l'utilizzo di tecniche avanzate di risonanza magnetica macro e microstrutturale, di connettività anatomica e funzionale.
 11. Valutare l'efficacia di stimolazione elettrica funzionale nella riduzione della disfagia.
-

Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed – POZZILLI (IS)

Area di riconoscimento: **neuroscienze**

LINEA1- Basi genetiche e meccanismi molecolari, recettoriali e immunitari e delle malattie demielinizzanti degenerative e proliferative del sistema nervoso.

Descrizione: Nell'ambito della linea di ricerca gli studi di medicina molecolare e neurofarmacologia cellulare-molecolare s'incentrano su modelli preclinici di patologie neurologiche e psichiatriche ed in particolare sui meccanismi cellulari e molecolari che sottendono la fisiopatologia del danno cerebrale ischemico, delle principali patologie neurodegenerative (quali malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, corea di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica, atassie spinocerebellari), della sclerosi multipla, del dolore cronico, dell'epilessia, dei tumori cerebrali, dell'autismo monogenico, della depressione maggiore e della schizofrenia.

Obiettivi: ulteriori dati per la caratterizzazione neurofisiologica e fisiopatologica delle suddette patologie neurologiche e psichiatriche e identificazione di nuovi bersagli per terapie mirate.

LINEA2 Basi cardiovascolari delle malattie neurologiche.

Descrizione: Tra le più diffuse malattie neurologiche, le patologie acute, come l'ictus cerebrale, e croniche, quali le demenze, hanno un notevole impatto (epidemiologia, organizzazione, costi) sul sistema sanitario nazionale, dove l'eziopatogenesi di tali malattie e le alterazioni dell'omeostasi cardiovascolare giocano un ruolo rilevante. Evidenze clinico-epidemiologiche stanno ponendo l'attenzione sia sulla ricerca di meccanismi cardiovascolari alla base di patologie cerebrovascolari, sia sui possibili meccanismi fisiopatologici comuni a sistema nervoso centrale e cardiovascolare. In questo ambito si studieranno i meccanismi molecolari e cellulari cardiaci e vascolari che possono essere causa o concausa (diabete, metabolismo del colesterolo, ipertensione, etc.) del danno neurologico (in particolare nei casi di stroke), nonché i meccanismi neurogeni nell'ipertensione arteriosa e nella patologia cardiovascolare.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

Obiettivi: identificare e valutare l'efficacia di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per patologie cardiovascolari comunemente associate a danno neurologico.

LINEA 3 Aspetti diagnostici e terapeutici delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale e Metodiche neurofisiologiche in neuroriabilitazione.

Descrizione: Studi dei meccanismi di integrazione sensori-motoria e di plasticità corticale nell'uomo, indagando in particolare il ruolo di tali meccanismi nella fisiopatologia dei disordini del movimento (malattia di Parkinson, parkinsonismi atipici, sindromi ipercinetiche e atassie spino-cerebellari), nelle patologie tumorali, cardiovascolari, cerebrovascolari e nelle cefalee. Si approfondiranno gli aspetti clinici nella terapia del dolore cefalico ed extracefalico.

Obiettivi: comprensione dei processi cognitivi superiori in pazienti con malattia di Parkinson;

- individuazione di protocolli di indagine per la localizzazione del focus epilettico in pazienti con epilessia farmaco-resistente da trattare chirurgicamente;
- determinazione del recupero funzionale motorio e cognitivo in pazienti con deficit acquisiti e analisi del movimento;
- valutazione dell'efficacia dei trattamenti riabilitativi robot-assistiti nei pazienti neuro oncologici post-chirurgici e negli emiparetici post ictus cerebrali;
- comprensione dei processi cognitivi/attentivi in pazienti con demenza di Alzheimer e Sclerosi Multipla;
- efficacia di terapie per il dolore e le cefalee.

LINEA 4 Diagnostica neuroradiologica nella valutazione del sistema vascolare a livello del sistema nervoso centrale.

Descrizione: Condizioni patologiche diverse (quali ad es. sclerosi multipla, gliomi di basso grado, epilessia farmaco-resistente) richiedono studi avanzati a fini diagnostici (ad es. *spettroscopia e perfusione cerebrale, esame PET/TC, fMRI, analisi su apparecchiatura ad alto campo magnetico-3T e su sistemi a campo ultraelevato -7T*) e propedeutici ad interventi terapeutici (neurochirurgici, radioterapici).

Obiettivi: valutazione della performance clinica

LINEA 5 Aspetti innovativi della chirurgia del sistema nervoso centrale

Nell'ambito di tale linea si svilupperanno ricerche sui criteri di trattamento chirurgico per gli angiomi cavernosi cerebrali, elaborazione di protocolli diagnostici e terapeutici dei pazienti con diagnosi di glioma cerebrale di alto grado affetti da radionecrosi, valutazione dell'approccio chirurgico precoce in gliomi cerebrali di basso grado e in glioblastomi secondari, definizione della entità ed elaborazione di un protocollo diagnostico-terapeutico per i meningiomi maligni, elaborazione di protocolli diagnostico-terapeutico per le lesioni multifocali cerebrali e metastasi cerebrali da melanoma in pazienti giovani, valutazione prospettica dell'efficacia dei protocolli terapeutici dei glioblastomi sopratentoriali in relazione alla sede specifica.

Obiettivi: valutazione della performance clinica (anche negli aspetti neuroriabilitativi post-chirurgici)

Fondazione Piemontese per l'oncologia – CANDIOLO (TO)

Area di riconoscimento: **Oncologia**

Linea N° 1: Meccanismi di insorgenza e progressione del cancro.

Descrizione: Comprensione dei meccanismi che controllano le funzioni cellulari normali deputate alla regolazione della proliferazione cellulare e analisi di come tali meccanismi vengono corrotti durante la trasformazione neoplastica.

Obiettivo: Identificazione del ruolo delle Semaforine nell'invasività, nella metastasi e nell'angiogenesi e del ruolo della membrana plasmatica nella disseminazione delle metastasi

Linea n. 2: Applicazioni della Biologia Molecolare alla 'Medicina di Precisione'

Descrizione: Classificazione dei tumori attraverso il riconoscimento delle lesioni genetiche che ne sostengono la crescita e che ne determinano la morte, quando disattivate da terapie mirate

Obiettivo: Identificazione del meccanismo d'azione degli oncogeni, dei fattori di crescita e dei geni responsabili della sensibilità ai farmaci antineoplastici. Generazione di modelli pre-clinici di terapie 'personalizzate' e studio della resistenza ai farmaci 'mirati'.

Linea 3: Ricerca Clinica Investigativa

Descrizione: Disegno razionale di trials clinici per farmaci mirati.

Obiettivo: Aumentare l'indice terapeutico dei farmaci 'a bersaglio molecolare' attraverso (i) l'identificazione e la convalida clinica di biomarcatori di suscettibilità / risposta ai trattamenti a bersaglio molecolare e (ii) il disegno di trial clinici basati su ipotesi direttamente derivanti dalla ricerca biologica, genetica e molecolare in ambito oncologico ('*hypothesis driven clinical trials*').

Linea 4: Ricerca Clinica Applicata

Descrizione: Ricerche cliniche in forma integrata con l'assistenza sanitaria, privilegiando i trattamenti personalizzati basati sulla diagnostica molecolare e/o strumentale avanzata (colonscopia virtuale, immuno-PET, imaging funzionale con traccianti metabolici).

Obiettivo: Elaborazione di nuove strategie terapeutiche mirate al trattamento del cancro del colonretto. Nuovi approcci alla chirurgia delle neoplasie del tratto gastroenterico e delle neoplasie ginecologiche.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RICERCA CORRENTE 2014-2016

Le attività di Ricerca Corrente degli Istituti in coerenza con quanto riportato nel Piano Nazionale Ricerca Sanitaria saranno valutati e finanziati secondo le indicazioni successive

FINANZIAMENTO

Il finanziamento sarà ripartito secondo i seguenti criteri:

Il 10% del finanziamento annuo disponibile è riservato al fondo di compensazione;

Il restante 90% sarà correlato a indicatori individuati nelle aree sotto indicate assicurando per ognuna la quota di finanziamento percentuale indicata ,

A. PRODUZIONE SCIENTIFICA E RELATIVA EFFICIENZA E IMPATTO DELLA PRODUZIONE SCIENTIFICA (55%)

B. CAPACITA' DI ATTRARRE RISORSE E ATTIVITA' ASSISTENZIALE (30%)

C. CAPACITA' DI OPERARE IN RETE (15%)

A.PRODUZIONE SCIENTIFICA

A.1 Il processo di normalizzazione dell' Impact Factor (I.F.)

Come già utilizzato in passato, definisce 7 classi di riferimento, l'appartenenza alle quali determina l'attribuzione di uno specifico punteggio.

Per OGNI DISCIPLINA le pubblicazioni sono organizzate in ordine di peso di I.F. grezzo e successivamente sono identificati per ogni area il quartile in cui afferisce per la specifica disciplina la pubblicazione in questione a conseguentemente in base al quartile di competenza viene attribuito l' I.F. NORMALIZZATO secondo il seguente schema:

- L'I.F. grezzo di una rivista che appartiene al quartile inferiore si normalizza con il valore 1
- L' I.F. grezzo di una rivista che appartiene al secondo quartile si normalizza con il valore 2.
- L' I.F. grezzo di una rivista che appartiene al terzo quartile si normalizza con il valore 4 .
- L' I.F. grezzo di una rivista che appartiene al quartile superiore si normalizza con il valore 6

Per IF grezzo superiore o uguale a 7 PER TUTTE LE DISCIPLINE

- L' I.F. grezzo di una rivista con valore ≥ 7 e ≤ 12 si normalizza con il valore 8 .
- L' I.F. grezzo di una rivista con valore > 12 e ≤ 15 si normalizza con il valore 10
- L'I.F. grezzo di una rivista con valore > 15 si normalizza con il valore 15.

A.2 Le pubblicazioni che possono essere sottomesse alla valutazione sono:

I lavori possono essere presentati una sola volta nel corso di una procedura annuale RC e pertanto sono valutati:

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- a) I lavori pubblicati nell'area di riconoscimento dell'Istituto nell'anno di riferimento precedente a quello per l'attribuzione dei fondi RC ;
- b) I lavori che non è stato possibile presentare nell'anno di riferimento purché lo stesso non sia antecedente di più di due anni rispetto quello in cui è sottoposto a valutazione (esempio: RC 2014 sono valutati in via ordinaria i lavori pubblicati nel corso del 2013 ma potranno essere presentati lavori pubblicati nel 2012 perché non presentati prima). Questi lavori dovranno essere descritti in un apposita lista.

Non saranno valutati lavori, in press (bozze). Non sono valutati i lavori in cui non è indicato l'anno di pubblicazione ovvero sia non siano ricavabili i riferimenti bibliografici completi anno, volume, pagina ovvero sia il numero di DOI attribuito o il numero di PMID attribuito per poter consentire una corretta reperibilità della pubblicazione attraverso tali informazioni nei sistemi bibliometrici internazionali.

- NON SONO VALUTABILI lavori pubblicati su riviste non impattate;
- NON SONO VALUTABILI i lavori accettati ma non editi in forma cartacea o elettronica al momento dell'invio;
- NON SONO VALUTABILI i lavori da cui non sia chiaramente ed immediatamente ricavabile dalla pubblicazione l'affiliazione;
- NON SONO VALUTABILI LAVORI che trattino tematiche di settori di riconoscimento diversi da quello di riconoscimento dell'Istituto.

Nel caso di lavori la cui tematica risulti non perfettamente attribuibile all'area di riconoscimento dell'Istituto è possibile presentare controdeduzioni, da parte dell'autore appartenente all'Istituto, a supporto del riconoscimento che siano basate, comunque e obbligatoriamente, su elementi e contenuti presenti nel testo della pubblicazione.

Le pubblicazioni sottoposte alla valutazione sono:

- Articoli su riviste scientifiche impattate
- Lettere all'editore su riviste scientifiche impattate con un valore dell'IF normalizzato al 50% solo se sono riportano dati scientifici del gruppo di lavoro dell'IRCCS.
- Per i lavori multicentrici sarà assegnato il valore pieno agli Autori afferenti all'IRCCS che fungono da coordinatori e il 20% nel caso di autori con funzioni diversi dal coordinamento della pubblicazione (autori in appendice)
- Volumi realizzati per organismi internazionali, di riconosciuta e condivisa valenza scientifica (OMS, OIL ecc), otterranno, se da pubblicazione non impattata, un IF normalizzato di 3. Il contenuto della pubblicazione deve avere una stretta attinenza alla ricerca biomedica e all'assistenza (linee: guida diagnostiche, terapeutiche ecc) oltre che un riconosciuto valore scientifico.
- NON sono valutabili Abstract, Poster, capitoli di libro, atti di congressi, lettere e commenti su lavori pubblicati e comunque lavori che non contengano dati scientifici prodotti dal ricercatore o dal gruppo di lavoro dell'IRCCS.
- NON sono valutabili lavori i cui autori, presenti nelle pubblicazioni inviate, non siano inseriti nell'elenco dei ricercatori (di ruolo e non di ruolo ma con rapporto subordinato o parasubordinato) inviato dall'IRCCS e che gli stessi non risultino con attività lavorativa esclusiva presso l'Istituto, come di seguito specificato.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

A.3 • Le pubblicazioni dovranno essere il prodotto del lavoro di ricerca di:

- personale di ruolo con contratto di lavoro subordinato a tempo indeterminato dell'IRCCS e personale con contratto di lavoro esclusivo subordinato a tempo determinato dell'IRCCS
- personale contrattista o borsista con rapporto di lavoro di tipo subordinato ed esclusivo con l'IRCCS e con nessun altro Ente di diritto pubblico o privato
- personale di ruolo universitario, CNR o altro Ente nazionale, europeo o internazionale purché abbia, in convenzione, un rapporto di lavoro esclusivo con l'IRCCS e con nessun altro Ente di diritto pubblico o privato.

Per i professori universitari o assimilati, ai fini di tale procedura, non sarà considerata ai fini dell'esclusività l'attività didattica svolta fuori dall'Istituto. L'Istituto è tenuto a inserire nel data base dei ricercatori nel record del ricercatore convenzionato la convenzione specifica relativa al periodo di riferimento del ricercatore in convenzione, nel caso la stessa convenzione non sia stata già caricata nel WFR negli anni precedenti.

A.4 Affiliazione dei lavori presentati alla valutazione:

- Non è ammessa la doppia affiliazione per il personale di ruolo e a tempo determinato dell'IRCCS salvo che lo stesso non operi in una struttura dell'IRCCS identificata a conduzione Universitaria da accordi quadro e l'IRCCS.
- Non è ammessa la doppia affiliazione per i borsisti;
- Non sono valutabili i lavori presentati da specializzandi e dottorandi;
- È ammessa la doppia affiliazione per il personale convenzionato nel rispetto di quanto sopra richiamato in funzione del rapporto lavorativo presso l'Istituto.
- Un lavoro senza affiliazione non è valutato anche se l'autore si trova nell'elenco del personale di ricerca.
- È riconosciuta l'affiliazione anche se il nome dell'Istituto è in forma contratta, purché la dizione sia univoca e non generi confusione. Al riguardo l'Istituto dovrà inviare l'elenco delle denominazioni dell'Istituto utilizzate.

In merito alle doppie affiliazioni, l'Istituto dovrà segnalare nell'apposito campo la presenza nell'articolo di doppie affiliazioni, relative a ricercatori del proprio Istituto, e potrà presentare una sintetica motivazione a giustificazione della doppia affiliazione purché non in conflitto con i punti precedenti.

Le dichiarazioni di esclusività saranno verificate attraverso il sistema SCIVAL e altri sistemi bibliometrici internazionali disponibili (es. Web of Science) al fine di identificare eventuali ricercatori che risultino aver pubblicato significativamente con affiliazioni diverse da quella dell'Istituto di riferimento.

A.5 - Posizione nelle pubblicazioni degli Autori nella citazione di collaborazione :

- per i lavori in collaborazione ove compaiono uno o due autori presenti nell'elenco dell'IRCCS la posizione prima, seconda o ultima attribuiscono punteggio pieno all'IRCCS (IF normalizzato);

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

- altre posizioni danno luogo al 50% dell'IF normalizzato. Non è applicabile quando gli Autori sono in ordine alfabetico o il penultimo è autore corrispondente.
- Da tre o più autori la posizione non è più determinante e il valore dell'IF è pieno.

Nel caso di presentazione di un numero significativo di pubblicazioni che non rispettino i criteri sopra riportati di cui ai punti A- E le stesse saranno segnalate alla CNRS per le eventuali determinazioni di merito e i relativi dati saranno resi pubblici attraverso il sito del Ministero della Salute.

A.6 IMPATTO DELL'ATTIVITÀ SCIENTIFICA

In via sperimentale verrà testato su un finanziamento non superiore al 5% il Citation index. Lo stesso sarà calcolato tenendo in considerazione la somma dei Citation index delle riviste impattate sottoposte a valutazione e considerate valide ai fini della ricerca corrente negli ultimi 3 anni precedenti l'anno per il quale sono attribuiti i fondi RC.

I risultati del Citation Index saranno normalizzati rispetto all'area di riconoscimento parametrati in base all'IF normalizzato valido prodotto e al numero di pubblicazioni valide prodotte. I relativi risultati saranno distribuiti per quartili attribuendo uno score del 100% delle risorse disponibili nel primo quartile, uno score del 75% nel secondo quartile, uno score del 50% nel terzo quartile ed uno score del 25% nel quarto quartile.

B - PRODUTTIVITÀ, CAPACITÀ DI TRATTARE RISORSE E TRASFERIBILITÀ DELLA RICERCA

B.1 Produttività

1. Produzione scientifica dell'anno precedente a quello in cui si sottomettono i dati alla valutazione in funzione del finanziamento ministeriale ottenuto nello stesso anno.
2. costo medio per punto di I.F. nella disciplina di riconoscimento (IF/E);
3. Impact Factor per ricercatore attivo nell'Istituto sia in valore assoluto che in FTE
4. Impact Factor per ricercatore attivo che pubblica sia in valore assoluto che in FTE;
5. Volume economico totale dei finanziamenti ottenuti per progetti di ricerca non ministeriali, da Enti Pubblici e Privati (es.: Unione Europea, Regioni, NIH, JNSERM, WHO, MIUR. etc.) o da Fondazioni (es.: AIRC, Telethon. Fondaz. Bancarie etc.);
6. N° dei progetti finanziati con finanziamenti ottenuti per progetti di ricerca dagli enti di cui al punto 5
7. . Volume totale dei finanziamenti ottenuti da privati diversi da quelli di cui al punto 5 per progetti di ricerca dell'IRCCS
8. . N° dei progetti finanziati con finanziamenti ottenuti per progetti di ricerca dagli enti di cui al punto 7

L'Amministrazione si riserva di utilizzare, in funzione delle determinazioni della CNRS, eventuali informazioni relative alla produttività scientifica in possesso della stessa a seguito di altre procedure di finanziamento.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

B.2 – Attività Assistenziale

Per la valutazione dell'attività assistenziale nell' area di riconoscimento saranno utilizzate le informazioni disponibili attraverso il Nuovo Sistema Informativo Sanitario facendo anche, ma non obbligatoriamente, riferimento a:

1. . N° Di ricoveri per i 5 DRG più frequenti coerenti con l'area di riconoscimento
2. . N° di Ricoveri per i 10 ICD (secondo livello) più frequenti correlati con l'area di riconoscimento
3. . ICM: indice di Case-mix
4. . ICP: indice comparativo di performance;
5. . Capacità di attrazione in Italia, per disciplina di riconoscimento (% dimessi fuori regione) ;
6. . Capacità di attrazione in ambito Europeo (es.: Direttiva Servizi Sanitari Transfrontalieri), per disciplina di riconoscimento (% dimessi di non residenti in Italia di nazionalità Europea diversa da quella Italiana) ;
7. . % dimessi da reparti chirurgici con DRG medico
8. . % ricoveri ordinari sui totale dei ricoveri attribuiti a DRG ad alto rischio di in appropriatezza
9. . Rapporto ricoveri Ordinari/Ricoveri DH sia chirurgico che medico nell'area di riconoscimento
10. . mortalità a 30 giorni per ricoveri chirurgici
11. . mortalità a 30 giorni per ricoveri medici
12. . % ricoveri ripetuti per lo stessa patologia
13. . % ricoveri coerenti con l'area di riconoscimento
14. . indicatore di esito (definiti) nell'area di riconoscimento): Posizione dell'Istituto rispetto alla situazione nazionale- quartile di posizionamento
15. Altri indicatori previsti dal NSIS consolidati

C- CAPACITA' DI OPERARE IN RETE;

Per la valutazione della Capacità di Operare in rete dovrà essere dimostrata la capacità dell'Istituto di essere punto di riferimento, nell'area di riconoscimento, sia nell'attività scientifica che assistenziale facendo anche, ma non obbligatoriamente, riferimento a:

- A. Numero pazienti in sperimentazioni cliniche a fini diagnostici- terapeutici: indipendenti
- B. Numero sperimentazioni cliniche a fini diagnostici- terapeutici: indipendenti
- C. N° Centri Assistenziali di riferimento Nazionale per patologia e attività correlata
- D. N° Centri Assistenziali di riferimento Regionale per patologia e attività correlata
- E. Attività di scambio campioni di Biobanche - Biobanche regionali autorizzate
- F. Altri indicatori consolidati proposti dalla CNRS

Al fine di incrementare la qualità della ricerca biomedica svolta dagli IRCCS nonché la partecipazione ad attività di ricerca congiunta in rete con altri centri di ricerca europei una somma non superiore a 5 milioni di euro è riservata ai progetti che risulteranno vincitori di bandi di ricerca europei lanciati nell'ambito di progetti ERANET o JOINT PROGRAMMING INITIATIVE (JPI)

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE DEGLI IRCCS 2014-2016 - LINEE DI RICERCA

autorizzate dal Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza Enti

Al fine di assicurare la continuità delle risorse economiche necessarie per lo svolgimento dei programmi rientranti nelle linee di attività della presente programmazione, qualora a seguito dell'applicazione dei criteri sopraindicati risultasse che il finanziamento attribuibile sia inferiore al 70% del finanziamento dell'anno precedente è riconosciuto il solo 70% del valore economico del contributo dell'anno precedente.

In analogia qualora a seguito dell'applicazione dei criteri sopraindicati risultasse un finanziamento attribuibile superiore al 130% del valore dell'anno precedente il tetto di assegnazione non potrà essere superiore al limite del 130% del finanziamento dell'anno precedente.