

Percorso di Formazione alla Ricerca CdL in Medicina e Chirurgia - Edizione 2019

PROGETTI

1. "Allestimento di modelli 3D in vitro, basati sull'utilizzo di cellule umane, fisiologicamente rilevanti per lo studio di patologie neurodegenerative e del glaucoma";

Tutor: Prof. A.M. Bassi

Il progetto sperimentale in oggetto viene proposto per lo studio dell'efficacia biologica di composti chimici in grado di contrastare lo sviluppo e la progressione del glaucoma.

Il gruppo di ricerca proponente ha già in corso l'allestimento di un modello 3D in vitro di cellule, di origine umana, di trabecolato e di cellule di derivazione nervosa, essendo queste direttamente coinvolte nell'innescare del danno e nello sviluppo dei processi che sostengono le complicanze a lungo termine associate alla patologia glaucomatosa, quali la cecità e danni neurologici. Il modello è basato su un sistema innovativo per colture cellulari dinamiche e co-culture in 3D, rappresentato dall'uso dei bioreattori multi-compartimentali modulari, che permettono di ricreare le condizioni ambientali fisiologiche, esponendo le cellule a un flusso di terreno di coltura atto a simulare l'azione del sangue in circolazione corporea. Nel sistema è ora possibile implementare varie condizioni ambientali dinamiche, avvalendosi dell'uso di una pompa peristaltica. La possibilità di far fluire il terreno permette alle cellule di condizionare il loro ambiente con citochine secrete, e altri biomarkers associati alla risposta al danno, come avviene nell'organismo, aumentando la loro sopravvivenza e proliferazione, e consentendo al contempo ai diversi tessuti sviluppati in camere differenti di parlare l'un l'altro (comunicazione inter-organo). Questo tipo di approccio consente di studiare gli effetti principali di un composto chimico (es: farmaco) su un tessuto target, e quelli secondari sui tessuti ad esso correlati e comunicanti mediante lo scambio di terreno in-vitro

In questo modello biodinamico fisiologicamente rilevante sarà possibile applicare in cronico, stimoli stressanti (pro-ossidanti e/o infiammatori) e variazioni pressorie, al fine di definire eventi chiave associati all'insorgenza del danno oculare.

Il vantaggio competitivo di questa piattaforma, rispetto a quanto presente attualmente in letteratura, è rappresentato dalla possibilità di:

- mettere in comunicazione più tessuti fra loro, mediante scambio di liquidi, ottenendo così la mutua influenza, effetto chiave nell'insorgenza di patologie neurodegenerative come il glaucoma;
- variare la pressione interna, seguendo i cicli circadiani per riprodurre condizioni sperimentali fisiologiche e patologiche,
- sviluppare un modello in vitro fisiologicamente/patologicamente rilevante predittivo, per individuare nuove strategie di prevenzione e terapia per il glaucoma.

2. Role of glucose transport on tubulointerstitial injury in the diabetic kidney.

Principal Investigator: Prof. Giacomo Garibotto

Abstract. In normal man, glucose reabsorption in the kidney helps to regulate blood glucose levels and homeostasis, however it may become maladaptive and cause toxicity to proximal tubule cells and tubulointerstitium in diabetes mellitus. The object of the present research project is to prove/disprove the hypothesis that the enhanced glucose reabsorption by proximal tubules in diabetes sets the stage for tubulointerstitial damage and disease progression of diabetic nephropathy by the acceleration of inflammation, apoptosis and cell senescence. While apoptosis causes cell loss, senescence leads to epithelial cell production of profibrogenic growth factors and collagens which, reinforcing the effects of local ischemia, ensue in matrix deposition, fibrosis and tubulointerstitial damage. First and central in our proposal is a comprehensive description of the so far not explored role of SLC5A2 and SLC5A1 genes on survival, morphology and function of proximal tubule cells. Second, we will use various methods to identify the mechanisms by which glucose overload to wild type or SLC5A2 or SLC5A1 knockdown proximal tubule cells may induce or protect from tubulointerstitial damage. Third, we will use in vitro models to identify already available drugs that can have additive effects on SGLT-2 inhibition to alleviate fibrosis and tubule apoptotic cell loss in the kidney. Specifically, targets brought into the researchers as well as novel biomarkers will be identified by RNA analysis, and further investigated by knock down/overexpression, as well as pharmacological and genomic stimulator and inhibitor studies. Collectively, the results of this research are expected to lead to new understanding of mechanisms of tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy and to the development of new diagnostic tools and therapeutics. New strategies, including the inhibition of glucose transport in the proximal tubule, in combination with already existent treatments, could represent a new therapeutic strategy in diabetic nephropathy.

3. “Studio multicentrico di validazione per la stimolazione selettiva delle fibre cutanee A δ utilizzando un nuovo elettrodo interdigitato in pazienti con dolore neuropatico”

Referente: Lucio Marinelli, ricercatore in neurologia

Breve descrizione del progetto:

Questo progetto ha lo scopo di valutare nella pratica clinica l'affidabilità e la sensibilità di un nuovo metodo di diagnosi elettrofisiologica della funzione delle vie nocicettive (che coinvolge quindi le fibre A δ e C). Finora, l'unico metodo riconosciuto come affidabile per l'attivazione selettiva delle fibre nervose che si trovano all'interno dello strato epidermico della pelle è la luce laser a infrarossi. Recentemente è stato brevettato un elettrodo speciale in grado di prevenire la diffusione del campo elettrico oltre il limite dell'epidermide/derma. Tale caratteristica assicura che gli stimoli elettrici adatti attivino selettivamente solo le fibre A δ e C. Questo elettrodo è caratterizzato da catodo e anodo posti a breve distanza mediante struttura a doppio pettine interdigitato (IDE). In un recente lavoro su soggetti sani è stata dimostrata la selettività dell'elettrodo nella stimolazione delle vie nocicettive*.

Scopo dello studio proposto è valutare la selettività degli elettrodi in ambito clinico, utilizzandoli in volontari, pazienti affetti da condizioni neurologiche che colpiscono il sistema somatosensoriale e confrontandone le prestazioni con la tradizionale stimolazione laser.

Lo studio coinvolgerà altri laboratori di neurofisiologia italiani (Roma, Pisa, Ferrara, Milano). Prevediamo di reclutare 60 pazienti con dolore neuropatico di varia origine e 30 controlli di età compresa tra 18 e 70 anni. Verranno misurate le risposte evocate a livello corticale e l'elettroencefalogramma da registrazione ad ago near-nerve a seguito di stimolo con elettrodo IDE, elettrodi di superficie tradizionali e laser a CO₂. I dati ottenuti forniranno una prova oggettiva che l'elettrodo 150 IDE consente l'attivazione selettiva di fibre A δ ed eventualmente C. Questo sarà un forte supporto per l'utilizzo dell'elettrodo 150 IDE per identificare alterazioni a carico di questo gruppo di fibre nelle neuropatie periferiche, nelle lesioni del sistema nervoso centrale e nelle sindromi da dolore neuropatico.

*Leandri M, Marinelli L, Siri A, Pellegrino L. Micropatterned surface electrode for massive selective stimulation of intraepidermal nociceptive fibres. *J Neurosci Methods*. 2018 Jan 1;293:17-26. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.08.032.

4. Stabilometria statica e dinamica in pazienti con decadimento cognitivo

Referente: Lucio Marinelli, ricercatore in neurologia

Il progetto, che si svolge in collaborazione tra la Clinica di Neuroriabilitazione e la Clinica Geriatrica, ha come obiettivo la misura della risposta posturale durante la stazione eretta in condizioni sia statiche che dinamiche in pazienti con decadimento cognitivo e controlli sani. Utilizziamo una pedana stabilometrica di nuova concezione in grado di muoversi attivamente in tutte le direzioni. Sono già stati pubblicati dati sull'equilibrio in condizioni statiche in pazienti con decadimento cognitivo, invece la valutazione in condizioni dinamiche è poco studiata. Il controllo dell'equilibrio è cruciale per capire, prevenire e quindi ridurre il rischio di caduta, importante causa di complicanze e allettamento nel soggetto anziano, soprattutto se coesiste un decadimento cognitivo. Nello studio che stiamo per iniziare includeremo, oltre alla valutazione stabilometrica statica e dinamica, anche la valutazione elettromiografica di superficie della muscolatura degli arti inferiori (in particolare muscoli soleo e tibiale anteriore). Si tratta quindi di uno studio di ampio interesse che va dalla neurologia/neurofisiologia, alla geriatria e alla neuroriabilitazione.

5. Studio dei meccanismi molecolari funzionali nella patogenesi delle malattie neuromuscolari e neurogenetiche: prospettive di nuovi indirizzi terapeutici.

Referenti: Prof. Carlo Minetti, Prof. Pasquale Striano, Dr.ssa Chiara Fiorillo

Pediatria Generale e Specialistica, Università di Genova

TITOLO DELLA LINEA DI RICERCA: Il progetto si rivolge allo studio delle patologie rare nell'ambito delle neuroscienze dell'età evolutiva. La sede di svolgimento di tale progetto è principalmente l'Istituto G. Gaslini di Genova, dove hanno sede le strutture universitarie pediatriche. Le attività saranno organizzate su due livelli: il primo livello sarà di carattere prevalentemente laboratoristico-sperimentale e prevede la caratterizzazione molecolare mediante tecniche di NGS di nuovi geni di patologie neurodegenerative, con particolare riferimento alle epilessie idiopatiche e le malattie neuromuscolari ancora non definite geneticamente, e l'analisi funzionale di modelli sperimentali di tali patologie. Il secondo livello riguarderà lo studio clinico applicato su casistiche afferenti in particolare all'UOC di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari dell'Università di Genova presso l'Istituto Gaslini e la sperimentazione farmacologica di nuovi composti potenzialmente terapeutici.

6. Mappatura genetica delle dislipidemie in Italia

Proponente: prof. Livia Pisciotta, livia.pisciotta@unige.it. Ambulatorio Dislipidemie. Dimin-laboratorio genetica delle dislipidemie

- Obiettivi formativi per lo studente:

Attività di ricerca clinica: inquadramento clinico e selezione del paziente affetto da dislipidemia primitiva, ottenimento del consenso informato, prelievo di sangue venoso, inserimento dati clinici in data base EXCEL, analisi dei risultati di mappatura genetica, analisi statistica ed elaborazione dati con programma SPSS11.0. Attività di ricerca biomolecolare: metodiche utilizzate: estrazione e dosaggio di acidi nucleici, Polimerase Chain Reaction; Next Generation Sequencing con sistema ION-Torrent e sequenziamento in Sanger con sequenziatore Beckman Coulter CEQ8000.

Attività congressuale: lo studente verrà stimolato a presentare i risultati del proprio lavoro in forma di comunicazione orale o poster a congressi regionali o nazionali.

- Patologie oggetto dello studio di mappatura genetica:

Ipercolesterolemie Genetiche

L'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) è una delle malattie monogeniche più frequenti ed è caratterizzata clinicamente da elevati livelli plasmatici di LDL-colesterolo, xantomatosi tendinea, arco corneale e coronaropatia precoce su base aterosclerotica. I geni classicamente associati alla ADH sono il gene del recettore delle LDL (Ipercolesterolemia Familiare o FH) e il gene dell'Apo B (Familial Defective ApoB o FDB). Recentemente sono state descritte mutazioni del gene PCSK9 responsabile di ADH (FH3).

La frequenza della FH in eterozigosi è stimata in circa 1/500 nella popolazione generale, e fa di questa malattia una delle sindromi monogeniche più comuni. La forma omozigote, la cui espressione fenotipica ha caratteristiche di estrema gravità, è molto rara, con una frequenza stimata di 1/1 milione. I soggetti affetti da FH in eterozigosi presentano livelli plasmatici di colesterolo totale e di LDL-colesterolo compresi tra 300 e 500 mg/dl. Negli omozigoti i livelli sono sensibilmente più alti, con concentrazioni comprese tra 600 mg/dl e 1200 mg/dl. Nei soggetti con FH, il colesterolo in eccesso veicolato dalle LDL si deposita preferenzialmente in alcuni tessuti quali cute, tendini e arterie, dando origine a lesioni caratteristiche. La gravità di queste lesioni, soprattutto quelle a carico della parete arteriosa, è direttamente correlata sia ai livelli plasmatici di LDL-colesterolo che al tempo di esposizione ad elevati livelli di LDL-colesterolo. In eterozigosi la FH comporta livelli plasmatici di LDL-colesterolo elevati fin dalla nascita, anche se i soggetti affetti rimangono solitamente asintomatici per decenni fino allo sviluppo di sintomi correlati soprattutto alla coronaropatia su base aterosclerotica. I soggetti eterozigoti per FH presentano anche una maggiore probabilità di sviluppare cardiopatia ischemica ed infarto miocardico acuto prima dei 60 anni: l'85% rispetto ad un 15% circa dei soggetti non FH. Gli omozigoti mostrano invece caratteristiche cliniche molto più uniformi: xantelasmi e xantomatosi sono presenti nei primi anni di vita e le manifestazioni cliniche della malattia coronarica su base aterosclerotica sono evidenti già nella prima infanzia e non sono rari i casi di decesso per infarto miocardico acuto prima dei 20 anni. Le ipercolesterolemie autosomiche recessive si pongono in diagnosi differenziale nei casi di grave ipercolesterolemia, xantomatosi, pCAD in assenza di familiarità documentata: i geni analizzati comprendono ABCG5 e ABCG8 (diagnosi di beta-sitosterolemia), LDL-RAP1, CYP7A1, LIPA.

Ipertrigliceridemie e le forme miste genetiche

Si definisce ipertrigliceridemia l'aumento dei livelli di trigliceridi (TG) nel plasma, che è dovuto alla presenza in eccesso di VLDL e/o di chilomicroni. La classificazione fenotipica classica proposta da Fredrickson comprende la iperlipoproteinemia di tipo I caratterizzata dalla presenza in circolo di chilomicroni a digiuno, la iperlipoproteinemia di fenotipo IV con livelli di VLDL elevati e le forme caratterizzate dalla contemporanea presenza nel plasma a digiuno di elevate quantità di VLDL e di chilomicroni (iperlipoproteinemia di fenotipo V).

L'ipertrigliceridemia moderata è una forma comune di dislipidemia ed è caratterizzata da livelli di trigliceridi sierici generalmente compresi tra 200-500 mg/dl e comunque inferiori ai 1000 mg/dl; queste forme di ipertrigliceridemia sono spesso secondarie associate a patologie di base (Diabete, malattie renali, obesità, abuso di bevande alcoliche) che concorrono all'aumento del rischio cardiovascolare. Se l'ipertrigliceridemia sia associata direttamente all'aumentato rischio di CAD o sia un marker di altre anomalie lipoproteiche è ancora una questione controversa: sicuramente la ipertrigliceridemia correla fortemente con la presenza di LDL piccole e dense e con la riduzione delle HDL-2 (entrambi i fattori sono stati associati ad un maggiore rischio di CAD).

Le forme severe di Ipertrigliceridemia sono invece caratterizzate da livelli sierici di TG > a 1000 mg/dl ed aumentato rischio di pancreatite. In soggetti con ipertrigliceridemia, la presenza dei trigliceridi elevati nei familiari di primo e secondo grado è sospetto per una forma ereditaria. E' questa una forma genetica con trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un aumento dei livelli di TG (200-500 mg/dl) nel probando e nei familiari di

I e II grado. L'Ipertrigliceridemia Familiare si manifesta in genere in età adulta e si associa a bassi livelli di HDL-C mentre le concentrazioni di LDL-C sono normali. Non è del tutto chiara la prevalenza di questa forma di iperTG, anche perché obesità, ridotta tolleranza al glucosio, iperinsulinemia e iperuricemia sono frequentemente associati alla ipertrigliceridemia familiare. Le migliori stime indicano la prevalenza delle forme primitive attorno allo 0,2-0,3%. In certe fasi della malattia (ad esempio dopo abusi alimentari) i livelli di TG possono essere molto più elevati e superare i 1000 mg/dl. Non vi è probabilmente un difetto genetico unico: nella maggioranza dei casi l'alterazione non è nota, ma difetti in eterozigosi del gene della lipoproteinlipasi possono determinare questo fenotipo. Il riscontro di livelli di trigliceridi superiori a 1000mg/dl in pazienti con familiarità deve portare a sospettare la chilomicronemia familiare. Questa è un raro disordine genetico del metabolismo lipidico trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è caratterizzata da una massiva ipertrigliceridemia con presenza di chilomicroni a digiuno. La frequenza stimata di questa di questa rara forma di ipertrigliceridemia severa è di circa 1:1.000.000. Le due forme familiari di chilomicronemia maggiormente conosciute e studiate sono causate da mutazione del: a) gene della Lipoproteinlipasi (LPL - OMIM 238600) con conseguente deficit della normale funzione dell'enzima LPL e b) gene dell'Apolipoproteina C-II (ApoCII - OMIM 608083) con conseguente produzione di una apoCII alterata e conseguente alterazione della funzione di attivatore della LPL. Sono stati descritti casi di ipertrigliceridemia severa a trasmissione autosomica recessiva causate da mutazioni della: a) apolipoproteina A-5 (ApoA-V - OMIM 606368) con conseguente deficit di questa proteina che svolge una funzione di attivatore della LPL e b) del gene LMF1 (Lipase Maturation Factor - Fattore di Maturazione delle Lipasi) che interferiscono con il normale processo di maturazione dell'enzima LPL. Ad oggi è stato descritto un solo caso di mutazione; c) del gene GPIHBP1(Glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL binding protein che interferiscono con l'ancoraggio della LPL alle cellule endoteliali. Da ricordare che la chilomicronemia può essere secondaria a paraproteinemia e sono state descritte forme transitori di deficit transitori di LPL: nella prima forma le paraproteine legandosi direttamente alla lipasi oppure alla apoproteina CII impediscono l'attivazione della lipasi mentre le seconde sono probabilmente legate ad inibizioni enzimatiche su base auto-immune. La malattia, come detto precedentemente, è caratterizzata da livelli molto elevati di TG (> 1000 mg/dl ma talora anche > 7-8000 mg/dl); i livelli di HDL-C e di LDL-C sono bassi. La chilomicronemia comporta un elevato rischio di pancreatite acuta. Altri sintomi tipici sono la xantomatosi eruttiva, la lipemia retinalis ed un epato-splenomegalia, mentre coesistono non di rado alterazioni della concentrazione o anche cefalea, legati all'iperviscosità ematica dovuta alla chilomicronemia.

La disbetalipoproteinemia è una patologia legata all'accumulo di lipoproteine a densità intermedia (IDL) e di remnants, entrambe altamente aterogene. In pazienti con aumento

rilevante della CT e della trigliceridemia (TG) (entrambi >300 mg/dL) va sospettata una disbetalipoproteinemia. Il difetto patogenetico è costituito dalla presenza di un'isoforma dell'apoproteina E (ApoE) (indispensabile per la rimozione delle IDL) dotata di minore affinità per il recettore specifico (ApoE2, oppure una forma mutata dell'ApoE). La prevalenza della disbetalipoproteinemia è stimata tra 0,2 e 1 caso su mille. Un aspetto peculiare è rappresentato dal fatto che la presenza dell'omozigosi per l'ApoE2 è la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia. Infatti, sebbene l'omozigosi per l'ApoE2 abbia una frequenza di circa 0,6% della popolazione generale, la frequenza della disbetalipoproteinemia è molto inferiore, circa 0,02-0,1%. Ciò suggerisce che altri fattori concorrono a favorire la comparsa della dislipidemia in associazione alla presenza dell'omozigosi per l'ApoE2. Queste condizioni sono tutte quelle in grado di aumentare la produzione di lipoproteine ricche in trigliceridi (come il diabete, l'obesità, l'ipotiroidismo), poiché tale aumento non può essere compensato dall'incapacità dell'ApoE disfunzionale a smaltire l'eccesso di lipoproteine in circolo. Il paziente con disbetalipoproteinemia presenta spesso arco corneale lipidico, xantelasmi, xantomi tuberosi e tubero-eruttivi e xantomi striati palmari. In questa malattia è alta l'incidenza di vasculopatie sia coronariche che periferiche. Gli xantomi striati palmari, strie giallastre localizzate tipicamente nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani sono segni clinici patognomonic della malattia. La diagnosi può essere fatta esclusivamente attraverso la documentazione dell'omozigosi per il genotipo ApoE2 o dell'eventuale mutazione del gene dell'ApoE in omozigosi.

Ipoalfalipoproteinemie Familiari

Appartengono a questo gruppo una serie di malattie genetiche causate da un difetto molecolare di un singolo gene, a trasmissione recessiva o co-dominante, che si associano ad un fenotipo biochimico caratterizzato da bassi livelli di Colesterolo HDL e talvolta ad un fenotipo clinico caratterizzato da un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Fra queste prenderemo in considerazione le patologie caratterizzate dall'alterazione di alcuni geni: Lecitin-Cholesterol acyl transferase o LCAT, ATP binding-cassette transporter A1 o ABCA1, mutazioni del gene dell'apolipoproteina AI.

Iperalfalipoproteinemie familiari

Si definisce iperalfalipoproteinemia un aumento delle HDL plasmatiche con valori superiori al 90°percentile rispetto alla popolazione di appartenenza con disfunzione tale da perdere l'effetto protettivo cardiovascolare. Le principali cause di iperalfalipoproteinemia sono: il Deficit di CETP "Cholesterol Ester Transfer Protein", ed il Deficit di HL "hepatic lipase", enzima che idrolizza fosfolipidi e trigliceridi delle lipoproteine circolanti.

7. Valutazione retrospettiva neuroradiologica e clinica di pazienti diabetici scompensati alla ricerca di lesioni correlabili a emicorea metabolica

Referente: Lucio Marinelli, ricercatore in neurologia

Il progetto si svolge in collaborazione con l'Unità Operativa di Neuroradiologia dell'Ospedale Policlinico San Martino e ha come obiettivo la valutazione retrospettiva delle neuroimmagini (TC e RM encefaliche) di pazienti con diabete mellito scompensato (emoglobina glicata superiore a 8%) alla ricerca di lesioni dei gangli della base potenzialmente causa di emicorea metabolica. L'emicorea consiste nella comparsa acuta di movimenti involontari agli arti di un emisoma. La causa è spesso da individuare in una lesione controlateralmente a livello dei gangli della base, che può essere di tipo vascolare oppure metabolica. Quest'ultimo meccanismo è spesso secondario a picchi iperglicemici nel contesto di diabete mellito misconosciuto o comunque scompensato. In questo caso le lesioni, a differenza di quelle di origine vascolare, si ritiene regrediscono completamente dal punto di vista neuroradiologico senza lasciare esiti. Non è ancora ben chiaro il motivo per cui uno scompenso glicemico causi lesioni encefaliche reversibili, né perché queste siano localizzate a livello dei gangli della base. I casi segnalati in letteratura inoltre sono pochi e non studiati longitudinalmente. Abbiamo individuato tutti i pazienti che hanno effettuato il dosaggio dell'emoglobina glicata presso l'Ospedale con riscontro di valori pari o superiori a 8% nel periodo 1/1/2014 e 1/6/2017. Lo studio prevede di estrarre dal database nella neuroradiologia le neuroimmagini cerebrali dei pazienti con elevata emoglobina glicata, in modo da identificare eventuali lesioni potenzialmente causa di emicorea metabolica. I pazienti così individuati verranno contattati e visitati in modo da ricostruire anamnesticamente l'accaduto e verificare se sono presenti movimenti involontari residui.

Questo studio sarebbe il primo a valutare retrospettivamente un così ampio numero di casi e permetterebbe di capire quale sia la prevalenza dell'emicorea metabolica tra i pazienti diabetici scompensati, quali siano i reperti neuroradiologici e la loro evoluzione nel tempo. Permette inoltre di speculare sul motivo per cui solo alcuni pazienti con diabete mellito scompensato sviluppano emicorea metabolica.

Si tratta quindi di uno studio con ampio interesse neurologico, neuroradiologico ed endocrinologico.

8. Radiomica dei tessuti molli: fattibilità della fenotipizzazione quantitativa delle immagini medicali in risonanza magnetica e ecografia e tomografia assiale computerizzata.

Referente: Alberto Tagliafico

La Radiomica e' l'analisi delle immagini mediche volta ad ottenere, tramite opportuni metodi matematici e l'uso dei computer, informazioni di tipo quantitativo non rilevabili tramite la loro semplice osservazione visiva da parte del Medico Radiologo.

La Radiomica nasce per sviluppare strumenti di supporto decisionale ed implica la combinazione di dati ricavati dall' imaging medicale con altre caratteristiche del paziente, quando disponibili, per aumentare la potenza dei modelli di supporto decisionale. I dati quantitativi estratti dalle immagini possono venir integrati in modelli predittivi multidisciplinari per la gestione del paziente. In genere le immagini biomediche contengono informazioni che riflettono la fisiopatologia sottostante e queste relazioni possono essere rivelate tramite l'analisi quantitativa dell'immagine.

Informazioni di tipo Radiomico possono essere ottenute analizzando immagini radiologiche convenzionali, ecografiche, di risonanza magnetica, o ottenute mediante TC o PET/CT. In letteratura spesso i descrittori (features) ottenuti utilizzando queste tecniche sono stati correlati con l'analisi genetica: approccio denominato radio-genomica.

Nel presente progetto l' approccio Radiomico sara' applicato a diversi tipi di tessuti molli, tra cui: nervo periferico, mammella e muscolo in patologie oncologiche e autoimmuni.

9. Sarcopenia e qualita' ossea in pazienti con mieloma multiplo: valutazione con Tomografia Computerizzata e approccio Radiomico

Referente: Alberto Tagliafico

Il mieloma multiplo (MM) è una malattia maligna caratterizzata dalla proliferazione autonoma delle plasmacellule monoclonali nel midollo osseo (BM). La proliferazione localizzata di plasmacellule maligne nel midollo e nell'osso ha un importante impatto clinico (ad esempio fratture patologiche) che porta ad un aumento del dolore e delle lesioni scheletriche. La prognosi clinica dei pazienti è fortemente influenzata dall'età e dalle comorbilità come la perdita di massa muscolare (sarcopenia). La sarcopenia è correlata a prognosi infausta nei pazienti con neoplasie liquide e le immagini di tomografia computerizzata (TC) possono essere utilizzate per valutare i parametri di composizione corporea muscolare e ossea. Nel presente progetto verrà effettuata una valutazione dello stato muscolare ed osseo nei pazienti con mieloma multiplo mediante TC e approccio Radiomico*

* La Radiomica e' l'analisi delle immagini mediche volta ad ottenere, tramite opportuni metodi matematici e l'uso dei computer, informazioni di tipo quantitativo non rilevabili tramite la loro semplice osservazione visiva da parte del Medico Radiologo

10. Il monitoraggio intraoperatorio del nervo laringeo inferiore nella chirurgia della tiroide: valutazione postoperatoria della sua efficacia.

Referente: Michele Minuto, Simona Reina

Le lesioni del nervo laringeo ricorrente o della branca esterna del nervo laringeo superiore

rappresentano complicanze della chirurgia tiroidea che, oltre ad essere potenziale causa di problematiche respiratorie al risveglio del paziente, impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. Il recupero della funzionalità del nervo in caso di lesione unilaterale è in alcuni casi possibile e può essere più rapido avviando precocemente il paziente ad adeguato trattamento logopedico.

Il monitoraggio intraoperatorio del nervo laringeo ricorrente e della branca esterna del nervo laringeo superiore rappresenta una metodica non invasiva che si pone come strumento efficace non tanto nella prevenzione quanto piuttosto nella diagnosi intraoperatoria delle paralisi dei nervi laringei. In seguito alla diffusione ed all'utilizzo su larga scala della metodica, infatti, non si è assistito ad una riduzione del tasso di complicanze legate a lesioni dei nervi laringei, ma il neuromonitoraggio si è dimostrato strumento utilissimo per verificare intra-operatoriamente l'eventuale paralisi nervosa ed attuare conseguenti strategie atte ad evitare la temuta paralisi bilaterale. Questo rappresenta sicuramente un vantaggio per l'operatore, che può modificare la strategia chirurgica al fine di prevenire lesioni nervose bilaterali.

Scopo dello studio: lo studio si pone come obiettivo la valutazione delle disfonie post-operatorie attraverso l'analisi dei dati ottenuti dal monitoraggio intra-operatorio dei nervi laringei. In particolare l'attenzione verrà rivolta allo studio delle disfonie post-operatorie in pazienti in cui al monitoraggio intra-operatorio il segnale appare conservato, al fine di valutare l'eventuale danno nervoso legato alla stimolazione stessa. Materiali e metodi: durante tutti gli interventi chirurgici di tiroidectomia totale, loboistmectomia e paratiroidectomia i pazienti verranno sottoposti a monitoraggio dei nervi laringei. Nel post-operatorio, attraverso la somministrazione di apposito questionario, verrà utilizzato il "Voice Handicap Index" per quantificare il grado di disfonia ed avviare eventualmente il paziente a valutazione ecografica delle corde vocali e a trattamento logopedico. I dati verranno inoltre confrontati con quelli derivanti dal monitoraggio intra-operatorio per verificare se esiste discrepanza tra le due valutazioni e se esiste il rischio di possibile lesione nervosa derivante dall'applicazione della metodica stessa.

11. Marcatori di neuroimmagini dell'integrità del sistema nigro-striatale nelle patologie neurodegenerative

Referente: Matteo Pardini, MD, PhD, Clinica Neurologica, Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili. matteo.pardini@unige.it

Sinossi del progetto: La via nigro-striatale rappresenta la principale via di innervazione dopaminergica dei gangli della base ed è coinvolta in molte patologie neurodegenerative tra cui la malattia di Parkinson e i parkinsonismi atipici; la sua integrità può essere studiata in ambiente clinico mediante la 123I-FP-CIT SPECT, che permette di valutare la degenerazione e la perdita delle fibre dopaminergiche (Park et al., 2012). L'uso della 123I-FP-CIT SPECT è però limitato dalla disponibilità e dall'esposizione a radiazioni ionizzanti dei soggetti e quindi non si presta all'uso in coorti numerose o in soggetti sani; lo sviluppo di marcatori RM di degenerazione nigrostriatale potrebbe quindi portare a un cambio di paradigma nell'applicabilità dell'imaging dopaminergico. Scopo di questo progetto, partendo da dati di consorzi internazionali, è quello di ottimizzare l'analisi in RM della via nigro-striatale attraverso la trattografia basata sulle immagini pesate in diffusione, validarla usando tecniche di imaging molecolare e quindi valutarne le potenzialità come strumento di diagnosi differenziale delle patologie neurodegenerative (per esempio Alzheimer vs. demenza a corpi di Lewy o demenza fronto-temporale vs parkinsonismi atipici) e i correlati clinici e cognitivi.

Aspetti formativi: questo progetto permetterà allo studente di acquisire nozioni di base sulle patologie neurodegenerative sia sul versante clinico (seguendo gli ambulatori dedicati della Clinica Neurologica) e strumentale (collaborando all'analisi delle neuroimmagini – sia RM che SPECT - raccolte all'interno di consorzi), e di partecipare ai meeting multi-disciplinari in tale ambito nonché acquisire le nozioni di base dei principi della ricerca clinica (sistematizzazione dei dati, aspetti statistici) e dell'analisi quantitativa delle neuro-immagini.

12. Presynaptic dopaminergic function across the spectrum of dementia with Lewy Body (DLB): relationship with presence and severity of core symptoms and supportive features.

Referente: Prof Silvia Morbelli Medicina Nucleare, in collaborazione con: Prof Flavio Nobili e Prof Dario Arnaldi, Neurologia.

Background. Striatal Dopamine transporter (DAT) SPECT investigates the presynaptic dopaminergic system by measuring the binding of DAT (1). In Idiopathic Parkinson disease (iPD), striatal density as quantified by DAT SPECT, has been demonstrated to correlate significantly with the UPDRS-III score and Hoehn and Yahr stage (2). However even in iPD it has been demonstrated that FP-CIT uptake correlates significantly with severity of rigidity and hypokinesia but not with severity of resting or postural tremor thus suggesting that further systems besides the nigrostriatal dopaminergic one may contribute to generation of the clinical features of the disease (and especially of tremor) (3). The dopaminergic system is deeply involved in DLB, and dopamine is reduced at the basal ganglia level, mainly as a consequence of pathology in the substantia nigra. Few studies with DAT SPECT imaging have correlated DAT binding with parkinsonism in DLB patients and, further, no correlation between severity of parkinsonism and DAT binding was found in DLB patients (4, 5,6). Similarly, inconsistent results have been obtained when trying to correlate SPECT DAT and visual hallucinations in DLB patients. Roselli et al. found an association between decreased striatal DAT levels, measured by ¹²³I-FP-CIT-SPECT, and the presence of visual hallucinations in 18 DLB patients (7). By contrast Ziebell et al evaluated the relationship between dementia, parkinsonism, hallucinations, and fluctuations with DAT availability in fifty-one patients with newly diagnosed DLB and demonstrated that all the core features are not associated with a reduction in striatal DAT despite its firm involvement in DLB pathology (5). In the same study they did not find any statistical difference in DAT uptake between different groups of DLB patients according to severity of parkinsonism as assessed with the H&Y scale. Accordingly, it has been suggested the “clinical signs” of cortical dysfunction in DLB are more related to a cortical distribution of Lewy bodies than to Alzheimer disease pathology alone (8). Even fewer data are available about the relationship between cognitive functions as assessed by means of an extensive neuropsychological test batteries and DAT availability in DLB. Finally, very few insights are available to delineate the neurochemical correlates of both core symptoms and supportive features in the same group of DLB patients (9-12).

Aim: the present project proposal aims to disclose the relationship with presynaptic dopaminergic function and presence and severity of both core symptoms and supportive features in the same large group of DLB patients. Characteristics of DLB patients belonging to E-DLB cohort have been already included in the excel file of E-DLB database. If in the same group of DLB patients (or in a subgroup of them) Z-score of neuropsychological test will be available; as secondary aim, we will assess the relationship between presynaptic dopaminergic function and cognitive performance (Z-score of neuropsychological tests in different domains).

Methods: After a preliminary query submitted to the centers belonging to E-DLB group, more than 400 DAT SPECT images of DLB patients with available clinical/nps information were available from 10 E-DLB centers (declared intention to share the images for a retrospective multicenter study). After collection of reconstructed images and quality control, images will be analyzed by means a dedicated semiquantification software by the core lab in Genoa. Briefly reconstructed images will be evaluated by means of BasGan V2 software, allowing automatic, 3-D segmentation of caudate and putamen in each hemisphere. BasGan (13, 14) is based on a high definition, 3-D striatal template, derived from Talairach’s atlas. An optimization protocol automatically performs fine adjustments in the positioning of blurred templates to best match the radioactive counts and locates occipital ROI for background evaluation. Partial volume effect (PVE) correction is included in the process of binding computation of the caudate nucleus, putamen and background (in occipital cortex). This option could be maintained even in the unfortunate case some (less than 25%) cases could not be processed by the software due to several reasons (poor quality, unsuitable format, etc). Differences of DAT binding in subgroups of patients according to the presence/absence of core symptoms and supportive features as

well as correlation of core symptoms and cognitive impairment severity with DAT binding will be evaluated.

Expected results. Data on clinical correlation of dopaminergic presynaptic dysfunction in a large group of DLB patients and their correlation with disease severity and subtypes will allow a better comprehension of disease underlying mechanism in DLB. Similarly, we expect to improve patients' prognostic stratification and to trace the bases for a more comprehensive understanding of underlying network/neurotransmission impairment in DLB.

13. Titolo: Il disturbo comportamentale in sonno REM e la sua associazione con le malattie neurodegenerative. Già PRESENTE E ASSEGNATO LO SCORSO ANNO

Proponenti: Dario Arnaldi, Silvia Morbelli, Flavio Nobili

Background

Il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) è una parasonnia tipica del sonno REM in cui i soggetti 'agiscono i propri sogni'. Tali comportamenti possono avere anche caratteristiche di aggressività, con conseguenti lesioni al soggetto stesso o al partner. Se l'RBD

è isolato, ovvero non associato a nessun segno o sintomo neurologico né psichiatrico, viene definito idiopatico (iRBD). L'RBD è frequentemente associato alle malattie neurodegenerative, in particolare le sinucleinopatie, come la malattia di Parkinson (PD), la demenza con corpi di Lewy (DLB) e l'atrofia multisistemica (MSA). I soggetti con iRBD hanno un aumentato rischio di sviluppare, nel futuro, una malattia neurodegenerativa. Con un follow-up di circa 14 anni, è stato studiato che più dell'80% dei soggetti con iRBD svilupperanno una sinucleinopatia. Per tale ragione l'iRBD rappresenta una popolazione ideale per testare eventuali terapie neuroprotettive. Per fare ciò, si rende necessario individuare i soggetti con iRBD che abbiano un alto rischio di conversione a sinucleinopatia a breve termine.

Obiettivo dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di investigare mediante tecniche di neuroimaging funzionale (PET e SPECT) i pazienti con disturbo comportamentale in sonno REM (RBD), sia isolato sia in associazione con le malattie neurodegenerative, in particolare le sinucleinopatie (malattia di Parkinson, demenza con corpi di Lewy ed atrofia multisistemica). I dati di neuroimaging verranno correlati con i dati clinici, neuropsicologici, polisonnografici ed EEG al fine di investigare quali siano i migliori markers in grado di predire la conversione a breve termine entro 3 anni dalla diagnosi) nei soggetti con iRBD.

14. “Creazione di un registro nazionale per i pazienti affetti dalla malattia rara Sindrome di Poland a fine epidemiologico, assistenziale e di ricerca.”

Referente: Ilaria Baldelli, Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica.

La Sindrome di Poland (SdP) è una malattia rara che, secondo le stime attuali, colpisce un bambino ogni 20/30.000. È caratterizzata da anomalie unilaterali a carico del torace e di un arto superiore. Le malformazioni interessano generalmente muscolo grande pettorale e

regione mammaria; possono essere associate ad alterazione di gabbia toracica e arto superiore coinvolgendo la mano. La causa della SdP è tuttora sconosciuta. Le caratteristiche fenotipiche della SdP sono descritte in modo frammentario in letteratura e limitate a piccole casistiche di pazienti. Questa lacuna insieme all'assenza di conoscenze approfondite circa l'epidemiologia e le cause di insorgenza, è la ragione per cui ancora oggi si verificano ritardi e/o errori nella diagnosi e nella cura con gravi ripercussioni sul paziente e sul sistema socio-sanitario. Lo studio qui proposto intende colmare questo vuoto attraverso la realizzazione di un registro di patologia che permetta la raccolta e l'analisi dei dati del maggior numero possibile di persone affette in Italia. Dall'analisi dei dati raccolti, potranno emergere indicazioni su cause e/o fattori di rischio della malattia e potranno essere acquisite conoscenze che favoriscano diagnosi e presa in cura tempestive, garantendo così il miglior esito possibile con impatto positivo sia sul singolo che sull'intero sistema sociale.

Popolazione in studio: Lo studio includerà pazienti di ogni età residenti in Italia con diagnosi di SdP seguiti presso i centri partecipanti. In base alle informazioni raccolte dall'Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP) a partire dal 2004, in Italia le persone con diagnosi di SdP entrate in contatto con l'associazione i centri partecipanti sono oltre 400. Sulla base dei dati di incidenza, si può inoltre assumere che ogni anno potranno essere arruolati 40-50 pazienti.

Criteri di inclusione: Diagnosi clinica di SdP effettuata presso uno dei centri partecipanti, Consenso informato del paziente e/o dei genitori/ esercenti la patria potestà (i soggetti minori dovranno ricevere informazioni commisurate alle loro capacità di comprensione e, ove possibile, firmare uno specifico modulo di consenso informato).

Disegno dello studio: Il progetto è uno studio osservazionale retrospettivo e prospettico non interventistico, multicentrico, sulla SdP condotto a livello nazionale tramite la collaborazione dei Centri di Riferimento riconosciuti da AISP per la diagnosi, la cura e la presa in carico dei pazienti affetti da questa malattia rara. L'Ospedale Policlinico San Martino di Genova fa parte, da diversi anni, delle Strutture di riferimento per la SdP a livello nazionale.

Scheda raccolta dati: Il Comitato Scientifico del Registro definisce il set minimo di dati da raccogliere per ogni paziente. I dati saranno annotati all'interno di un sistema informatico protetto e strutturato ad hoc che consentirà ad ogni paziente, come previsto dal nuovo Regolamento Europeo in materia di Privacy e Protezione dei dati personali (GDPR), di avere accesso alle proprie informazioni attraverso login personale su un'interfaccia web e di poter revocare in ogni momento la propria decisione di partecipare allo studio. La scheda di raccolta dati verrà suddivisa in diverse sezioni: dati anagrafici, storia familiare, dati clinici e di qualità di vita. I dati clinici verranno poi raccolti in sotto-sezioni per distretto corporeo coinvolto. I medici presso i centri partecipanti saranno dotati di login e password personale tramite le quali avranno accesso ad un portale che consentirà loro l'inserimento e la visualizzazione dei dati dei pazienti da essi assistiti e che hanno espresso il consenso a partecipare allo studio.

Arruolamento pazienti: Per facilitare e consentire la partecipazione al registro del maggior numero possibile di persone, al fine di ottenere dati statisticamente significativi, sono stati previsti due meccanismi di arruolamento dei pazienti:

- i) arruolamento effettuato dal medico durante la visita specialistica presso uno degli ospedali partecipanti allo studio.
- ii) auto-arruolamento del paziente da effettuarsi on line.

Modalità raccolta dati

Dati raccolti in maniera retrospettiva: Diagnosi, Storia familiare, Storia della gravidanza

Dati raccolti all'arruolamento: Consenso informato, Dati demografici del paziente, Diagnosi, Caratteristiche cliniche per distretto corporeo interessato

Per i pazienti che abbiano concluso l'iter chirurgico-terapeutico al momento dell'arruolamento saranno raccolti in modo retrospettivo anche i seguenti dati: Interventi chirurgici eseguiti, Esiti degli interventi per distretto, Patient reported outcomes

Dati raccolti in maniera prospettica per i pazienti di nuova diagnosi (alle visite di controllo e/o in concomitanza con gli interventi chirurgici): Caratteristiche cliniche, Interventi chirurgici eseguiti, Esiti degli interventi per distretto, Patient reported outcomes.

Durata dello studio: È fissata una durata minima dello studio di 2 anni. Tuttavia, è verosimile che lo studio prosegua negli anni successivi per permettere la raccolta dei dati a lungo termine e l'inserimento di nuovi casi.

Risultati attesi: Lo studio permetterà di realizzare un database nazionale della SdP grazie al quale sarà possibile monitorare l'epidemiologia della malattia, la sua storia naturale e gli esiti degli interventi sanitari stabilendo le migliori pratiche di presa in cura e trattamento. Ci si aspetta che queste informazioni possano servire a promuovere politiche assistenziali sia a livello regionale che nazionale ed essere utilizzate come base per realizzare ulteriori ricerche.

15. Ricerca clinica sul ruolo e l'efficacia del trattamento chirurgico "staging Guided" del linfedema secondario a chirurgia , soprattutto, oncologica.

Responsabile: prof. Francesco Boccardo - MED/18 – DISC

Il linfedema secondario rappresenta il risultato della insufficienza meccanica della circolazione linfatica , che può verificarsi come conseguenza di interventi chirurgici , soprattutto oncologici , radioterapia , traumi, infiammazioni , infezioni , etc. L'alterazione del flusso linfatico può portare all'accumulo di linfa nei tessuti interstiziali dei territori di drenaggio interessati e, in

particolare, degli arti. Il linfedema secondario, specialmente se correlato al trattamento di tumori maligni (con linfadenectomie satelliti più o meno estese) , rappresenta una complicanza (precoce o tardiva) molto significativa , con una incidenza , secondo i dati ricavabili dall'analisi della Letteratura internazionale , variabile , a seconda dei casi , dal 3% sino ad oltre il 50% dei pazienti, comportandone, soprattutto , una grave compromissione della qualità di vita, con costi elevati per i malati che ne sono affetti e per il loro contesto familiare, lavorativo e socio-sanitario.

Un ruolo fondamentale, nel trattamento del linfedema secondario, è svolto dalla Microchirurgia Linfatica, attuata quanto più precocemente possibile, cui possono essere associate, negli stadi più avanzati della malattia linfostatica, speciali tecniche miniinvasive (di Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione regolata, con procedura "Lymph Vessel Sparing "), ambito nel quale il Centro Universitario di Genova è riconosciuto come riferimento di eccellenza in campo internazionale, anche per la specifica formazione dei giovani chirurghi.

Lo Studente potrà seguire l'attività di questa ricerca innovativa partecipando direttamente alla raccolta dei dati clinici ed alle procedure diagnostico-terapeutiche correlate alla Chirurgia dei Linfatici.

16. Complicanze linfatiche in chirurgia oncologica: possibilità di prevenzione e trattamento

Tutor: Francesco Boccardo, Professore Associato MED 18 (DISC - Chirurgia Generale)

Gli obiettivi del progetto di formazione in oggetto sono rappresentati da:

- Valutazione epidemiologica delle complicanze linfatiche in chirurgia oncologica;
- Attuali possibilità di prevenzione e messa a punto di nuove metodiche preventive chirurgiche da attuare durante la stessa dissezione linfonodale;
- Metodiche di prevenzione secondaria con il trattamento precoce della complicanza linfatica;

- Realizzazione di protocolli da applicare nella pratica clinica quotidiana delle Unità di Chirurgia Oncologica.

17. Prevenzione degli infortuni in ambito sanitario: Analisi epidemiologica del fenomeno a livello internazionale e in Italia, valutazione dello stato delle conoscenze e implementazione di programmi formativi innovativi per la tutela della salute e sicurezza in studenti e laureati in formazione specialistica dell'Università degli studi di Genova

Responsabile: Prof. Paolo Durando, Università di Genova

Gli obiettivi del presente Progetto sono di seguito elencati:

- i) valutazione epidemiologica del fenomeno infortunistico a livello internazionale, nazionale e regionale, in ambito sanitario, con focus su uno specifico gruppo di

- popolazione, utilizzando fonti provenienti dal contesto europeo disponibili su siti scientifici specializzati e fonti di dati correnti in Italia;
- ii) valutazione delle attuali conoscenze, credenze e attitudini della popolazione target dello studio relative ai pericoli e ai rischi specifici, all'impatto epidemiologico nonché alle disponibili misure e strategie preventive di comprovata efficacia;
 - iii) realizzazione e validazione di strumenti e metodologie didattico-formative innovative, riproducibili anche in altri ambiti occupazionali, orientate alla prevenzione del rischio infortunistico in ambito sanitario;
 - iv) proposta d'interventi preventivi mirati, caratterizzati da criteri di appropriatezza e monitorabili attraverso l'identificazione d'indicatori di processo e di esito trasferibili in ambito nazionale.

Un'accurata valutazione epidemiologica del fenomeno infortunistico in ambito sanitario, condotta sia a livello nazionale sia in ambito internazionale, è fondamentale ai fini del corretto dimensionamento del suo impatto e dell'identificazione dei principali determinanti associati, potenzialmente differenti in funzione del target di popolazione e sottopopolazioni oggetto d'indagine.

Secondo i dati riportati dall'European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) i lavoratori in età compresa fra i 18 e i 24 anni rischiano maggiormente rispetto ai lavoratori appartenenti ad altre fasce d'età di subire un infortunio grave sul lavoro. Inoltre, l'esposizione a condizioni di lavoro non idonee può comportare lo sviluppo di malattie professionali fin dall'età giovanile.

Lo studio di Sorveglianza "Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia" (PASSI) 2010-2013 ha indagato un campione di circa 59,000 soggetti attraverso interviste strutturate, con somministrazione di un modulo opzionale sulla sicurezza sul lavoro dal titolo "La percezione del rischio, l'informazione e la formazione in ambito lavorativo", adottato da 17 Regioni/Province Autonome. Le indagini avevano come obiettivi la percezione del rischio di infortunio o malattia in ambito lavorativo, la prevalenza di interventi di informazione e formazione sui rischi lavorativi e la diffusione dell'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) quale indicatore dell'attenzione ai comportamenti di autotutela. L'analisi ha dedicato particolare attenzione ai settori a maggior rischio, individuati da alcuni Piani Regionali di Prevenzione 2010-2012 poiché ritenuti a più alto rischio di infortuni e/o malattie professionali: fra questi, vi era anche l'ambito sanitario. I dati ottenuti hanno fornito interessanti informazioni sulla percezione del rischio occupazionale, in funzione sia di fattori socio-economici sia associata all'informazione e formazione, nonché a pregresse problematiche vissute nell'ambito in questione. In particolare, è stato dimostrato come interventi mirati di corretta informazione e formazione sui rischi lavorativi e sulla loro prevenzione abbiano un ruolo importante non solo nella percezione del rischio, ma anche nell'adozione di comportamenti di autotutela.

Lo sviluppo d'interventi innovativi, finalizzati alla prevenzione primaria degli infortuni sul lavoro in gruppi di lavoratori e soggetti equiparati in formazione universitaria, appartenenti a categorie d'età con range più ampio rispetto a quello utilizzato dall'EU-OSHA per la definizione di "young workers", e la focalizzazione della ricerca sui giovani lavoratori e soggetti equiparati nel settore sanitario, quali i laureati in formazione delle Scuole di Specializzazione e gli studenti afferenti ai Corsi di Laurea triennale e magistrale nell'ambito della Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Genova, sottoposti a sorveglianza sanitaria secondo quanto previsto dal D.Lgs. n. 81 del 2008 e s.m.i. permette, in particolare, di individuare e studiare specifiche strategie in ambito di "offerta formativa" per la creazione di una cultura di tipo preventivo nel target in questione, operando fin dal primo inserimento nell'ambito del mondo del lavoro. Merita di essere segnalata in questo ambito il Progetto formativo "Corso Base Sicurezza per la Formazione Generale e Specifica" in materia di salute e sicurezza sul lavoro,

destinato a lavoratori e loro rappresentanti, secondo quanto previsto dall'art. 37 c.1 lettera b ex D.Lgs. 81/2008, in attuazione con l'Accordo Conferenza Stato Regioni del 21 dicembre 2011 e del 7 luglio 2016, e come da Delibera di Giunta Regionale n. 294 del 22/02/2013 della Regione Liguria. Tale iniziativa è stata realizzata nel periodo 2015-2016 con modalità innovative, prevedendo l'erogazione dei contenuti in modalità e-learning, la verifica dell'apprendimento in itinere e la produzione di certificazione validata, su piattaforma digitale ad hoc dell'Ateneo genovese. La modalità e-learning è stata attuata anche all'interno della parte del Progetto di Formazione Specifica, riferita a specifiche mansioni classificate a rischio "alto", come definito sulla base della classificazione ATECO 2002 e 2007, come previsto dalla Delibera Regionale sopracitata, con coinvolgimento attivo dell'INAIL Liguria.

Inoltre, il disegno del Progetto prevede d'indagare l'efficacia sul campo degli interventi formativi messi in atto, mediante la valutazione in fieri delle conoscenze acquisite circa le più appropriate misure di protezione e prevenzione, anche in relazione ai rischi specifici identificati nel settore, inclusi quelli relativi a possibili problematiche emergenti. L'expertise del DISSAL, promotore del presente Progetto, in ambito di ricerca applicata nel settore in questione, è agevolmente consultabile sui siti scientifici specializzati.

L'implementazione di progetti di ricerca per la valutazione del rischio professionale in ambito sanitario, unitamente allo studio d'interventi di prevenzione mirati, costituiscono la base per sviluppare programmi di formazione applicabili su larga scala in gruppi professionali omogenei, monitorabili nel tempo a breve e medio termine. Tali conoscenze potranno risultare funzionali ad agevolare l'adempimento degli obblighi dei datori di lavoro previsti dalla normativa vigente in ambito preventivo, in primis garantendo un'informazione e una formazione di elevata qualità dei lavoratori e soggetti equiparati sui rischi occupazionali.

18. Systolic Left Ventricular Function study after endovascular treatment of abdominal and thoracic aortic disease

Referenti: Bianca Pane, Giovanni Spinella (Chirurgia Vascolare)

Aim. To investigate the Systolic Left Ventricular function in patients undergoing endovascular treatment for abdominal or thoracic aortic diseases. Recent literature data imply that the increased vascular stiffness after endovascular stent graft deployment could cause increased arterial wave reflections, and this could lead to cardiac failure. This idea, if proven true, could become a predictor of cardiovascular events, even severe.

Methods. Noninvasive monitoring of arterial pressure by using SphygmoCor XCEL device. This curve is matched with the corresponding systolic trend of Left Ventricular volumes measured by gated SPECT acquisition of Left Ventricular myocardial perfusion (16 intervals). Patients will undergo gated SPECT preoperatively and six months after surgery.

19. Hemodynamic evaluation of the perfusion of the aneurysmal sac during the staged endovascular treatment for thoracoabdominal aneurysms

Referenti: Bianca Pane, Giovanni Spinella (Chirurgia Vascolare)

Aim: to evaluate the hemodynamics within the aneurysmal sac linked to reperfusion of the same during staged endovascular treatment in patients suffering from thoraco-abdominal aortic aneurysms (TAAA).

Methods. A model of the aneurysm will be 3D printed and then connected to a peristaltic pump equipped with a return circuit in order to simulate the cardiac pump function. We will perform

in-vitro examinations with a thoracic endoprosthesis inserted into the model and we will test four different configurations of endoprostheses.

In a first phase (STEP 1) a 3D printed rigid model of an idealized TAAA with two lateral branches will be adopted. The object will be made of transparent material to facilitate endoprosthesis deployment. In a second phase (STEP 2) we will repeat the experiments with a 3D printed patient-specific deformable model.

20. Valutazione prospettica del rischio infettivo dei pazienti affetti da Malattia Infiammatoria Cronica intestinale sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Proponenti: Prof. Edoardo G. Giannini, Prof.ssa Giorgia Bodini. Cattedra di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Interna.

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) sono patologie croniche caratterizzate da un'alternanza di fasi di remissione e attività. A oggi la loro causa non è stata determinata, sebbene sembri che in soggetti geneticamente predisposti, l'azione di fattori ambientali (dieta, infezioni, etc.) attivi una cascata infiammatoria a livello della mucosa intestinale dando luogo al danno mucosale obiettivamente endoscopicamente.

Il carattere recidivante di queste patologie fa sì che i pazienti affetti da MICI spesso richiedano l'avvio di una terapia immunosoppressiva, condotta con farmaci immunosoppressori minori (azatioprina, metotrexate) o con farmaci immunosoppressori maggiori, i cosiddetti farmaci biologici: infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, e ustekinumab. Il paziente candidato a queste terapie viene sottoposto a opportuno screening infettivologico, tuttavia il rischio infettivo e di eventi avversi (AE) rimane considerevole.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare, in un'ampia casistica di pazienti affetti da MICI e sottoposti a terapia immunosoppressiva, l'incidenza degli eventi infettivi e, più in generale, degli AE, nonché la necessità di terapia antibiotica e l'esito dell'evento stesso, rapportando queste informazioni all'età del paziente, alla presenza di comorbilità, e al tipo di farmaco immunosoppressore utilizzato.

21. GLORIA - The Glucocorticoid Low-dose Outcome in Rheumatoid Arthritis Study Comparing the effectiveness and safety of additional low-dose glucocorticoid in treatment strategies for elderly patients with rheumatoid arthritis (RA).

Responsabile: Prof. Maurizio Cutolo Genova DIMI Rheumatology mcutolo@unige.it (studio multicentrico)

A local TEAM (5 people at DIMI Genova) is working by collecting data and managing patients with RA following the project guidelines. The project is linked to other subprojects (including basic research). Duration 3 years (2017-2019). Students are welcome to join and participate to clinical activities, linked basic research activities (Laboratory of Rheumatology) and Seminars-Meetings related to the European project GLORIA. A further Horizon 2020 project is planned.

Summary/background: The elderly population is rapidly growing in Europe, and is expected to continue to rise within the coming decades. Rheumatoid arthritis (RA) ranks among one of the most common chronic conditions in the elderly, affecting over 3 million people in Europe alone. With an increasing elderly population, occurrence of RA will also continue to increase. RA is a leading cause of chronic pain and is associated with multiple comorbidities, decreased quality of life, increased morbidity and increased healthcare and societal costs. Effective healthcare for the aging population is however challenging and complex. This population is subject to frequent and numerous comorbidities, poly-pharmacy and problems linked to compliance. Glucocorticoid (GC) treatment are considered very effective for the treatment of inflammatory diseases, including RA. However, their use is restricted due to unknown safety issues, especially in the elderly. In addition, while the elderly are overrepresented in term of patient numbers in RA, this group is underrepresented in clinical trials that generate the evidence base for this healthcare intervention. The overall objectives of GLORIA: • Deliver evidence base for the effective and safe use of low-dose GC therapy as co-treatment compared to the standard of care in elderly patients with RA by a large pragmatic randomized trial; • Deliver a more cost-effective treatment for RA patients through a health technology assessment (HTA); • Deliver an adherence medication packaging device to measure and improve medication adherence within the elderly RA population; • Deliver an outcome prediction model to determine individual patient and health (clinical) outcome predictability to tailor treatment strategies for elderly RA patients with comorbidities; • Deliver better regulatory guidance and more accurate information to patients and prescribers for RA treatment in the elderly.