



**DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA E PREVENZIONE
RELAZIONE DELL'ATTIVITA' DI RICERCA (2011-2013)**

Abstract

La missione comune delle discipline biologiche, mediche, chirurgiche e di sanità pubblica afferenti al Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione è lo studio di nuove modalità e procedure di prevenzione attraverso la ricerca in biomedicina, nonché la loro efficace implementazione nel SSN. Il Dipartimento si occupa inoltre di indagare nuovi fattori di rischio, biomarker, modelli e tecniche utili sia per la prevenzione che per il trattamento di condizioni patologiche comuni e rare.

A tale fine la ricerca di base ha prodotto numerosi modelli sperimentali in vitro ed in vivo per la caratterizzazione dei processi che regolano le fasi dello sviluppo embrionale. Tali studi hanno consentito di definire alcuni processi molecolari volti a controllare i processi di metilazione del DNA, di progressione del ciclo cellulare, della risposta ai trattamenti farmacologici. Inoltre sono stati prodotti dei modelli per lo screening in vitro di nuove molecole con potenziale azione farmacologica.

*Per quanto riguarda le **patologie infettive** sono stati investigati i meccanismi molecolari dell'infezione da HIV e valutati interventi con antiretrovirali per ottimizzare la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV e per la prevenzione e il controllo della mortalità materna attraverso modelli di intervento olistici.*

*Tra le **patologie degenerative** studiate le principali sono quelle neurologiche e quelle degenerative (aterosclerosi e diabete). In particolare sono stati messi a punto modelli sperimentali che hanno consentito di caratterizzare alcune molecole (fraxina) e geni (SMN) coinvolti rispettivamente nell'ataxia di Friedreich e nell'atrofia muscolare spinale.*

*Studi di **genetica** hanno contribuito a definire il ruolo di alcuni geni nelle patologie umane quali il diabete mellito di tipo 2 e l'atrofia muscolare spinale.*

*Numerosi studi anatomico-clinici, che hanno valutato l'espressione di specifici **biomarcatori** correlati allo stato di vulnerabilità della placca hanno dimostrato che il danno d'organo delle sindromi cerebrovascolari acute è correlato alla trombosi di una placca carotidea, piuttosto che al grado di stenosi del vaso.*

*In campo **oncologico** gli studi più recenti sono stati volti ad identificare potenziali **biomarcatori** di insorgenza e/o di progressione di malattia. In particolare sono state caratterizzate alcune proteine coinvolte in diversi stadi della progressione tumorale (CLIC1- glioblastoma; FMRP- carcinoma della mammella; Clusterin- colon retto). Inoltre alcuni microRNA sono stati identificati come marcatori tumorali (miR-221/222; miR-128).*

*Numerosi studi sperimentali consentono di disporre di **terapie innovative** in campo diagnostico, medico e chirurgico. Di particolare rilievo uno studio recente ha dimostrato la possibilità di sconfiggere la Leucemia Acuta Promielocitica (Lap) senza chemioterapia.*

*La ricerca di nuove **tecniche di imaging** abbinata a modellazione computazionale e calcolo parallelo massivo ha consentito di mettere a punto metodiche di diagnostica non invasive per la diagnosi e caratterizzazione dei fenomeni di alterazione micro strutturale alla base di numerose patologie neurodegenerative, oltre che per la valutazione di patologie epatiche, della mammella, della prostata e per la quantificazione del rischio*

connesso al trauma cranico ripetuto. Inoltre l'applicazione di modelli di radiofrequenza ha consentito di mettere a punto protocolli per l'ablazione percutanea di neoplasie mammarie ed epatiche.

L'attività di ricerca nel campo della **Medicina e Chirurgia Rigenerativa** ha consentito di mettere a punto metodiche d'avanguardia per l'utilizzo di biomateriali sintetici, cellule staminali ottenute dal tessuto adiposo e da altri tessuti, e fattori di crescita contenuti nelle piastrine. Inoltre sono state messe a punto tecniche di chirurgia mini invasiva sia per la chirurgia toracica che vascolare per ridurre il rischio operatorio nei pazienti.

Particolare attenzione è posta anche all'**interazione con l'ambiente**. A questo riguardo sono state studiate le interazioni del particolato prodotto da nuove tecnologie (le nanotecnologie) con l'ambiente e con l'Uomo. Inoltre per facilitare la ricostituzione in vivo di tessuti danneggiati sono state condotte ricerche sulla biocompatibilità di materiali sintetici.

In ambito di **organizzazione dei servizi** va menzionata una linea di ricerca si occupa di aderenza alla terapia e alle prescrizioni, di educazione sanitaria e di formazione del personale medico-sanitario con analisi di percorsi più appropriati in Sanità per portare all'uso più razionale delle risorse, scarse, e quindi a possibili risparmi per gli Ospedali e per le Aziende Ospedaliere.

PRODOTTI DELLA RICERCA

Dalla costituzione del dipartimento ad oggi (2011-2013), l'attività di ricerca ha consentito di produrre numerosi lavori scientifici con molteplici collaborazioni internazionali. I prodotti della ricerca **2011-2013** sono identificati nell'**Allegato 1** al presente documento (elenco analitico, distribuzioni per IF, citazioni, ambito della ricerca, tipologia di prodotto, affiliazioni, H-index contemporaneo). In sintesi, mediante query su **Scopus** in data 10 Dic 2013 vengono individuate le seguenti metriche citazionali per il dipartimento:

	2011	2012	2013 (parziale)
Publications	247	319	323
Cited by	2256	1313	222
Contemporary H-index	44	46	36
Impact Factor	956	1042	1205

RELAZIONE DELL'ATTIVITA' SCIENTIFICA SVOLTA (2011-13)

L'attività di ricerca del nostro dipartimento ha lo scopo comune di trovare specifiche risposte ai quesiti della pratica clinica in ambito di patologie infettive, degenerative e neoplastiche. Per raggiungere tali scopi sono in essere numerose linee di ricerca che possono essere ricondotte a cinque tematiche principali identificate come:

- Medicina e chirurgia rigenerativa
- Modelling per:
 - Infectious diseases (HIV, TB, Malaria e altro)
 - Non infectious diseases
 - Patologie neurologiche ed Imaging
 - Organizzazione dei servizi
 - Interazioni con l'ambiente
- Biomarkers e fattori predittivi di malattia
- Genetica ed epigenetica applicata all'invecchiamento, agli stili di vita, all'ambiente
- Malattie rare, innovazione nella prevenzione e trattamento

1. Medicina e chirurgia rigenerativa

La Medicina e la Chirurgia Rigenerativa insieme rappresentano le più recenti applicazioni delle scienze in campo medico, con l'obiettivo e la finalità di restituire funzione e integrità a parenchimi e tessuti danneggiati. L'approccio relativamente "poco invasivo" consente al paziente di avere un decorso post-operatorio rapidissimo, utilizzando le proprie cellule e tessuti. Questo riduce lo stress fisico e psichico e accelera i processi di guarigione. L'attività di ricerca in questo campo ha consentito di disporre di metodiche d'avanguardia per l'utilizzo di biomateriali sintetici, cellule staminali ottenute dal tessuto adiposo e da altri tessuti, e fattori di crescita contenuti nelle piastrine.

2. Modelling

2.1. Infectious diseases

Gli studi riguardanti le infezioni da HIV in aree ad elevata prevalenza quali l'Africa sub-sahariana riguardano i fattori predittivi di risposta terapeutica, modelli costi-efficacia di screening universale e gli effetti sullo sviluppo di bambini allattati al seno di madri sottoposte a trattamento per HIV. In particolare sono stati valutati gli effetti di trattamenti farmacologici di 3 antivirali in gravidanza e allattamento dosando determinanti quali carica virale, CD4, BMI, infezioni (TB in particolare), difensine nel latte, anemia, resistenze virali ai farmaci, genetica connessa ad eventi avversi da farmaci.

Attraverso l'intervento DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) sono state studiate ampie coorti di adulti per fattori associati a mortalità, (particolarmente quella precoce), perdita al follow up e fallimento terapeutico. Questi studi hanno permesso di elaborare un modello matematico previsionale basato sulle semi catene di Markov orientato alla valutazione della ipotesi di accesso universale al test ed al trattamento formulata dall'OMS.

Le indagini volte ad investigare i meccanismi molecolari dell'infezione da HIV hanno dimostrato che gli enzimi ADAR (enzimi che nei vertebrati legano molecole di RNA a doppio filamento e catalizzano reazioni di deaminazione idrolitica delle adenosine in inosine contribuendo a regolare finemente l'espressione genica)

stimolano diverse fasi della replicazione di HIV-1 funzionando così come fattori pro-virali. Inoltre, ricercatori del nostro dipartimento hanno individuato alcuni microRNA cellulari che mostrano cambiamenti sostanziali nella loro espressione genica in conseguenza a infezione da HIV-1.

Altri studi nell'ambito delle malattie infettive hanno consentito di mettere a punto modelli innovativi di ricerca di virus enterici per il controllo delle infezioni dei liquami e negli effluenti di alcuni impianti di depurazione.

2.2 Non infectious diseases

La caratterizzazione morfologica e molecolare dello sviluppo embrionale e delle cellule germinali è di fondamentale importanza per la comprensione di molti meccanismi patogenetici di malattie neoplastiche e degenerative. L'attività di ricerca in questo settore ha prodotto molti modelli sperimentali riguardanti lo sviluppo delle cellule germinali e della matrice extracellulare, modificazioni epigenetiche e la risposta ad agenti carcinogeni. In particolare, gli studi sull'organizzazione della matrice extracellulare del cumulo ooforo hanno consentito di identificare due proteine necessarie per l'organizzazione dell'acido ialuronico nella matrice extracellulare del cumulo ooforo che circonda l'ovocito ovulato. È stato dimostrato che la delezione di questi geni nel topo altera la formazione di questa matrice e determina sterilità nella femmina in un modello di topi knock-out per proteine coinvolte nell'organizzazione e integrità della matrice extracellulare del cumulo ooforo.

Alcuni studiosi hanno focalizzato il loro interesse sui sistemi che modulano l'impianto dell'embrione. Utilizzando il topo come modello sperimentale si è arrivati alla identificazione del sistema degli endocannabinoidi nella blastociti e in tessuti dell'utero, identificando questo sistema come un importante modulatore dei processi dell'impianto dell'embrione. Il sistema degli endocannabinoidi (ECS), che include i recettori cannabinici CB1 e CB2, i cannabinoidi endogeni e gli enzimi che li sintetizzano e li degradano, è stato inoltre identificato ed in parte caratterizzato in cellule staminali embrionali. Gli studi effettuati hanno dimostrato un ruolo del recettore CB2 nel promuovere la progressione e l'ingresso in meiosi degli spermatogoni.

Lo sviluppo delle cellule germinali è stato studiato anche caratterizzando i meccanismi epigenetici coinvolti nello sviluppo delle cellule germinali di mammifero. Tali risultati hanno contribuito a caratterizzare le modificazioni epigenetiche quali demetilazione del DNA e demetilazioni/metilazioni di istoni che svolgono un ruolo primario nello sviluppo delle cellule germinali primordiali dei mammiferi. Questi processi sono responsabili della riprogrammazione del genoma che caratterizza lo sviluppo della linea germinale dal momento della formazione delle PGC fino alla maturazione dei gameti. Gli studi in questo ambito hanno contribuito all'analisi della dinamica della demetilazione del DNA e alla caratterizzazione degli enzimi che controllano questi processi nelle PGC pre-gonadiche e gonadiche.

In ambito di caratterizzazione dei meccanismi molecolari coinvolti nelle patologie neoplastiche la recente identificazione dei micro RNA ha consentito di identificare una rete complessa di geni regolatori non codificanti che svolgono diverse funzioni nelle patologie oncologiche. In particolare è stata studiata una coppia di microRNA espressi in tandem, miR-221 e miR-222, come "encomi" nel glioblastoma e nel carcinoma prostatico. È stato dimostrato che miR-221/222 aumentano il potenziale proliferativo di modelli in vitro di carcinoma prostatico umano inibendo la traduzione del regolatore negativo del ciclo cellulare p27kip1. L'inibizione ectopica di miR-221/222 è in grado di ritardare sensibilmente la crescita di xenograft di tumori prostatici umani in modelli animali murini. Inoltre la caratterizzazione funzionale dei microRNA modulati da Myc nelle cellule tumorali staminali di glioblastoma ha consentito di dimostrare che alcuni microRNA hanno un ruolo chiave nella proliferazione cellulare e nella tumorigenesi del glioblastoma multiforme (GBM). Evidenze recenti hanno dimostrato che i microRNA sono componenti importanti del pathway dell'oncogene Myc. Esperimenti condotti in cellule staminali tumorali isolate da GBM umano hanno evidenziato che la modulazione della funzione di Myc comporta una profonda modifica del profilo di espressione e della funzione di miRNA coinvolti nella insorgenza e nella crescita del GBM.

Vari studi sono stati disegnati per meglio comprendere i meccanismi molecolari alla base della risposta cellulare alle terapie farmacologiche. In particolare sono stati investigati i tumori delle cellule germinali testicolari (TGCTs) molto sensibili alla terapia a base di cisplatino a causa di una difettiva ricombinazione omologa (HR).

Per quanto riguarda la sperimentazione volta a selezionare nuove molecole farmacologicamente attive è stato messo a punto, in collaborazione con una industria farmaceutica (Sigma-tau), un modello per lo screening di piccole molecole che mimano specifici peptidi siti in regioni chiave di proteine coinvolte nell'immunità innata quali, ad esempio, la proteina MyD88, per interferire con la loro funzione e bloccare l'attività di "signaling" dei "Toll-likeReceptors" (TLRs). È interessante notare che tale recettore ha una funzione alterata in varie patologie umane (es macroglobulinemia di Waldenstrom, sclerosi multipla).

2.3 Patologie neurologiche e di Imaging

Varie patologia neurologiche sono ancora mancanti di terapia specifica - tra queste va annoverata l'atassia di Friedreich (AF) una malattia genetica neurodegenerativa. Un gruppo di ricerca afferente al nostro dipartimento ha osservato che l'interferone gamma aumenta i livelli di frataxina in cellule derivate da pazienti con AF. In studi preclinici effettuati in topi modello di AF, è stato inoltre dimostrato che il trattamento con interferone gamma aumenta i livelli di frataxina nei neuroni dei gangli spinali, ne rallenta la degenerazione e migliora le performance moto-coordinatorie dei topi malati. Sono stati inoltre chiariti alcuni meccanismi di degradazione della frataxina, sviluppando molecole di potenziale uso farmacologico in grado di interferire con tale degradazione, come strategia per innalzarne i livelli. Alcuni di questi composti hanno dimostrato efficacia nel determinare un aumento dei livelli di frataxina cellulare in cellule derivate da pazienti con AF. Un altro gruppo di ricerca del nostro dipartimento ha concentrato la propria attenzione nello studiare le patologie neurologiche su base genetica. In particolare ricordiamo che sono stati condotti studi molecolari per caratterizzare i meccanismi che regolano la perdita di funzione del gene SMN1 responsabile della degenerazione del neurone motore nell'atrofia muscolare spinale. Queste ricerche hanno consentito di identificare un regolatore cruciale dello "SMN2 exon skipping" in fibroblasti di pazienti affetti da atrofia muscolare spinale. Sono state inoltre utilizzate tecniche di elaborazione di segnali non lineari per la quantificazione di aberrazioni nell'accoppiamento neuro-vascolare nell'epilessia notturna del lobo frontale e nell'epilessia del lobo temporale, dimostrando un parallelismo tra la fase precritica e l'arousal fisiologico.

Negli ultimi anni la grande quantità di nuove conoscenze prodotte in campo medico e biologico ha modificato in maniera sostanziale la possibilità di utilizzare le tecniche di Diagnostica per Immagini quali necessari ed indispensabili supporti alla diagnosi, alla prognosi, al monitoraggio della malattia e alla realizzazione di procedure interventistiche sia diagnostiche che terapeutiche.

La ricerca nel campo dell'imaging ha consentito di mettere a punto metodiche di diagnostica non invasive per la diagnosi e caratterizzazione dei fenomeni di alterazione micro strutturale alla base della sclerosi multipla, del glaucoma, della paraplegia spastica ereditaria, Alzheimer, disturbo cognitivo lieve, leuko-araiosi, malattia di Kennedy e Fenomeno di Marcus-Gunn, oltre che per la valutazione della fibrosi epatica, per il riconoscimento e caratterizzazione delle lesioni focali neoplastiche del fegato, per l'Imaging metabolico del tumore della prostata e per la quantificazione del rischio connesso al trauma cranico ripetuto mediante spettroscopia RM. L'applicazione di modelli di radiofrequenza ha consentito di mettere a punto protocolli per l'ablazione percutanea di neoplasie mammarie ed epatiche. L'integrazione di protocolli di neuroimaging multimodale avanzato (basati su resting-state fMRI, Diffusional Kurtosis Imaging, SPECT/PET), utilizzati in sinergia con tecniche di "machine-learning" e calcolo parallelo massivo, ha permesso la caratterizzazione predittiva del singolo paziente nell'abito delle demenze vascolari (Vascular MCI) e della malattia di Parkinson, dimostrando anche che in questa patologia i livelli residui di trasmissione dopaminergica endogena possono prevedere la risposta cognitiva al trattamento.

Tecniche di imaging quali l'ecografia 3D e del power Doppler 3D consentono di valutare il volume e la vascolarizzazione placentare nel primo trimestre di gravidanza. Studi condotti in questo ambito hanno dimostrato che le modificazioni di questi parametri con il progredire della gravidanza evidenziando differenze in gravidanza a rischio di patologia ipertensiva, ritardo di crescita intrauterino e diabete tipo I.

2.4 Organizzazione dei servizi

In ambito di organizzazione dei servizi va menzionata una linea di ricerca si occupa di aderenza alla terapia e alle prescrizioni, di educazione sanitaria e di formazione del personale medico-sanitario all'interno del programma DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition), attivo dal 2002 nella lotta all'AIDS in Africa Sub-Sahariana (oltre 150 mila pazienti HIV+ assistiti). Nella valutazione dell'aderenza vengono studiati e valutati i principali indicatori in uso. La ricerca in campo di educazione sanitaria è orientata verso interventi fruibili da parte di soggetti a basso livello di educazione/scolarità. Inoltre, vengono sviluppati programmi per la formazione a distanza, per l'accesso a second-opinion-consulenze e per servizi di telemedicina in collaborazione con AO San Giovanni-Addolorata di Roma. In collaborazione con la Onlus "Medicina Solidale" di Roma (dal 2010) e con l'ambulatorio medico "Genti di Pace" di Roma (dal 1985) viene condotta un'attività di sorveglianza e valutazione dell'accesso al SSN di soggetti appartenenti a categorie fragili (italiani, stranieri e rom). Vengono anche sviluppati e utilizzati a fini di ricerca strumenti ad hoc di educazione sanitaria (HIV, ipertensione, diabete, ecc) e di prevenzione primaria (HIV) e secondaria (TB). Nell'ambito del progetto "Innovazione nei percorsi in sanità" sono stati inoltre analizzati percorsi più appropriati in Sanità per portare all'uso più razionale delle risorse, scarse, e quindi a possibili risparmi per gli Ospedali e per le Aziende Ospedaliere.

2.5 Interazione con l'ambiente

È noto che il particolato sottile provoca effetti dannosi per la salute umana (es. pneumoconiosi). Nel nostro dipartimento è stata sviluppata una linea di ricerca riguardante l'interazione del particolato prodotto da nuove tecnologie (le nanotecnologie) con l'ambiente e con l'Uomo. Tale linea di ricerca è finanziata dalla Commissione Europea (settimo programma quadro) nel contesto del progetto MA.RI.NA. (managing the risk of nanomaterials) e riguarda sia i possibili effetti negativi, in particolare nell'ambito della riproduzione e dello sviluppo embrionale, sia possibili effetti positivi, quale l'uso in ambito biomedico. In quest'ultimo ambito sono state sviluppate ricerche sulla biocompatibilità di materiali sintetici e loro utilizzo come strutture tridimensionali di supporto per il mantenimento e il differenziamento di cellule staminali embrionali e adulte, allo scopo di migliorare le condizioni di coltura in vitro di queste cellule offrendo loro una matrice tridimensionale sintetica su cui crescere e, in prospettiva, di utilizzare tali scaffold biorisorbibili per facilitare la ricostituzione in vivo di tessuti danneggiati.

Per ridurre l'impatto sull'ambiente degli agenti chimici disinfettanti sono state inoltre effettuate valutazioni sull'attività antimicrobica in vitro per valutare l'efficacia disinfettante di un prodotto a base di olio ozonizzato per la disinfezione delle mani degli operatori sanitari.

3. Biomarkers e fattori predittivi di malattia

Con il termine "biomarcatore" viene definito un "qualsiasi segnale biologico" correlabile alla presenza di una determinata patologia e/o predittivo dell'evoluzione / risposta alla terapia della stessa.

3.1 Malattie genetiche

Una unità di ricerca del nostro dipartimento "Biomarkers regulation and qualification at the EMA" (European Medicine Agency) è coinvolta nello studio, nella divulgazione e nella consulenza ai partner circa le direttive e linee guida dell'EMA per la qualificazione e la regolazione di nuovi Biomarkers (in particolare genomici) prognostici e di farmacogenetica, identificati e validati nel contesto del progetto ed i relativi contatti con l'EMA (FP7, theme "Health", (Dic 2009-dic 2012) Grant Agreement "Identifying and validating pre-clinical biomarkers for diagnostics and therapeutics of Neuromuscular Disorders"). Lo studio della variabilità genetica di una popolazione di pazienti affetti da IBD è stato volto ad identificare polimorfismi di suscettibilità e/o di protezione verso la malattia oltre che ad identificare polimorfismi di suscettibilità/protezione comuni alla MDC e RCU e ad altre malattie infiammatorie quali la psoriasi, il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide, nonché varianti collegate a particolare fenotipi e

complicazioni. Lo studio della variabilità genetica in relazione alla risposta ai farmaci e ricerca di biomarcatori di farmaco genetica ha seguito due linee principali di ricerca: 1) Variabilità genetica associata alla variabilità della risposta in pazienti trattati con l'anticoagulante Warfarina; 2) Variabilità genetica associata allo sviluppo di effetti collaterali (epatotossicità e sindrome di Steven-Johnson) in pazienti affetti da HIV ed in cura col farmaco antiretrovirale Nevirapina.

3.2 Patologie neoplastiche

In ambito oncologico una delle tematiche più studiate è la progressione tumorale. In particolare una collaborazione con il VIB/KU Lovanio, Belgio, ha consentito di definire il meccanismo con il quale la proteina della Sindrome dell'X Fragile (FMRP) contribuisce alla progressione del cancro alla mammella. La proteina FMRP agisce come uno "switch" molecolare che è in grado di controllare i livelli di altre proteine coinvolte in diversi stadi della progressione del tumore alla mammella, come per esempio la diffusione delle cellule cancerose nel circolo sanguigno e l'invasione di altri organi a formare le metastasi.

Sul fronte della tumorigenesi lo studio del potenziale tumorigenico di cellule staminali cancerose derivate da glioblastomi umani ha consentito la caratterizzazione del ruolo di CLIC1 (Chloride Intracellular Channel1). È stata recentemente descritta una marcata up-regolazione di CLIC1 nel tipo di glioblastomi caratterizzati dalla prognosi peggiore. In collaborazione con un gruppo di ricerca dell'Università La Sapienza di Roma, un nostro gruppo di ricerca ha caratterizzato il ruolo di uno specifico microRNA, miR-128 in modelli in vitro di neuroblastoma umano. È stato dimostrato che miR-128 è in grado di inibire la traduzione di due proteine, DCX e Reelina, che promuovono migrazione e invasività delle cellule di neuroblastoma. Lo studio dei microRNA nel neuroblastoma si è poi ampliato portando all'identificazione di microRNA utili come marcatori prognostici di questa patologia.

Molto attuale è la ricerca di marcatori precoci di malattia sia con valenza diagnostica che predittiva. In particolare, studi anatomo-clinici in pazienti portatori di carcinoma del colon-retto, hanno consentito di dimostrare una "up-regolazione" di sClusterin, una proteina pleiotropica con un ampio spettro di diffusione e di funzioni. Grazie ad un anticorpo oligoclonale, brevettato da ricercatori del nostro dipartimento, è stato possibile dimostrare l'elevazione dei livelli di escrezione di questa proteina nel sangue e nelle feci dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto.

3.3 Patologie degenerative

L'aterosclerosi, una malattia degenerativa dei vasi, è responsabile delle patologie cardio- e cerebrovascolari che rappresentano la principale causa di morte nei paesi industrializzati. Numerosi studi anatomo-clinici hanno ampiamente dimostrato che le sindromi cerebrovascolari acute sono patogeneticamente correlate alla rottura e trombosi di una placca carotidea vulnerabile, piuttosto che al suo grado di stenosi. La placca carotidea ad alto rischio di rottura, generalmente definita come placca "vulnerabile", a differenza delle placche stabili, è caratterizzata da un esteso core lipidico-necrotico rivestito da una sottile capsula fibrosa sede di una infiammazione cronica "attiva" che coinvolge principalmente i linfociti T ed i macrofagi che vengono stimolati, attraverso il rilascio di citochine infiammatorie, alla liberazione di enzimi litici che determinano l'assottigliamento e la rottura della capsula. La collaborazione di più gruppi afferenti al nostro dipartimento ha portato ad identificare "in situ", nelle placche carotidee umane, l'espressione di specifici markers correlati allo stato di vulnerabilità della placca, che caratterizzano varie fasi evolutive della patologia. L'individuazione e la caratterizzazione di marcatori correlati in maniera specifica e sensibile all'instabilità della placca carotidea costituisce il target principale per l'individuazione di sottogruppi di pazienti ad alto rischio di eventi ischemici acuti.

3.4 Patologie funzionali

Uno studio sul ruolo dell'ormone antimulleriano (AMH) nella diagnosi della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) eseguito su circa 60 donne infertili con PCOS, con sospetta PCOS e senza PCOS (controlli) si è posto l'obiettivo di verificare il valore soglia dell' AMH che consente di fare diagnosi di ovaio policistico (PCO) in

donne affette da PCOS. Si è valutata la correlazione tra i livelli ematici dell'AMH e gli altri indicatori convenzionali di riserva ovarica sia ormonali (FSH, LH, 17beta-estradiolo, Inibina B) che ecografici (volume ovarico, numero dei follicoli antrali del diametro di 2-9 mm). E' stato inoltre valutato il valore soglia dell'AMH (miglior compromesso fra sensibilità e specificità) che consente di fare diagnosi di PCOS. Questo studio ha dimostrato che il test dell'AMH ha un potenziale diagnostico per la diagnosi del PCOS nelle condizioni in cui non si ha iperandrogenismo o anovulazione e/o quando non possa essere effettuata la conta dei follicoli.

Patologie della gravidanza iniziale: diverse indagini hanno esplorato aspetti immunologici, immuno-infettivologici ed emoreologici dell'aborto spontaneo ricorrente (ASR), con l'obiettivo di individuare biomarcatori di questa rilevante patologia della gravidanza iniziale. In particolare, sono stati valutati, su casistiche cliniche molto ampie, i seguenti aspetti: a) importanza degli anticorpi anti-antitiroide nell'ASR (160 casi e 100 controlli); b) possibile rapporto tra infezione cervicale da HPV e ASR (49 casi e 475 controlli); c) possibile ruolo dei polimorfismi di singolo gene per diversi fattori trombofilici - PAI-1, G20210A, MTHFR C677T, Fattore V Leiden - nell'ASR (186 casi e 129 controlli). I risultati di questi studi hanno consentito di ampliare ulteriormente le conoscenze sull'ASR e di modificare in parte i protocolli di workup diagnostico per le donne affette da questa patologia.

Diagnostica della patologia virale del tratto genitale inferiore femminile: in questo settore, le linee di ricerca sono state indirizzate essenzialmente alla diagnostica clinico-strumentale e virologica delle infezioni genitali da Human Papillomavirus (HPV). E' stato realizzato un progetto multicentrico che ha combinato uno studio prospettico di coorte su donne HIV positive e negative ed un'analisi retrospettiva di lesioni CIN e cancro cervicali. I dati raccolti hanno permesso di stabilire che l'esposizione ai fattori di rischio chiave (numero di partner sessuali, età del primo rapporto, uso di contraccettivi) è statisticamente maggiore nelle donne HIV+ rispetto alle HIV-. Inoltre, le donne HIV+ hanno presentato una incidenza più elevata di HSIL nel pap test, una CIN di alto grado ed una maggiore prevalenza di HPV.

4. Genetica ed epigenetica applicata all'invecchiamento, agli stili di vita, all'ambiente

La trascrizione del genoma è un processo altamente regolato, in cui i fattori di trascrizione, proteine che si legano a specifiche sequenze di regolazione poste sul DNA, svolgono un ruolo cruciale attivando o reprimendo l'attivazione di singoli geni e, da ultimo, la sequenza di eventi che porta alla sintesi di proteine essenziali per le funzioni cellulari. Numerosi studi condotti da ricercatori afferenti al nostro dipartimento hanno contribuito a definire il ruolo di alcuni geni nelle patologie umane quali il diabete mellito di tipo 2 e l'atrofia muscolare spinale. Tra i numerosi geni identificati, un gruppo del nostro dipartimento, ha volto la propria attenzione sul gene LOX-1: L' elevata espressione di LOX-1 nella placenta indica un ruolo cruciale di questo recettore nella funzionalità placentare; inoltre è stato ipotizzato che LOX-1 sia coinvolto nel processo di invasione trofoblastica nelle fasi iniziali di gravidanza e nel fenomeno di apoptosi accelerata nella preeclampsia. Inoltre, studi condotti su embrioni murini rivelano l'esistenza di isoforme di splicing del gene omologo murino Olr1, specificatamente espresse durante l'embriogenesi. Infine, l'interazione di LOX-1 con il pathwaysignaling di NFkB in particolar modo con diverse citochine, quali IL-6, TNF-alfa, lo rende un gene candidato per un ruolo chiave nei processi che sono alla base della patogenesi poliabortiva.

E' stata inoltre condotta una analisi dei punti di rottura sul DNA dei geni coinvolti nelle leucemie secondarie a terapie citotossiche. E' stato studiato in particolare il modello delle leucemie acute sviluppatasi dopo terapia con mitoxantrone della sclerosi multipla. Oltre alla caratterizzazione genomica di questi pazienti, si è indagata la eventuale predisposizione genetica attraverso lo studio di polimorfismi dei geni implicati nel DNA repair (es. BRCA2).

5. Malattie rare, innovazione nella prevenzione e trattamento

Le malattie rare e le terapie innovative hanno notevoli ricadute in tema di sanità pubblica -pertanto la ricerca in questo ambito ha un particolare rilievo.

Nel nostro dipartimento un gruppo di ricercatori ha identificato una nuova sindrome, che colpisce prevalentemente le giovani donne, denominata Normal Weight Obese Syndrome (NWO), in cui i soggetti, accanto ad un peso e a parametri antropometrici negli indici della norma, presentano una massa muscolare ridotta associata ad un aumento della massa grassa (30%) ed inoltre hanno elevate concentrazioni ematiche di citochine infiammatorie.

Inoltre numerosi studi sperimentali consentono di disporre di terapie innovative in campo medico e chirurgico. Di particolare rilievo uno studio recente ha dimostrato la possibilità di sconfiggere la Leucemia Acuta Promielocitica (Lap) senza chemioterapia. Nello studio Gimema-Ail una combinazione di acido retinoico e triossido di arsenico, dunque priva di chemioterapici, è stata messa a confronto con il tradizionale schema di acido retinoico e chemioterapia. I risultati su oltre 160 pazienti dimostrano una sopravvivenza a 2 anni del 98% per i pazienti trattati con l'arsenico, contro il 91% per i pazienti che avevano ricevuto la chemioterapia. È la prima volta, quindi, che viene dimostrato il successo di una strategia terapeutica per curare una leucemia acuta basata esclusivamente su terapie mirate.

5.1 Trattamenti Chirurgici mini-invasivi

In ambito chirurgico, l'anestesia generale con ventilazione mono-polmonare può essere causa di numerosi effetti indesiderati soprattutto nei pazienti anziani e/o con condizioni di co-morbilità. In questo ambito, sono state utilizzate tecniche di analisi di segnali non lineari per valutare e prevedere effetti della anestesia generale sulla sensibilità del baro riflesso, il verificarsi di instabilità emodinamiche durante eventi transienti quali il clamping e declamping dell'aorta addominale, e la predizione della risposta ad infusione di fluidi ("fluidresuscitation"). Allo scopo di ridurre il rischio operatorio nei pazienti con rischio chirurgico aumentato è stato inoltre sviluppato un approccio ultra-mini-invasivo che si avvale dell'accesso toracoscopico video-assistito eseguito in anestesia locale o epidurale con paziente cosciente, in respiro spontaneo, denominato chirurgia toracica 'awake'. Inoltre è stato recentemente sviluppato e brevettato un nuovo strumento chirurgico miniaturizzato che può essere rilasciato all'interno del torace e che può essere poi adeguatamente mobilizzato dall'esterno della cavità toracica senza l'impiego di ulteriori accessi

chirurgici. Questo tipo di tecnologia può consentire di eseguire interventi chirurgici polmonari video-assistiti, anche complessi, tramite una sola piccola incisione chirurgica.

Tra le patologie che possono trarre grandi benefici da una tecnica mini invasiva vanno riportate le patologie aneurismatiche. La tecnica è utile oltre che per il controllo degli aneurismi per il trattamento delle complicanze derivanti dall'occlusione acuta dopo trattamento endovascolare per AAA sottorenale. L'utilizzo dell'ecodoppler consente di monitorizzare la funzionalità delle arterie renali e del parenchima renale. L'esame è in grado di integrare le informazioni derivanti dalle altre metodiche strumentali ed ha il vantaggio di essere ripetibile.

Rimanendo sempre nell'ambito della patologia vascolare va ricordato che la TVP è la più temibile delle complicanze da prolungato clinottismo dopo interventi chirurgici. L'ecodoppler è l'esame di scelta per la diagnosi e per il controllo dei pazienti affetti da TVP. Il trattamento laser della vena grande safena rappresenta la nuova frontiera nel trattamento mini-invasivo della patologia venosa. Oggetto dello studio è stato: 1) trombosi del sistema profondo con valutazione della prevenzione e delle possibili complicanze 2) insufficienza del sistema venoso superficiale e valutazione del trattamento laser comparato a quello chirurgico.

Chirurgia mininvasiva della patologia ginecologica benigna: in questo settore sono state confrontate la chirurgia laparoscopica gasless e la minilaparotomia nel trattamento conservativo della leiomiomatosi uterina che si sono entrambe dimostrate opzioni adeguate per eseguire la miomectomia uterina, anche se la laparoscopia isobarica (gasless) ha mostrato degli outcomes chirurgici e postoperatori immediati significativamente migliori rispetto al gruppo di donne trattate per via minilaparotomica.

Nel trattamento chirurgico demolitivo della voluminosa fibromatosi uterina è stato condotto uno studio randomizzato al fine di confrontare i dati operatori e l'outcome postoperatorio rispettivamente di isterectomia vaginale (VH), isterectomia vaginale laparoscopicamente assistita (LAVH) e isterectomia minilaparotomica (MiniLPT). In base ai nostri risultati, la VH dovrebbe essere la tecnica chirurgica da preferire, seguita dalla LAVH e dalla MiniLPT.