

QUADRO A1. ALLEGATO IN PDF

LINEE RICERCA SETTORE MED/03 GENETICA MEDICA

Malattie Genetiche Rare pediatriche

In una visione moderna della ricerca traslazionale sulle malattie genetiche rare in età pediatrica ci si propone di raggiungere tre obiettivi principali: 1) individuazione della causa genetica, cioè un gene o geni mutati; 2) studio approfondito dei meccanismi di malattia; 3) individuazione di bersagli biologici aggredibili nell'ambito dei meccanismi alterati per effetto dell'anomalia genetica, come potenziale strategia terapeutica.

Il gruppo che opera presso l'Istituto Gaslini (Cattedra di Genetica Medica e Unità Complessa di Genetica Medica a Direzione Universitaria) si può avvalere di una ampia casistica che viene all'osservazione dei clinici e che è sottoposta all'indagine genetica di laboratorio. Il gruppo ha a disposizione tutte le tecnologie più aggiornate, dalla CGH-Array al Next Generation Sequencing (NGS), alle tecnologie di analisi dell'espressione genica e proteica. Diversi sottogruppi studiano singole malattie o gruppi di malattie: Fibrosi Cistica, Sindromi Autoinfiammatorie, Sindrome di Poland, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Malattia di Alexander, Malattia di Hirschsprung, Sindromi con riarrangiamenti cromosomici. Una volta identificati possibili bersagli nel meccanismo di malattia, per alcune patologie si ricercano interventi di inibizione o di attivazione dei processi biologici che sostengono tali meccanismi. A questo scopo si utilizzano screening ad alta capacità (High Throughput Screening, HTS) basati su colture cellulari in vitro di composti chimici e di siRNA.

Malattie degenerative del sistema nervoso centrale e periferico nell'adulto

Il polo di Genetica Medica del San Martino ha lo scopo, attraverso lo studio integrato sulle basi genetiche di malattie neurodegenerative e neuromuscolari, di raggiungere 3 principali obiettivi:

1) identificazione del difetto genetico; 2) identificazione di fattori genetici modificatori della variabilità clinica 3) identificazione e validazione di marcatori diagnostici e prognostici.

Il gruppo che opera presso l'IRCCS San Martino (Cattedra di Genetica Medica e Unità Complessa di Genetica Medica a Direzione Universitaria) lavora da anni in stretta collaborazione con i colleghi neurologi e neuropsichiatri infantili su patologie neurodegenerative (Corea di Huntington, demenze, sclerosi laterale amiotrofica) e neuromuscolari ad insorgenza in età sia adulta sia infantile (Malattia di Charcot-Marie-Tooth e neuropatie ereditarie motorie). In questi anni è stato quindi costituito un database clinico e biologico di pazienti affetti da queste patologie, sui quali è possibile effettuare test genetici standardizzati in grado di evidenziare il difetto genetico alla base di ciascuna patologia.

Inoltre l'elevata eterogeneità genetica e l'estrema variabilità clinica di queste patologie rendono difficoltosa un'appropriata stratificazione dei pazienti in sottogruppi per scopi di ricerca clinica e/o farmacologica. Tale problema viene affrontato attraverso una estesa analisi molecolare di pazienti tramite Next Generation Sequencing (NGS), tecnologia alla quale il gruppo (che dispone di un laboratorio attrezzato di genetica molecolare) ha recentemente ottenuto l'accesso.

LINEE RICERCA SETTORE MED20 CHIRURGIA PEDIATRICA E INFANTILE

Chirurgia delle patologie tumorali, delle pseudo-ostruzioni intestinali e nella urologia pediatrica

Il settore scientifico disciplinare MED 20 Chirurgia Pediatrica copre diversi campi di assistenza, ricerca clinica e di base, in collaborazione anche con altri settori scientifici.

Ricordiamo sinteticamente l'impegno nel:

-Trattamento e studio clinico dei tumori solidi infantili ed in particolare del neuroblastoma. Tecniche mini-invasive sono state realizzate per la disponibilità del materiale delle masse solide per diagnosi istologica e di caratterizzazione molecolare. Studi clinici sono stati avviati per lo studio delle prevenzioni delle infezioni nei bambini trattati. E' stato anche proposto un progetto di Ricerca Finalizzata 2013 (PE), ovvero con esperti stranieri all'estero, che intende sviluppare sistemi e modelli di differenziazione dei neuroblasti in vitro.

- Ricerca nel settore delle Pseudo Ostruzioni Intestinali Croniche , ed in particolare delle Miopatie Viscerali Intestinali. Si è sviluppata una ricerca per la caratterizzazione immunoistochimica della actina, desmina e smoothelina nella muscolatura liscia intestinale. In collaborazione con La Genetica Medica del Gaslini il Settore Chirurgia Pediatrica collabora per la ricerca di mutazioni ACTG2 . Il settore partecipa al bando RF 2013-02357072 (codice ricerca).

- Si è sviluppata l'attività di ricerca nel settore dell' urologia pediatrica, in particolare nel campo della urologia mini-invasiva.

LINEE RICERCA SETTORE MED25 PSICHIATRIA

Ricerca e studio nell'ambito del Disturbo Bipolare: il gruppo di studio è impegnato nella ricerca e nello studio dei soggetti affetti da disturbo bipolare. Il gruppo vanta collaborazioni internazionali (Brain Imaging and Neuroethics Research Unit, Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, Ottawa, Canada e Radiology and Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA) ed è particolarmente attivo nello studio del disturbo bipolare attraverso l'utilizzo delle più recenti tecniche di neuroimaging.

Ricerca e studio nell'ambito del disturbo bipolare dell'anziano: il gruppo di studio si propone in primo luogo di identificare, attraverso valutazioni psicometriche, neuroradiologiche e biomorali, i fattori di rischio per lo sviluppo di

deficit cognitivi (MCI) e demenza (DEM) in pazienti affetti da disturbo bipolare in età avanzata. Obiettivi secondari sono esaminare il ruolo delle alterazioni neuroradiologiche nella patogenesi del deficit cognitivo; esaminare i fattori influenti sul decorso clinico dei deficit cognitivi nel corso del disturbo nonché studiarne le caratteristiche cliniche in relazione all'età di insorgenza confrontandole con una coorte di pazienti di età inferiore; esaminare la specificità dei fattori di rischio per MCI/DEM mediante un confronto con i fattori di rischio per MCI/DEM nella malattia di Alzheimer (ALZ).

Ricerca e studio nell'ambito del Network Italiano per la ricerca sulle psicosi: il gruppo si occupa principalmente dello studio delle psicosi, con particolare riferimento alla schizofrenia ed è impegnato in molteplici progetti di ricerca sul tema. Grazie alla collaborazione attiva con il Network Italiano per la ricerca sulle psicosi, il gruppo si propone di individuare, in uno dei suoi più recenti progetti di ricerca, i fattori che maggiormente condizionano il funzionamento nella vita reale dei pazienti affetti da schizofrenia. Il Network Italiano per la ricerca sulle psicosi ha ricevuto un finanziamento da parte del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), dalla Società Italiana di Psicopatologia (SOPSI) e dalla Società Italiana di Psichiatria Biologica (SIPB).

Ricerca e studio nell'ambito di depressione, insight e deficit neurocognitivi nella schizofrenia:

la depressione in corso di schizofrenia è stata posta in relazione con l'insight e talvolta con la presenza di deficit neurocognitivi, variabili che a loro volta sono in relazione con un decorso sfavorevole della malattia. Il gruppo di ricerca che opera come una delle Unità all'interno del Progetto Di Ricerca di Interesse Nazionale (PRIN) finanziato dal MIUR, di cui è capofila l'Unità Operativa Complessa di Psichiatria della II Università di Napoli, si propone di valutare un campione di circa 80 pazienti adulti affetti da schizofrenia seguiti presso l'Unità Operativa di Psichiatria, la prevalenza e il decorso dei sintomi depressivi, della compromissione dell'insight e dei deficit neurocognitivi nonché di valutare l'influenza di tali aspetti sul funzionamento nella vita reale e sull'emergenza di comportamenti suicidari

Ricerca e studio nell'ambito del comportamento suicidario: il gruppo di ricerca e studio del comportamento suicidario è allo stato attuale uno dei nostri principali e più avanzati settori di ricerca. La consolidata tradizione in quest'ambito, le pubblicazioni sul tema, la collaborazione con Il Centro per la Prevenzione del suicidio dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma, hanno assicurato al gruppo elevata credibilità, stima e produttive interazioni con ambienti scientifici internazionali (International Association for Suicide Prevention, American Association of Suicidology, International Academy of Suicide Research e Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)).

Ricerca e studio nell'ambito dei disturbi psicopatologici in adolescenza:

il gruppo di ricerca e studio nell'ambito dell'adolescenza è particolarmente impegnato nel riconoscimento precoce del disagio adolescenziale, dei principali disturbi psicopatologici e dei correlati neurobiologici caratteristici di questa età. Sono allo stato attuale attivi progetti di ricerca che, mediante l'utilizzo di specifici strumenti psicometrici e clinici, permettono la diagnosi precoce (soprattutto delle psicosi), la verifica della successiva evoluzione del disturbo nell'età adolescenziale e il monitoraggio longitudinale dei fattori di rischio psicopatologico nell'adolescenza.

Ricerca e studio inerente la psicopatologia in soggetti affetti da obesità afferenti a interventi di chirurgia bariatrica: il gruppo di ricerca è attualmente impegnato nel determinare mediante uno studio osservazionale longitudinale la prevalenza dei principali disturbi psichici in una popolazione di pazienti con disforia di genere afferenti alla U.O di Endocrinologia.

Tale studio si propone inoltre di: 1) valutare l'impatto della terapia ormonale sulla persistenza e severità delle comorbidità psichiatriche; 2) valutare caratteristiche psicologiche predittive dell'andamento clinico dei disturbi psichici; 3) valutare l'effetto delle terapie ormonali sull'andamento clinico.

LINEE RICERCA SETTORE MED26 NEUROLOGIA

Sclerosi Multipla e Neuroimmunologia

Nell'ambito del Gruppo di ricerca sulla Sclerosi Multipla (SM) e neuro immunologia, vi sono aree molto attive sulle terapie innovative, sugli studi di imaging mediante Risonanza Magnetica (RM) e sulla neuropatologia. Per quel che riguarda le terapie innovative la ricerca è in parte focalizzata alla sperimentazione clinica di farmaci dell'industria (studi di fase 1, 2 o 3) ma, soprattutto negli ultimi anni, l'attenzione si è andata focalizzando sullo studio della intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in forme gravi di SM. Vengono inoltre portati avanti tutta una serie di studi clinici volti a meglio precisare i benefici, i rischi e il meccanismo di azione delle nuove terapie per la SM. Per quanto riguarda la ricerca in Risonanza Magnetica sulla SM questa si focalizza sullo studio delle alterazioni funzionali e strutturali che compaiono nel sistema nervoso centrale in caso di SM e come la riabilitazione o l'esercizio attivo possano in parte modificare l'organizzazione dell'encefalo, anche danneggiato. Metodiche di RM funzionale sono state utilizzate per meglio precisare le aree encefaliche coinvolte nella fatica in corso di SM. Particolare attenzione è stata dedicata agli studi dei meccanismi immunologici e neurobiologici coinvolti nella patogenesi della malattia e all'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali (MSC) in modelli sperimentali di malattie neurologiche. Recentemente è stato iniziato un trial clinico internazionale di fase II per studiare l'effetto delle MSC, di cui il nostro centro è il coordinatore.

Malattie cerebrovascolari

1) Ricerca clinica sull'ictus acuto, in particolare nella sperimentazione clinica di nuovi trattamenti. Il gruppo ha partecipato a trials clinici nazionali e internazionali

- 2) Ricerca clinica sulla CADASIL, (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), una rara malattia cerebrovascolare ereditaria.
- 3) Ricerca Clinico-Epidemiologica sull'ictus ischemico giovanile nell'ambito di un Registro Multicentrico Nazionale (Studio IPSYS) che ha raccolto fino ad ora oltre 2000 casi di ictus ischemico con esordio sotto i 45 anni d'età.
- 4) Studio sull'utilizzo degli ultrasuoni nella fase acuta dell'ictus ischemico in associazione con la trombolisi per via e.v. (sonotrombolisi) in base alla conferma ottenuta mediante metanalisi Cochrane della sicurezza d'impiego e dell'azione favorente la lisi del trombo da parte degli ultrasuoni a frequenza abitualmente utilizzata a scopo diagnostico.
- 5) Ricerca preclinica sull'uso terapeutico della creatina come agente neuroprotettivo nell'ictus ischemico e su molecole derivate dalla creatina come possibili terapie del deficit del trasportatore della creatina.

Malattie Neuromuscolari

- 1) Studio dei meccanismi patogenetici delle neuropatie ereditarie, in particolare le forme correlate a mutazioni della proteina mielinica di 22 kD (PMP22) (Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A o CMT1A) e alla proteina mielinica zero (MPZ) (Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1B e 2J o CMT1B e CMT2J). In questo ambito sono state identificate diverse vie patogenetiche quali: a) la alterazione del metabolismo del Ca nelle cellule di Schwann (CMT1A) cui ha fatto seguito il trattamento delle colture mielinizzanti CMT1A con inibitori dei canali del Ca (antagonisti del P2X7) e successivamente il trasferimento di questo approccio terapeutico all'animale transgenico CMT1A che è disponibile nel nostro laboratorio; b) la alterazione del trasporto endocellulare e dello stato di glicosilazione della MPZ in cellule HeLa e in cellule di Schwann provenienti da un modello transgenico di CMT1B che è disponibile nel nostro laboratorio.
- 2) Studio di un metodo di quantificazione della sfingomielina in fluidi biologici di pazienti affetti da polineuropatie demielinizzanti immunomediate e sclerosi multipla con l'obiettivo di identificare biomarkers di malattia in grado di definire la diagnosi, la natura demielinizzante del processo e eventualmente la gravità della malattia. Tale metodo è già stato oggetto di brevetto nel 2014: I0160344 a nome di Antonio Novellino, Susanna Alloisio, Lucilla Nobbio, Angelo Schenone, Davide Visigalli, Giovanna Capodivento.
- 3) Ricerca clinica nell'ambito delle neuropatie ereditarie e delle neuropatie immunomediate. In questo ambito sono in corso progetti riabilitativi.

Malattia di Parkinson e Malattie extrapiramidali

Le attività di ricerca riguardano principalmente lo studio dei meccanismi del controllo motorio e di integrazione sensorimotoria in pazienti affetti da disordini del movimento (malattia di Parkinson, Distonie, Tremori essenziali) e nella popolazione anziana attraverso tecniche di stimolazione magnetica transcranica e tecniche di analisi dei parametri cinematici e spazio temporali del movimento. Sono state inoltre studiate la epidemiologia del Parkinson e delle malattie extrapiramidali, le alterazioni neurofisiologiche e genetiche. Le linee di ricerca attuali sono: 1) Studio delle modificazioni della plasticità corticale durante l'apprendimento motorio e la ritenzione del materiale appreso nei soggetti normali e nei pazienti affetti da disturbi del movimento. 2) Studio dei meccanismi d'integrazione sensori-motoria e di percezione temporale in pazienti affetti da distonie focali idiopatiche. 3) Studio dell'efficacia di un protocollo riabilitativo basato sull'utilizzo combinato della realtà virtuale e del tapis-roulant nella prevenzione delle cadute nella popolazione anziana, in pazienti affetti da Malattia di Parkinson e in pazienti con deterioramento cognitivo minore (Progetto Europeo FP7. G.A. n.:278169). 4) Studio neurofisiologico e di neuro-imaging delle influenze emozionali-cognitive sulla performance motoria, cammino ed equilibrio nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson.

Demenze e decadimento mentale

1) In collaborazione con diversi gruppi di ricerca sia italiani che europei vengono studiate ed applicate differenti modalità di valutazione off-line del segnale elettroencefalografico (EEG) in varie forme di demenza. Le modificazioni del segnale vengono correlate con quelle metabolico-perfusionali cerebrali e con i dati derivanti dagli esami neuropsicologici. 2) Il gruppo si occupa di analizzare il potere diagnostico del metabolismo cerebrale valutato con la tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET) nelle fasi prodromiche della Malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) e nell'identificazione dei soggetti con disturbo cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment - MCI) ad alto rischio di conversione in AD. 3) Un'altra linea di ricerca del gruppo riguarda la Malattia di Parkinson (Parkinson's disease - PD). Ai fini diagnostici e di ricerca è stato messo a punto un sistema automatico di segmentazione dei nuclei della base (N. Caudato, Putamen e Pallido) sulle immagini ottenute con l'esame SPECT effettuato con un marcatore del trasportatore della Dopamina (DAT). L'esame SPECT effettuato con il marcatore DAT e processato con il software BasGan è utilizzato in stretta relazione temporale con le valutazioni neuropsicologiche per valutare pazienti con PD di nuova diagnosi.

Disturbi del sonno e dolore

Vengono studiati la neurofisiologia e terapia del dolore attraverso lo studio dei riflessi da stimoli nocicettivi e la Stimolazione nocicettiva con laser infrarosso con particolare interesse per le caratteristiche fisiche dello stimolo e i suoi effetti sulla cute. Disturbi del sonno in pazienti neurologici e non: particolari filoni di interesse riguardano i pazienti con sclerosi multipla, lo studio della sonnolenza diurna e della terapia farmacologica nella sindrome della stanchezza cronica, il disturbo comportamentale in sonno REM (idiopatico e in associazione a sinucleopatie, la valutazione della sonnolenza diurna in particolari categorie a rischio (autotrasportatori di merci pericolose) in collaborazione con l'ENI e la Polizia di Stato

Sclerosi laterale amiotrofica

Vengono studiati, in collaborazione con la genetica medica del San Martino, le più frequenti alterazioni genetiche nelle forme familiari e sporadiche di SLA. Inoltre sono studiati i principali aspetti clinici della malattia così come la genetica e la possibile terapia, anche forme ereditarie e sporadiche.

Centro di Ricerca in Risonanza Magnetica

Viene utilizzata la Risonanza Magnetica per lo studio delle modificazioni funzionali e strutturali che compaiono, a carico del sistema nervoso centrale, in alcune importanti malattie neurologiche, come la sclerosi multipla, o psichiatriche, come i disturbi bipolari, la schizofrenia e la depressione.

LINEE RICERCA SETTORE MED 30 OFTALMOLOGIA

L'attività di ricerca ha riguardato principalmente i seguenti settori: glaucoma, malattie della superficie oculare, cornea e retina. 1) Glaucoma: nel settore riguardante il glaucoma uno degli obiettivi principali è cercare di ritardare la degenerazione assonale caratteristica della malattia mediante la diagnosi precoce, l'utilizzo di farmaci ipotonizzanti o di un intervento chirurgico. Nuove metodiche psicofisiche e di analisi della struttura anatomica sono state indagate dal nostro gruppo per cercare di individuare i primi cambiamenti funzionali della malattia e quindi iniziare il trattamento: scopo delle ricerche è stato quello di valutarne la sensibilità e la specificità.

Ricerche cliniche di fase 2, 3 e 4 sono state eseguite in questo periodo per studiare la capacità ipotonizzante oculare di varie molecole. L'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci per abbassare la pressione oculare sono studiati mediante trials clinici, 2) Superficie oculare: uno dei settori di ricerca è lo studio dell'immunologia della superficie oculare sia nella sindrome dell'occhio secco che nelle malattie autoimmunitarie. La comprensione dei meccanismi alla base di queste patologie consentirà lo sviluppo di nuove metodiche diagnostiche e di terapie efficaci nel trattamento di queste malattie che colpiscono fino al 30% della popolazione. 3) Retina: ricerche correlate all'introduzione di farmaci innovativi ed efficaci sulle principali malattie degenerative e vascolari della retina come la degenerazione maculare legata all'età (DMLE), la retinopatia diabetica (RD) e la trombosi venosa retinica. Le linee di ricerca sulle malattie della retina riguardano in particolare la DMLE, la RD e la corio retinopatia sierosa centrale (CRSC). Scopo delle ricerche è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di varie strategie terapeutiche come la terapia fotodinamica con verteporfina associata o meno all'utilizzo delle iniezioni intravitreali di farmaci steroidei o dispositivi intraoculari a lento rilascio di fluorochinolone, anticorpi monoclonali o proteine di fusione (VEGF Trap) diretti contro parte del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Sulla corio retinopatia sierosa centrale (CSC), patologia della retina meno frequente ma importante in quanto colpisce i giovani adulti, è stata la ricerca del SSD MED30 del Dipartimento, che ha recentemente ed innovativamente dimostrato l'utilità della terapia fotodinamica a dosaggio dimezzato 4) Cornea: in campo corneale il SSD è stato il primo a realizzare la terapia cellulare in oftalmologia mediante impianto di cellule staminali epiteliali limbari autologhe dopo espansione in coltura. Tali ricerche sono ancora in corso.

LINEE RICERCA SETTORE MED 34 MEDICINA FISICA E RIBILITAZIONE

Le linee di ricerca riguardano prevalentemente lo studio di nuovi protocolli riabilitativi nella malattia di Parkinson e nelle malattie extrapiramidali, in particolare sull'efficacia di un protocollo riabilitativo basato sull'utilizzo combinato della realtà virtuale e del tapis-roulant nella prevenzione delle cadute. Si tratta di un progetto inserito in una più ampia ricerca sulla riabilitazione nella malattia di Parkinson a livello Europeo. Sono inoltre studiate le modificazioni che specifici programmi riabilitativi sono in grado di determinare sulla organizzazione neurofisiologica corticale e sulla Risonanza Magnetica funzionale e strutturale.

LINEE RICERCA SETTORE MED 38 PEDIATRIA

Reumatologia

La linea di ricerca che riguarda le malattie reumatiche del bambino e si articola in diversi settori.

- a) Studi Clinici controllati: presso la Pediatria vi è la sede direttiva di PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trial Organization) il network che raduna tutti i centri di reumatologia pediatrica del mondo con l'eccezione di quelli del Nord America (in cui ha sede un altro network con cui PRINTO collabora strettamente). Tutti gli studi controllati (tranne uno) che hanno portato alla registrazione di nuovi farmaci nelle malattie reumatiche del bambino sono stati eseguiti da PRINTO.

- b) Valutazione dell'outcome. La grande maggioranza degli strumenti che valutano l'effetto dei farmaci, l'attività di malattia ed il danno (clinico o radiologico) nelle malattie reumatiche del bambino sono stati concepiti e validati dalla Pediatria dell'Istituto Gaslini
- c) Malattie autoinfiammatorie: la Pediatria è uno dei centri principali, a livello mondiale, per lo studio delle malattie auto infiammatorie, malattie monogeniche in cui l'alterazione del gene causa una disregolata attivazione dell'immunità innata.

La produzione scientifica in questi settori ha fatto sì che la Pediatria sia stata riconosciuta dall'EULAR (la società europea di reumatologia: <http://www.eular.org>) per il decennio 2008-2018 come centro di eccellenza in reumatologia (unico in Italia e unico in Europa per quanto riguarda la reumatologia pediatrica).

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie metaboliche

L'unità operativa di Endocrinologia si occupa direttamente o nell'ambito di studi nazionali ed internazionali 1. degli aspetti diagnostici biochimico-genetici e terapeutici della patologia accrescitiva, in particolare delle malattie ipotalamo-ipofisarie; 2. degli aspetti diagnostici genetici e terapeutici dell'ipogonadismo anche nel contesto del progetto COST BM1105 (european cooperation in science and technology-GnRH deficiency: Elucidation of the neuroendocrine control of human reproduction); 3. degli aspetti diagnostici delle patologie del metabolismo osseo nelle patologie croniche pediatriche dal neonato a giovane adulto mediante studi biochimici e di densitometria ossea (Dual X-ray absorbiometry-DXA) effettuata direttamente nel centro; 4. degli aspetti diagnostici genetici e terapeutici nell'ambito della patologia neuroendocrina e dei disturbi dell'omeostasi idrica; 5. dello screening neonatale e del management delle malattie tiroidee, anche nel contesto di progetti multicentrici AIFA; 6. di studi relativi alla diagnosi e terapia dell'obesità genetica e acquisita in età adolescenziale nell'ambito di progetti AIFA multicentrici. Il centro di Diabetologia si occupa 1. della diagnosi genetica e del follow-up clinico e terapeutico di forme monogeniche di diabete mellito; 2. dell'epidemiologia del diabete mellito nel bambino; 3. dello screening e follow-up delle complicanze del diabete mellito nel bambino; 4. partecipa inoltre a clinical trials sui trattamenti del Diabete Mellito di tipo 1, del Diabete Mellito di tipo 2 in età pediatrica e sulla prevenzione del Diabete Mellito di tipo 1. Il Centro per lo screening delle malattie metaboliche è il responsabile dello screening neonatale per le patologie obbligatorie per legge (fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica) e per altre 40 malattie metaboliche ereditarie. con una copertura del 100% il territorio per i nati della Regione Liguria.

Miopatie, Malattie degenerative del sistema nervoso ed Epilessia L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. La ricerca si focalizza su nuovi approcci terapeutici per la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD). Nell'ambito dell'epilessia la nostra ricerca si focalizza sull'identificazione di geni responsabili di epilessia nell'uomo attraverso il sequenziamento di geni candidati e nuove tecniche di approccio genetico. Nell'ambito del progetto Europeo "Epicure" sulla genetica dell'epilessia idiopatica generalizzata abbiamo svolto lo screening mutazionale di 55 geni candidati in 95 famiglie con 3 casi affetti. I dati preliminari hanno in messo in evidenza la presenza di 7 mutazioni putative per cui sono in corso gli studi funzionali.

La Fibrosi Cistica La ricerca sulla Fibrosi Cistica si svolge nel settore della ricerca di base, con lo studio del sistema calpain/calpastatin in collaborazione con il dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Genova, e nel settore della ricerca clinica, con la partecipazione a numerosi studi clinici internazionali nell'ambito del Clinical Trial Network Europeo della Società Europea Fibrosi Cistica.

LINEE RICERCA SETTORE MED39 NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in bambini con epilessia e tumori glioneurali in una significativa casistica; è stata studiata l'Encefalopatia epilettica con punte-onda continue nel sonno lento in soggetti con Leucomalacia periventricolare, per rilevarne correlazioni clinico-funzionali; si è collaborato allo studio sull'impatto dell'epilessia nella qualità di vita dei bambini e nelle famiglie; si è ricercata una classificazione precoce dell'Epilessia parziale infantile idiopatica.

Malattie Rare neurologiche: Sono condotti da tempo e sono in prosecuzione gli studi con avanzamenti nella definizione clinica, neuroradiologica e genetica e nella correlazione fenotipo-genotipo di varie forme; alcuni di essi hanno condotto a risultati di particolare rilievo.

Nella *Sindrome dell'Emiplegia Alternante dell'Infanzia (AHC)*, dopo aver disconfermato il ruolo delle mutazioni di gene SLC2A1 (GLUT1) nei casi italiani (precedentemente segnalato in un caso statunitense), si è partecipato allo studio internazionale che ha condotto alla scoperta delle mutazioni de novo in ATP1A3 quali causa della Sindrome. Nella *Sindrome di Rett*, si è partecipato alla costruzione del Database internazionale ed all'elaborazione dei dati inseriti, in un network sui dati clinici e genetici di una considerevole popolazione di pazienti, che ha delineato lo spettro fenotipico

della patologia in rapporto ai genotipi attualmente noti come responsabili; si sono delineate le caratteristiche cliniche ed autonome della rara Forma variante correlata al gene CDKL5 in uno studio internazionale di 10 pazienti..

E' stato condotto uno studio clinico, analitico e sugli aspetti eziologici delle *Sindromi da deficit dei folati cerebrali nell'infanzia*. Nelle *Patologie della fossa cranica posteriore*, si sono evidenziati dati innovativi all'analisi molecolare in casistiche di Sindrome di Joubert e Joubert-like, ipoplasia cerebellare congenita con compromissione delle corna spinali anteriori, malformazione di Dandy-Walker e S. di Wisconsin, attraverso l'analisi retrospettiva e prospettica dei dati clinici e neuroradiologici e la correlazione con i dati genetici.

Neuroimmunologia: per l'*Encefalite da anticorpi anti recettori N-metil-D-aspartato* e l'*Encefalite limbica* da anticorpi anti acido glutammico decarbossilasi, descrizione di nuovi casi al fine di meglio definire l'iter investigativo e diagnostico e ottimizzare il management e il follow-up dei pazienti; descrizione dell'aspetto neuroradiologico marker di attività nella *Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica* e della sua utilità nel programma terapeutico; nella *Sindrome Opsoclon-Mioclono-Atassia* si è applicato con successo un approccio terapeutico con rituximab; si è partecipato ad un esteso studio nazionale sul ruolo dell'infezione da streptococco beta-emolitico tipo A nella *Sindrome di Tourette*

Disturbi dello Spettro Autistico: è in corso l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettrofisiologici in un'ampia casistica di pazienti ai fini di valutarne il ruolo nella patogenesi e nel fenotipo clinico

Disturbo da Deficit di Attenzione con senza Iperattività: si è partecipato ad uno studio osservazionale prospettico italiano per valutare l'effetto dei farmaci usati nel trattamento della forma morbosa rispetto alla crescita del bambino.

LINEE RICERCA SETTORE MED40 OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Tecniche diagnostiche e terapeutiche dell'endometriosi: meccanismi patogenetici

La ricerca clinica è tesa a migliorare le tecniche di diagnostica per immagine dell'endometriosi profonda sviluppando nuove metodiche di utilizzazione degli strumenti tradizionali (TC, RMN, Eco). Inoltre viene studiato l'impatto sulla sintomatologia dolorosa causata dall'endometriosi di nuovi trattamenti convenzionali e non.

La ricerca di base ha come obiettivo studiare i fattori immunologici che possono promuovere l'impianto e la progressione della malattia e particolarmente le proteine della matrice extracellulare.

Fisiopatologia della riproduzione : oncofertilità

La ricerca è volta ad individuare le tecniche in grado di preservare la fertilità in pazienti esposti a terapie potenzialmente gonadotossiche. Il Centro di Fisiopatologia della Riproduzione Umana da alcuni anni collabora con oncologi, ematologi, medici e biologi della riproduzione per la definizione di un percorso integrato di gestione, trattamento e follow-up dei pazienti, con il fine ultimo di migliorare la potenzialità riproduttiva dei pazienti oncologici lungo-sopravviventi, sia adulti che pre-puberi. Accanto a questa attività di ricerca clinica, il Centro svolge una ricerca di base in oncofertilità, sia per definire i meccanismi biologici con cui gli analoghi del Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) proteggono le ovaie dai danni della chemioterapia, sia per studiare gli effetti della durata della crioconservazione sui profili molecolari degli ovociti criocongelati

Fisiopatologia della riproduzione: nuovi marcatori molecolari predittivi della competenza embrionaria.

La ricerca è volta ad individuare nuovi marcatori molecolari in grado di predire, in modo non invasivo, il potenziale di impianto degli embrioni generati da tecniche di fecondazione *in vitro*. A questo scopo, è stata studiata la caratterizzazione del DNA mitocondriale e del DNA genomico rilasciati dagli embrioni nel mezzo di coltura.

Identificazione dei fattori di rischio nel carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio

La ricerca è rivolta allo studio delle modificazioni cellulari, a livello mitocondriale, che alterano il trasporto ed il metabolismo intra-mitocondriale, provocando l'ipossia cellulare. Tale meccanismo è coinvolto nella crescita tumorale ed anche se identificato non è chiarito e potrebbe portare a "target therapy" in futuro.

Inoltre sono studiate molecole e popolazioni cellulari linfocitarie nel liquido ascitico e nel sangue periferico di pazienti con carcinoma ovarico avanzato.

LINEE RICERCA SETTORE MED48 SCIENZE INFERMIERISTICHE E TECNICHE NEURO-PSICHIATRICHE E RIABILITATIVE

L'attività scientifica del Settore Scientifico Disciplinare MED 48 è organizzata su due ambiti principali:

A) orientato alla riabilitazione in campo neurologico;

B) orientato alla riabilitazione in ambito muscoloscheletrico;

Le rispettive linee di ricerca mirano a:

A.1. Sviluppare nuovi protocolli riabilitativi in pazienti affetti da patologie neurologiche (Parkinson, Ictus cerebrali e Sclerosi Multipla) e nella popolazione anziana attraverso lo studio del controllo motorio, dell'integrazione sensorimotoria e dei meccanismi di plasticità del sistema nervoso centrale.

A.2. Verificare l'efficacia di nuove metodiche riabilitative (Action Observation, Motor Imagery e Virtual Reality) volte alla facilitazione dell'apprendimento motorio in pazienti affetti da disturbi del movimento (malattia di Parkinson, Distonie, Tremori essenziali)

A.3. Studiare le modificazioni a livello del sistema nervoso centrale (es. plasticità corticale e funzioni colinergiche), del sistema motorio e della performance cognitiva.

B.1. Validazione e implementazione di un sistema di valutazione del controllo motorio del serramento dentale e del task di pinching, in relazione a task motori supportati da feedback visivo in soggetti sani e in pazienti affetti da dolore muscoloscheletrico, patologie reumatologiche e neurologiche.

B.2. Validazione di questionari per la misura della disabilità da applicare nell'ambito clinico riabilitativo muscoloscheletrico.

LINEE RICERCA SETTORE M-PSI02 e M-PSI08 PSICOBIOLOGIA E PSICOLOGIA FISIOLÓGICA E PSICOLOGIA CLINICA

Il SSD si occupa dello studio delle relazioni tra gli strumenti di valutazione neuropsicologica e i biomarcatori di malattia caratterizzata da decadimento cognitivo al fine di identificare le modificazioni dello stato cognitivo dei soggetti normali rispetto ai soggetti con MCI, con particolare attenzione ai profili neuropsicologici suggestivi di una possibile conversione in AD).

Gli obiettivi di Ricerca Pluriennali, in linea con il piano strategico di Ateneo

In seguito ad analisi critica dei risultati della VQR 2004-2010 (vedi Quadro B3 e relativo allegato) e in linea con il Piano Triennale di Ateneo, il DiNOGMI ha definito i seguenti obiettivi riguardo alla ricerca per il triennio 2015-2017:

- 1) Il consolidamento e/o il miglioramento della qualità della produzione scientifica del DiNOGMI, sia dei gruppi di ricerca più attivi che di quelli meno attivi
- 2) Una progressiva riduzione, fino all'azzeramento, del numero di docenti totalmente non produttivi entro la fine del 2017
- 3) L'aumento delle collaborazioni scientifiche nazionali e internazionali
- 4) L'aumento delle capacità di attrazione di candidati nazionali per posizioni di dottorando di ricerca e di assegnista di ricerca. Sviluppo di strategie per attrarre candidati stranieri alla frequenza nei gruppi di ricerca e per posizioni di dottorando e assegnista.
- 5) Aumento della presenza dei docenti ad eventi congressuali nazionali o internazionali e organizzazione di eventi scientifici a valenza nazionale o internazionale

6) Incrementare i fondi per la ricerca ottenuti da bandi competitivi e l'ottenimento di grants a livello europeo

Gli obiettivi sopra identificati, le cui **considerazioni introduttive e specifiche azioni di intervento** sono riportate nel Quadro A1 verranno monitorati annualmente dalla Commissione per la valutazione della Ricerca (vedi quadro B2) attraverso l'utilizzo di indicatori che riportiamo schematicamente:

Obiettivo 1: Consolidare e aumentare la produzione e la qualità scientifica di Dipartimento	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
Azione 1.1 – Consolidare e/o incrementare il numero e la qualità di pubblicazioni di ricerca su riviste nazionali/internazionali e/o monografie su temi di ricerca pubblicati presso editori nazionali e internazionali riconosciuti	A. Numero di articoli di ricerca su riviste con IF contenute nelle principali banche dati internazionali B. Numero di libri nonché il numero di articoli su rivista e di capitoli su libro dotati di ISBN
Azione 1.2 Istituzione premio miglior ricerca per giovani ricercatori < 35 aa	C. Elaborazione di apposito bando da parte della Commissione Ricerca
Azione 1.3 Istituzione premio migliore ricerca del Dipartimento	

Obiettivo 2: progressiva riduzione fino all'azzeramento del numero dei docenti non produttivi	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
Azione 2.1 Diminuzione dei docenti senza produzione scientifica (cosiddetti "inattivi") attraverso maggiore integrazione con colleghi del Dipartimento e dell'Ateneo	<ul style="list-style-type: none"> A. Numero di docenti inattivi B. numero di articoli di ricerca su riviste con IF contenute nelle principali banche dati internazionali dei docenti prima non produttivi C. Numero di libri nonché il numero di articoli su rivista e di capitoli su libro dotati di ISBN dei docenti prima non produttivi

Obiettivo 3: Incrementare la dimensione nazionale e internazionale della ricerca del DiNOGMI	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
Azione 3.1 Incrementare la collaborazione a livello internazionale	<ul style="list-style-type: none"> A. Numero di Visiting Professors in entrata (almeno 30 giorni nell'anno) B. Numero di Visiting Professors in uscita (almeno 30 giorni nell'anno) C. Numero di dottorandi/assegnisti in uscita (almeno 2 mesi) presso centri di ricerca internazionali D. Numero di pubblicazioni con coautori afferenti ad istituzioni straniere
Azione 3.2 Incrementare la collaborazione a livello nazionale	<ul style="list-style-type: none"> E. Numero di Visiting Professors in entrata (almeno 30 giorni nell'anno) F. Numero di Visiting Professors in uscita (almeno 30 giorni nell'anno) G. Numero di dottorandi/assegnisti in uscita (almeno 2 mesi) presso centri di ricerca nazionale H. Numero di pubblicazioni con coautori afferenti ad istituzioni nazionali
	I. (per entrambe le azioni 3.1 e 3.2)Presenza di docenti e ricercatori in comitati scientifici nazionali o internazionali incluso il collegio dei docenti dei dottorati di ricerca

Obiettivo 4: aumento delle capacità di attrazione di candidati nazionali/internazionali nei gruppi di ricerca e per posizioni di dottorando di ricerca e di assegnista di ricerca del DiNOGMI	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
<p>Azione 4.1 Incrementare la diffusione dei bandi relativi a posizioni di ricerca (dottorando, assegno di ricerca) mediante una rete nazionale ed internazionale di Istituti di ricerca allo scopo di incrementare il numero di candidati nazionali e internazionali per posizioni di dottorando/assegnista di ricerca.</p> <p>Azione 4.2 Incrementare il numero di attività didattiche dei dottorati di ricerca in lingua inglese</p> <p>Azione 4.3 Istituzione punteggio premiale per i candidati a posizione di dottorato che presentano progetti di ricerca con collaborazioni internazionali</p>	<p>A. Numero candidati nazionali e internazionali che presentano domanda a posizioni di ricerca</p> <p>B. Numero candidati nazionali e internazionali afferenti ad altra Istituzione per posizioni di dottorando di ricerca.</p> <p>C. Numero candidati nazionali e internazionali per posizioni di assegnista di ricerca.</p> <p>D. Numero di attività didattiche dei dottorati di ricerca in lingua inglese</p> <p>E. Numero di candidati a posizione di dottorando che presentano progetti di ricerca con collaborazioni internazionali</p>

Obiettivo 5: attività congressuale inerente la discussione dei risultati raggiunti nella ricerca scientifica e nella formazione.	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
<p>Azione 5.1 Incremento dell'attività congressuale in termini di discussione dei risultati di ricerca raggiunti dagli afferenti al Dipartimento</p> <p>Azione 5.2 Incremento eventi scientifici organizzati dal Dipartimento a valenza nazionale o internazionale</p>	<p>A. Numero di presenze a convegni, workshops, seminari a valenza nazionale o internazionale come "invited speakers" o con uno o più contributi scientifici</p> <p>B. Numero di convegni, workshops, seminari a valenza nazionale o internazionale organizzati dal Dipartimento</p>

Obiettivo 6: Incrementare la quota di finanziamenti acquisiti per la ricerca	
Monitoraggio	Riesame 2014
Scadenza obiettivo	2015
Azioni	Indicatori/monitoraggio
<p>Azione 6.1 definizione di un' organizzazione della ricerca in Dipartimento tesa ad aumentarne la qualità in termini di maggiore attrattività di risorse derivanti da bandi competitivi nazionali ed internazionali</p>	<p>A. Numero di domande presentate per bandi Horizon 2020</p> <p>B. Numero di domande presentate a bandi nazionali e internazionali</p> <p>C. Numero complessivo di progetti finanziati su bandi competitivi</p> <p>D. Finanziamento complessivo in € per progetti di ricerca su bandi competitivi</p> <p>E. Finanziamento complessivo in € per attività di ricerca e consulenza conto terzi</p>