

## A.1 OBIETTIVI DI RICERCA DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento di Medicina Interna (DI.M.I.) coinvolge ben 14 settori scientifici disciplinari, dei quali 9 coprono estesamente il campo della medicina interna e delle specialità mediche, rendendo possibile una integrazione trasversale nella produzione scientifica. Questo è evidenziato dalla lettura delle linee di ricerca e delle pubblicazioni scientifiche, e costituisce un punto di forza del DI.M.I. I laboratori di ricerca del Dipartimento sono elencati nell'apposito allegato, insieme alle grandi apparecchiature in essi presenti.

Obiettivi di ricerca per i prossimi anni comprendono:

- Il mantenimento del numero di prodotti della ricerca (pubblicazioni) dei principali gruppi di ricerca;
- Il miglioramento del rendimento della produzione scientifica del Dipartimento, verificabile mediante la diminuzione dei prodotti della ricerca valutati con giudizio non ottimale nella Valutazione della Qualità della Ricerca prossima ventura;
- L'abbattimento del numero di appartenenti al Dipartimento ritenuti "improduttivi" attraverso un miglior coinvolgimento degli stessi nell'attività di ricerca della Struttura;
- L'ulteriore ampliamento della condivisione delle "facilities" a disposizione del Dipartimento, al fine di evitare duplicazioni e migliorare lo sfruttamento delle risorse in termini di personale e fondi.
- Un aumento del numero di spin-off universitari e brevetti.

In questi obiettivi si integrano anche più numerosi scambi internazionali del personale docente, specializzandi e dottorandi, nonché una maggiore capacità di attrarre investimenti, soprattutto da enti pubblici nazionali e internazionali. Nel periodo 2011-2013 infatti, le entrate del DI.M.I. sono state di le seguenti:

	2011		2012		2013	
<b>FONTI PRIVATE (CONTO TERZI)</b>	1.231.613,17	<b>46%</b>	1.417.031,99	<b>48%</b>	1.291.913,20	<b>54%</b>
<b>DONAZIONI LIBERALI</b>	1.247.388,56	<b>47%</b>	1.226.782,92	<b>42%</b>	657.364,66	<b>27%</b>
<b>FONTI PUBBLICHE NAZIONALI</b>	47.567,00	<b>2%</b>	258.095,59	<b>9%</b>	136.208,74	<b>6%</b>
<b>FONTI PUBBLICHE ESTERE O SOVRANAZIONALI</b>	144.828,10	<b>5%</b>	18.405,00	<b>1%</b>	316.422,89	<b>13%</b>
	<b>2.673.407,83</b>	<b>100%</b>	<b>2.922.327,50</b>	<b>100%</b>	<b>2.401.909,49</b>	<b>100%</b>

La cooperazione con enti di ricerca stranieri è già elevata, come testimoniato dal fatto che 88/304 (28,9%) delle pubblicazioni prodotte nel 2011, 91/299 (30,4%) nel 2012, e 104/301 (34,6%) nel 2013 sono in collaborazione con autori stranieri. I docenti del Dipartimento, nello stesso periodo, hanno organizzato n. 17 congressi a partecipazione internazionale.

Le modalità di realizzazione dei nostri obiettivi strategici e del loro puntuale monitoraggio sono esposte nelle relative tabelle. In particolare, il DI.M.I. ha istituito una Commissione della ricerca che svolgerà un controllo annuale dei risultati riferendone in Giunta ed in Consiglio, valutando la

congruenza dei risultati ottenuti con il piano strategico dipartimentale e di Ateneo, e proponendo i correttivi che si rendessero necessari. Per rendere evidente a tutto il personale del DI.M.I. l'attenzione riservata a questo argomento, verrà istituito nel prossimo anno un premio per la ricerca da attribuire alla migliore pubblicazione dell'anno di un giovane ricercatore non di ruolo.

L'attività di ricerca svolta dal DI.M.I. ha una ricaduta immediata sulla didattica del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dove il Dipartimento copre la quasi totalità degli insegnamenti relativi alla medicina interna ed alle sue specialità e sulla formazione delle seguenti scuole di specializzazione:

1. Allergologia e Immunologia Clinica
2. Ematologia
3. Endocrinologia
4. Gastroenterologia
5. Geriatria
6. Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
7. Malattie dell'Apparato Respiratorio
8. Medicina di Emergenza-Urgenza
9. Medicina Interna
10. Nefrologia
11. Oncologia Medica
12. Reumatologia

Inoltre al DI.M.I. afferiscono alcuni dottorati ed i suoi membri fanno parte del corpo docente di altri (Dottorato di Immunologia Clinica e Sperimentale).

#### **DOTTORATI DI RICERCA DIMI ATTIVI 2011**

##### DOTTORATI DEL 24.CICLO

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	S.Parodi		

##### DOTTORATI DEL 25.CICLO

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		

Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	S.Parodi		
---	----------	--	--

**DOTTORATI DEL 26. CICLO**

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

**DOTTORATI DI RICERCA DIMI ATTIVI 2012**

**DOTTORATI DEL 25. CICLO**

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

**DOTTORATI DEL 26. CICLO**

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

**DOTTORATI DEL 27. CICLO**

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		

Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

### DOTTORATI DI RICERCA DIMI ATTIVI 2013

#### DOTTORATI DEL 26.CICLO

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

#### DOTTORATI DEL 27.CICLO

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

#### DOTTORATI DEL 28. CICLO

CORSI	Coordinatore	Referenti Amm.vi	Dottorandi iscritti
Medicina Interna, Autoimmunità e Malattie dell'Apparato Digerente	M.Bagnasco		
Biologia e Fisiopatologia Cardiaca, Vascolare, Renale e Metabolica	C.Brunelli		
Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale	A.Ballestrero		

**OBIETTIVO 1: CONSOLIDARE E AUMENTARE LA PRODUZIONE E LA QUALITÀ  
SCIENTIFICA DEL  
DIPARTIMENTO**

Monitoraggio	Riesame 2015
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Monitoraggio
Azione 1.1. Consolidare o aumentare il numero e la qualità di pubblicazioni di ricerca su riviste nazionali/ internazionali o monografie su temi specifici (temi di ricerca) pubblicati presso editori nazionali ed internazionali riconosciuti	A. Numero di pubblicazioni di articoli di ricerca su riviste nazionali/ internazionali B. Numero di monografie pubblicate presso editori nazionali e internazionali riconosciuti
Azione 1.2 Diminuire il numero di docenti e ricercatori "inattivi" al fine di migliorare il rendimento scientifico complessivo del Dipartimento	A. Verifica mediante la Valutazione della Qualità della Ricerca del decremento dei docenti e ricercatori inattivi
Azione 1.3 Consolidare o aumentare il numero degli interventi a convegni, workshops, seminari di studio (o altro)	A. Numero di inviti a tenere conferenze o seminari presso convegni, workshops, schools e seminari di studio (o altro).

<b>OBIETTIVO 2: AUMENTARE CAPACITÀ DI ATTRAZIONE INTERNAZIONALE, IN PARTICOLARE A LIVELLO DI ASSEGNI E DOTTORATI DI RICERCA</b>	
Monitoraggio	Riesame 2015
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
Azione 2.1 - Pubblicazione di "Bandi di Dipartimento" per Assegni di Ricerca a diffusione internazionale. I bandi sono aperti a progetti di ricerca su tutti i più rilevanti settori del Dipartimento	A. Numero fellow stranieri (ricercatori italiani o stranieri che afferiscono ad una università o centro di ricerca non nazionale) che presentano domanda ai bandi di assegni di ricerca del Dipartimento, in relazione ai posti banditi nell'anno.
Azione 2.2. Aumentare la diffusione dei bandi relativi a posizioni di ricerca (dottorando, assegno di ricerca, RTD) presso il Dipartimento mediante una rete nazionale ed internazionale di Istituti di ricerca	A. Numero fellow stranieri (ricercatori italiani o stranieri che afferiscono ad una università o centro di ricerca non nazionale) che presentano domanda a posizioni di ricerca all'interno del Dipartimento, in relazione ai posti banditi

<b>OBIETTIVO 3: CONSOLIDARE E AUMENTARE LE COLLABORAZIONI CON ENTI PUBBLICI E PRIVATI NAZIONALI ED ESTERI PER INIZIATIVE COMUNI E ATTRARRE MAGGIORI RISORSE</b>	
Monitoraggio	Riesame 2015
Scadenza obiettivo	2017
Azioni	Indicatori/monitoraggio
Azione 3.1 Sperimentare nuovi modi di coinvolgere il tessuto socio-economico nella (ri)definizione dei diversi livelli di formazione e ricerca: laurea magistrale, dottorato, assegni di ricerca, ricercatori e docenti.	A. Numero di iniziative organizzate per presentare il Dipartimento e per coinvolgere e dialogare con aziende e altre realtà produttive
Azione 3.2 Aumentare le possibilità di collaborazioni con le attività produttive per gli studenti della Laurea Magistrale.	B. Numero di tesi e/o tirocini per studenti della Laurea Magistrale presso enti o aziende pubbliche e private

Azione 3.3 Aumentare i finanziamenti da parte di aziende o enti privati	C. Totale finanziamenti da parte di aziende o enti privati per: assegni di ricerca, RTD, borse di dottorato, progetti di ricerca.
---	---

**Settori Scientifico Disciplinari:**

MED/06 ONCOLOGIA MEDICA

MED/09 MEDICINA INTERNA

MED/10 MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

MED/11 MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

MED/12 GASTROENTEROLOGIA

MED/13 ENDOCRINOLOGIA

MED/14 NEFROLOGIA

MED/15 MALATTIE DEL SANGUE

MED/16 REUMATOLOGIA

MED/26 NEUROLOGIA (1 SOLO DOCENTE PROF. TABATON)

MED/46 SCIENZE TECNICHE DI MEDICINA DI LABORATORIO (1 SOLO DOCENTE PROF. BAROFFIO)

BIO/13 BIOLOGIA APPLICATA

BIO/14 FARMACOLOGIA

FIS/07 FISICA APPLICATA A BENI CULTURALI, AMBIENTALI, BIOLOGIA E MEDICINA (1 SOLO DOCENTE PROF.SSA CURTI)

## LINEE DI RICERCA

Le linee di ricerca sono le seguenti per i diversi settori scientifico disciplinari assegnati al Dipartimento.

### **SSD MED/06 – Oncologia Medica**

I docenti afferenti al settore sono impegnati fondamentalmente in tre aree di ricerca, tutte ricomprese nella declaratoria del settore e integrate con le linee di ricerca che rappresentano il core-business dell'IRCCS AOU San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro.

#### 1) Area della ricerca epidemiologica.

Include studi di tipo epidemiologico volti a valutare i fattori di suscettibilità e di rischio. Questi studi riguardano per lo più i tumori dell'apparato respiratorio ed il carcinoma mammario e impiegano materiale di bio-banche detenute dalle strutture presso le quali è incardinato il personale del settore (Clinica di Oncologia Medica, UOC di Epidemiologia clinica) e materiale di archivio relativo a neoplasie (tumori solidi) conservato presso le Strutture di Anatomia Patologia dell'Azienda. Gli studi più caratterizzanti quest'area della ricerca sono:

- a) utilizzo di esalato bronchiale per l'analisi di bio-marcatore di danno ossidativo. Studio osservazionale caso-controllo multicentrico;
- b) Studio caso-controllo di tipo multicentrico per identificare gli SNPs candidati che influenzano il rischio di tumore polmonare nei soggetti non fumatori;
- c) Valutazione dell'associazione tra l'esposizione a fumo passivo e tumore del polmone per tipo istologico (in collaborazione con l'International Lung Cancer Consortium);
- d) Studio sulla produttività scientifica sull'amianto fra diverse nazioni, per individuare i principali settori di ricerca nei quali implementare nuove iniziative di ricerca.
- e) Studio dei profili di degradazione del proteoma nel siero e nel liquido cistico di donne affette da mastopatia fibrocistica a grosse cisti per identificare "firme" in grado di individuare gli individui a maggior rischio di sviluppare un carcinoma invasivo. Questi studi utilizzano tecniche di proteomica "high throughput" come la spettrometria di massa Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization/Time Of Flight (MALDI/TOF)

#### 2) Area della ricerca traslazionale.

Include studi volti a valutare nuovi markers di malignità e signatures peptidomiche o geniche in grado di correlare con la prognosi e la risposta alla terapia. Anche questi studi si avvalgono di liquidi biologici e di materiale crio-preserved o paraffinato e di tecniche di proteomica e genomica. Questi studi riguardano in particolare il carcinoma mammario e i carcinomi dell'apparato urogenitale. Gli studi di proteomica riguardano in particolare lo studio della espressione delle proteine della matrice nucleare e delle proteine della ECM nel carcinoma mammario e prostatico e prevedono inoltre studi in vitro su linee cellulari che esprimono costitutivamente i geni che codificano per le proteine in studio ovvero su modelli cellulari costruiti mediante transfezione delle cellule con i geni che codificano per le varie isoforme delle proteine in studio. Nell'ambito di quest'area di ricerca è previsto anche lo studio di acidi nucleici circolanti (micro RNAs) quali possibili indicatori di prognosi e risposta ai trattamenti convenzionali e con farmaci a bersaglio.

#### 3) Area della ricerca clinica.

Include trials clinici di fase II e fase III per lo studio di nuovi farmaci e di nuove strategie terapeutiche, con particolare riguardo a terapie innovative con farmaci a bersaglio molecolare. I trials clinici riguardano prevalentemente il carcinoma mammario, i tumori dell'apparato urogenitale, i tumori ginecologici ed il melanoma.

## **SSD MED/09 – Medicina Interna**

Autoimmunità endocrina, molecole costimolatorie e malattie autoimmuni, nuove strategie diagnostiche nelle malattie autoimmuni. Diagnostica molecolare e sperimentale delle neoplasie solide ed ematologiche; studio di farmaci sperimentali in ambito di sperimentazioni cliniche per il tumore della mammella ed il tumore del colon-retto; studio preclinico di nuovi farmaci ed approcci metabolici per il trattamento dei tumori; enzimi della biosintesi del NAD<sup>+</sup> ed enzimi NAD<sup>+</sup> dipendenti come target terapeutici nelle malattie neoplastiche ed infiammatorie.

Fisiopatologia dei neutrofilii; infiammazione ed aterosclerosi; autoanticorpi e immunità B cellulare nell'aterosclerosi; dislipidemie; genetica delle dislipidemie e loro trattamento

Trattamento delle neoplasie ematologiche con particolare riferimento alle sindromi mielodisplastiche; cardio-oncologia; approccio al paziente ematologico fragile

Conseguenze del deficit di vitamina D e suo trattamento; fisiopatologia e trattamento del diabete mellito di tipo secondo Oncogeriatrics (valutazione del paziente anziano fragile con neoplasia), fragilità clinica dell'anziano (inquadramento fisiopatologico e clinico della fragilità e delle comorbidità), demenza di Alzheimer e altri tipi di patologie dementigene prevalenti nell'anziano (marcatori clinici e biochimici della MCI e aspetti terapeutici della demenza), ricerca sperimentale sui prodotti di glicosidazione ed il relativo ruolo nell'invecchiamento e nelle patologie cronico-degenerative dell'anziano; trials di farmaci sperimentali e di ricerche cliniche no-profit in corso

Autoimmunità, immunodeficienze, HIV e terapie antiretrovirali, HLA solubile e immunoregolazione, linfociti T regolatori/suppressor, vaccinazioni antitumorali; patologia dei vasi linfatici; malattie allergiche.

Citogenetica e alterazioni genetiche e molecolare delle neoplasie ematologiche

Epatologia, aspetti clinici legati alle complicanze sistemiche della cirrosi, con particolare riferimento alle complicazioni cardio-vascolari ed ematologiche

Ricerca sperimentale sulla prevenzione del diabete di tipo 2 e delle complicanze ad esso associate; ricerca preclinica in vitro su farmaci per il trattamento delle retinopatie; trials di farmaci sperimentali.

## **SSD MED/10 – Malattie dell'apparato respiratorio**

- Ricerca clinica applicata immunologica e respiratoria.
- Immunoterapia specifica nelle allergopatie respiratorie. Vie non iniettive di immunoterapia specifica: efficacia clinica, sicurezza, meccanismi di azione.
- Farmacocinetica degli estratti allergenici usati per l'immunoterapia nelle allergopatie respiratorie.
- Terapia farmacologica e immunoterapia delle allergopatie respiratorie.
- Epidemiologia dell'asma, BPCO e rinite.
- Patient Reported Outcomes PROs: significato e impatto nella patologia e come parametri di monitoraggio del trattamento.
- Meccanismi della flogosi immuno-allergica delle vie respiratorie.
- Meccanismi patogenetici, diagnosi e terapia delle malattie ostruttive croniche del polmone.
- Sviluppo di applicazioni tecnologiche per il monitoraggio del paziente con Allergopatie Respiratorie.
- Aderenza al trattamento in Asma e BPCO: analisi dei dati e strategie di implementazione.

- Indagine farmaeconomica di costo/beneficio della SLIT in studio controllato.
- Diagnostica Allergologica Molecolare e sua ricaduta clinica.
- Proteomica del tessuto bronchiale pre e post trattamento con mab anti Ige ed indentificazione di biomarcatori preventivi di risposta.
- Terapie avanzate e biotecnologiche dell'Asma e della BPCO.
- Le ipereosinofilie respiratorie : meccanismi patogenetici e trattamento.
- Nuove tecniche per la misura domiciliare del respiro e della reattività bronchiale.
- Interventi farmacologici sulla regolazione del tono del muscolo liscio bronchiale in vitro.
- Uso dell'ecografia nelle malattie dell'apparato respiratorio.
- Studio della diffusione alveolo-capillare nelle interstiziopatie.

### **SSD MED/11 – Cardiologia**

- Danno cardiaco provocato da farmaci chemioterapici: meccanismi, diagnosi precoce, strategie di prevenzione e trattamento
- Ruolo dei miofibroblasti nella fibrosi cardiaca
- Identificazione di profili endocrini associati a disfunzione endoteliale ed aterosclerosi
- Ruolo della miostatina nella patologia dell'aorta
- Ruolo delle tossine uremiche nello sviluppo del danno vascolare precoce in corso di insufficienza renale cronica
- Rigidità arteriosa e onde riflesse: fattori determinanti e conseguenze fisiopatologiche, in particolare nelle patologie cardiache associate all'invecchiamento (angina microvascolare, cardiopatia ipertrofica)
- Ipertrofia del setto isolata - cardiomiopatia ipertrofica
- Insufficienza cardiaca cronica
- Uso combinato di differenti metodiche di immagine per l'identificazione di placche coronariche ad alto rischio di progressione, trombosi e restenosi dopo angioplastica.

### **SSD MED/12 - Gastroenterologia**

- Suddivisione della popolazione con malattia da reflusso non-erosiva (NERD) nei vari sottogruppi che la compongono mediante uso della pH-impedenzometria esofagea sulle 24 ore: correlazione col danno istopatologico della mucosa dell'esofago.
- Studio fisiopatologico dei pazienti con esofago di Barrett e confronto con le altre forme di malattia da reflusso gastroesofageo mediante pH-impedenzometria sulle 24 ore.
- Studio dell'Epidermal Growth Factor (EGF) nei pazienti con MRGE e pazienti con SSc: già i primi dati hanno dimostrato la diversa distribuzione dell'EGF nella mucosa tra pazienti affetti e non affetti da SSc e questo dato sarà importante per capire la diversa prevalenza di esofago di Barrett nella popolazione sclerodermica.
- Effetti della curcumina nei pazienti con piroso funzionale: studio spontaneo che può offrire alternative terapeutiche in questa patologia, i cui pazienti non rispondono alla terapia con PPI.

- Valutazione e studio genetico negli acalasi al fine di dimostrare quale sia l'importanza della predisposizione genetica nel determinismo di questa patologia a genesi autoimmune.
- Manometria anorettale ad alta risoluzione nei Pazienti con malattia di Crohn: anche se il retto non è quasi mai interessato da questa patologia infiammatoria cronica intestinale, sono state descritte alterazioni sensitive e motorie in questi pazienti. La dimostrazione obiettiva di possibili alterazioni motorie può aiutare a curare in modo più completo e personalizzato i pazienti affetti da tale malattia.
- Valutazione prognostica del paziente affetto da epatocarcinoma.
- Questa linea di ricerca sarà volta a valutare caratteristiche prognostiche dei pazienti affetti da epatocarcinoma e si potrà avvalere dello studio di un database di più di 5,000 casi cui lo scrivente contribuisce attivamente. In particolare, verrà valutata l'influenza del sesso sulla recidiva di epatocarcinoma dopo resezione chirurgica curativa. I risultati di questa analisi potrebbero aprire potenziali scenari per terapie adiuvanti.

Alterazioni delle piastrine nel paziente epatopatico.

- E' noto che il paziente epatopatico dimostri sia alterazioni quantitative (piastrinopenia) sia qualitative (piastrinopatia) delle piastrine e che la megacariocitopenia possa essere alterata nel paziente con epatopatia avanzata. In particolare, recenti studi hanno mostrato come il volume piastrinico medio possa essere associato a fibrosi più avanzata sia in pazienti con epatopatia virale sia in pazienti affetti da steatoepatite non-alcolica. Ci si propone pertanto di valutare la prevalenza delle alterazioni qualitative delle piastrine nel paziente epatopatico e le loro possibili implicazioni prognostiche.

Ruolo dell'istologia epatica nella valutazione prognostica del paziente obeso sottoposto a chirurgia bariatrica.

- La prevalenza di steatosi epatica/steatoepatite e forme fibrotiche di malattia epatica in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica è elevata. A tale proposito, è discussa in letteratura l'ipotesi che il successo della chirurgia bariatrica possa essere legato sia a un peggioramento sia a un miglioramento della riserva funzionale epatica. Tali contrastanti risultati sono stati attribuiti a differenti tecniche chirurgiche impiegate, selezione di popolazione, non adeguato follow-up, studio di casistiche limitate. Lo scopo di questa linea di ricerca è quello di valutare, dopo lungo follow-up, l'outcome epatologico di una coorte numerosa di pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica, afferiti a un singolo Centro e con adeguato e documentato follow-up.
- Validazione della metodica NBI nella diagnosi della metaplasia intestinale gastrica e follow up annuali per 5 anni consecutivi in questi pazienti al fine di poter stabilire o meno l'utilità di protocolli di sorveglianza endoscopica.
- Follow-up di pazienti con lesioni serrate del colon asportate endoscopicamente vs pazienti con adenomi ad alto rischio di evoluzione in neoplastica al fine di poter valutare il rischio di progressione neoplastica delle suddette lesioni ed in particolare dei polipi sessili serrati che rappresentano circa il 20 % dei carcinomi sporadici del colon e la principale causa di carcinomi coloretali intervallari riscontrati dopo una colonscopia di screening.
- Confronto tra pulizia intestinale secondo il protocollo della split dose e pulizia intestinale eseguita il giorno prima della procedura endoscopica e valutazione dei fattori che consentono di personalizzare la modalità della pulizia intestinale stessa in base a determinate caratteristiche del paziente.
- Valutazione del mucosal healing nei pazienti affetti da RCU e Morbo di Crohn. Il mucosal healing è considerato il principale end point che si deve raggiungere con la terapia medica, in quanto è stato dimostrato che tale end-point si associa a minor rischio di riacutizzazione di

malattia e di complicanze a lungo termine, a minor ospedalizzazioni e a minor percentuale di interventi chirurgici

- Autoanticorpi non organo specifici in Pazienti con epatite cronica da virus C: prevalenza e impatto sulla terapia antivirale.
- L'epatite C è associata ad un ampio spettro di manifestazioni immunomediate, tra cui la presenza di autoanticorpi (la prevalenza degli anticorpi non organo specifici (NOSA) è infatti più elevata rispetto che nella popolazione generale).
- I dati relativi alla terapia antivirale in Pazienti con positività per i NOSA sono talvolta controversi: alcuni studi hanno evidenziato la possibilità di esacerbazione dell'attività di malattia nei Pazienti con NOSA durante il trattamento antivirale, mentre altri studi non hanno confermato quest'ipotesi.
- Recentemente in Pazienti con Epatite C cronica sono stati identificati dei nuovi autoanticorpi diretti contro strutture citoplasmatiche definite rods and rings (RR). L'inosina monofosfato deidrogenasi 2 (IMPDH2) e la citidina trifosfato sintasi 1 (CTPS1) sono stati identificati come potenziali target di tali autoanticorpi.
- La comparsa degli anticorpi anti-RR è stimolata dalla terapia con Interferone (che induce l'immunità innata) e Ribavirina (la quale legandosi all'IMPDH2 potrebbe indurre modificazioni conformazionali che risultano in uno stimolo antigenico).
- Trattandosi di una scoperta relativamente recente, sono ancora pochi i lavori in letteratura riguardanti i rods and rings, talvolta anche con risultati contraddittori. Infatti se in uno studio multicentrico, internazionale, retrospettivo è stata trovata una netta prevalenza dei rods and rings nei Pazienti non responder e relapser a terapia rispetto a coloro che ottengono l'SVR, tale dato non è stato confermato in altri due studi prospettici, uno Italiano ed uno Brasiliano.
- Partendo da tali presupposti, ci proponiamo di studiare, sia retrospettivamente sia prospetticamente, i Pazienti con epatite cronica HCV correlata afferenti all'U.O.S. Diagnosi e Terapia delle Epatopatie nell'ottica di valutare la comparsa di tali anticorpi in diversi gruppi di Pazienti sottoposti a terapia con Interferone, Interferone + Ribavirina, Interferone + Ribavirina + DAA e se ciò possa correlare con l'outcome della terapia.
- Espressione di recettori attivatori ed inibitori le cellule NK di pazienti con epatite cronica da virus C trattati con triplice terapia antivirale e con epatocarcinoma su cirrosi
- In un precedente studio è stato evidenziato come l'espressione (up regolazione o down regolazione) di recettori attivatori ed inibitori gli NK di pazienti affetti da epatite cronica HCV potesse influenzare l'outcome della terapia antivirale standard (Interferone Peghilato e Ribavirina). Attualmente stiamo raccogliendo campioni ematici di Pazienti sottoposti a triplice terapia per valutare se il dato verrà confermato o smentito dall'aggiunta dell'inibitore delle proteasi.
- Stiamo inoltre raccogliendo campioni ematici di Pazienti affetti da cirrosi ed altri affetti da cirrosi + HCC, per valutare se vi siano differenze nell'espressione degli NK nei due gruppi.

Complicanze precoci e tardive in pazienti sottoposti a trapianto di fegato

- E' in corso la compilazione di database su pazienti seguiti presso il nostro ambulatorio dopo trapianto di fegato (circa 600 pazienti trapiantati a Genova o in altra sede, tra il 1986 e il 2013), per un'analisi retrospettiva di:
- complicanze biliari precoci e nel lungo termine, per valutarne prevalenza, timing, tipologie e fattori eventualmente associati, legati al paziente, al graft, alla procedura chirurgica o ad altro tipo di complicanza.

- complicanze neoplastiche insorte nel lungo termine secondarie agli effetti della prolungata terapia immunosoppressiva cronica, per valutarne prevalenza, timing, tipologie e fattori di rischio associati e impostare un appropriato programma di sorveglianza oncologica.
- complicanze metaboliche nel lungo termine, legate alla terapia immunosoppressiva cronica, allo stile di vita e al sovrappeso, alle comorbilità, per valutare la prevalenza e le conseguenze di una NAFLD/NASH insorta sul graft.
- confronto tra pazienti in terapia immunosoppressiva cronica con Advagraft o Prograf, per cercare eventuali differenze in termini di sviluppo di complicanze, in particolare di insufficienza renale.

Studio prospettico sull'incidenza di sindrome epatopolmonare ed ipertensione porto-polmonare in pazienti con cirrosi

- Il danno epatico e l'ipertensione portale inducono il rilascio di mediatori vasoattivi e di citochine che modulano caratteristiche vascolari. L'angiogenesi e la vasodilatazione sono alla base della s. epatopolmonare, la vasocostrizione ed il rimodellamento sono peculiari dell'ipertensione porto-polmonare. Si tratta di patologie, con incidenza non significativa, che peggiorano l'outcome del paziente.

## **SSD MED/13 – Endocrinologia**

### UNITÀ OPERATIVA DI ENDOCRINOLOGIA

- Fisiopatologia dei recettori della somatostatina, dopamina e dei recettori per fattori di crescita in linee cellulari e colture primarie di tumori (umani) neuroendocrini e non: fattori prognostici nella risposta degli adenomi ipofisari, dei tumori neuroendocrini, del cancro della prostata e del polmone alla terapia combinata con analoghi della somatostatina (di prima e seconda generazione) e dopamino-agonisti ed alla combinazione di analoghi della somatostatina ed inibitori di mTOR. Studio della dimerizzazione recettoriale e del sistema di regolazione autocrina-paracrina della crescita cellulare.
- Testing di nuovi analoghi della somatostatina (panligandi, molecole bi-specifiche e chimeriche) in sistemi cellulari specifici. Impiego di nuovi modelli sperimentali (zebrafish xenografts, colture tridimensionali) per lo studio della progressione tumorale e della neo-angiogenesi.
- Studio dei meccanismi di internalizzazione, desensitizzazione e trafficking dei recettori della somatostatina in diversi modelli cellulari rappresentativi di patologie endocrine con particolare riguardo alle  $\beta$ -arrestine e alle GPCR kinasi (GRKs) come possibili molecole coinvolte nella modulazione della risposta recettoriale indotta dal legame con il ligando.
- Fisiopatologia dell'asse GH-IGF-I. Ruolo dei peptidi del sistema IGF nella regolazione autocrina-paracrina della crescita cellulare normale (osteoblasti, cellule della granulosa ovarica, cellule del sistema immune) e in cellule tumorali (tumori endocrini e non). Studi clinici relativi alla gestione della terapia e delle complicanze sistemiche (apparato cardiovascolare e gastroenteropancreatico, sistema autonomico, rischio oncologico) in pazienti affetti da acromegalia, sindrome di Cushing, adenoma ipofisario secernente prolattina, e in pazienti con tumore neuroendocrino. Studio delle complicanze sistemiche (apparato cardiovascolare, sistema autonomico, alterazioni metaboliche, rischio oncologico) in pazienti affetti da ipopituitarismo, conseguenti alla patologia stessa o alle terapie ormonali sostitutive (GH ricombinante, corticosteroidi, ormoni sessuali), ed in soggetti con disforia di genere sottoposti a terapia ormonale.

- Trial clinici di fase II, III, IV. Valutazione di sicurezza ed efficacia di nuove terapie sperimentali, nuove formulazioni o schedule di terapie tradizionali nelle patologie ipofisarie (M. Cushing, acromegalia e deficit di GH) e nei tumori neuroendocrini.

Trial clinici in corso: Cushing: 1 fase III; Deficit GH: 1 osservazionale; Acromegalia: 1 fase II, 3 fase III; Tumori Neuroendocrini: 2 fase II, 1 fase III.

- Fisiopatologia Paratiroidea. Studio delle citochine coinvolte nel rimaneggiamento osseo nell'iperparatiroidismo primitivo e nelle fratture traumatiche. Studi clinici legati all'outcome dell'iperparatiroidismo primitivo in diversi approcci terapeutici. Identificazione di mutazioni de-novo di MEN1. Fisiopatologia della vitamina D in diverse condizioni cliniche.
- Fisiopatologia Tiroidea: Indagini molecolari e nuovi software US per la migliore caratterizzazione del nodulo tiroideo e la riduzione della chirurgia tiroidea. Validazione di tecniche non convenzionali (PLA, RF, RAI+rhTSH) per il trattamento della patologia nodulare benigna. L'impiego dei farmaci biologici come adiuvanti nella riduzione della progressione di malattia fra i cicli di RAI nei carcinomi tiroidei in progressione. Studio di coorte (FRAX ed ipertiroxinemia, metformina e cancro, QoL, nuove formulazioni e TSH, Tg basale ultrasensibile vs Tg stimolata) nel carcinoma differenziato della tiroidea.
- Ipertensione endocrina: Definizione di un linea guida istituzionale per lo screening dell'ipertensione endocrina. Studio di coorte sugli effetti degli ipotensivi sulla funzione gonadica ed erettile nel maschio.

#### UNITÀ OPERATIVA DI MALATTIE DEL METABOLISMO

- Effetti della chirurgia bariatrica sulle variabili metaboliche dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.
- Insulina, IGF-I, caveolina 1 e metformina nella regolazione del ciclo cellulare in cellule e tessuti normali e nel cancro.
- Diabete e gravidanza, studi clinici osservazionali e sperimentali.
- Stress psichico nel paziente con diabete mellito.

#### **SSD MED/14 - Nefrologia**

- Fisiologia e fisiopatologia renale: il rene come organo regolatore

Mediante tecniche in vitro ed in vivo sono valutati nuovi aspetti della funzione regolatrice del rene, intesa come capacità di metabolizzare substrati ad azione inibitoria o di produrre micro RNA ad azione regolatrice della tolleranza glucidica e dell'invecchiamento.

- Meccanismi di danno renale e di progressione delle nefropatie (diabetiche e non-diabetiche)

Mediante tecniche in vitro su cellule renali ed ex-vivo (biopsie renali di pazienti con nefropatia diabetica o non diabetica) proseguirà la valutazione dei meccanismi che portano alla perdita di cellule renali ed alla comparsa di fibrosi. Particolare attenzione verrà dedicata agli effetti infiammatori che possono essere indotti nel diabete a livello dei podociti e, nelle cellule tubulari prossimali del rene umano, da fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della malattia renale quali l'acido urico. In una ampia coorte di circa 200.000 pazienti diabetici seguiti da specialisti Diabetologi stiamo valutando l'impatto di parametri semplici di danno renale quali stima del filtrato, albuminuria e acido urico sullo sviluppo di CKD. E' inoltre in programma la valutazione dell'impatto di tali parametri sull'efficacia del controllo pressorio, e glicometabolico con riferimento ai target suggeriti dalle più importanti linee guida internazionali.

- Nefropatie rare

Saranno proseguiti, in collaborazione con la Clinica Pediatrica IRCCS G. Gaslini, gli studi sulle complicanze renali in corso di malattie genetiche come la LPI e il Fabry.

- Complicanze del danno renale cronico

A livello del metabolismo muscolare, sono valutati gli effetti della CKD e della supplementazione con ketoacidi sulla sintesi proteica muscolare. In collaborazione con i medici di medicina generale della SIMG viene portato avanti il progetto che prevede la sensibilizzazione di medici e pazienti alle problematiche della malattia renale cronica. Una più piena comprensione della sua diffusione e del suo impatto sul rischio cardiovascolare e renale può essere di grande aiuto per la prevenzione e gestione delle sue complicanze. Prosegue la valutazione, in pazienti con insufficienza renale terminale in emodialisi, la correlazione tra misure di stiffness (quali l'ankle brachial index, e AASI mediante monitoraggio presso rio delle 48 ore), lo stato infiammatorio, il bilancio calcio-fosforo e gli accessi vascolari per emodialisi. Scopo dello studio è quello di contribuire a chiarire i rapporti intercorrenti tra le alterazioni del profilo pressorio e del carico emodinamico sistemico e lo sviluppo di danno aterosclerotico.

- Neoplasie e Diabete di nuova insorgenza nei pazienti portatori di trapianto di rene

Viene analizzato il dato retrospettivo dell'incidenza e tipo di neoplasie in un'ampia casistica di pazienti portatori di trapianto renale. In collaborazione con la Diabetologia (Prof. Cordera), è in corso un'analisi retrospettiva atta a valutare su una coorte di circa 800 pazienti portatori di trapianto di rene (singolo o doppio) i principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete di nuova insorgenza. L'identificazione di tali fattori potrebbe indirizzare verso la scelta di terapie immunosoppressive diverse in sottopopolazioni di pazienti più prone a questo tipo di complicanza.

- Il rene quale sensore di rischio nell'ipertensione arteriosa

Il progetto si prefigge lo scopo di studiare come ottimizzare la valutazione del rischio CV e renale per la gestione clinica dei pazienti ipertesi. In particolare, il ruolo del rene quale sensore di rischio verrà indagato mediante studi trasversali e prospettici. Lo scopo finale di questa ricerca è quello di sviluppare e validare un algoritmo che sia in grado, con l'aiuto di reti neurali artificiali (ANN), di stratificare in modo accurato ed economico il rischio CV in corso di ipertensione.

L'ottimizzazione dell'approccio diagnostico volto all'identificazione dei pazienti ad alto rischio CV e renale potrebbe avere importanti ricadute pratiche, permettendo una più razionale e costo-efficace distribuzione delle risorse economiche. Viene inoltre indagata la patogenesi del danno d'organo a livello vascolare sistemico ed intrarenale in corso di ipertensione arteriosa, contribuendo a chiarire i rapporti intercorrenti tra le alterazioni della permeabilità vascolare, del profilo pressorio e del carico emodinamico sistemico e dei valori di vitamina D, PTH e FGF23 e lo sviluppo di danno d'organo (stiffness intrarenale, aterosclerosi carotidea e struttura e funzione del ventricolo sinistro).

- Studio clinico di caso controllo per la valutazione dell'acido urico come marcatore di rischio CV nei pazienti con infezione da HIV

Il rischio CV generale e la presenza di danno renale subclinico viene analizzato nella coorte di pazienti HIV e nel gruppo di controllo di ipertesi essenziali sulla base di valori di acido urico al basale.

Viene indagata la patogenesi del danno d'organo a livello vascolare sistemico ed intrarenale (stiffness sistemica e intrarenale e aterosclerosi carotidea) contribuendo a chiarire i rapporti intercorrenti tra le alterazioni del profilo pressorio, del carico emodinamico e dei parametri di funzione renale quali filtrato glomerulare, albuminuria e acido urico e lo sviluppo di danno d'organo in corso di infezione da HIV analizzandone le differenze nei confronti di pazienti con ipertensione essenziale.

## SSD MED/15 - Ematologia

- **Studio prospettico della espressione integrata di mRNA e miRNA nelle sindromi mielodisplastiche a rischio alto e intermedio.**

Tale studio ha l'obiettivo di meglio definire classi di rischio diverso di evoluzione leucemica nei pazienti con mielodisplasia con lo scopo di "ritagliare" una terapia "personalizzata" per tali pazienti. Il progetto sarà svolto in collaborazione con ricercatori del Dana Farber Cancer Institute a Boston (MA).

- **Immunoterapia adottiva con cellule NK altamente purificate per pazienti con Leucemia Acuta Mieloide ad alto rischio sottoposti a trapianto di midollo osseo da donatore familiare aploidentico.**

Questo progetto ha come obiettivo la riduzione del rischio di ricaduta tumorale nei pazienti con leucemia sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore familiare aploidentico. Il donatore aploidentico sarà anche il donatore delle cellule natural Killer (NK) dirette verso antigeni leucemici. Il progetto, finanziato come PRA 2013 dall'Università di Genova e presentato alla Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) nel 2014, sarà svolto in collaborazione con l'Unità Operativa di Trapianto di Midollo Osseo dell'Ospedale S. Martino.

- **Immunoterapia adottiva con cellule NK altamente purificate per pazienti adulto/anziani con Leucemia Acuta Mieloide ad alto rischio non elegibili per il trapianto di midollo osseo.**

Questo progetto ha come obiettivo la riduzione del rischio di ricaduta tumorale nei pazienti anziani con leucemia non candidabili a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Un donatore familiare aploidentico sarà il donatore delle cellule natural Killer (NK) dirette verso antigeni leucemici. Lo studio clinico sarà svolto in collaborazione con l'Unità Operativa di Trapianto di Midollo Osseo dell'Ospedale S. Martino e vedrà la partecipazione dell'Istituto di Ematologia "Seràgnoli" di Bologna e della Cattedra di Ematologia di Perugia. Il progetto è stato presentato con richiesta di finanziamento al Ministero della Salute- Ricerca Finalizzata 2014.

- **Immunoterapia adottiva con T linfociti ingegnerizzati (Chimeric Antigen Receptor T cells-CART) altamente purificati per pazienti con Sindromi Linfoproliferative a cellule B ricaduti o resistenti a chemioterapia convenzionale e/o trapianto di midollo osseo.**

Lo studio clinico ha come obiettivo la reinduzione della remissione completa in pazienti con leucemia a cellule B ricaduti/resistenti. I linfociti T autologhi, ingegnerizzati contro l'antigene CD19, espresso dai linfociti leucemici B, saranno preparati in una Cell Factory europea dalla ditta Novartis. Il progetto prevede la partecipazione di due soli Centri in Italiani.

- **Selezione positiva, espansione e trapianto di linfociti T regolatori (Tregs) per prevenire il rigetto cellulare e per indurre tolleranza nel trapianto d'organo.**

Gli obiettivi di questo studio sono:

- Isolamento/espansione su scala clinica di Tregs autologhi da pazienti candidati a trapianto di fegato o trapianto di rene da vivente;
- Identificare nuovi biomarkers sistemici di tolleranza immunologica e studiare i meccanismi molecolari alla base degli effetti tolerogenici dei Tregs;
- Esecuzione di 2 piccoli trials clinici ("proof of principle") per lo studio della sicurezza e fattibilità della reinfusione di Tregs autologhi altamente purificati in pazienti sottoposti a trapianto d'organo (rene e fegato) e per il trattamento della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. Il progetto è svolto in collaborazione con le Unità Operative cliniche (Chirurgia dei Trapianti, Nefrologia) dell'Università di

Bologna, l' Università di Modena-Reggio Emilia e con l' Unità Operativa di Trapianto di Midollo Osseo dell' Ospedale S. Martino.

### **SSD MED/16 – Reumatologia**

- Ruolo della neuroimmunoendocrinologia nelle malattie autoimmuni/infiammatorie croniche e progressione nel cancro.
- Meccanismi della microangiopatia e della fibrosi tissutale in corso di sclerosi sistemica.
- Ruolo degli estrogeni nel lupus eritematoso sistemico.
- Basi fisiopatologiche per il trattamento con farmaci biologici nell'artrite reumatoide.
- Ruolo immunoendocrino della vitamina D.
- Valutazione capillaroscopica e laser doppler (LASCA) e del microflusso cutaneo nell' artrite psoriasica in corso di trattamento combinato.
- Epidemiologia delle malattie reumatiche.
- Polimialgia reumatica, arterite a cellule giganti e vasculiti dei grossi vasi.
- Imaging avanzato delle malattie reumatiche (RM, US, PET/TC).
- Gotta e suo trattamento.
- Studio della microangiopatia sclerodermica e del fenomeno di Raynaud.
- Patogenesi, clinica e terapia della sclerosi sistemica ed altre connettiviti.
- Studio della produzione di citochine e altre molecole e del metabolismo degli ormoni sessuali su colture primarie di macrofagi sinoviali reumatoidi e fibroblasti sclerodermici.
- Sperimentazione clinica di nuovi farmaci in ambito reumatologico (trials clinici).
- Valutazione dell'osteoblastogenesi, mediante lo studio del sistema WNT e degli inibitori (DKK-1) e dell'osteoclastogenesi, mediante lo studio del sistema RANK/RANKL/OPG e degli inibitori (Sclerostina) nella patologie autoimmuni reumatologiche.
- Studio del metabolismo, del turnover e della massa ossea in relazione alla patologia oncologica localizzata e metastatizzata della mammella e alla terapia con gli inibitori delle aromatasi.
- Osteoclastogenesi e osteoblastogenesi nelle spondiloartriti sieronegative.
- Studio del turnover osseo nei pazienti con Artrite Reumatoide trattati con gli inibitori del TNF $\alpha$  e dell'IL-6.
- Sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci in ambito reumatologico (trials clinici).

### **MED/26 Neurologia**

- Effetto della beta-amiloide 42 sull'aggregazione della proteina tau, e meccanismo.
- Azione dell'ipossia sull'aumento di BACE1 attraverso l'inibizione dell'attività lisosomiale, e meccanismi.
- Effetto di monomeri ed oligomeri di beta-amiloide 42 sul proteosoma. Meccanismo di accumulo della proteina tau.

### **MED/46 Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio**

- Ricerca clinica applicata immunologica e respiratoria.
- Terapia farmacologica delle allergopatie respiratorie.
- Epidemiologia dell'asma, BPCO e rinite.
- Patient Reported Outcomes PROs: significato e impatto nella patologia e come parametri di monitoraggio del trattamento.
- Meccanismi della flogosi immuno-allergica delle vie respiratorie.
- Meccanismi patogenetici, diagnosi e terapia delle malattie ostruttive croniche del polmone.
- Sviluppo di applicazioni tecnologiche per il monitoraggio del paziente con Allergopatie Respiratorie e patologie ostruttive.
- Aderenza al trattamento in Asma e BPCO: analisi dei dati e strategie di implementazione.
- Terapie avanzate e biotecnologiche dell'Asma e della BPCO.
- Nuove tecniche per la misura domiciliare del respiro e della reattività bronchiale.
- Interventi farmacologici sulla regolazione del tono del muscolo liscio bronchiale in vitro.
- Uso dell'ecografia nelle malattie dell'apparato respiratorio.
- Studio della diffusione alveolo-capillare nelle interstiziopatie.
- Studi di contrattilità della muscolatura liscia tracheale e bronchiale in vitro
- Studi di contrattilità e di rilascio di acetilcolina su preparati tracheali e bronchiali umani o bovini in vitro
- Studi di meccanica cellulare

## **SSD BIO/13 – Biologia Applicata**

### **Progetti nazionali e internazionali nell'ambito della linea di ricerca generale "Identificazione di nuovi geni di suscettibilità e/o target di terapia per i tumori rari"**

- **Pancreatic cancer genes in Italian Pancreatic cancer patients. Finanziamento NIH/National Cancer Institute. PI americano Goldstein AM. PI Italiano P. Ghiorzo, G. Bianchi Scarrà.**

Il progetto prevede di usare sequenziamento di nuova generazione e in particolare sequenziamento esomico in collaborazione con il National Cancer Institute (NCI, Bethesda, MD) al fine di identificare essenzialmente nuovi geni di suscettibilità la carcinoma pancreatico in nuclei familiari negativi alla ricerca di mutazioni nel principale gene candidato in Italia CDKN2A.

- **Costruzione di un pannello mutazionale utilizzabile nella diagnostica clinica di melanoma e GIST per l'identificazione di nuovi geni target di terapia mirata**

Il progetto prevede la costruzione di un pannello mutazionale in NGS utilizzabile nella diagnostica clinica, in grado di valutare estensivamente lo stato molecolare dei pazienti in progressione per la definizione di sottoclassi a possibile diversa responsività a farmaci già noti e/o responsive a nuovi farmaci

- **Sviluppo di marcatori di malattia mediante approcci di analisi genetica (resp. Scient. P. Ghiorzo, coordinatore area di base Comitato scientifico IMI (Intergruppo Melanoma Italiano), approvato, per l'ottenimento di una borsa di studio sul melanoma dal titolo "Correlazione tra alterazioni germinali e somatiche nel melanoma"**

Il progetto prevede di identificare ed analizzare a livello germinale e somatico mutazioni e SNPS in diretta correlazione al fine di migliorare la comprensione dei determinanti genetici nel processo di tumorigenesi, ricaduta e sopravvivenza.

Su quest'idea si basa anche una richiesta di finanziamento triennale all' AIRC attualmente in fase di revisione **"Identification of predictive and prognostic markers for melanoma: the interplay between germline and somatic mutations"** (resp scient P Ghiorzo)

- **“Whole exome sequencing in melanoma-prone families.” Finanziamento NIH/National Cancer Institute. PI americano Landi MT. PI Italiano P. Ghiorzo, G. Bianchi Scarrà.**

Il progetto prevede di usare sequenziamento di nuova generazione e in particolare sequenziamento esomico in collaborazione con il National Cancer Institute (NCI, Bethesda, MD) al fine di identificare geni di suscettibilità al melanoma in nuclei familiari negativi alla ricerca di mutazioni nei principali geni candidati noti. Importante il contributo dei nuclei familiari provenienti dalla Liguria che hanno già evidenziato un background genetico differente da il resto dell'europa.

**Richieste di ulteriori grants NIH per svolgere anche GWAS (genome wide association studies) e per affinare la classificazione molecolare del melanoma con tecniche di NGS nell'ambito del consorzio Mela Nostrum.**

## **SSD BIO/14 – Farmacologia**

### **1) Dosaggio terapeutico di farmaci in liquidi biologici (TDM)**

- L'obiettivo dell'utilizzo del T.D.M. è quello di ottimizzare la terapia modificando eventualmente la dose per mantenere la concentrazione plasmatica del farmaco all'interno di un intervallo terapeutico. La valutazione del T.D.M. riveste particolare interesse in caso di terapie in soggetti con caratteristiche particolari o trattamenti innovativi. In questo ambito sono in corso, in collaborazione con vari reparti di medicina d'urgenza e oncologica valutazioni delle concentrazioni plasmatiche di: meropenem in pazienti in terapia intensiva con infezioni gravi da Gram negativi multiresistenti e del co-trimossazolo in bambini affetti da tumori del sistema linfatico in profilassi antibiotica della polmonite da P. jiroveci.

- Sempre al fine di monitorare meglio gli effetti delle terapie, anche variazioni genetiche possono essere in grado di influenzare la risposta ai farmaci. L'enzima tiopurina-methyl-transferasi (TMPT) è essenziale per il metabolismo dell'azatioprina. Individui con attività della TPMT bassa-intermedia (low metabolizers) presentano delle quantità circolanti maggiori del principio attivo 6-tioguanina, generalmente richiedono dosi inferiori di farmaco. Il deficit di TPMT non è raro: la prevalenza è circa 1/300. L'attività enzimatica in vivo dell'enzima TMPT è caratterizzata da variabilità interindividuale causata principalmente da polimorfismi genetici del gene che codifica l'enzima TMPT. Circa 20 diverse mutazioni sono state riportate di cui 3 sono riconosciute come responsabili di una ridotta o assente attività enzimatica.

### **2) Farmacovigilanza**

L'attività di Farmacovigilanza è attentamente monitorata da AIFA; è in atto una collaborazione con la Regione Liguria per implementare le segnalazioni di effetti avversi da farmaci in Liguria.

### **3) Modulazione farmacologica della proliferazione di cellule staminali tumorali**

- Isolamento e caratterizzazione di cellule tumorali che presentano caratteristiche di staminalità da tumori umani (glioblastoma, mesotelioma, tumori neuroendocrini) e tumori spontanei animali (carcinoma mammario canino e felino). Identificazione di specifiche vie recettoriali responsabili della proliferazione, migrazione ed autorinnovamento della cellule staminali tumorali, con particolare riguardo al sistema chemochinico CXCL12/CXCR4-R7.

- Identificazione degli effetti antiproliferativi e dei relativi meccanismi intracellulari di specifici farmaci attivi sulla componente staminale tumorale, tra cui metformina, gefitinib, imatinib e sorafenib. Valutazione della tossicità differenziale tra cellule staminali e cellule differenziate degli stessi tumori.

#### **4) Meccanismi responsabili della neurotossicità di proteine amiloidi**

- Valutazione dell'internalizzazione e dell'interferenza con la funzionalità lisosomiale e l'attivazione dell'autofagia ad opera dei peptidi amiloidogenici Abeta 1-42 (responsabile della morte neuronale in corso di malattia di Alzheimer) e PrP90-231 (responsabile della morte neuronale in corso di encefalopatie spongiformi trasmissibili).
- determinazione delle strutture tridimensionali di questi peptidi responsabili degli effetti neurotossici di tali peptidi.