

ALLEGATO 1 AL QUADRO A1 – OBIETTIVI DI RICERCA DEL DIPARTIMENTO(VERSIONE ESTESA)

MEDICINA INTERNA - GRUPPO IPERTENSIONE-OBESITÀ-DISLIPIDEMIE

Una delle principali linee di ricerca è il rimodellamento cardiovascolare nell'ipertensione arteriosa, nell'obesità e nell'infezione cronica da HIV . Altri studi sono in atto sul danno d'organo cardiaco in pazienti con sindrome metabolica e apnee notturne trattati con CPAP, sui mediatori serici e cellulari di rilievo nel processo infiammatorio coinvolto nella iniziazione/progressione dell'aterosclerosi, sul ruolo della modulazione farmacologica di funzioni cellulari e sulla farmacogenetica nell'aterosclerosi. E' inoltre in atto una ricerca finalizzata nazionale sull'uso della telemedicina nella gestione dell'ipertensione arteriosa che dovrebbe terminare nel 2015.

MEDICINA INTERNA - GRUPPO EMOSTASI-TROMBOSI

I principali obiettivi sono stati la ricerca di nuovi fattori di rischio di tromboembolismo venoso, la validazione di score diagnostici e prognostici di embolia polmonare e trombosi venosa superficiale, la terapia e la storia clinica delle trombosi venose in sedi inusuali, la validazione di score prognostici sul rischio emorragico legato all'uso di farmaci anticoagulanti orali , i nuovi farmaci anticoagulanti orali. Più specificamente abbiamo condotto e stiamo conducendo revisioni sistematiche e metanalisi per approfondire le evidenze già disponibili in letteratura nei vari ambiti di interesse; studi caso controllo e di coorte per analizzare il ruolo di nuovi fattori di rischio per tromboembolismo venoso, come fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e fattori genetici; studi di coorte di derivazione e validazione di score clinici; studi di coorte prospettici e di management sulla terapia delle trombosi venose splancniche; registri e studi randomizzati e controllati sui nuovi farmaci anticoagulanti orali.

MEDICINA INTERNA - GRUPPO SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

L'attività di ricerca è incentrata soprattutto sullo studio delle patologie mieloproliferative croniche e sulle terapie di supporto per i pazienti affetti da emopatie maligne . Nello specifico sono stati condotti alcuni studi per valutare : la correlazione fra profilo farmacogenetico e risposta clinica nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica Ph positiva in terapia con imatinib ; la presenza di anomalie citogenetiche criptiche mediante CGH array nei pz all'esordio affetti da leucemia mieloide cronica; l'individuazione precoce di segni di tossicità cardiovascolare nei pz in terapia con TKI di II generazione ; l'effetto dell'anticorpo monoclonale ipilimumab sulla malattia minima residua su colture cellulari da midollo osseo di pz affetti da leucemia mieloide cronica in terapia con TKI; l'effetto della mutazione V-BRAF nei pz affetti da Hairy cell leukemia in remissione clinica . E' stata inoltre avviata una collaborazione scientifica con il gruppo europeo per lo studio della leucemia mieloide cronica Ph negativa per l'individuazione di alterazioni citogenetiche patognomiche .

MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Il gruppo è attivo in molti settori della cardiologia e conduce alcuni studi che hanno già prodotto risultati utilizzati nella pratica clinica : lo studio della micro-alternanza dell'onda T(TWA) nella valutazione pre – impianto del defibrillatore ventricolare definitivo per il quale è prossima la revisione delle linee guida ; la valutazione mediante Fractional Flow Reserve come guida all'angioplastica coronarica; l'utilizzo di bio-immagini ecocardiografiche per la diagnosi precoce della sindrome tako-tsubo; l'utilizzo della stimolazione con PM biventricolari per il trattamento dello scompenso cardiaco; valutazione del rischio di fibrillazione ventricolare attraverso metodi non invasivi per la prevenzione precoce della morte improvvisa. La Scuola di Cardiologia ha inoltre descritto una metodica di cateterismo transsettale semplificata diffusamente utilizzata nell'ambito dell'ablazione della fibrillazione atriale e delle altre aritmie atriali ventricolari anche con forme di energia diverse dalle tradizionali. Da alcuni anni la nostra Scuola Cardiologica si è resa protagonista nel settore della Didattica applicata all'Elettrofisiologia Clinica di studi che ora si svolgono anche in America, in altri paesi di Europa ed in Asia e che riguardano l'uso di simulatori per il training. E' stata inoltre costituita l'Associazione ONLUS "Cuori in Rete" che porta avanti progetti che riguardano la gestione della Sindrome Coronarica Acuta e della morte improvvisa .

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Il gruppo è attivo nei campi della Biologia, Fisiopatologia e Farmacologia Clinica delle maggiori patologie respiratorie, quali l'Asma e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Sono in corso alcuni progetti di ricerca relativi all'ambito della farmacologia clinica che prevedono lo studio di farmaci per pazienti affetti da BPCO e progetti di ricerca sullo studio dell'infiammazione bronchiale mediante metodica non invasive in pazienti con BPCO (in particolare per l'identificazione del fenotipo eosinofilo maggiormente sensibile alla terapia corticosteroidica) e sulla diversa gestione dei pazienti asmatici, che include anche la valutazione della cellularità bronchiale mediante test dell'espettorato indotto. Sono in corso anche progetti di ricerca riguardanti la valutazione di nuovi farmaci nel controllo della tubercolosi multiresistente. Nel prossimo triennio sono attese almeno 3 pubblicazioni su riviste recensite con IF nel 2014 e almeno 6 nel triennio.

PEDIATRIA

Il gruppo si occupa principalmente di diagnosi del reflusso gastroesofageo in età pediatrica ed in particolare sulla pH-impedenzometria esofagea (miglioramento nella diagnosi del reflusso e della malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica; definizione e standardizzazione dei criteri di interpretazione della pH-impedenzometria esofagea). Altri studi sono in corso su : obesità genetica (Sindrome di Prader-Willi: effetto della somministrazione nasale di Ossitocina e della terapia con GH); Diabete mellito di tipo 1 (Valutazione della persistenza di infezione da enterovirus in soggetti affetti da DMT1 e loro familiari, osteocalcina carbossilata e decarbossilata sul controllo glicemico e sulla mineralizzazione ossea; sensibilità dell'OCT nell'identificazione di precoci segni di retinopatia diabetica); Disturbi respiratori nel sonno; Appar ent Life Threatening Events (ALTE), Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), Sudden Unespected Postnatal Collapse (SUPC). Molti di questi studi sono multicentrici, internazionali e nazionali, che continueranno nel prossimo triennio, mentre nuovi studi sono in fase di partenza (correlazione tra alterazione del respiro e del sonno, alterazioni laringee e reflusso gastroesofageo, Valutazione dei meccanismi immunoregolatori in bambini celiaci).

SALUTE PUBBLICA E MEDICINA PREVENTIVA

Il gruppo opera nei settori della medicina occupazionale e preventiva (LS7 12), dell' epidemiologia delle malattie cardiovascolari- CV(LS2 9,LS7 10) e della biostatistica (LS2 12). Lo scopo primario è promuovere lo sviluppo della metodologia epidemiologica e statistica applicata ai fenomeni biologici e alle patologie di rilevante interesse sociale. Nello specifico gli obiettivi sono la quantificazione dell'impatto del lavoro nella determinazione delle malattie (stress lavoro correlato, allergie lavoro correlate) la prevenzione e la promozione della salute sia in ambito lavorativo (lavoratrice in gravidanza) sia nella popolazione in generale (screening CV), e lo sviluppo di nuovi metodi statistici a supporto degli obiettivi sopraelencati. Il gruppo partecipa a vari progetti di ricerca a livello europeo (MONICA, MORGAM e BiomarCARE) per lo studio delle differenze sociali nell'incidenza degli eventi CV nelle popolazioni europee e per l'identificazione di nuovi biomarcatori di rischio CV. Il gruppo gestisce inoltre il registro di popolazioni delle patologie CV della provincia di Varese. Gli obiettivi dei prossimi anni sono la continuazione sia delle collaborazioni internazionali sia della gestione dei registri e la partecipazione a progetti di ricerca finanziati con bandi competitivi e a laboratori di approfondimento scientifico in medicina del lavoro.

GENETICA UMANA E MEDICA

Gli obiettivi di ricerca perseguiti dal Gruppo vertono sulla citogenetica medica e sulla genetica molecolare. Per quanto riguarda il primo settore il gruppo si occupa da molti anni della variabilità cromosomica nelle malattie mielodisplastiche, in particolare in ambito pediatrico , per cui il gruppo funge da referente nazionale per la citogenetica. Attraverso varie metodiche (citogenetica standard, citogenetica molecolare, Comparative Genomic Hybridization su microarray , espressione genica) vengono studiate tutte le condizioni predisponenti all'insorgenza di leucemie, citopenie periferiche e insufficienze midollari (Sindrome di Shwachman-Diamond, per cui il gruppo è referente nazionale; anemia di Fanconi anche in relazione all'approccio trapiantologico; Piastrinopenia tipo Paris-Trousseau e la Trombocitopenia congenita amegariocitica). Il laboratorio di genetica molecolare si occupa dal 2006 del monitoraggio della Malattia Minima Residua (MRD) in pazienti affetti da Leucemia mieloide Cronica (a tal fine ha sviluppato una nuova tecnica molecolare e ne ha dimostrato per primo la validità) e del ruolo di alcuni geni omeotici nelle neoplasie e nell'infiammazione e nelle retinopatie. I risultati pubblicati su riviste internazionali sono utilizzati sul piano clinico e terapeutico, in particolare da divisioni di oncematologia pediatrica.

MICROBIOLOGIA MEDICA

Il gruppo di ricerca effettua studi clinici e sperimentali in quattro settori: 1) ruolo delle infezioni da enterovirus nell'eziologia del diabete tipo 1 in collaborazione con i Colleghi Endocrinologi di Uninsubria (Grant della Juvenile Diabetes Research Foundation, New York); 2) ruolo dell'infezione cronica da poliovirus nella patogenesi delle conseguenze tardive della poliomielite (Finanziamento della Regione Lombardia e Grant di Post-polio Health International, St Louis, Missouri); 3) microbioma intestinale nel diabete mellito e nella celiachia (Finanziamento del Ministero Sanità per i Giovani Ricercatori); 4) meccanismi di farmacoresistenza nelle infezioni batteriche (Finanziamento della Regione Lombardia). Le ricerche sono effettuate nel Laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale di Circolo di Varese in collaborazione con l'Alkek Center for Genomics del Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

FARMACOLOGIA MEDICA

Vi sono due gruppi di ricerca, il primo si occupa di neuroimmunofarmacologia con particolare riferimento alle patologie degenerative del sistema nervoso centrale; infiammazione e immunità , con particolare riferimento alle patologie croniche dell'apparato cardiovascolare; farmacogenetica, identificazione e sviluppo di nuove molecole di interesse terapeutico, sia di origine naturale che sintetica.

Il secondo gruppo di ricerca (settori ERC LS2-3-4-5 ; BIO/14-05G1) si occupa principalmente di neurofarmacologia. Nello specifico sono attivi alcuni progetti sui meccanismi di adattamento dei neuroni enterici dopo un danno

ischemico e infiammatorio a livello intestinale e del loro ruolo nell'attivazione di fattori di trascrizione neuroprotettivi, potenzialmente utili per alcune patologie psichiatriche (ADHD). Saranno completati a breve i progetti finanziati dalla fondazione Cariplo e dal PRIN 2011 sulla risposta glutammatergica e iNOS/nNOS indotta in modelli di ischemia e infiammazione (indotta/disbiosi) nel ratto e in topi Het-DAT e Het-COMT (modelli di ADHD). Nel prossimo triennio si intendono consolidare le linee di ricerca attualmente aperte anche tramite collaborazioni con enti di ricerca nazionali e internazionali, saranno potenziati gli scambi internazionali di giovani ricercatori.

NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Il gruppo si occupa principalmente dei disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) e del comportamento (sindrome di Tourette, ADHD). Sono in corso alcuni studi sull'identificazione dei fattori che influenzano lo sviluppo delle abilità di lettura, scrittura e calcolo e sui principali indicatori di rischio per DSA; sulla validazione della versione inglese della prima scala per la valutazione della qualità di vita nei bambini e degli adolescenti con sindrome di Tourette; sulle abitudini farmacologiche degli specialisti NPI italiani nell'ambito del trattamento della sindrome di Tourette e delle sue comorbidità; sulle comorbidità nell'ADHD dal registro ADHD della regione Lombardia.

ENDOCRINOLOGIA

I principali obiettivi del gruppo di ricerca sono lo studio della fisiopatologia tiroidea (Morbo di Basedow e orbitopatia correlata) dell'acromegalia e dell'obesità. Nello specifico nel campo delle tireopatie è in corso uno studio randomizzato sull'impiego del selenio in associazione con metimazolo vs. metimazolo da solo nel controllo dell'ipertiroidismo basedowiano e alcuni studi osservazionali sui determinanti genetici ed immunologici del morbo di Basedow e dell'orbitopatia basedowiana, sull'associazione tra cancro della tiroide e morbo di Basedow e sulla revisione dell'outcome del cancro differenziato della tiroide nella casistica locale. Sono inoltre attivi uno studio multicentrico sulle disabilità osteoarticolari nell'acromegalia, sui rapporti tra ipovitaminosi D ed obesità (prima e dopo calo ponderale), e sulle variazioni del fabbisogno della terapia sostitutiva con L-tiroxina nei grandi obesi sottoposti a terapia bariatrica. Alcuni degli studi sono in fase di attuazione e potrebbero essere completati entro il 2014, altri studi saranno verosimilmente completati entro il 2015 e 2016.

BIOCHIMICA

I principali campi di applicazione sono glicobiologia, biologia molecolare delle glicoproteine, marcatori tumorali saccaridici, molecole di adesione-ligandi delle selectine, epigenetica, oncologia molecolare dei tumori del tubo digerente. Nello specifico l'attività del gruppo di ricerca si sta focalizzando sull'interazione tra fattori di trascrizione e meccanismi epigenetici nella regolazione dell'espressione genica in condizioni normali e neoplastiche, con particolare riferimento all'espressione dei ligandi delle selectine e sull'identificazione delle cellule responsabili della sintesi dell'antigene CA19.9 e di altri antigeni Lewis nei tumori dell'apparato digerente.

PSICHIATRIA

I principali ambiti di applicazione sono la Psichiatria clinica, la Psichiatria di Consultazione, l'Etnopsichiatria, la Psicofarmacologia. Il gruppo è attivo in molti progetti di ricerca sul Service engagement, sulla qualità della vita dei pazienti con ansia-depressione, sulla valutazione della resilienza nella popolazione anziana e sui suoi effetti sull'outcome riabilitativo, sui fattori religiosi e spirituali all'esordio psicopatologico, sull'effetto dei fattori genetici nella variabilità della risposta clinica alla clozapina in pazienti schizofrenici, sull'efficacia delle terapie antidepressive e sull'inquadramento diagnostico di casi clinici di polioperati fra disturbi fittizi e somatoformi. Gli studi termineranno nell'arco del prossimo triennio.

Dall'analisi della VQR 2004-2010 (dettagli nel quadro B3) e dall'attività successiva al 2010, i **punti di forza** dell'attività di ricerca del Dipartimento sono:

- la conduzione di studi clinici di alto livello, alcuni finanziati con bandi competitivi, che hanno portato a pubblicazioni sulle migliori riviste internazionali;
- il contributo che molti settori di ricerca afferenti al Dipartimento hanno dato alla stesura di Linee Guida nazionali e internazionali, per la standardizzazione di metodiche diagnostiche e di terapie, nell'ambito sia della ricerca di base, che della ricerca clinica con valenza trasazionale;
- il riconoscimento di alcuni laboratori, quali centro di riferimento per lo studio di alcune patologie (Sindrome di Shwachman-Diamond) e per l'esecuzione di test genetici;
- le molte collaborazioni attive con gruppi di ricerca nazionali ed internazionali e di recente la partecipazione a grandi consorzi internazionali.

Tutto ciò è stato reso possibile dal costante impegno dei componenti del Dipartimento , dall'elevata qualità dei laboratori e dalla disponibilità di una vastissima casistica di pazienti, corredata di numerosi dati fenotipici ,raccolti seguendo rigorosi standard qualitativi, un esteso follow-up e disponibilità di un elevato numero di campioni conservati in biobanche .

Le maggiori **criticità** sono determinate dalla difficoltà ad avere una costanza di mezzi, per quanto riguarda sia le risorse umane, sia quelle propriamente finanziarie. Questa situazione di "instabilità" rende difficile la programmazione a lungo termine delle attività di ricerca e può condizionare anche la scelta delle linee di ricerca emergenti .

Gli **obiettivi generali** del Dipartimento per il triennio 2015-2017 , in coerenza con gli obiettivi strategici della ricerca nel Piano Strategico 2015-2017 e con le Politiche di Qualità dell'Ateneo, consistono pertanto nel potenziamento delle capacità di attrarre risorse, nell'aumento della partecipazione a bandi competitivi e nel mantenimento ed eventuale incremento della produzione scientifica attuale. Partendo dai punti critici sopradescritti, l'aspetto prioritario riguarda le **proposte di miglioramento** per la disponibilità di risorse. Si sta lavorando per favorire lo sviluppo di collaborazioni sia interne attraverso l'organizzazione di incontri dipartimentali (seminari) sulle attività in corso di svolgimento, sia esterne, favorendo gli scambi internazionali di giovani ricercatori. Tali interventi saranno utili anche per il mantenimento e l'eventuale miglioramento della qualità della produzione scientifica. Le azioni, gli indicatori di processo e di esito e i sistemi di monitoraggio sono elencati nella seguente tabella :

AZIONI	DESCRIZIONE	RESPONSABILE RILEVAZIONE	FREQUENZA DI RILEVAZIONE
Incremento scambi internazionali	n. scambi internazionali di giovani ricercatori	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Incremento collaborazioni interne	n. seminari per diffusione informazioni su attività in corso	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Aumento partecipazione a Bandi competitivi	Numero di partecipazioni a bandi competitivi	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Miglioramento esiti bandi	Fondi ricevuti da bandi competitivi	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Incremento quantità della produzione scientifica	Numero di pubblicazioni di articoli di ricerca su riviste internazionali	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Miglioramento internazionalizzazione	Numero di pubblicazioni di articoli di ricerca su riviste internazionali con coautore straniero	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Miglioramento della qualità (breve termine)	IF totale delle pubblicazioni	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale
Miglioramento della qualità (lungo termine)	Citazioni ricevute nelle pubblicazioni degli anni precedenti (media delle citazioni per autore, per anno, normalizzato per età)	Commissione SUA Riesame 2015	Annuale