

- SUA RD – DIPARTIMENTO di SCIENZE CHIRURGICHE
LINEE E OBIETTIVI DI RICERCA PER SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE
(anno 2015 e triennio 2015-2017)

➤ **MED/07 (MICROBIOLOGIA E MICROBIOLOGIA CLINICA)**

Il settore MED/07 del Dipartimento di Scienze Chirurgiche ha come principale linea di ricerca lo studio della divisione cellulare batterica, utilizzando il patogeno umano *Streptococcus pneumoniae* come modello per i batteri Gram-positivi di forma sferico-ovoidale. Lo scopo principale della ricerca è caratterizzare dal punto di vista molecolare e funzionale le principali proteine coinvolte nella formazione dell'apparato di divisione come bersagli per lo sviluppo di nuovi farmaci antibatterici attivi sul setto.

Gli obiettivi da conseguire nel breve termine (2015) sono: 1) la conclusione e la pubblicazione dei risultati della caratterizzazione della proteina di divisione cellulare essenziale "actin-like" FtsA, in relazione al significato biologico della sua polimerizzazione *in vivo* e dell'interazione con la proteina FtsZ e con le altre proteine di divisione cellulare, attraverso lo studio di mutanti condizionali letali generati nel nostro laboratorio; 2) l'ulteriore caratterizzazione della proteina LocZ, recentemente scoperta e necessaria alla corretta localizzazione/formazione del setto di divisione in *S. pneumoniae* (Fleurie *et al.*, Nature, 2014; Holečková *et al.*, mBio, 2014).

Gli obiettivi da raggiungere a lungo termine (triennio 2015-2017) dipenderanno sia dalle risorse disponibili per nuovi progetti sia dai risultati finali ottenuti da quelli in corso. In linea di massima, la nostra attenzione sarà focalizzata sul processo di divisione cellulare batterico, nell'ambito del quale è prevista anche l'organizzazione di un Workshop Internazionale ("Bacterial Cell Division: Orchestrating the Ring Cycle"), sotto la nostra coordinazione. Verranno inoltre potenziate le collaborazioni internazionali, principalmente attraverso la partecipazione ai bandi "Visiting Professors" e ai bandi della Comunità Europea. Inoltre, visto l'aumento crescente della resistenza agli antibiotici in tutte le realtà ospedaliere, il triennio 2015-2017 ci vedrà promotori di un'attività di coordinamento, a livello locale e regionale, di studi epidemiologici per l'identificazione e il controllo dei fenotipi/genotipi di resistenza nei principali patogeni Gram-positivi e Gram-negativi multi- e pan-antibiotico resistenti.

➤ **MED/08 (ANATOMIA PATOLOGICA)/BIO13(BIOLOGIA APPLICATA) – LINEA di RICERCA #1**

In questi ultimi anni l'interesse principale si è focalizzato sul ruolo svolto dalla proteina Timosina beta 4 in diversi processi biologici. Questa proteina viene espressa nel periodo embrionale e, in alcuni tumori, ricompare nelle cellule neoplastiche. Nell'evoluzione neoplastica l'espressione della timosina in alcuni tumori può essere considerata un fattore di chemio-resistenza. Le timosine possono quindi regolare processi fondamentali per lo sviluppo embrionale e, in alcuni tumori, tali processi sono riattivati durante la progressione neoplastica. In particolare, si è ipotizzato che le timosine siano proteine prodotte dalle così dette cellule staminali normali o eventualmente neoplastiche.

Per studiare *in vitro* il ruolo della timosina nei processi di proliferazione e di apoptosi si sono utilizzate diverse linee cellulari neoplastiche e, in questi modelli sperimentali, si è studiata la localizzazione cellulare della proteina. I primi dati sperimentali dimostrano che nella linea cellulare di epatoma HepG2, la timosina beta 4 è normalmente espressa nel citoplasma ma, se queste cellule vengono private del nutrimento, la timosina trasloca nel nucleo. La localizzazione nucleare è stata descritta anche *in vivo* in alcuni tumori, confermando che il nostro sistema *in vitro* può essere utilizzato per lo studio delle funzioni biologiche di questo piccolo peptide. Nel corso del 2015 si completerà lo studio di microscopia elettronica sulla timosina nello stesso modello sperimentale di HepG2 e si stabilirà se il processo di traslocazione al nucleo indotto da stress da digiuno (starvation) è presente anche in altre linee cellulari e se viene indotto anche da altri fattori. In particolare, gli obiettivi da raggiungere a lungo termine (triennio 2015-2017) prevedono di determinare l'espressione a livello di RNA messaggero della timosina beta 4 e dei diversi geni coinvolti nell'apoptosi e nello stress ossidativo. In questo modo, si potrà ottenere un modello sperimentale per studiare gli effetti sia di diversi chemioterapici già utilizzati nella terapia oncologica che di altre sostanze con potenziali attività antinfiammatorie ed antineoplastiche già descritti in letteratura.

➤ **MED/08 (ANATOMIA PATOLOGICA) – LINEA di RICERCA #2:**

Studio delle cellule staminali tramite marcatori immunoistochimici nella nevogenesi e nella diagnosi differenziale tra nevo e melanoma. Obiettivi **2015**: Diversi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle cellule staminali della cute, capaci di dare origine a melanociti ed altri elementi cellulari derivati dalla cresta neurale. Queste cellule CD133+ si ritiene siano le stesse cellule staminali provenienti dalla cresta neurale, precursori delle cellule endoteliali e dei mastociti. Queste conoscenze potrebbero aiutarci a comprendere meglio la nevogenesi, il meccanismo eziopatogenetico attraverso il quale si realizza l'ossificazione, la metaplasia adipocitaria e la neurotizzazione nel nevo melanocitario intradermico ma anche perché alcuni melanomi presentano vari modelli di differenziazione. I melanociti, come le cellule di altri tessuti, subiscono un turn-over e vengono rimpiazzati da precursori immaturi. Alcune malattie, come la vitiligo, ci aiutano a comprendere questo processo. Infatti nella fase attiva della malattia i melanociti differenziati vengono distrutti. Durante la guarigione, nuovi melanociti, derivati da una popolazione di cellule protette, migrano nell'epidermide tra i cheratinociti basali. Un simile fenomeno può essere realizzato anche nel pesce zebra. Un trattamento con 4-(4-morfolinobutilio) fenolo determina la morte dei melanociti differenziati e successivamente questi vengono rimpiazzati da melanociti derivati da precursori immaturi. La maggior riserva di precursori dei melanociti è il follicolo pilifero. Tali precursori immaturi sono stati identificati in questa sede attraverso l'espressione del c-Kit. Queste cellule inoltre risultano positive per Bcl-2, che può avere un ruolo fondamentale nella loro sopravvivenza, infatti topi difettivi per Bcl-2 sono carenti di cellule staminali melanocitarie. Mutazioni a carico c-kit possono causare anomalie nello sviluppo delle cellule germinali e a carico della ematopoiesi e melanogenesi. C-kit ha un ruolo centrale nella normale crescita e differenziamento dei melanoblasti embrionali. La trasformazione maligna dei melanociti si associa a modificazioni della espressione del c-kit. Diversi studi infatti hanno dimostrato che la progressione del melanoma umano è associato ad una riduzione di espressione del proto-oncogene c-kit. Questi studi infatti rivelano che l'espressione del recettore per la tirosin-chinasi codificata dal proto-oncogene c-kit gradualmente declina durante la crescita del tumore e lo sviluppo del melanoma umano. La determinazione immunoistochimica del c-Kit (CD117) evidenzia potenziali implicazioni terapeutiche. E' stato trovato inoltre che il c-Kit (CD117) è positivo nella componente giunzionale del nevo melanocitario composto benigno, frequentemente positivo nel melanoma a diffusione superficiale, mentre nel melanoma in fase di crescita verticale si osserva una perdita graduale della positività, ed ancor più sorprendentemente, negli stessi pazienti, si assiste ad una perdita di positività dal melanoma primitivo al melanoma metastatico. Abbiamo analizzato l'espressione immunoistochimica del c-Kit in 60 lesioni melanocitarie, comprendenti 39 nevi, 18 melanoma and 3 metastasi di melanoma. La maggior parte dei nevi e dei melanoma esaminati è positiva con immunoistochimica per c-Kit con lievi differenze tra le lesioni melanocitarie benigne e quelle maligne. La componente melanocitaria intraepidermica o giunzionale sia dei nevi che dei melanoma mostra una positività citoplasmatica per c-Kit con aumento di intensità, in entrambi i gruppi di lesioni (benigne e maligne), in relazione all'età dei pazienti. La percentuale di cellule nevice dermiche positive alla determinazione immunoistochimica per c-Kit è meglio associata all'variabile "età dei pazienti" rispetto alle altre variabile considerate nel nostro studio. L'intensità e la percentuale di cellule c-Kit positive nella componente dermica sono significativamente aumentate nelle lesioni melanocitarie maligne ovvero nei melanomi rispetto alle lesioni melanocitarie benigne (precisamente nevi composti, nevi di Spitz, nevi dermici, nevi blu). Le tre metastasi studiate invece sono risultate negative per c-Kit. In due casi di melanoma insorti su un nevo preesistente, le cellule del melanoma mostravano una intensa positività citoplasmatica e di membrana per c-Kit diversamente assenza di reattività per lo stesso c-Kit nella componente dermica del nevo preesistente. Sulla base dello studio sinora condotto il c-Kit non sembra essere un forte discriminatore tra nevi e melanomi soprattutto quando si analizza la componente giunzionale delle due lesioni a confronto (nevi e melanomi) o meglio nel distinguere un nevo giunzionale da un melanoma in situ. Mentre essendo l'espressione del c-Kit è differente nella componente dermica di queste lesioni, può essere utile nel distinguere un melanoma a diffusione superficiale con invasione dermica da un nevo composto o intradermico. Si evince inoltre che il c-Kit può essere utile per distinguere un melanoma primitivo da una metastasi di melanoma. Per il **triennio 2015-2017**, si intende proseguire su questa linea di ricerca con lo scopo di trovare altri marcatori che possano essere di supporto alla diagnostica su base morfologica.

➤ **MED/18 (CHIRURGIA GENERALE) – LINEA di RICERCA #1:**

Alcune linee di ricerca della nostra unità operativa nel breve **(2015)** e nel lungo termine, **triennio 2015-2017**:

- Utilizzo dell'OSNA nello studio dei linfonodi nel carcinoma tiroideo e nel carcinoma mammario.
- Linfectomia del comparto centrale profilattica, selettiva o di principio nel carcinoma tiroideo differenziato
- Utilizzo del PTH intraoperatorio nella paratiroidectomia mininvasiva in caso di studi preoperatori discordanti o negativi
- “Neuromonitoring” intermittente e continuo del nervo ricorrente nella tiroidectomia totale e dell'accessorio del vago nella linfectomia laterocervicale.
- Mastectomia “skin sparing”, “nipple sparing” e “skin reducing” nel trattamento del carcinoma della mammella.
- Utilizzo del “lipofilling” negli esiti di mastectomia e quadrantectomia
- Colecistectomia laparoscopica: fattibilità dell'intervento in “one day surgery”.

➤ **MED/18 (CHIRURGIA GENERALE) – LINEA di RICERCA #2:**

Obiettivi di Ricerca a breve termine **(2015)**: il programma di ricerca è rivolto alla valutazione dei risultati della Surrenectomia Laparoscopica nel trattamento delle forme subcliniche della Sindrome di Cushing. In particolare è in corso uno studio, prossimo alla pubblicazione, dei pazienti con Cushing subclinico sottoposti a surrenectomia laparoscopica, nei quali si è valutato, nel follow up postoperatorio, la variazione dei valori della Pressione arteriosa, del Diabete Mellito di tipo 2 e dell'Obesità.

Obiettivi di Ricerca per il **triennio 2015-2017**: Il programma di ricerca prevede il completamento di quanto analizzato nel 2015 e lo studio delle applicazioni della Chirurgia Laparoscopica nell'ambito della Chirurgia d'Urgenza.

E' prevista inoltre la valutazione della patologia litiasica biliare analizzando la casistica del reparto: ci si propone di valutare le applicazioni della Colecistectomia laparoscopica in elezione e in urgenza differenziando i casi di calcolosi semplice della colecisti dalle colecistiti acute e nelle calcolosi complicate da litiasi della Via Biliare Principale.

➤ **MED/22 (CHIRURGIA VASCOLARE)**

I temi di ricerca sono per la maggior parte in collaborazione con il “Department of Transplantation di Lyon (France)” nell'ambito dell'accordo interuniversitario tra le nostre due università; nonché con la Chirurgia Vascolare sempre della suddetta Università. Inoltre, si è creato un gruppo di lavoro internazionale sui VCA (Vascularized Composite Allotransplantation)

Obiettivi a breve termine **2015**: per questo anno si prevede di completare due progetti di ricerca di chirurgia vascolare:

- il primo in collaborazione con la Chirurgia Vascolare di Lyon e consiste nello studio dei pazienti affetti da aneurisma dell'aorta addominale, già trapiantati di rene;
- il secondo progetto sarà completamente realizzato presso la nostra sede del Dipartimento e si basa sullo studio della funzionalità renale nei pazienti operati di aneurisma dell'aorta addominale con tecnica open.

Tutti gli altri progetti concerneranno i trapianti di rene o di VCA e saranno eseguiti in collaborazione con l'Università Claude Bernard Lyon I. In particolare, un progetto sul trapianto di rene nei donatori cadavere, Categoria Maastricht I e II , ed un altro particolarmente complesso, che potrebbe essere terminato nel 2016, sul rigetto cronico nei VCA con particolare riferimento alla “graft vasculopathy”.

Per quanto concerne i principali obiettivi di ricerca nel **triennio 2015-2017**, si articoleranno intorno alla ricerca clinica nel campo dei Vascularized Composite Allotransplantations. Infatti, essi saranno finalizzati alla realizzazione del trapianto di laringe nell'uomo ed a un nuovo protocollo atto ad indurre la tolleranza (trapianto di midollo con condizionamento) nei trapianti di volto.

Il gruppo di ricerca internazionale “Chauvet group” di cui la chirurgia vascolare parte continuerà a lavorare per creare le linee guida sui criteri di scelta dei candidati VCA e sul loro follow-up. Tale progetto affiancherà quello della creazione delle linee guida europee nel campo dei VCA, quali appunto trapianto di mani, viso e laringe.

➤ **MED/24 (UROLOGIA)**

- **Progetto Uomo:** In sintonia con analoghe iniziative a livello nazionale e con le preoccupazioni ministeriali nel campo del contrasto alla denatalità, è in corso di realizzazione, con il contributo finanziario della Fondazione Banco di Sardegna, un progetto volto a sensibilizzare la popolazione sulla salvaguardia della salute riproduttiva maschile mediante una campagna informativa con il coinvolgimento degli Operatori medici, dei loro assistiti e delle Istituzioni scolastiche. Il progetto inoltre avrà lo scopo di raccogliere dati relativi alla sensibilità e conoscenza del problema nell'ambito delle figure sopradette. Il progetto si articolerà in fasi: 1) Attività conoscitiva, 2) Attività divulgativa, 3) Attività di counselling ed 4) indirizzo diagnostico e terapeutico

Al termine si sarà in possesso di dati epidemiologici e osservazionali sulla problematica citata così a predisporre una pubblicazione che abbia il fine di illustrare i risultati ottenuti.

- **Motilità ureterale**

In collaborazione con il Dipartimento di Biomedica da anni svolgiamo uno studio sulla contrattilità e i motori molecolari dell'uretere umano, nello strato circolare e longitudinale. Questi recenti studi hanno permesso di dimostrare una netta differenza di contrattilità dello strato circolare rispetto a quello longitudinale dell'uretere umano.

proseguiremo su quest tipo di ricerca verificando ed evidenziando potenziali differenze di contrattilità dell'uretere in soggetti che praticano attività sportiva.

E' nostra intenzione inoltre applicare la stessa metodologia di studio dell'uretere su altre strutture anatomiche fino ad ora poco studiate come i dotti eiaculatori dell'uomo.

- **Trattamento mininvasivo della calcolosi urinaria**

La patologia litiasica urinaria attualmente in Sardegna presenta un'incidenza estremamente elevata, e la domanda di salute e di rapida ripresa della propria attività lavorativa impone trattamenti che consentano di rendere il paziente "stone free" con le soluzioni più rapide a disposizione. Il trattamento di litotrissia extracorporea, nonostante la scarsa invasività presenta attualmente notevoli limiti nel trattamento delle calcolosi complesse. Ci si pone come obiettivo quello di comparare tra loro, nell'arco di 12-24 mesi le tecniche attualmente più evolute a disposizione ovvero: l'utilizzo di strumentario rigido e flessibile con accessi endoscopici ascendenti o percutanei per il trattamento della calcolosi urinaria complesse.

- **Progetto: CNR registro tumori prostata**

si parteciperà quale unico Centro di Riferimento in Sardegna ad uno studio promosso dal CNR per la costituzione di un registro dei tumori della prostata.

Il Progetto dal titolo Pros-IT CNR ha l'obiettivo di monitorare i tumori della prostata in Italia, raccogliendo informazioni sugli uomini con età maggiore o uguale a 18 anni che abbiano avuto una diagnosi di tumore incidentale della prostata, valutandone le caratteristiche cliniche e demografiche, protocollo di cura e risultati in termini di qualità della vita.

Lo studio che coinvolgerà circa 140 Centri in Italia, si configura come osservazionale, di coorte, prospettico e multicentrico. Avrà una durata totale di 48 mesi.

Verranno valutate:

- La qualità della vita
- Le complicanze dovute al tumore della prostata
- Le complicanze relative alla funzione urinaria e alla funzione intestinale

➤ **MED/50 (SCIENZE TECNICHE MEDICHE APPLICATE)**

Obiettivi di ricerca da conseguire nel breve termine (anno 2015): Le ricerche in corso sono focalizzate sullo studio del biofilm orale, in particolare quello linguale, con lo scopo di valutarne l'impatto non solo nella salute orale ma anche a livello sistemico.

In particolare verranno investigati parametri clinici, microbiologici e molecolari di pazienti sani e pazienti affetti da alcune patologie: (i) soggetti con alitosi orale, (ii) pazienti parodontali o portatori di apparecchi ortodontici, (iii) pazienti con malattie autoimmuni. La correlazione tra pazienti con patologie orali e biofilm linguale è in corso di studio da parte della comunità scientifica internazionale, le ricerche fin ora pubblicate, danno una grossa importanza al biofilm linguale come "inziatore" di alcuni processi patogenetici. Nel corrente anno verranno eseguite correlazioni tra biofilm batterico e apparecchi ortodontici (che creano

uno stato di stress permanente nei tessuti coinvolti) e correlazioni tra stato di malattia parodontale o alitosi con possibili marker molecolari predittivi, quali i geni coinvolti nello stress ossidativo (es. *BAX*, *Vcam1*).

Obiettivi di ricerca nel triennio 2015-2017: Saranno focalizzati sul collegamento tra biofilm orale e malattie sistemiche autoimmuni, quali artrite reumatoide ed epatiti autoimmuni. Infatti, una caratteristica comune riscontrata sia nell'artrite reumatoide che nella parodontopatia è la presenza nei tessuti colpiti di proteine citrullinate e dei corrispettivi anticorpi contro di esse. È infatti stata recentemente dimostrata la presenza di proteine citrullinate e anticorpi anti-CCP anche in biopsie gengivali e nel liquido crevicolare di tessuti gengivali infiammati.

Agenti eziologici responsabili dell'insorgenza a progressione della malattia parodontale sono una serie di batteri Gram negativi anaerobi, tra cui *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* and *Treponema denticola*. Il *Porphyromonas gingivalis* è anche l'unico batterio in cui finora sia stata descritta una peptidilarginina deiminasi (PPAD). È stato ipotizzato che, poichè la parodontite generalmente inizia a svilupparsi nella terza o quarta decade di vita come risposta infiammatoria ad un accumulo di placca sottogengivale, mentre l'artrite reumatoide in genere si manifesta un po' più tardi, intorno alla quarta-sesta decade, individui sensibili allo sviluppo della artrite reumatoide che in precedenza abbiano sviluppato degli anticorpi anti-CCP circolanti dovuti all'infiammazione parodontale vadano incontro a una risposta abnorme durante l'infiammazione sinoviale, dalla quale si origina la artrite reumatoide. La ricerca a medio termine si occuperà della caratterizzazione molecolare degli isolati clinici orali di *P. gingivalis* (ed eventuali altri patogeni) da pazienti con diagnosi per AR o epatiti autoimmuni e da pazienti sani. Il lavoro di ricerca prevede la collaborazione con altri centri di ricerca coinvolti nello studio di dette malattie.

➤ **MED/28 (MALATTIE ODONTOSTOMATOLOGICHE) – LINEA di RICERCA #1**

Obiettivi di ricerca da conseguire nel breve termine (anno 2015): Le ricerche in corso sono focalizzate sullo studio della salute orale a livello neonatale, in particolare la relazione tra lo stato di salute orale della madre e quella del neonato. In particolare vengono valutati alcuni parametri clinici della madre che oltre ai dati generali, all'anamnesi fisiologica, patologica e familiare viene riportati un quadro generale delle condizioni del cavo orale e una sezione relativa a quelle abitudini alimentari che possono avere una qualche rilevanza nello sviluppo di patologie infettive orali come la parodontopatia e alitosi. Ogni paziente darà inoltre dato il proprio consenso prima dello svolgimento del test e di una eventuale terapia firmando un apposito modulo. Sia nella madre che nel bambino verranno eseguiti dei tamponi orali (linguali) allo scopo di valutare la presenza di eventuali patogeni coinvolti nella trasmissione per via orale, (salivare) madre figlio. Verrà inoltre eseguita un'analisi gas cromatografica dell'aria espirata da madre e figlio per valutare la presenza di alitosi.

Obiettivi di ricerca nel triennio 2015-2017: In linea con gli obiettivi del 2015, la ricerca proseguirà secondo lo schema operativo seguente:

- Studio del microbioma linguale della madre e progressione di quello del figlio a diversi mesi di vita , con particolare attenzione ai batteri patogeni anaerobi.
- Influenza del latte materno nel processo di adattamento e sviluppo di un microbiota orale fisiologico nel bambino.

I risultati di questi studi, potrebbero portare ad una definizione della salute orale (e forse anche di quella sistemica) come l'interazione tra il "pool" batterico orale (microbiota) e le risposte tissutali dell'ospite. In particolare la ricerca valuterà come si sviluppa questo tessuto batterico nel neonato e quali sono i fattori alimentari/comportamentali per modularne uno sviluppo fisiologico.

➤ **MED/28 (MALATTIE ODONTOSTOMATOLOGICHE) – LINEA di RICERCA #2**

Obiettivi di ricerca da conseguire nel breve termine (anno 2015): La ricerca da conseguire nell'anno 2015 verte, sullo studio dell'attività antibatterica verso patogeni orali (batteri parodontali) da parte di sostanze alimentari vegetali. In particolare sono in corso di sperimentazione alimenti naturali ad elevata concentrazione di tannini e polifenoli, es. pero selvatico, utilizzati nella cucina tradizionale tantissimi anni fa, ma ormai in disuso perche non rientrati negli standard commerciali attuali. L'uso di sostanze ad attività antimicrobica rappresenta il primo passo, subito dopo terapia meccanica per "scraping linguale" per limitare l'accumulo di biofilm patogeno nel cavo orale, biofilm responsabile di gravi malattie ad eziologia

infettivo infiammatoria, quali le parodontopatie. Queste sostanze vengono utilizzate altresì per una terapia a medio termine, spesso domiciliare, per controllare la progressione del biofilm in pazienti con patologia orale conclamata, gli antimicrobici orali come i collutori, consentono ai pazienti di assumere agenti attivi a costi contenuti, con la possibilità di controllare dosaggi e tempi di assunzione. Tradizionalmente gli antisettici vengono indicati come esenti da effetti collaterali riportati comunemente per gli antibiotici, es. tossicità e comparsa di resistenze batteriche, in realtà vengono segnalati dalla comunità scientifica internazionale alcuni segnali per quanto riguarda possibili effetti tossici degli eccipienti (etanolo) o comparsa di ceppi resistenti. In questo scenario nuovi antisettici di origine naturale, somministrati come alimenti funzionali, potrebbero rappresentare una risposta ai problemi sopra elencati.

Il progetto è articolato *in vitro* seguendo i seguenti punti operativi:

1. Attività antibatterica (MIC e MBC), nei confronti dei principali patogeni responsabili dell'alitosi orale, quali *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Streptococcus intermedius*.
2. Valutazione del tempo di riduzione della vitalità batterica. Attività antibatterica su biofilm ricostruiti *in vitro* (MBIC/MBEC) nei confronti dei principali batteri patogeni descritti nel punto 1.

Obiettivi di ricerca (triennio 2015-2017): Come obiettivo a medio termine, si vogliono valutare, i preparati risultati attivi nella sperimentazione precedente, *in vivo*. Lo studio sarà condotto in doppio cieco, randomizzato con gruppi paralleli. I volontari verranno suddivisi a random in tre gruppi, range di età 30-50 anni. Tutti i volontari verranno istruiti ad utilizzare l'alimento in studio almeno una volta al giorno. I gruppi dello studio saranno:

- Gruppo A – gruppo test: prodotto naturale come tale o liofilizzato.
- Gruppo B – controllo negativo: usuale prodotti di igiene orale.

In questa ricerca viene affrontato il problema sopra descritto, con l'utilizzo di alimenti fortemente antiossidanti per prevenire questo tipo di affezioni, ovvero il ruolo preventivo a breve termine dell'alimento funzionale in odontoiatria.

➤ **MED/28 (MALATTIE ODONTOSTOMATOLOGICHE) – LINEA di RICERCA #3**

Triennio 2015-2017:

1. Valutazione dello stato immunologico e del danno dentale nei pazienti oncologici.

Scopo del lavoro: stabilire se esiste una correlazione tra stato immunologico e le patologie dentali e parodontali nei pazienti affetti da neoplasia maligna. Materiali e Metodi: 100 pazienti opportunamente selezionati sulla base di criteri di inclusione ed esclusione e in trattamento presso il reparto di Oncologia della AOU di Cagliari- Presidio di Monserrato e sottoposti a visita specialistica odontostomatologica. La valutazione dello stato di salute dentale e parodontale verrà effettuato mediante gli indici DMFT e PAI. Lo stato immunologico dei pazienti appartenenti sia al gruppo studio che al gruppo controllo è subordinato al dosaggio sierologico di specifici mediatori dell'immunità.

2. La terapia odontoiatrica nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico.

Scopo del lavoro: definire lo stato dell'arte nel trattamento odontoiatrico dei pazienti oncologici prima, durante e dopo la chemioterapia. Materiali e Metodi: i pazienti opportunamente selezionati verranno sottoposti a valutazione dello stato di salute orale e alle terapie necessarie ad una bonifica del proprio cavo orale prima di essere avviati a chemioterapia. Lo stesso verrà monitorato periodicamente allo scopo di stabilire l'effettiva applicabilità di protocolli terapeutici alternativi a quelli proposti in letteratura.

3. La terapia odontoiatrica nei pazienti sottoposti a radioterapia della testa e del collo.

Scopo del lavoro: stabilire lo stato di salute orale dei pazienti nelle fasi pre e post trattamento radioterapico. Materiali e Metodi: selezione dei pazienti affetti da patologie neoplastiche per le quali è indicato un intervento radioterapico della testa e del collo. La valutazione dello stato orale di ciascun soggetto prevede l'utilizzo degli indici DMFT e PAI. Prima di essere avviati al trattamento radioterapico, i pazienti verranno sottoposti ai necessari interventi di bonifica e l'effettiva validità del protocollo di prevenzione verrà stabilito sulla base di un confronto dei dati relativi alle condizioni del cavo orale nelle fasi pre e post- trattamento radioterapico.

4. L'emergenza odontoiatrica relativa all'utilizzo dei bifosfonati. Scopo del lavoro: Definire, alla luce di un'attenta e rigorosa revisione della letteratura, l'effettiva validità e applicabilità dei protocolli di prevenzione dell'Osteonecrosi dei mascellari correlata all'utilizzo dei bifosfonati (BRONJ). Materiali e Metodi: valutazione odontostomatologica e bonifica del cavo orale dei pazienti che dovranno essere avviati al trattamento con bifosfonati. Valutazione periodica dello stato di salute orale dei soggetti esaminati nelle fasi pre e post-trattamento farmacologico.

5. Valutazione dello stato di salute orale e immunologico dei pazienti affetti da aftosi ricorrente.

Scopo del lavoro: stabilire un'eventuale correlazione tra condizioni di salute orale e immunologiche e la comparsa di lesioni aftose. Materiali e Metodi: selezione dei pazienti, sulla base di definiti criteri di inclusione ed esclusione, visita odontostomatologica e successiva eliminazione di eventuali fattori causali a livello locale. Somministrazione di una terapia di supporto standardizzata, mirata a ridurre i disagi derivanti dalla sintomatologia dolorosa e il rischio di complicanze infettive. Le lesioni verranno sottoposte a monitoraggio periodico allo scopo di definire l'effettiva validità e applicabilità di un protocollo terapeutico alternativo a quelli attualmente in uso.

➤ **MED/30 (MALATTIE APPARATO VISIVO)**

Obiettivi di ricerca da conseguire nel breve termine **(2015)**:

a) **INDAGINE MEDIANTE OCT (TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA) DEL FILM LACRIMALE IN SOGGETTI CON SINDROME DELL'OCCHIO SECCO** - Studio osservazionale prospettico monocentrico spontaneo su pazienti con sindrome dell'occhio secco e su pazienti del gruppo controllo per valutare mediante OCT lo stato del film lacrimale. Lo scopo di questo studio è di indagare la possibilità di analizzare il film lacrimale in maniera non invasiva, non a contatto, in tempo reale, ad alta risoluzione, riproducibile, mediante apparecchiatura OCT del segmento anteriore al fine di una classificazione diagnostica.

b) **EPIDEMIOLOGIA E GENETICA DEL TEST "TEMPO DI ROTTURA DEL FILM LACRIMALE" (TBUT) IN UN ISOLATO GENETICO DELLA SARDEGNA** - La valutazione del tempo di rottura del film lacrimale rappresenta un test clinico diffuso, utile e semplice per la valutazione della stabilità del film lacrimale. Fino ad ora, la maggior parte della ricerca sulla stabilità del film lacrimale si è concentrata sui fattori di rischio ambientali, trascurando il ruolo della componente genetica. Lo scopo del nostro studio è la valutazione dei fattori genetici che influenzano la stabilità del film lacrimale in un isolato della Sardegna, approfittando della peculiare omogeneità ambientale e genetica della sua popolazione.

c) **NUOVE TECNICHE DIAGNOSTICHE PER LA DIAGNOSI DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA'**: Il presente studio, di tipo multicentrico retrospettivo non randomizzato, consiste nello studio della degenerazione maculare legata all'età raffrontando varie metodologie diagnostiche: esame fluorangiografico, angiografia col verde di indocianina e angioOCT. Tale lavoro ha lo scopo di valutare le differenze presenti nell'indagine diagnostica della degenerazione maculare legata all'età tra la fluorangiografia e l'angiografia col verde di indocianina in rapporto all'angio OCT.

Obiettivi di ricerca nel **triennio 2015-2017**

a) Fattori di rischio ambientali e genetici dell'occhio secco in Sardegna

b) Fattori di rischio ambientali e genetici della degenerazione maculare legata all'età in Sardegna

c) Studio mediante oct delle alterazioni corneali e retiniche postmortem

MED/31 (OTORINOLARINGOIATRIA)

1. Carcinoma squamocellulare delle vie aereo-digestive superiori (VADS) correlato al papilloma virus umano (HPV): effetto della risposta immunitaria anti-tumorale specifica sistemica.

- Obiettivi. **2015**: Selezione popolazione oggetto di studio (30 pazienti sono stati attualmente selezionati). Triennio **2015-2017**: valutazione del rapporto fra risposta immune adattativa sistemica e specifica antitumorale nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare delle VADS HPV-correlato e valutare se tale presenza è associata ad una miglior prognosi in termini di aumento della sopravvivenza globale (Overall Survival) e della sopravvivenza libera da progressione neoplastica (Progression Free Survival).

2. Lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche delle vie aereo-digestive superiori (VADS): valutazione della vascolarizzazione sottomucosa e correlazione fra neoangiogenesi ed analisi istopatologica attraverso

l'enhanced contact endoscopy (ECE), metodica innovativa basata sull'associazione dei sistemi Narrow Band Imaging (NBI) e Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) con l'endoscopia da contatto (CE).

- Obiettivi. 2015: selezione e valutazione della popolazione oggetto dello studio e divulgazione dei risultati su rivista/e di livello internazionale. Triennio 2015-2017: validazione di un protocollo diagnostico mediante l'ECE in base ai risultati ottenuti su un'ampia casistica.

3. Ricerca di markers metabolomici specifici nei pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale acquisita.

- Obiettivi. 2015: conferma dell'ipotesi iniziale del presente progetto: presenza di differenti profili metabolomici nelle differenti popolazioni oggetto dello studio. Triennio 2015-2017: individuazione di metaboliti urinari specifici delle varie popolazioni oggetto dello studio.

4. Ricerca di markers metabolomici specifici nei pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale congenita.

- Obiettivi. 2015: selezione della popolazione oggetto dello studio e raccolta dei campioni biologici da analizzare. Triennio 2015-2017: conferma dell'ipotesi iniziale del presente progetto: presenza di differenti profili metabolomici nelle differenti popolazioni oggetto dello studio.

5. Studio delle adenopatie latero-cervicali mediante Contrast-Enhanced Ultrasonography nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare delle vie aereo-digestive superiori: studio dell'accuratezza della metodica nella valutazione pre-operatoria e nel follow-up post-trattamento.

- Obiettivi. 2015: approvazione da parte del Comitato Etico dell'AOU di Cagliari e avvio di un protocollo di diagnosi precoce mediante CEUS (ecografia sensibilizzata attraverso la somministrazione di mezzo di contrasto SonoVue) delle recidive linfonodali e loco-regionali di carcinoma squamocellulare nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e/o chemio-radioterapico presso la Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria della presente Azienda Ospedaliero-Universitaria. Triennio 2015-2017: validazione del presente protocollo in base ai risultati ottenuti su un'ampia casistica

➤ **MED/33 (MALATTIE APPARATO LOCOMOTORE)**

L'attività di ricerca svolta presso la Sezione di Clinica Ortopedica ha come temi principali le artroprotesi di anca e le fratture da fragilità. Nella chirurgia protesica dell'anca sono stati eseguiti studi clinici per valutare l'efficacia di nuovi biomateriali nei risultati funzionali e nella sopravvivenza degli impianti protesici. Nella fratture da fragilità causate dall'osteoporosi sono stati eseguiti studi clinici per ridurre il rischio di complicanze dopo l'intervento chirurgico e valutare l'efficacia dei vari tipi di farmaci antiassorbitivi ed osteo-anabolici nel processo di consolidazione della fratture.

Gli obiettivi per il 2015 sono:

1) Risultati della sostituzione protesica negli stadi avanzati dell'osteonecrosi della testa del femore. Questi pazienti presentano alcune particolari problematiche relative alla possibile evoluzione della patologia ed alla loro giovane età che comportano in letteratura una minore sopravvivenza degli impianti rispetto a quelli impiegati nei pazienti affetti da artrosi. Svolgeremo pertanto uno studio prospettico a medio termine in gruppo di 38 pazienti affetti da osteonecrosi dell'anca e trattati con artroprotesi totali utilizzando steli con conservazione del collo ed accoppiamento articolare ceramica-ceramica.

2) Valutazione dell'incidenza e dei risultati del trattamento delle fratture diafisarie atipiche del femore nel paziente osteoporotico. Queste fratture presentano come fattore di rischio l'impiego prolungato di farmaci antiassorbitivi e pertanto verrà condotto uno studio retrospettivo per valutare l'efficacia della sostituzione del farmaco e della osteosintesi endomidollare nel trattamento di queste fratture.

Obiettivi ricerca per il triennio 2015-17

1) Valutazione clinica dell'efficacia di nuovi biomateriali di rivestimento porosi e di accoppiamento articolare nelle artroprotesi d'anca

2) Studio sperimentale in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Chimiche e Biologiche dell'Università di Cagliari (Prof. Monduzzi) per la realizzazione di strutture in silice nanostrutturata per la rigenerazione ossea e per il veicolo di farmaci.

➤ **MED/38 (PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA) – LINEA di RICERCA #1**

I grandi progressi compiuti negli ultimi decenni dalla medicina neonatale hanno condotto a risultati eclatanti in termini di riduzione della mortalità dei neonati pretermine, anche di quelli di peso ed età gestazionale estremamente bassi. L'intensa attività di ricerca svolta dal nostro Gruppo di Ricerca nei vari ambiti dell'area neonatologica, orientata al conseguimento dell'obiettivo primario di ridurre la mortalità perinatale, si è andata differenziando in alcuni settori specifici e innovativi volti all'individuazione precoce della patologia, all'appropriatezza ed efficacia delle cure individualizzate, esplicitate nelle seguenti linee di ricerca:

- Analisi metabolomica mediante spettroscopia 1HRMN nella valutazione del profilo metabolico urinario in neonati e bambini con differenti patologie
- Studio sulle cellule staminali e medicina rigenerativa in particolare a livello renale
- Studio sugli aspetti nutrizionali del latte umano a termine e pretermine con tecniche innovative (metabolomica, microbionica, cellule staminali)
- Studio immunostochimico della patologia dell'apparato urinario dall'embrione all'adulto (Perinatal Programming)

Pertanto per il 2015 e per il triennio 2015-2017, intendiamo portare avanti le ricerche in corso con i seguenti obiettivi specifici:

- a. Consolidare ed accrescere le collaborazioni scientifiche con Atenei italiani e stranieri, con Enti pubblici e privati
- b. Incrementare la partecipazione a progetti di ricerca nazionali ed europei.
- c. Aumentare la produzione scientifica con l'accrescimento del numero di pubblicazioni su riviste internazionali

➤ **MED/38 (PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA) – LINEA di RICERCA #2**

L'attuale attività di ricerca della Prof.ssa Nurchi si esplica prevalentemente nel campo della neurologia pediatrica, degli errori congeniti del metabolismo e delle tecniche speciali di alimentazione. In relazione alle patologie endocrine, le patologie più frequentemente trattate nella I Clinica Pediatrica sono: il diabete tipo 1 e i disordini correlati al ritardo di crescita.

Per il 2015 e per il triennio 2015-2017, si porteranno avanti gli studi in corso con i seguenti obiettivi specifici:

- a. Espandere le collaborazioni scientifiche con Atenei italiani e stranieri per la costruzioni di partenariati.
- b. Incrementare la produzione scientifica con l'accrescimento del numero di pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali
- c. Partecipare ai bandi di finanziamento per progetti di ricerca nazionali ed europei.

➤ **MED/40 (GINECOLOGIA E OSTETRICIA)**

- Obiettivi a lungo termine, triennio 2015-2017

ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, MENOPAUSA, CONTRACCEZIONE, INFERTILITA', STERILITA': Studio di modificazioni ormonali e metaboliche nel corso della vita della donna (adolescenza, transizione menopausale, post-menopausa precoce e tardiva). Con riferimento alle alterazioni del metabolismo dell'insulina, studio della correlazione tra stato infiammatorio e tessuto adiposo, nel campo della sterilità e infertilità e nella policistosi ovarica (PCOS), con valutazione degli effetti di trattamenti atti a migliorare la funzione del recettore insulinico. Studio di tecniche di conservazione della fertilità in soggetti a rischio (donne che devono essere sottoposte a chemio-radio terapia). Nel campo della menopausa è obiettivo lo studio dei fattori implicati nella insorgenza della menopausa precoce, e della prevenzione delle patologie ad essa associate; valutare le correlazioni tra sintomi neurovegetativi e metaboliti urinari di neurotrasmettitori implicati nella loro insorgenza e lo studio di farmaci alternativi alla terapia ormonale sostitutiva. Nel campo della contraccezione, studio delle correlazioni metaboliche, e assetto psico-

neurologico con i contraccettivi ormonali con estrogeni naturali e promuovere lo studio della motilità uterina con l'uso di dispositivi intrauterini.

GRAVIDANZA: Perseguire gli studi sul diabete gestazionale, prevenzione delle patologie indotte dall'improprio impianto embrionario (preeclampsia, IUGR, parto pretermine) con studio precoce di indici biochimici e ecografici e di perfusione delle arterie uterine. Studio psicodinamico delle coppie genitoriali con follow-up dell'atteggiamento neuro comportamentale del neonato.

TRAVAGLIO DI PARTO E PARTO: Studio di metodiche atte a ridurre il dolore del travaglio di parto (analgesia peridurale, travaglio in acqua, aromaterapia, musicoterapia, supporto psicologico, inalazione di protossido e ossigeno, ipnosi.). Studio dei metaboliti urinari indicativi dell'inizio del travaglio di parto.

PUERPERIO: Studio di correlazioni tra stato comportamentale-umorale del puerperio e fattori individuali, ambientali e nutrizionali con follow-up di almeno 6 mesi dal parto.

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE SUSCETTIBILI DI CORREZIONE CHIRURGICA: Innovative metodiche mini-invasive per il trattamento di patologie uterine, quali miomi, polipi endometriali, malformazioni uterine congenite e studio dei loro esiti sulla salute riproduttiva. Studio della funzione sessuale in donne operate con isterectomia con diverse tecniche chirurgiche. Studio di dispositivi antiaderenziali.

TRATTAMENTO MEDICO DI MIOMI UTERINI: Studio di modulatori selettivi del recettore del progesterone nel trattamento dei miomi uterini a confronto con altri trattamenti efficaci, gli analoghi del GnRH (GnRHa), ma con effetti collaterali.

ENDOMETRIOSI: Ruolo della metabolomica nella diagnosi di endometriosi (E); studio randomizzato nazionale per revisione della versione Italiana dell'Endometriosis health Profile Questionnaire 30 in donne con E; studio di composti che agiscono sul sistema immunitario per il trattamento della E sintomatica; efficacia e sicurezza della terapia cronica con GnRHa in pazienti con recidiva dolorosa post-chirurgica e E profonda (DIE); preservazione della fertilità in donne con E paragonando tecniche chirurgiche standard vs Laser a diodi nel trattamento dell'E ovarica e peritoneale e monitoraggio con dosaggio di AMH, fertilità e dolore pelvico; qualità di vita e funzione sessuale nelle donne con E operate per DIE; valutazione metabolomica delle pazienti responders o no alla terapia medica per E; impatto dell'amenorrea sulla funzione sessuale nelle donne con E; nella diagnostica della E, perseguimento degli studi atti a porre diagnosi precoce di E con le tecniche ecografiche 3D e 4D e particolari accorgimenti tecnici nella esecuzione dell'ecografia atti a favorire l'approccio prechirurgico alla E.

ONCOLOGIA GINECOLOGICA: Diagnostica ecografica dei segni precoci di cancro ovarico con conferma operatoria e istologica in collaborazione con la Anatomia Patologica. Diagnostica in 3D e 4D di altri tumori dell'apparato ginecologico. Messa a punto di tecniche chirurgiche con lo studio del linfonodo sentinella e di risparmiatori dei nervi (nerve sparing). Studio di marcatori precoci dei tumori ovarici in associazione a quelli già in uso, in modo particolare l'HE4. Tecniche Laser per il trattamento delle patologie benigne e maligne del basso tratto genitale femminile.

ECOGRAFIA IN GRAVIDANZA: Studio prospettico mediante ecografia trans vaginale (eco TV) 2D, 3D, 4D per lo studio delle strutture embrionarie tra 6 e 11 settimane e confronto con l'esame del cariotipo fetale valutato all'esame del materiale abortivo o nel follow-up a lungo termine sino alla nascita. Elaborazione delle curve di accrescimento del feto e dei suoi annessi nel primo trimestre di gravidanza nella popolazione Sarda. Si raccoglieranno i dati biometrici relativi alle strutture embrio annessiali mediante eco TV nelle prime fasi della gravidanza. Riduzione delle complicanze ostetriche nella diagnosi prenatale invasiva in modo da ridurre il rischio di perdita fetale.

Obiettivi a breve termine del 2015: tutti gli obiettivi descritti verranno intrapresi e almeno 1/3 di quanto descritto per il 2015-2017 verrà portato a termine con la pubblicazione di almeno 3-4 lavori indicizzati per ogni settore di ricerca del SSD MED/40.