

Obiettivi di ricerca

Area Oncologia-Ematologia

1) Ricerca clinica.

- Completamento della fase di arruolamento degli studi clinici multicentrici randomizzati GIM3 FATA (finanziato dall'AIFA) e PERTAIN in pazienti con carcinoma mammario.
- Completamento studio clinico osservazionale GMO su incidenza, prevalenza e modalità di gestione delle patologie oncologiche in Campania.
- Completamento degli studi TRIBE e TOSCA e avvio degli studi OBELIX e PACER nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto.
- Avvio degli studi clinici MILES3, MILES4 e ZEN in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata. Conclusione dello studio CAPPA-2).

2) Ricerca traslazionale.

- Studio dei fattori predittivi di risposta ai trattamenti antitumorali convenzionali e con farmaci a bersaglio molecolare: valutazione del ruolo predittivo dell'espressione di microRNA sui tessuti tumorali ed il ruolo prognostico dell'ipertensione indotta dal trattamento con bevacizumab.
- Studio del ruolo dello stadio patologico post-chemio-terapia come fattore cruciale per la scelta della chemioterapia adiuvante nei pazienti con neoplasia del retto.
- Studio del ruolo predittivo della terapia con anticorpi anti-EGFR di differenti metodiche utilizzabili per la determinazione dello stato mutazionale del gene KRAS.
- Dimostrazione della correlazione tra elevati livelli di SPHK1, stato mutazionale di KRAS e resistenza agli inibitori di EGFR nei pazienti affetti da adenocarcinoma del colon-retto.
- Studio del valore prognostico e predittivo delle cellule tumorali circolanti (CTCs) in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico e localmente avanzato.

3) Ricerca preclinica.

Studio del meccanismo di azione di nuovi farmaci a bersaglio molecolare e sulla definizione dei meccanismi di resistenza intrinseca ed acquisita a trattamenti antitumorali innovativi.

- L'iper-espressione di SPHK1 in cellule tumorali di carcinoma del colon retto è stata correlata per la prima volta alla resistenza agli anticorpi monoclonali anti-EGFR.
- In modelli preclinici di carcinoma mammario è stato definito il ruolo di attivazione di SRC nella resistenza al trastuzumab ed a lapatinib, due farmaci anti-HER2 utilizzati nella pratica clinica.
- L'attivazione differenziale di PI3K è stata messa in relazione all'attivazione di diversi meccanismi di induzione di morte cellulare in modelli di carcinoma squamocellulare testa-collo resistenti agli inibitori dell'EGFR.
- E' stato definito il ruolo dell'attivazione di HedgeHog in cellule di carcinoma del rene in vitro ed in vivo, anche in relazione alla resistenza al sunitinib.

Attività scientifiche avviate o concluse nel 2014

- Studi clinici BERGI e THYHER in pazienti con tumore della mammella metastatico
- Studio clinico GAP in pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato.
- Studio clinico CLDK378X2101 in pazienti affetti da tumore del polmone Alk riarrangiato.
- Analisi del ruolo della pathway del recettore per estrogeni ER nello sviluppo di resistenza acquisita ai trattamenti con farmaci inibitori della oncoproteina HER2 nel carcinoma mammario.
- Analisi molecolare e sviluppo di colture primarie di CTCs isolate in pazienti affette da carcinoma mammario avanzato al fine di stabilire nuovi modelli preclinici per lo studio dei processi metastatici e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.
- Identificazione di nuovi meccanismi di azione e resistenza degli inibitori di mTOR.
- Analisi del meccanismo di azione degli inibitori di SRC nell'adenocarcinoma polmonare EGFR o RAS mutato.
- Studio della regolazione da parte di HedgeHog dell'angiogenesi tumorale in modelli di carcinoma mammario triplo negativi.

Attività scientifiche previste per il 2015

- Valutazione di nuovi bersagli terapeutici specifici per cellule staminali/progenitrici tumorali e microambiente tumorale.
- Studio clinico FEVEX in pazienti con tumore della mammella metastatico HER2 negativo.
- Definizione del ruolo di uPAR nella resistenza agli inibitori dell'EGFR nel carcinoma del polmone e del colon-retto, sia in modelli cellulari tumorali in vitro ed in vivo, sia su campioni tissutali e sierici di pazienti.
- Studio del ruolo delle chinasi intracellulari della famiglia PAK nella resistenza a farmaci biomolecolari in diversi modelli cellulari tumorali.

Il denominatore comune della attività scientifica in ambito ematologico è stato l'uso di tecnologie avanzate di imaging e di metodologie di analisi a livello genetico e molecolare per lo studio dei meccanismi patogenetici delle malattie ematologiche e dei tumori ematologici con l'obiettivo di sviluppare protocolli di trattamento

innovativi e migliorare l'inquadramento diagnostico ed il monitoraggio della terapia. Nel settore delle neoplasie mieloproliferative croniche, come la leucemia mieloide cronica, la policitemia vera e la mielofibrosi idiopatica, sono stati condotti studi in vitro volti alla caratterizzazione del microambiente midollare e della sua interazione con le cellule neoplastiche come fattore implicato nella resistenza delle cellule alle terapie con i nuovi agenti farmacologici della classe delle tirosino-chinasi. I dati ottenuti hanno consentito di identificare una serie di proteine intracellulari che hanno un ruolo importante nella modulazione dei segnali che stimolano la proliferazione cellulare provenienti dalla componente stromale del midollo osseo emopoietico. Gli studi effettuati hanno indicato che, tra questi, i livelli della proteina ad attività fosfatase SHP-1 e della proteina Jak-2 influenzano la sensibilità delle cellule staminali leucemiche ai farmaci inibitori di tirosino-chinasi e costituiscono quindi dei fattori rilevanti nel determinare la risposta dei pazienti al trattamento con questi farmaci.

Questi risultati aprono quindi la strada allo sviluppo di nuovi farmaci come gli inibitori di fosfatasi o gli inibitori di Jak2 o di istone deacetilasi che agendo sulle proteine non istoniche possono modulare l'attività di alcune fosfatasi, incrementando l'efficacia sul clone leucemico della terapia attualmente utilizzata nelle patologie mieloproliferative. Sono in corso una serie di studi per la caratterizzazione delle molecole e dei fattori solubili che sono rilasciati dalle cellule stromali delle "niche" midollari e che supportano la vitalità della componente staminale emopoietica attraverso la modulazione dell'attività della fosfatasi SHP-1. E' inoltre in corso di studio la possibilità di identificare farmaci in grado di modulare la funzione protettiva delle cellule stromali verso le cellule staminali leucemiche. Sono state condotte delle ricerche indirizzate alla caratterizzazione a livello molecolare di nuovi pathway intracellulari che svolgono un ruolo patogenetico e possono così costituire dei potenziali target di nuove categorie di farmaci biologici, come gli inibitori di Jak1/2. Questi studi sono volti alla identificazione degli interattori intracellulari della proteina Jak2 mutata in progenitori emopoietici isolati da pazienti con trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica. In campo più clinico sono stati effettuati studi basati sulla applicazione di metodologie avanzate di imaging ultrasonografico che hanno consentito di migliorare la identificazione di trombosi e/o infezioni del catetere venoso centrale che ne impongono la rimozione e successiva sostituzione per ridurre in modo significativo la mortalità. Sono state anche definite delle procedure basate sulla ultrasonografia con doppler linfonodale che permettono di migliorare il prelievo bioptico linfonodale. Sono inoltre stati condotti numerosi trial clinici che valutano l'efficacia di farmaci innovativi come gli inibitori di Jak1/2 o gli inibitori di tirosino-chinasi, nelle malattie mieloproliferative, o della bendamustina o di un nuovo anticorpo monoclonale antiCD30 coniugato con un chemioterapico nei pazienti con linfomi di Hodgkin.

AREA Immunopatologia

Dermatologia

L'attività di ricerca di base in ambito dermatologico si avvale del laboratorio di Fisiopatologia cutanea, presso il quale si svolgono attività di ricerca sia di biologia cellulare che molecolare, applicate allo studio delle malattie dermatologiche.

Di seguito, sono riportati i progetti in corso e in divenire a scopo educativo-assistenziale:

- Fondazione della "Scuola della Psoriasi" con obiettivo educativo per i medici (management del paziente nella sua complessità, viste le numerose comorbidità e i relativi trattamenti biologici) e per i pazienti (maggiori informazioni sulla malattia con miglioramento della compliance al trattamento e conseguentemente della qualità di vita)
- "Il corpo ritrovato": protocolli dermocosmetologici in pazienti oncologici
- Seguono alcuni degli argomenti attuali in corso di studio nella Sezione di Dermatologia:
- Analisi di marcatori cellulari di proliferazione e di apoptosi in pazienti affetti da psoriasi moderata severa in trattamento con etanercept.
- Studio del dolore cutaneo nei pazienti con psoriasi a placche: correlazione con nuovi meccanismi molecolari della nocicezione e con i polimorfismi genici associati alla psoriasi.
- Ruolo dei componenti della "interleuchina (IL)-1 family" ed in particolare della IL-33 nell'immunopatogenesi della dermatite allergica da contatto.
- Studio di alcuni mediatori coinvolti sia nella patogenesi dell'acne e dell'insulino-resistenza ad essa associata e nella patogenesi dell'idrosadenite suppurativa.
- Efficacia della terapia fotodinamica con acido delta-aminolevulinico nel trattamento di forme resistenti di idrosadenite suppurativa
- Valutazione degli effetti pro-infiammatori delle eu- e feo-melanine naturali e di sintesi
- Valutazione degli effetti antinfiammatori di numerose sostanze naturali di estrazione vegetale.

Inoltre, sarà oggetto di studio il possibile ruolo dell'IL-17 prodotta dalla cute psoriasica nel processo di osteoclastogenesi e riassorbimento osseo.

Alcuni aspetti di ricerca in campo dermatologico trovano ulteriore attenzione in **Reumatologia**. In particolare nell'inquadramento nosografico dell'Artrite Psoriasica (AP), evidenziando il suo impegno multi-sistemico. È stato investigato l'aspetto metabolico, documentando un legame tra AP e Sindrome Metabolica ed anche il legame con alcune forme precoci di impegno vascolare.

È stato studiato il coinvolgimento intestinale, caratterizzato spesso da forme infiammatorie aspecifiche nell'AP e sono stati esplorati i rapporti con la condizione di celiachia.

È stato studiato il profilo emocoagulativo ed è stata definita la tipologia di alcune caratteristiche alterazioni.

L'insieme dei risultati conferma la visione di tale patologia come Malattia Psoriasica con coinvolgimento sistemico. Il concetto di Malattia Psoriasica costituisce un rilevante progresso nell'inquadramento di tale condizione e la scoperta del ruolo centrale del TNF conferma le osservazioni fatte e supporta l'unitarietà dell'approccio.

E' in corso la valutazione dei farmaci che inibiscono il TNF nei pazienti con artrite. Sono stati effettuati studi su efficacia e sicurezza di tali molecole e per valutare condizioni refrattarie alla loro azione o con problematiche paradigmatiche di aspetti patogenetici generali, in particolare le interazioni dell'uso di tali molecole in condizioni di tubercolosi latente e di infezione da virus epatitico C, insieme ad un approfondimento su pathways alternativi al TNF nella genesi della condizione artritica, effettuato in collaborazione internazionale. Altra area di interesse è stata l'approccio clinico al paziente reumatico in relazione alle qualità della vita ed appropriatezza. Con ampie collaborazioni internazionali (GRAPPA e GRACE Projects) sono stati studiati indici compositi di attività di malattia e di risposta alle terapie. Sono stati analizzati gli apporti specifici alla diagnostica reumatologica di risonanza magnetica ed ecografia. È stata studiata l'interazione tra artrite e alcune condizioni di grande prevalenza come tireopatie e uso di inibitori delle aromatasi.

È inoltre proseguito il lavoro di collaborazione a studi su popolazione (caratteristiche dei soggetti con prima frattura da osteoporosi (OP) e caratteristiche di composizione corporea determinanti per la interazione con il metabolismo osseo). È proseguito il lavoro sull'OP nelle malattie reumatiche (ricerca nazionale sui livelli di vitamina D nei pazienti con Artrite Reumatoide e studio sull'OP nell'Artrite Psoriasica). Si è condotta la valutazione epidemiologica sugli intakes di calcio e vitamina D e sul coinvolgimento osteoarticolare in patologia pediatrica, utilizzando metodiche ecografiche dedicate per lo studio della densità minerale (che il gruppo di ricerca aveva già validato partecipando agli studi di definizione dei valori normativi in età pediatrica). I programmi di sviluppo riguardano in particolare:

- 1) rapporti tra Malattia Psoriasica e Sindrome Metabolica
- 2) ruolo dei farmaci biotecnologici nelle Malattie Reumatiche, implicazioni cliniche del loro impiego e problematiche rischi – benefici.
- 3) iniziative di consenso nazionali ed internazionali sulla gestione dei pazienti con artrite.
- 4) studio sulle fratture nei soggetti con Artrite Psoriasica e valutazione delle condizioni associate a ridotta densità minerale ossea in pazienti pediatrici. Ricerca sui determinanti della OP da disuso indipendenti dalla durata di immobilizzazione.

La produzione scientifica in ambito **Pneumologico**, nel triennio 2011-2013, si è concentrata sulla diagnostica e sullo screening della infezione tubercolare latente, in particolar modo in ambiti nei quali è frequente l'impiego di farmaci immunosoppressori, soprattutto di tipo biologico, come la reumatologia e la dermatologia.

Sono state ampiamente studiate nuove metodiche di screening, come l'utilizzo di test gamma-interferonici (IGRA, interferon gamma release assay), nella valutazione del rischio tubercolare in soggetti con patologie del collagene, che si accingono a praticare una terapia biologica. Di questi test sono state messe in evidenza la superiore sensibilità e specificità rispetto al classico test tubercolinico.

Ancora, il gruppo si è interessato di ipertensione polmonare, soprattutto sul piano dello studio dei meccanismi patogenetici, ed ancora della patologia vascolare polmonare in generale, sovente misconosciuta.

L'impegno scientifico del biennio 2014-2015, invece, è soprattutto rivolto allo studio della patologia interstiziale polmonare, ed in particolare della fibrosi polmonare idiopatica, valutata sia sotto il profilo patogenetico, che sul piano delle nuove acquisizioni diagnostiche. In particolare, sono state studiate diverse sottopopolazioni T-lymfocitarie, come i T-reg/Th17 ed i natural killers, ed il loro ruolo nel determinismo di alcuni fenotipi di malattia.

Ancora, molto si è pubblicato e si sta pubblicando nel campo delle sindromi broncoostruttive, come asma bronchiale e broncopneumopatia cronica ostruttiva, con particolare riguardo ai seguenti topics:

- studio della aderenza del paziente alle terapie inalatorie
- confronto tra diversi broncodilatatori, sia tra antimuscarinici, che tra betaadrenergici, e tra differenti corticosteroidi
- nuove terapie nell'asma grave.
- In ultimo, ulteriori filoni di ricerca concernono:
 - il possibile ruolo terapeutico della vitamina D nella sarcoidosi
 - I rapporti tra apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e cuore destro
 - il microbioma polmonare in varie patologie respiratorie

Area endocrino- metabolica

Le aree di ricerca di base e clinica includono studi su diversi aspetti della patologia endocrina e metabolica.

Tumori ipofisari associati a sindrome da ipersecrezione ormonale. In collaborazione con la neurochirurgia:

- Sviluppo ed impiego del pegvisomant e pasireotide nella malattia acromegalica
- Sviluppo ed impiego del pasireotide nel Cushing;

- Efficacia e sicurezza del trattamento a lungo termine con cabergolina nei pazienti con sindromi iperprolattinemiche e nei pazienti con Cushing.
- Effetto della cabergolina sul metabolismo nei prolattinomi.
- In ambito oncologico: in collaborazione con oncologia, chirurgia generale ed endocrina ed anatomia patologica.
- Terapia con lanreotide nei tumori neuroendocrini enteropancreatici
- Screening molecolare per un approccio personalizzato nel carcinoma surrenalico avanzato
- Vandetanib, Levatinib, Nindetanib nel carcinoma tiroideo metastatico e non operabile
- Sorafenib and sunitinib nel carcinoma tiroideo in fase avanzata
- Terapia TSH-soppressiva con L-tiroxina nel carcinoma differenziato della tiroide
- Diagnosi genetica e clinica delle forme eredo-familiari,
- Prospettive molecolari nella diagnosi citologica preoperatoria del nodulo tiroideo

Patologia andrologica: in collaborazione con l'urologia.

- Valutazione delle alterazioni della funzione riproduttiva e sessuale nella popolazione Campana e nei soggetti affetti da patologia ipofisaria.
- Effetti della cabergolina e del testosterone nei pazienti di sesso maschile con iperprolattinemia
- Patologia Tiroidea: in collaborazione con cardiologia, gastroenterologia, chirurgia endocrina, anatomia patologica, ginecologia e medicina nucleare.
- Complicanze della disfunzione tiroidea in donne gravide
- Terapia combinata con T3 e T4 nel trattamento dell'ipotiroidismo
- Malassorbimento nel paziente con patologia tiroidea
- Terapia sostitutiva nel paziente ipotiroideo
- Alterazioni tiroidee, alimentazione e variazioni ponderali
- TSH normal range: variabilità in rapporto a età, sesso, BMI, intake di iodio, condizioni fisiologiche e patologiche e sua importanza nella terapia della disfunzione tiroidea

In Endocrinologia cardiovascolare: in collaborazione con cardiologia, medicina interna, emostasi

- Complicanze cardiovascolari e metaboliche della disfunzione clinica e subclinica tiroidea
- Insufficienza cardiaca come sindrome multiendocrina
- Conseguenze del deficit di GH e IGF-I e sul sistema cardiovascolare
- Complicanze cardiovascolari e metaboliche dell'obesità
- Rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico
- Diagnostica e terapia dei feocromocitomi e dei paragangliomi familiari

Nell'ambito del Metabolismo calcio-fosforo: in collaborazione con reumatologia e ortopedia.

- Sviluppo e impiego di nuove terapie per l'osteoporosi e l'iperparatiroidismo
- Sviluppo e impiego di nuove terapie per l'ipoparatiroidismo post-chirurgico
- Ipovitaminosi D, alimentazione e variazioni ponderali

Nell'ambito dell'Obesità: In collaborazione con Chirurgia Generale, Chirurgia Gastrica Videoassistita.

- Effetto dell'obesità e della nutrizione sulle patologie endocrine: effetto della dieta, dell'esercizio fisico e delle variazioni ponderali sugli assi somatotropo, corticotropo e tireotropo e sulla patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico e dell'ipogonadismo maschile
- Conseguenze endocrine della chirurgia bariatrica nell'obesità.

RICERCA TRASLAZIONALE DEGLI ULTIMI TRE ANNI CHE VERRA' ULTERIORMENTE SVILUPPATA NEI PROSSIMI ANNI:

Patologia tiroidea:

- ruolo degli ormoni tiroidei nella fisiologia delle cellule staminali del muscolo e nella rigenerazione tissutale
- metabolismo periferico degli ormoni tiroidei ed impatto nelle patologie tumorali
- Studio e caratterizzazione delle mutazioni a carico del fattore di trascrizione tiroideo NKX2.1 del fattore di trascrizione ISL-1 in pazienti con ipotiroidismo congenito
- Ricerca di mutazioni a carico del fattore di trascrizione ISL-1 in pazienti con ipotiroidismo congenito
- Ottimizzazione di modelli di cellule tiroidee per lo studio delle interferenze di fattori nutrizionali (selenio) sulla cellula tiroidea
- Studio dell'espressione dei recettori della dopamina in spermatozoi e dell'effetto degli agonisti dopaminergici sulla motilità spermatica; studio dell'espressione dei recettori della vitamina D e dell'acido retinoico nel tessuto riproduttivo maschile normale e neoplastico e analisi delle varianti geniche del recettore della vitamina D nel carcinoma prostatico, al fine di comprendere le basi fisiopatologiche del carcinoma prostatico e di suggerire nuove potenziali strategie terapeutiche.
- ruolo del polimorfismo Ala92Thr nella desiodasi di tipo 2 nella pratica clinica e nella terapia sostitutiva con ormoni tiroidei

Ambito oncologico:

- Studio di pathways intracellulari descrizione di nuove mutazioni geniche coinvolti nella patogenesi dei tumori ipofisari, surrenalici ed ovarici, dell'epatocarcinoma e del melanoma cutaneo, al fine di suggerire nuove potenziali strategie terapeutiche.

Ambito andrologico:

- Studio dell'espressione dei recettori della dopamina in spermatozoi ed effetto di agonisti dopaminergici nella motilità spermatica.
- Studio dell'espressione dei recettori della vitamina D e dell'acido retinoico nel tessuto riproduttivo maschile normale e neoplastico e analisi delle varianti geniche del recettore della vitamina D in cancro prostatico.

Nutrizione e metabolismo

- Effetti del consumo abituale di cereali integrali sul metabolismo glicidico e lipidico e sulla insulino sensibilità in persone ad alto rischio di diabete tipo 2 e malattie CV. La ricerca è in parte condotta nell'ambito del Progetto della Comunità Europea "Health Grain" " Exploiting Bioactivity of European Cereal Grains for Improved Nutrition and Healthy Benefits"
- Impatto di alimenti funzionali e/o nutraceutici contenenti diversi composti bioattivi (polifenoli, carotenoidi, fibre) sul metabolismo energetico e glico-lipidico, l'infiammazione subclinica e l'espressione genica nell'uomo. PRIN bando 2010-11
- Effetti di interventi nutrizionali (diete ricche in acidi grassi n3 di origine e polifenoli) sul metabolismo lipidico a digiuno e postprandiale ed altri fattori di rischio cardiovascolare emergenti (infiammazione subclinica, stress ossidativo) la ricerca è in parte condotta nell'ambito del progetto Etherpaths, "Characterization and modelling of dietary effect mediated by gut microbiota on lipid metabolism" finanziato dalla Comunità Europea per gli anni 2009-2012
- Interventi terapeutici per il controllo delle alterazioni della lipemia postprandiale nel diabete e nella sindrome metabolica e studio dei possibili meccanismi d' azione.
- Effetto di interventi nutrizionali sulla steatosi epatica in persone con o diabete tipo 2 o sindrome metabolica, (progetto DELEIA 2011).
- Effetti del fruttosio sul metabolismo lipidico postprandiale, sulla lipogenesi de novo e sulla steatosi epatica
- Impatto della quantità e qualità dei carboidrati e del carico glicemico della dieta sulla risposta glicemica post prandiale valutata con tecnologie innovative (holter glicemico) nei pazienti con diabete mellito tipo 1 trattati con microinfusore.
- Impatto della quantità e qualità dei grassi della dieta sulla risposta glicemica nei pazienti con diabete tipo 2.

Epidemiologia clinica endocrino-metabolica

- Effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari dell'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea alla metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2 non compensati.
- E' un trial clinico randomizzato - clinicaltrial.org NCT00700856; EudraCT 2008-000738-39 finanziato dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Il Dipartimento è il centro coordinatore. Nel 2011-13 è stato completato l'arruolamento chiuso a gennaio 2014 con 3040 partecipanti.
- Impatto di alcuni polimorfismi genetici sulla regolazione del peso corporeo, del metabolismo energetico e dell' insulinoresistenza nei pazienti con diabete

Nell'ambito di obesità e chirurgia bariatrica

- Confronto della efficacia di diverse tecniche di chirurgia bariatrica sulla remissione del diabete e delle comorbidità
- Effetti sul metabolismo glico-lipidico di diverse tecniche di chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete
- Studio dell'omeostasi glicemica nei pazienti in remissione del diabete mediante monitoraggio in continuo della glicemia e relazione con le complicanze croniche della malattia.
- Predittori del successo /insuccesso terapeutico della chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete

Prospettive 2014-16 endocrinologia:

- Studio del meccanismo d'azione di nuovi farmaci a bersaglio molecolare per la terapia dei tumori endocrini e arruolamento di pazienti in studi clinici multicentrici per tali patologie. Approfondimento delle complicanze sistemiche delle sindromi da ipercortisolismo cronico endogeno.
- Fisiopatologia degli effetti organo-specifici dell'asse GH/IGF-I e studio delle terapie convenzionali e di più recente approvazione sulle complicanze sistemiche dell'acromegalia;
- Complicanze endocrine nel paziente oncologico
- Sviluppo e impiego di nuove terapie nel trattamento dell'insufficienza surrenalica
- Diagnostica e terapia delle ipertensioni endocrine
- Endocrinopatie ed osteoporosi
- Epidemiologia dell'osteoporosi

Prospettive 2014-2016 diabete/metabolismo:

- Approfondimento dei meccanismi tramite cui la composizione della dieta, il genotipo e la chirurgia bariatrica modulano il metabolismo glico-lipidico, la sensibilità insulinica, l'infiammazione e la progressione della steatosi epatica. Gli studi di intervento nutrizionale saranno arricchiti con dati di metabolomica, lipidomica, e proteomica. Sarà studiato l'effetto del fruttosio sul metabolismo lipidico e sulla steatosi epatica (progetto finanziato dall' EFSD). Partirà il progetto ENPADASI, finanziato in Italia dal MIUR, per la condivisione dei risultati di studi nutrizionali europei finalizzata alla caratterizzazione del profilo nutrizionale – ie. abitudini alimentari, metabolomica/proteomica – in diverse popolazioni .

Area Fisiologia-fisiopatologia

Attività scientifica svolta nel triennio 2011-2013

Rapporti tra perdita di peso e funzioni cognitive

Sono stati valutati gli effetti di una perdita di peso intenzionale sulle funzioni fisiche e cognitive in soggetti obesi adulti e anziani. E' stata condotta una metanalisi per cercare di stimare gli effetti della perdita di peso sulle funzioni cognitive di adulti obesi e sovrappeso.

Obesità e sarcopenia

E' stato riscontrato che la prevalenza della sarcopenia associata ad aumento di massa grassa in soggetti obesi viene valutata in maniera differente, utilizzando indici di adiposità diversi.

Rischio metabolico e primogenitura

E' stato dimostrato che soggetti primogeniti, in una popolazione di giovani donne obese e sovrappeso, presentano un maggiore rischio metabolico rispetto ai secondogeniti.

Effetti della melatonina e della quercetina sull'ipoperfusione cerebrale

In un modello di ischemia riperfusione cerebrale nel ratto, con l'occlusione bilaterale transitoria (30 min) delle arterie carotidi comuni, è stata saggiata la melatonina così come la quercetina come fattori protettivi.

Risposta dei ratti Zucker all'ischemia riperfusione cerebrale

E' stata osservata la risposta del circolo piaie di ratti Zucker, sottoposti ad ischemia riperfusione, con l'occlusione bilaterale dell'arteria carotide comune.

Remodeling del circolo piaie di ratto dopo ischemia focale

Nel modello di ischemia focale del ratto, determinata dall'occlusione dell'arteria cerebrale media, è stato studiato l'andamento temporale della ripresa del circolo nell'area infartuata.

Effetti dell'aldosterone sull'ischemia riperfusione nella sacca buccale del criceto

Nel modello della sacca buccale del criceto è stato osservato che la somministrazione topica di aldosterone aumenta il danno ischemico, indotto dal clampaggio dei vasi che irrorano la sacca per 30 min.

Estensione mandibolare e pressione arteriosa

La estensione mandibolare nel ratto determina la riduzione della pressione arteriosa, che caratterizza il cosiddetto riflesso trigemino-cardiaco.

Ruolo paracrina-modulatorio della Cu-Zn superossido dismutasi (SOD1).

Nostri precedenti lavori hanno per la prima volta dimostrato che la SOD1 è secreta da molte linee cellulari sia in maniera costitutiva che indotta in seguito a depolarizzazione determinata da elevate concentrazioni di K⁺ extracellulare. Abbiamo inoltre dimostrato che la SOD secreta è in grado di attivare pathways trasduzionali che portano alla fosforilazione di ERK1/2 e AKT attraverso il recettore muscarinico M1 in cellule di neuroblastoma umano SK-N-BE. Inoltre, in ulteriori esperimenti in vivo su ratti, la somministrazione di SOD1, attraverso microdialisi, è in grado di inibire l'instaurarsi dell'LTP indotto da stimolazione ad alta frequenza confermando ulteriormente anche in vivo il ruolo neuromodulatorio di tale enzima.

Effetti del condensato di sigaretta sui sistemi enzimatici antiossidanti e sui radicali liberi dell'ossigeno.

In cellule di neuroblastoma umano SH-SY5Y, la somministrazione del condensato di fumo di sigaretta (CSC) induce la formazione di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) e causa un'inibizione dell'espressione genica di alcuni enzimi antiossidanti come la SOD1, GPX e CAT. Tale effetto è revertito dalla somministrazione di Vitamina E.

Ruolo degli enzimi NOX/DUOX nella trasduzione redox del segnale mediata dall'attivazione di recettori di membrana: implicazioni nella patogenesi di malattie degenerative del sistema nervoso.

E' stato dimostrato il coinvolgimento dell'isoforma NOX2 della famiglia delle NOX/DUOX di membrana nella trasduzione del segnale attivata dal recettore del PDGF in cellule di neuroblastoma umano SK-N-BE. I ROS così prodotti stabilizzano i livelli di mRNA di DUOX1/2 (in collaborazione con Françoise Miot, Belgio). Inoltre, è stato dimostrato che proteine con espansioni Poli-Q, caratteristiche delle malattie da triplette, interagendo con NOX2, attivano una via di segnalazione che coinvolge ROS, HaRas e ERK1/2 inducendo danno al DNA.

Regolazione redox della differenziazione degli oligodendrociti: implicazioni nella patogenesi della Sclerosi Multipla (in collaborazione con MED 09)

Utilizzando un modello cellulare di OL umani, abbiamo dimostrato che bassi livelli di ROS mediano il differenziamento degli oligodendrociti (OL), bersaglio dell'attacco autoimmune nella SM. Inoltre, attraverso un'analisi dell'espressione dei marcatori del differenziamento degli OL, abbiamo dimostrato che il CSF e le immunoglobuline derivate da siero di pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM), sono in grado di bloccare la differenziazione degli OL.

Stato nutrizionale, Composizione Corporea e Rischio Cardiovascolare: studi condotti utilizzando misure antropometriche, metodiche di valutazione della composizione corporea e marcatori di rischio cardiovascolare nell'obesità, e nell'insufficienza renale cronica.

Stato Nutrizionale e Stato infiammatorio: studi focalizzati sul ruolo della dietoterapia, supplementazione di simbiotici e membrane da emodialisi nell'insufficienza renale cronica, trapianto d'organo.

Tessuto adiposo e stato infiammatorio: studi condotti con l'utilizzo di tecniche di biologia cellulare e focalizzati al coinvolgimento del tessuto adiposo nell'ambito di uno stato infiammatorio sistemico indotto da processi

neoplastici e/o infiammatori cronici con differente grado di partecipazione dei diversi distretti (sottocutaneo e addominale).

Attività scientifica che si svolgerà nel biennio 2014-2015

Valutazione degli effetti di diete iposodiche sulla pressione arteriosa in soggetti normali ed ipertesi;
Valutazione dell'efficacia dell'associazione di una dieta ipocalorica ed ipolipidica ad un integratore alimentare a base di Monakolina K e Omega 3 sui livelli di colesterolo e trigliceridi e nel trattamento della steatosi epatica non alcolica.

Studio del metabolismo proteico nell'obesità sarcopenica in pazienti anziani.

Valutazione del flusso microvascolare, mediante tecnica laser Doppler, in soggetti iperglicemici e in soggetti ipertesi.

Studio del circolo piaie del ratto sottoposto ad ischemia ri-perfusione (occlusione bilaterale dell'arteria carotide comune) con la metodica del laser speckle imaging.

Studio degli effetti protettivi sul circolo piaie e cerebrale di ratto dei bioflavonoidi, come l'oleuropeina, il pinosresinolo, l'esperidina, la diosmina, l'apigenina, la malvidina, la catechina, la cianidina e l'acido ellagico nel modello sperimentale dell'ischemia ri-perfusione cerebrale.

Studio dell'attività delle cellule staminali nell'angiogenesi indotta dall'occlusione dell'arteria cerebrale media nel ratto.

Studio degli effetti trasduzionali dell'attivazione del pathway recettoriale muscarinico M1/P-ERK/P-AKT nella linea cellulare NSC-34

Le cellule NSC-34 (motoneuroni murini ibridati con cellule di neuroblastoma umani) rappresentano un ottimo modello sperimentale in vitro per lo studio della Sclerosi Laterale Amiotrofica. In particolare, l'obiettivo delle nostre future ricerche sarà quello di valutare le vie di secrezione della SOD1 e verificare se, analogamente alla SOD1 wild type, anche la SOD1 mutata SOD^{G93A}, maggiormente coinvolta nella forma familiare di sclerosi laterale amiotrofica, sia in grado di esercitare gli stessi effetti trasduzionali espliciti dalla SOD1 nativa.

Regolazione dell'espressione di DUOX2 da parte di fattori di crescita e dello stress ossidativo: ruolo nella fisiopatologia dei disturbi della barriera intestinale

Vengono studiati i meccanismi trasduzionali con i quali i fattori di crescita, come l'EGF, regolano l'espressione di mucine intestinali, studiando in particolare il coinvolgimento dei ROS derivati da DUOX2.

Studio dei meccanismi molecolari coinvolti nei processi differenziativi degli oligodendrociti e coinvolgimento delle NOX/DUOX: implicazioni ne Sclerosi Multipla

Si vogliono studiare i meccanismi molecolari coinvolti nel differenziamento degli OL: attraverso esperimenti di silenziamento genico delle varie NOX/DUOX, si vogliono individuare le isoforme coinvolte e i pathways trasduzionali attivati dai ROS. Inoltre, si vogliono studiare i meccanismi molecolari coinvolti negli effetti esercitati delle Immunoglobuline derivate dal siero di pazienti affetti da SM sui processi differenziativi degli OL.

Stato nutrizionale, Composizione Corporea e Rischio Cardiovascolare: proseguimento di studi condotti utilizzando misure antropometriche, metodiche di valutazione della composizione corporea e marcatori di rischio cardiovascolare nell'obesità, e nell'insufficienza renale cronica.

Stato Nutrizionale e Stato infiammatorio: proseguimento di studi focalizzati sul ruolo della dietoterapia, supplementazione di simbiotici e membrane da emodialisi nell'insufficienza renale cronica, trapianto d'organo, psoriasi.

Obesità' e infiammazione: effetti del lievito rosso e della berberina sull'espressione delle citochine proinfiammatorie in cellule mononucleari di sangue periferico (PBMc)

L'obesità è una condizione caratterizzata da uno stato infiammatorio diffuso e cronico coinvolto nella patogenesi delle patologie associate all'obesità. Recenti studi mostrano il coinvolgimento dei PBMc nell'aumento dei livelli delle citochine pro infiammatorie in particolare IL-6 e TNF-alpha, negli individui obesi. Alla luce dell'effetto anti-infiammatorio della berberina e delle monacoline, e dello stato infiammatorio diffuso e cronico caratterizzante gli individui obesi, scopo dello studio è quello di valutare *in vitro* e *in vivo* gli effetti immunomodulatori della Berberina e Monacolina su un campione di pazienti obesi e dislipidemici che afferiscono nel nostro ambulatorio.

Abitudini alimentari e stato nutrizionale in pazienti obesi operati di Sleeve Gastrectomy

Lo scopo di questo studio è quello di valutare le modifiche delle abitudini alimentari, della composizione corporea con bioimpedenziometria, del metabolismo basale con calorimetria indiretta e di alcuni parametri biochimici e micronutrienti in un gruppo di pazienti obesi pre e post intervento di sleeve gastrectomy (SG).

Area Gastroenterologica Epatologica

Malattie Digestive Funzionali: fisiopatologia ed aspetti clinici

Fisiologia dei recettori gustativi: a) segnali cerebrali correlati all'introito di bevande carbonatate con saccarosio o dolcificanti; b) interazione intraduodenale di sostanze amare ed introito di cibo

Disordini motori esofagei e gastrointestinali: a) determinanti genetiche dell'assetto immunitario associate alla neurodegenerazione del sistema nervoso enterico nell'acalasia esofagea, quale esempio di malattia rara in Gastroenterologia;

Sindrome Dispeptica: a) meccanismi neuro-immunitari e biomolecolari coinvolti nell'infiammazione gastrointestinale e nella genesi dei sintomi digestivi; b) ruolo dello stress nella esacerbazione dei sintomi dispeptici attraverso la mediazione dell'attività simpatica e della risposta corticosurrenalica

Sindrome dell'Intestino Irritabile: a) ruolo protettivo della dieta mediterranea nella genesi dei sintomi intestinali; b) ruolo delle terapie con antisecretori gastrici nella modificazione del microbiota intestinale e genesi di sintomi; c) polimorfismo di geni implicati nella funzione intestinale

Malattia acido peptica, Helicobacter pylori e Cancro Gastrico

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): a) Alterazioni delle percezioni del gusto acido e salato; b) Citochine infiammatorie nel determinismo dei sintomi della MRGE; c) Bevande carbonatate e determinismo di RGE nei soggetti normali; d) influenza dei farmaci generici sulla prescrizione degli inibitori di pompa protonica
Infezione da Helicobacter pylori: Trattamento dell'infezione da H. pylori (con interesse specifico all'antibiotico-resistenza);

Malattia diverticolare: Studi clinici

a) Studi di prevalenza di sintomi su popolazione; b) studi sull'efficacia terapeutica dei probiotici

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): fisopatologia, diagnosi e terapia

Aspetti di farmacoeconomia: Valutazione dei costi diretti ed indiretti della qualità di vita in pazienti con malattia di Crohn in Italia;

Aspetti Fisopatologici: a) risposta differenziata delle cellule enterogliali agli stimoli di batteri patogeni e probiotici e ruolo di tali cellule nell'innescare della infiammazione intestinale; b) funzione endoteliale dei vasi arteriosi nei pazienti con colite ulcerosa; c) Meccanismi neuro-immunitari e biomolecolari coinvolti nell'infiammazione gastrointestinale;

Aspetti Epidemiologici-Diagnostici: a) prevalenza di manifestazioni extraintestinali; b) studio sulla qualità di vita dei pazienti; c) validità degli esami di laboratorio nella stadiazione della malnutrizione nei pazienti con colite ulcerosa; d) ruolo della ecografia intestinale e della entero-risonanza per la diagnosi di malattia e per la verifica di guarigione transmurale; e) valutazione dell'outcome in gravidanza; f) studio dei fattori predittivi di rischio di insorgenza di malattia; g) prevalenza di neoplasie in corso di terapia con infliximab; h) malattie infiammatorie croniche intestinali e spondiloartriti: identificazione di flow-chart diagnostico-terapeutico;

Aspetti terapeutici: a) valutazione di guarigione mucosale in corso di terapie con tiopurine e/o farmaci biologici; b) partecipazione a studi nazionali ed europei di efficacia e sicurezza di mesalazine e farmaci biologici; c) efficacia e sicurezza di nuove terapie (anti-senso anti SMAD7); d) partecipazione a studi europei per la valutazione di efficacia nelle MICI di farmaci biologici (infliximab ed adalimumab); e) studi sperimentali su modelli in vitro sul ruolo della pentamidina e del cannabidiolo nel modulare infiammazione intestinale attraverso il sistema nervoso enterico

Epatite cronica e cirrosi: diagnosi e terapia

Fisopatologia: a) Implicazioni del microbiota intestinale nella patogenesi della malattia metabolica epatica

Diagnosi: a) Diagnosi non invasiva della malattia epatica mediante valutazione di composti volatili con spettrometria di massa; b) Test predittivi di evoluzione delle epatiti croniche

Terapia: a) Effetto della terapia immunosoppressiva nei pazienti con epatite B e C; b) Effetti benefici del caffè sulle malattie epatiche croniche; c) terapie epatiti croniche da virus C;

Neoplasie digestive

Aspetti generali: a) ruolo del microbiota intestinale nello sviluppo del cancro del colon e di altri cancri digestivi
Cancro gastrico: a) Alterazioni epigenetiche e ruolo del gene MDR-1 e della sua proteina Pgp nel meccanismo della carcinogenesi gastrica; b) Isolamento ed identificazione di cellule staminali da cancro gastrico primitivo umano.

Epatocarcinoma: a) ruolo della classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) come predittore di mortalità

La ricerca nel campo delle **Malattie Infettive** ha interessato varie aree ed attività interdisciplinari in collaborazione con branche quali virologia, farmacologia, chirurgia generale, neuropsichiatria infantile, ginecologia, dermatologia, ematologia, oncologia, urologia.

- Gestione dell'epatite B in gravidanza con focus sulla trasmissione materno-fetale e rischi e benefici della profilassi con antivirali.
- Coordinamento di ampio studio multicentrico su utilizzo e rapporto rischio/beneficio della profilassi antibiotica in chirurgia tiroidea.
- Report di basse efficacia e tollerabilità di interferone nell'epatite acuta C in una casistica di soggetti emodializzati e di buona efficacia e tollerabilità dell'utilizzo concomitante di interferone standard e chemioterapia in caso di epatica acuta e coesistente carcinoma del colon/retto.
- Studio sul ruolo delle infezioni da virus erpetici nel disturbo dello spettro autistico. Sulla base di tali studi abbiamo ipotizzato un meccanismo etiopatogenetico alla base dell'autismo che coinvolge infezioni e disregolazione immunitaria.
- Primo report di risoluzione di trombocitopenia autoimmune con l'inibitore dell'integrasi raltegravir.
- Studio sull'efficacia e tollerabilità dei nuovi antivirali ad azione diretta anti-HCV, segnatamente sofosbuvir, inibitore della polimerasi virale altamente efficace e ad alta barriera genetica.

- Creazione e validazione di un sistema di predizione della cirrosi epatica nei pazienti con infezione cronica da HCV denominato **CISCUN** (*Cirrhosis Score University of Naples*).
- Dimostrazione che il genotipo dell'antigene piastrinico umano 3 rappresenta un fattore predittivo indipendente di conta piastrinica in soggetti HCV positivi
- Studio sulla prevalenza e la gestione della disfunzione erettile in soggetti con epatopatia cronica da virus HBV o HCV.
- Partecipazione allo studio multicentrico sul ruolo e sulle complicanze della biopsia epatica nei soggetti con infezione cronica da HCV.
- Studio prospettico sull'efficacia dello screening ecografico semestrale in soggetti con epatopatia cronica virale nella diagnosi precoce e trattamento dell'HCC
- Identificazione e studio delle correlazioni tra infezione da HCV e diabete autoimmune (diabete mellito di tipo 1 e LADA).

Linee di ricerca 2014-2016

- Ruolo della coinfezione HBV nella progressione verso cirrosi ed epatocarcinoma dei pazienti con infezione cronica da HCV.
- Approcci terapeutici all'infezione da *Clostridium difficile*.
- Infezioni da virus erpetici nella etiopatogenesi dei disturbi dello spettro autistico.
- Conoscenza dell'antibioticoterapia e sulla prevalenza della *Klebsiella pneumoniae* KPC nell'AOU Federico II.
- Partecipazione agli studi di coorte multicentrici italiani su HIV (ICONA e sottostudio HepaICONA) e HCV (PITER).
- Efficacia e la tollerabilità degli antivirali diretti anti-HCV nelle combinazioni Interferon-free.
- Infezioni da virus epatitici, erpetici, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* in gravidanza e strategie di prevenzione della trasmissione verticale.
- Profilassi della riattivazione dell'epatite B nei pazienti con infezione occulta affetti da malattie reumatologiche candidati a terapia immunosoppressiva.
- Candidemie e le infezioni del CVC e sull'accuratezza diagnostica e prognostica del Beta D glucano.
- Ruolo della carenza di vitamina D come cofattore di carcinogenesi e disregolazione immunitaria in soggetti HCV positivi.
- Strategia di emersione del sommerso in HIV con accesso precoce al test
- Regimi di semplificazione in HIV

Area di Ricerca Clinico-sperimentale in Nutrizione Clinica

- Studio della relazione tra genotipo e bilancio energetico; follow-up e complicanze nutrizionali a lungo termine della chirurgia bariatrica; steatosi epatica sindrome metabolica nel sovrappeso/obeso; sperimentazione di nuovi farmaci per la terapia dell'obesità; screening e trattamento dell'obesità sarcopenica.
- Complicanze clinico nutrizionali a breve e lungo termine nella Malnutrizione secondaria a Disturbi maggiori di tipo restrittivo del Comportamento Alimentare; studio in vivo del ruolo del tessuto adiposo bruno in giovani donne sottopeso.
- La Malnutrizione proteico energetica secondaria a patologie organiche: la nutrizione artificiale, valutazione della composizione in micronutrienti delle miscele per nutrizione enterale; prevenzione e trattamento delle complicanze settiche e trombotiche in nutrizione parenterale di lunga durata; studio del microbiota intestinale in corso di nutrizione artificiale; valutazione dei fabbisogni energetici e nutrizionali nel malato oncologico.
- Dietetica: nuove formulazioni dietetiche per la prevenzione primaria e secondaria in alcuni tipi di neoplasie; studio del contenuto in fibra del pasto, dispendio energetico, sazietà immediata ed al pasto successivo (satiety and satiation) e regolazioni entero-ormonali.

Area di Ricerca Clinico-sperimentale nelle malattie croniche di maggiore impatto sociale (aterosclerosi e tumori).

Individuazione di alterazioni cliniche (insufficienza renale lieve-moderata) e metaboliche (Lipoproteine a Bassa Densità piccole-dense), associate allo sviluppo prematuro di placche arteriosclerotiche Carotidiche, nell'ambito dello studio di popolazione Atena.

In collaborazione con Ceinge-Biotecnologie Avanzate, definizione di protocolli clinici e molecolari per la diagnosi dell'Ipercolesterolemia Familiare. Partecipazione a Ricerche cliniche controllate, multicentriche, Internazionali per lo sviluppo di terapie molecolari (Mipomersen) e biologiche (Anticorpi monoclonali anti-PCSK9) per la cura delle Ipercolesterolemie gravi e la prevenzione di complicanze cardio-vascolari; Il PROGETTO ATENA, indagine sulle cause delle malattie croniche e degenerative della donna, che ha reclutato oltre 5.000 individui, iniziato nel 1990 e tuttora in corso, ha costituito un prototipo di studio eziologico, con il supporto di una banca di campioni biologici ibernati in azoto liquido. ATENA partecipa a collaborazioni di rilevanza nazionale, tra i quali il PROGETTO CUORE (per la definizione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità), ed internazionali come il Progetto EPIC (coordinato dalla IARC di Lione) sulle cause nutrizionali, metaboliche, ormonali e genetiche di tumori,

malattie cardiovascolari, diabete, invecchiamento. Sono riportati 184 articoli su PubMed per il periodo 2010-2013.

Il Progetto DIANA, sperimentazione sul trattamento non-farmacologico del tumore mammario, in collaborazione con i maggiori centri oncologici italiani.

ATENA e DIANA saranno il cuore dell'attività di ricerca anche per il 2014-2016.

Aree di Ricerca Clinico-sperimentale in Anomalie dell'emostasi e rischio trombo-emorragico.

Questo gruppo si occupa della diagnostica ecografica dell'artropatia nei pazienti affetti da emofilia A. Il programma di ricerca ha prodotto numerosi lavori in corso di pubblicazione ed ha suggerito una serie di nuove direttive di ricerca sulle quali abbiamo iniziato a raccogliere ulteriori dati.

Altre linee di ricerca comprendono:

1. Caratterizzazione molecolare dei deficit congeniti di antitrombina e rischio trombotico (ma anche rischio emorragico in corso di terapia anticoagulante orale).
2. Livelli circolanti di FVII della coagulazione e rischio emorragico: effetto dei genotipi.
3. Alterazioni dell'emostasi e rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite: effetto dell'infiammazione e ruolo dei differenti farmaci antiinfiammatori.

Area di ricerca clinico-sperimentale sull'invecchiamento cerebrale e le demenze

- Ricerca di mutazioni genetiche causa o predisponenti la demenza di Alzheimer (AD), la demenza fronto-temporale (FTD) ed altre forme di demenza: in collaborazione con la Dr.ssa Emilia Vitale, Ricercatrice presso l'Istituto IBP del CNR. Studio di alberi genealogici di famiglie affette da varie forme di demenza.
- Imaging cerebrale con risonanza magnetica (MRI) e tomografia ad emissioni di positroni (PET) per la identificazioni di pazienti con demenza di Alzheimer in fase preclinica e clinica ed in rapporto a possibili mutazioni genetiche: in collaborazione con l'Istituto IBB del CNR (il Prof. Alfredo Postiglione è anche ricercatore afferente all' IBB del CNR).
- Effetto della riabilitazione cognitiva in pazienti con lieve declino cognitivo (MCI) ed iniziale demenza. Varie tecniche di riabilitazione sono sperimentate e la loro efficacia valutata con indagini neuropsicometriche e di imaging cerebrale 18FDG-PET.

Aree di Ricerca Clinico-sperimentale delle basi genetiche, nutrizionali e metaboliche delle malattie complesse nell'ambito cardiovascolare e del metabolismo minerale.

Obiettivi della ricerca:

1) Ottenere dati di prevalenza ed incidenza di fattori di rischio CV; 2) Identificare e monitorare predittori e indicatori nutrizionali, antropometrici e metabolici di malattia cardiovascolare (Olivetti prospective Heart Study, Programma MINISAL-GIRCSI, Progetto MenoSalePiuSalute, Progetto HYPODD) ; 3) Studiare il danno d'organo e le complicanze dell'ipertensione arteriosa (cardiopatia ischemica, ipertrofia cardiaca, disfunzione renale); 4) Studiare le alterazioni del metabolismo idroelettrolitico e la sua regolazione ormonale; 5) Studiare le alterazioni fisiopatologiche del metabolismo minerale in relazione alla nefrolitiasi e alle malattie metaboliche dell'osso ; 6) Valutare il ruolo causale di varianti alleliche rare (polimorfismi genetici) in relazione all'ipertensione, alle malattie cardiovascolari e alle patologie del metabolismo minerale; 7) valutare l'influenza degli aspetti nutrizionali nelle alterazioni vascolari responsabili delle crisi di emicrania. 8) Studiare, in termini di prevenzione secondaria, le possibili differenze nel profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti che hanno un primo evento cardiovascolare e la risposta alla terapia farmacologia e non farmacologia dei pazienti con infarto del miocardio.

Per questi scopi sono disponibili raccolta dati (database) e banche biologiche e genetiche relative alle seguenti popolazione e casistiche:

a) Olivetti Prospective Heart Study: circa 1000 ex-maestranze di sesso maschile dell'azienda Olivetti in Campania esaminati a intervalli regolari tra il 1976 e il 2004; b) casistica di circa 400 pazienti con nefrolitiasi recidivante e relativi controlli; c) serie di 1068 pazienti ricoverati per problemi di ordine internistico presso un Istituto di Diagnosi e Cura; d) serie di circa 200 pazienti con m. di Paget dell'osso, condivisa con analogo Centro dell'Università di Siena; e) Campione di popolazione italiana (n=4500) selezionato in collaborazione con l'OEC dell'ISS con criterio random in comuni di tutte le regioni italiane; f) Campione di circa 1500 pazienti ipertesi afferenti ai centri della Società Italiana Ipertensione, g) Campione di popolazione italiana in età evolutiva (6-18 anni, n=1500), selezionati con criterio random in comuni di tutte le regioni italiane. Nel triennio 2014-16 sono in corso o in programmazione progetti di intervento sulla riduzione del contenuto di sodio della dieta abituale e sulla correzione della carenza di Vit. D in pazienti affetti da ipertensione arteriosa, per verificarne la fattibilità e valutarne la ricaduta in termini di riduzione del rischio cardio e cerebrovascolare.