

INDICE

1. Messaggio del Presidente

2. Report del Direttore Scientifico

3. Attività Scientifica

Comitato Scientifico

Pubblicazioni

Linee di Ricerca

3.2.1. Linea 1. Fattori preclinici determinanti l'efficacia della riabilitazione

3.2.2. Linea 2. Clinica della disabilità

3.2.3. Linea 3. Innovazione in medicina e riabilitazione

Ricerca Finalizzata

Altra tipologia di ricerca

Comitato Etico

Convenzioni e Collaborazioni istituzionali nazionali ed internazionali

Università telematica

4. Attività di formazione

Corsi ECM

5. Attività assistenziale

6. Indirizzi utili

MESSAGGIO DEL PRESIDENTE

ATTIVITA' SCIENTIFICA

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Il Comitato Tecnico-Scientifico, presieduto dal Prof. Enrico Garaci:

- ha funzioni di indirizzo e di supporto all'attività di ricerca;
- formula il parere sulla relazione scientifica inerente all'attività di ricerca;
- formula i criteri per la valutazione dei risultati di ricerca;
- valuta e approva il programma annuale di ricerca elaborato dal Direttore Scientifico e ne propone l'attuazione al Consiglio di Amministrazione.

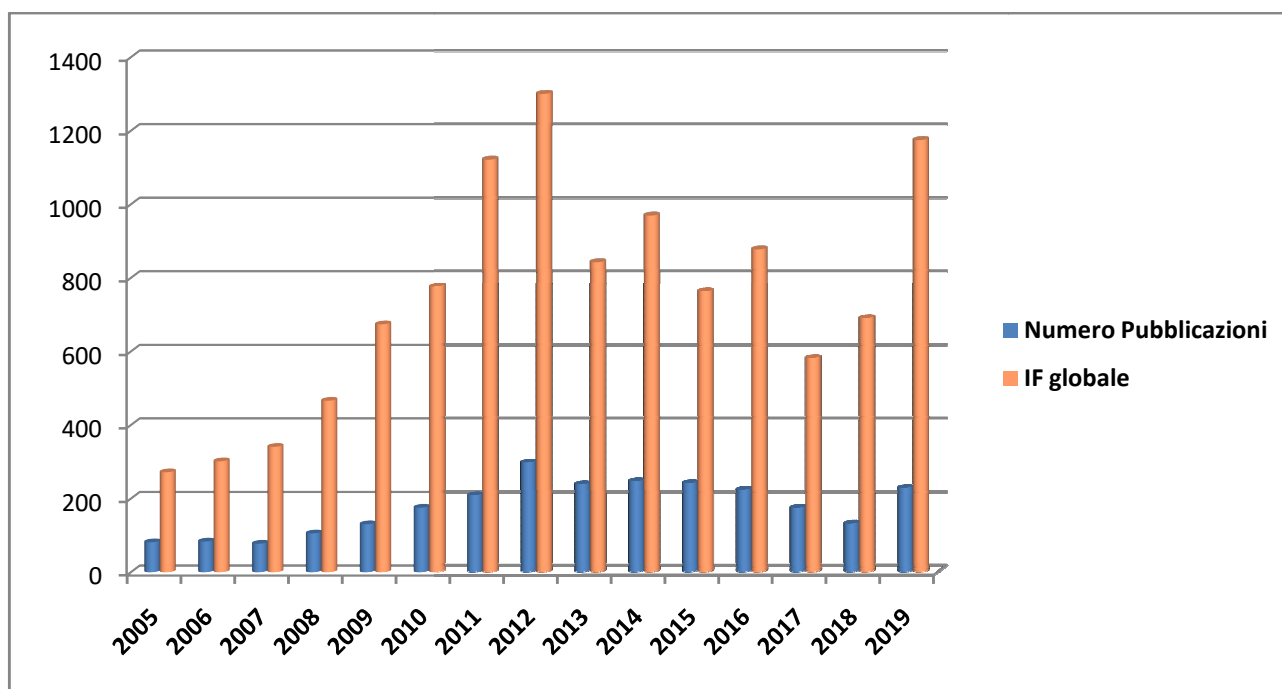
Il Comitato Tecnico-Scientifico promuove inoltre la formazione professionale per incentivare la produttività scientifica e tutti gli elementi necessari per il raggiungimento e il mantenimento dell'eccellenza sia scientifica che assistenziale.

Prof. Enrico Garaci	
Prof. Lucio Annunziato	Prof. Giovanni Muto
Prof. Luigi Ugo Aparo	Prof. Giuseppe Novelli
Prof. Giorgio Bernardi	Prof.ssa Anna Teresa Palamara
Prof. Marcello Celestini	Prof. Giuseppe Rotilio
Prof. Massimo Fini	Prof. Matteo Antonio Russo
Prof. Marco Franceschini	Prof. Natale Santucci
Prof.ssa Fiorella Guadagni	Prof. Fabrizio Stocchi
Prof. Vincenzo Mollace	Prof. Maurizio Volterrani

PRODUZIONE SCIENTIFICA

Nel 2019 l'attività scientifica dell'IRCCS San Raffaele è documentata da 228 pubblicazioni. Tale produzione scientifica costituisce anche il frutto delle collaborazioni di ricerca con altri gruppi e istituti a livello nazionale ed internazionale. L'impact factor totale per gli articoli pubblicati nel 2019 è 1174.

Le pubblicazioni sono espressione delle attività di ricerca clinica, traslazionale, di base e dell'eccellenza di assistenza svolte anche in collaborazione con altri gruppi di ricerca ed altre strutture.



Impact Factor totale degli articoli pubblicati dall' IRCCS San Raffaele Pisana nel periodo 2005-2019

Linea 1

Area di Ricerca BioDAT e BioBIM

De Marchis ML, Guadagni F, Silvestris E, Lovero D, Della-Morte D, Ferroni P, Barbanti P, Palmirotta R.

Genetic bases of the nutritional approach to migraine.

Crit Rev Food Sci Nutr. 2019; 59(14):2308-2320

Riondino S, Ferroni P, Zanzotto FM, Roselli M, Guadagni F.

Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models.

Cancers (Basel). 2019 Jan 15;11(1)

Ferroni P, Zanzotto FM, Riondino S, Scarpato N, Guadagni F, Roselli M.

Breast cancer prognosis using a Machine Learning approach.

Cancers (Basel). 2019 Mar 7;11(3)

Santini D, Galvano A, Pantano F, Incorvaia L, Rizzo S, Vincenzi B, Castellana L, Giuliana G, Guadagni F, Toia F, Tonini G, Russo A, Badalamenti G, Bazan V.

How do skeletal morbidity rate and special toxicities affect 12-week versus 4-week schedule zoledronic acid efficacy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials.

Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:68-75

Riondino S, Ferroni P, Roselli M, Guadagni F.

Precision medicine in the ageing world: the role of biospecimen sciences.

Int J Biol Markers. 2019 Mar;34(1):3-5

Ronsisvalle S, Lissandrello E, Fuochi V, Petronio G, Straquadanio C, Crascì L, Panico A, Milito M, Cova AM, Tempera G, Furneri PM.

Antioxidant and antimicrobial properties of *Casteanea sativa* Miller chestnut honey produced on Mount Etna (Sicily).

Nat Prod Res. 2019 Mar;33(6):843-850

Raparelli V, Proietti M, Romiti GF, Lenzi A, Basili S; EVA Collaborative Group.

The sex-specific detrimental effect of diabetes and gender-related factors on pre-admission medication adherence among patients hospitalized for ischemic heart disease: insights from EVA study.

Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 25;10:107

Pacifici F, Di Cola D, Pastore D, Abete P, Guadagni F, Donadel G, Bellia A, Esposito E, Salimei C, Sinibaldi Salimei P, Ricordi C, Lauro D, Della-Morte D.

Proposed tandem effect of physical activity and Sirtuin 1 and 3 activation in regulating glucose homeostasis.

Int J Mol Sci. 2019 Sep 25;20(19)

Area Epidemiologia Molecolare

Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Porcelli S, Albani D, Politis A, Papadimitriou GN, Di Nicola M, Janiri L, Colombo R, Martinotti G, Bellomo A, Vieta E, Bonassi S, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A.

Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease.

Mol Biol Rep. 2020 Jan;47(1):191-200

Corponi F, Bonassi S, Vieta E, Albani D, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A, Fabbri C.

Genetic basis of psychopathological dimensions shared between schizophrenia and bipolar disorder.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Mar 8;89:23-29

J Am Heart Assoc. 2019 May 21;8(10):e012315.

Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Bonassi S.

Milić M, Ožvald I, Vinković Vrček I, Vučić Lovrenčić M, Oreščanin V, Bonassi S, Del Castillo ER. **Alkaline comet assay results on fresh and one-year frozen whole blood in small volume without cryo-protection in a group of people with different health status.**

Mutat Res. 2019 Jul;843:3-10

Collins A, Milic M, Bonassi S, Dusinska M.

The comet assay in human biomonitoring: Technical and epidemiological perspectives.

Mutat Res. 2019 Jul;843:1-2

Laboratorio di Elettrofisiologia

Musarò A, Dobrowolny G, Cambieri C, Onesti E, Ceccanti M, Frasca V, Pisano A, Cerbelli B, Lepore E, Ruffolo G, Cifelli P, Roseti C, Giordano C, Gori MC, Palma E, Inghilleri M.

Neuromuscular magnetic stimulation counteracts muscle decline in ALS patients: results of a randomized, double-blind, controlled study.

Sci Rep. 2019 Feb 26;9(1):2837

Roseti C, Cifelli P, Ruffolo G, Barbieri E, Guescini M, Esposito V, Di Gennaro G, Limatola C, Giovannelli A, Aronica E, Palma E.

Erythropoietin increases GABAA currents in human cortex from TLE patients.

Neuroscience. 2019 Apr 29. [Epub ahead of print]

Ruffolo G, Cifelli P, Miranda-Lourenço C, De Felice E, Limatola C, Sebastião AM, Diógenes MJ, Aronica E, Palma E.

Rare diseases of neurodevelopment: maintain the mystery or use a dazzling tool for investigation? The case of Rett Syndrome.

Neuroscience. 2019 Jun 21. [Epub ahead of print]

Onesti E, Frasca V, Ceccanti M, Tartaglia G, Gori MC, Cambieri C, Libonati L, Palma E, Inghilleri M.

Short-Term ultramicronized Palmitoylethanolamide Therapy in patients with myasthenia gravis: a pilot study to possible future implications of treatment.

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(3):232-238

Infante M, Armani A, Marzolla V, Fabbri A, Caprio M.

Adipocyte Mineralocorticoid Receptor.

Vitam Horm.2019;109:189-209

Feraco A, Marzolla V, Scuteri A, Armani A, Caprio M.

Mineralocorticoid receptors in Metabolic Syndrome: from physiology to disease.

Trends Endocrinol Metab. 2019 Dec 14. [Epub ahead of print]

Moss ME, Lu Q, Iyer SL, Engelbertsen D, Marzolla V, Caprio M, Lichtman AH, Jaffe IZ.

Endothelial mineralocorticoid receptors contribute to vascular inflammation in atherosclerosis in a sex-specific manner.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Aug;39(8):1588-1601.

Armani A, Infante M, Fabbri A, Caprio M.

Comment on "mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: A randomized placebo-controlled cross-over study".

Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):2024-2026.

Oppi S, Nusser-Stein S, Blyszczuk P, Wang X, Jomard A, Marzolla V, Yang K, Velagapudi S, Ward LJ, Yuan XM, Geiger MA, Guillaumon AT, Othman A, Hornemann T, Rancic Z, Ryu D, Oosterveer MH, Osto E, Lüscher TF, Stein S.

Macrophage NCOR1 protects from atherosclerosis by repressing a pro-atherogenic PPAR γ signature.

Eur Heart J. 2019 Sep 16. pii: ehz667. doi: 10.1093/eurheartj/ehz667. [Epub ahead of print]

Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler M, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A.

Influence of Vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in Type 1 Diabetes.

Nutrients. 2019 Sep 11;11(9).

Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E.

Corrigendum to "Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib".

Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun 26. eCollection 2019.

Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A.

RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives.

J Exp Clin Cancer Res.2019 Jan 8;38(1):12.

Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, Mariani S, Lubrano C, Poggiogalle E, Migliaccio S, Donini LM, Basciani S, Cignarelli A, Conte E, Ceccarini G, Bogazzi F, Cimino L, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE, Gambineri A, Vignozzi L, Prodam F, Aimaretti G, Linsalata G, Buralli S, Monzani F, Aversa A, Vettor R, Santini F, Vitti P, Gnessi L, Pagotto U, Giorgino F, Colao A, Lenzi A; Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology.

Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE).

J Endocrinol Invest. 2019 Nov;42(11):1365-1386.

Gorini S, Kim SK, Infante M, Mammi C, La Vignera S, Fabbri A, Jaffe IZ, Caprio M.

Role of aldosterone and mineralocorticoid Receptor in cardiovascular aging.

Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Aug 23;10:584. eCollection 2019.

Derosa G, Maffioli P, Scelsi L, Bestetti A, Vanasia M, Cicero AFG, Spinardi L, Bentivenga C, Esposti DD, Caprio M, Borghi C, Pitt B, Cosentino E.

Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstIve hearT failure: The COFFEE-IT study.

Pharmacol Res. 2019 Mar;141:46-52.

Capomolla AS, Janda E, Paone S, Parafati M, Sawicki T, Mollace R, Ragusa S, Mollace V.

Atherogenic index reduction and weight loss in metabolic syndrome patients treated with a novel pectin-enriched formulation of bergamot polyphenols.

Nutrients. 2019 Jun 4;11(6).

Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Maretta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macri R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V.

Modulation of nitric oxide synthases by oxidized LDLs: role in vascular inflammation and atherosclerosis development.

Int J Mol Sci. 2019 Jul 4;20(13).

Gentile A, De Vito F, Fresegna D, Rizzo FR, Bullitta S, Guadalupi L, Vanni V, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Leuti A, Chiurchiù V5, Marfia GA, Mandolesi G, Centonze D, Musella A.

Peripheral T cells from multiple sclerosis patients trigger synaptotoxic alterations in central neurons.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 May 24. [Epub ahead of print]

Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, Micillo T, De Rosa V, Sica F, Furlan R, Finardi A, Fantozzi R, Storto M, Bellantonio P, Pirollo P, Di Lemme S, Musella A, Mandolesi G, Centonze D, Matarese G.

Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis.

Mult Scler. 2019 Jun 4;1352458519853473. [Epub ahead of print]

Musella A, Fresegna D, Rizzo FR, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bruno A, Dolcetti E, Buttari F, Bullitta S, Vanni V, Centonze D, Mandolesi G.

'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting.

Expert Opin Ther Targets. 2020 Jan;24(1):37-46.

Gentile A, Musella A, De Vito F, Rizzo FR, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Centonze D, Mandolesi G.

Immunomodulatory effects of exercise in experimental multiple sclerosis.

Front Immunol. 2019 Sep 13;10:2197. eCollection 2019.

Severa M, Rizzo F, Srinivasan S, Di Dario M, Giacomini E, Buscarinu MC, Cruciani M, Etna MP, Sandini S, Mechelli R, Farina A, Trivedi P, Hertzog PJ, Salvetti M, Farina C, Coccia EM.

A cell type-specific transcriptomic approach to map B cell and monocyte type I interferon-linked pathogenic signatures in Multiple Sclerosis.

J Autoimmun. 2019 Jul;101:1-16.

Mandolesi G, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Rizzo FR, Musella A, Guadalupi L, Vanni V, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Viscomi MT, Centonze D, Gentile A.

Voluntary running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-induced demyelination.

Neurobiol Dis. 2019 Sep;129:102-117.

Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Mori F, Simonelli I, Gilio L, Buttari F, Sica F, De Paolis N, Mandolesi G, Musella A, De Vito F, Dolcetti E, Bruno A, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Centonze D, Rizzo FR.

Interleukin-6 disrupts synaptic plasticity and impairs tissue damage compensation in Multiple Sclerosis.

Neurorehabil Neural Repair. 2019 Aug 20;1545968319868713. [Epub ahead of print]

Laboratorio di Microbiologia delle Patologie Cronico-Degenerative

Ambrosi C, Sarshar M, Aprea MR, Pompilio A, Di Bonaventura G, Strati F, Pronio A, Nicoletti M, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D.

Colonic adenoma-associated Escherichia coli express specific phenotypes.

Microbes Infect. 2019 Aug - Sep;21(7):305-312.

PLoS Pathog. 2019 Mar 14;15(3):e1007617. doi: 10.1371/journal.ppat.1007617. eCollection 2019 Mar.

Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice.

De Chiara G, Piacentini R, Fabiani M, Mastrodonato A, Marcocci ME, Limongi D, Napoletani G, Protto V, Coluccio P, Celestino I, Li Puma DD, Grassi C, Palamara AT.

Limongi D, Baldelli S, Checconi P, Marcocci ME, De Chiara G, Fraternali A, Magnani M, Ciriolo MR, Palamara AT.

GSH-C4 acts as anti-inflammatory drug in different models of canonical and cell autonomous inflammation through NFκB inhibition.

Front Immunol. 2019 Feb 6;10:155. eCollection 2019.

Checconi P, Limongi D, Baldelli S, Ciriolo MR, Nencioni L, Palamara AT.

Role of glutathionylation in infection and inflammation.

Nutrients. 2019 Aug 20;11(8). pii: E1952.

Checconi P, Limongi D, Baldelli S, Ciriolo MR, Nencioni L, Palamara AT.

Role of glutathionylation in infection and inflammation.

Nutrients. 2019 Aug 20;11(8). pii: E1952.

Li Puma DD, Piacentini R, Leone L, Gironi K, Marcocci ME, De Chiara G, Palamara AT, Grassi C.

Herpes simplex virus type-1 infection impairs adult hippocampal neurogenesis via Amyloid-β protein accumulation.

Stem Cells. 2019 Nov;37(11):1467-1480. Epub 2019 Aug 22.

Prezioso C, Ciotti M, Obregon F, Ambroselli D, Rodio DM, Cudillo L, Gaziev J, Mele A, Nardi A, Favalli C, Arcese W, Palamara AT, Pietropaolo V.

Polyomaviruses shedding in stool of patients with hematological disorders: detection analysis and study of the non-coding control region's genetic variability.

Med Microbiol Immunol. 2019 Dec;208(6):845-854.

Noce A, Rovella V, Marrone G, Cattani G, Zingaretti V, Limongi D, D'Agostini C, Sorge R, Casasco M, Di Daniele N, Ricci G, Bocedi A.

Hemodialysis biomarkers: total advanced glycation end products (AGEs) against oxidized human serum albumin (HSAox).

Acta Diabetol. 2019 Dec;56(12):1323-1331.

Scribano D, Marzano V, Levi Mortera S, Sarshar M, Vernocchi P, Zagaglia C, Putignani L, Palamara AT, Ambrosi C.

Insights into the periplasmic proteins of *Acinetobacter baumannii* AB5075 and the impact of imipenem exposure: a proteomic approach.

Int J Mol Sci. 2019 Jul 13;20(14).

Amatore D, Celestino I, Brundu S, Galluzzi S, Coluccio P, Checconi P, Magnani M, Palamara AT, Fraternali A, Nencioni L.

Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus.

FASEB BioAdvances. 2019;1:296–305.

Oncogene. 2019 Mar;38(11):1860-1875.

Forcing ATGL expression in hepatocarcinoma cells imposes glycolytic rewiring through PPAR- α /p300-mediated acetylation of p53.

Di Leo L, Vegliante R, Ciccarone F, Salvatori I, Scimeca M, Bonanno E, Sagnotta A, Grazi GL, Aquilano K, Ciriolo MR.

Lu J, Li Y, Mollinari C, Garaci E, Merlo D, Pei G.

Amyloid- β oligomers-induced mitochondrial DNA repair impairment contributes to altered human neural stem cell differentiation.

Curr Alzheimer Res. 2019;16(10):934-949.

Baldelli S, Ciccarone F, Limongi D, Checconi P, Palamara AT, Ciriolo MR.

Glutathione and Nitric Oxide: key team players in use and disuse of skeletal muscle.

Nutrients. 2019 Sep 30;11(10).

Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR.

Targeting Glutathione Metabolism: partner in crime in anticancer therapy.

Nutrients. 2019 Aug 16;11(8).

Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale

Ghiglieri V, Campanelli F, Marino G, Natale G, Picconi B, Calabresi P.

Corticostriatal synaptic plasticity alterations in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease.

J Neurosci Res. 2019 Dec;97(12):1655-1664.

de Iure A, Napolitano F, Beck G, Quiroga Varela A, Durante V, Sciacaluga M, Mazzocchetti P, Megaro A, Tantucci M, Cardinale A, Punzo D, Mancini A, Costa C, Ghiglieri V, Tozzi A, Picconi B, Papa SM, Usiello A, Calabresi P.

Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinesia-like behavior.

Mov Disord. 2019 Jun;34(6):832-844.

Mellone M, Zianni E, Stanic J, Campanelli F, Marino G, Ghiglieri V, Longhi A, Thiolat ML, Li Q, Calabresi P, Bezard E, Picconi B, Di Luca M, Gardoni F.

NMDA receptor GluN2D subunit participates to levodopa-induced dyskinesia pathophysiology.

Neurobiol Dis. 2019 Jan;121:338-349.

Tomagra G, Picollo F, Battiato A, Picconi B, De Marchis S, Pasquarelli A, Olivero P, Marcantoni A, Calabresi P, Carbone E, Carabelli V.

Quantal release of dopamine and action potential firing detected in midbrain neurons by multifunctional diamond-based microarrays.

Front Neurosci. 2019 Apr 9;13:288.

Iure A, Mazzocchetti P, Bastioli G, Picconi B, Costa C, Marchionni I, Casari G, Tozzi A, Pietrobon D, Calabresi P.

Differential effect of FHM2 mutation on synaptic plasticity in distinct hippocampal regions.

Cephalalgia. 2019 Sep;39(10):1333-1338.

Durante V, de Iure A, Loffredo V, Vaikath N, De Risi M, Paciotti S, Quiroga-Varela A, Chiasserini D, Mellone M, Mazzocchetti P, Calabrese V, Campanelli F, Mechelli A, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B, El-Agnaf OM, De Leonibus E, Gardoni F, Tozzi A, Calabresi P.

Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration.

Brain. 2019 May 1;142(5):1365-1385.

Mineo D, Cacace F, Mancini M, Vannelli A, Campanelli F, Natale G, Marino G, Cardinale A, Calabresi P, Picconi B, Ghiglieri V.

Dopamine drives binge-like consumption of a palatable food in experimental Parkinsonism.

Mov Disord. 2019 Jun;34(6):821-831.

Pellegrini L, Foglio E, Pontemezzo E, Germani A, Russo MA, Limana F.

HMGB1 and repair: focus on the heart.

Pharmacol Ther. 2019 Apr;196:160-182.

Saladini S, Aventaggiato M, Barreca F, Morgante E, Sansone L, Russo MA, Tafani M.

Metformin Impairs Glutamine Metabolism and Autophagy in Tumour Cells.

Cells. 2019 Jan 14;8(1). pii: E49. doi: 10.3390/cells8010049.

Vernucci E, Tomino C, Molinari F, Limongi D, Aventaggiato M, Sansone L, Tafani M, Russo MA.

Mitophagy and oxidative stress in cancer and aging: focus on sirtuins and nanomaterials.

Oxid Med Cell Longev. 2019 May 9;2019:6387357. eCollection 2019.

Russo MA, Tomino C, Vernucci E, Limana F, Sansone L, Frustaci A, Tafani M.

Hypoxia and inflammation as a consequence of β -Fibril accumulation: a perspective view for new potential therapeutic targets.

Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun 26;2019:7935310. eCollection 2019.

Frustaci A, Letizia C, Verardo R, Grande C, Francone M, Sansone L, Russo MA, Chimenti C.

Primary aldosteronism-associated cardiomyopathy: Clinical-pathologic impact of aldosterone normalization.

Int J Cardiol. 2019 Oct 1;292:141-147.

Magrone T, Spagnoletta A, Bizzoca A, Russo MA, Jirillo E, Gennarini G.

Polyphenol effects on splenic cytokine response in post-weaning contactin 1-overexpressing transgenic mice.

Molecules. 2019 Jun 12;24(12).

Magrone T, Spagnoletta A, Magrone M, Russo MA, Corriero A, Jirillo E, Passantino L.

Effects of polyphenol administration to European Farmed Sea Bass (*Dicentrarchus labrax* L.): special focus on hepatopancreas morphology.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(4):526-533.

Linea 2

Area di Ricerca Riabilitazione Cardiovascolare, Telemedicina e e-Health

Cice G.

Renal insufficiency in acute heart failure: old habits we need to let go?

Eur Heart J Suppl. 2019 Mar;21(Suppl B):B38-B42. Epub 2019 Mar 29.

Rosano GMC, Spoletini I, Vitale C.

Who approves/pays for additional monitoring?

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M64-M67.

Ponikowski P, Spoletini I, Coats AJS, Piepoli MF, Rosano GMC.

Heart rate and blood pressure monitoring in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M13-M16.

Spoletini I, Coats AJS, Senni M, Rosano GMC.

Monitoring of biomarkers in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M5-M8.

Rosano GMC, Seferović PM.

Physiological monitoring in the complex multi-morbid heart failure patient - Introduction.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M1-M4.

Drexel H1, Coats AJS2, Spoletini I3, Bilato C4, Mollace V5, Filardi PP6, Rosano GMC3.

ESC position paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barriers to be overcome.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Dec 24. [Epub ahead of print]

Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simić D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group.

Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):92-102.

Polovina M, Lund LH, Đikić D, Petrović-Đorđević I, Krljanac G, Milinković I, Veljić I, Piepoli MF, Rosano GMC, Ristić AD, Ašanin M, Seferović PM.

Type 2 diabetes increases the long-term risk of heart failure and mortality in patients with atrial fibrillation.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):113-125.

Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S.

Hyperkalemia and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors dose therapy in heart failure with reduced ejection fraction.

Card Fail Rev. 2019 Nov 4;5(3):130-132.

Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ.

Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1299-1305.

Doehner W, Mazighi M, Hofmann BM, Lautsch D, Hindricks G, Bohula EA, Byrne RA, Camm AJ, Casadei B, Caso V, Cognard C, Diener HC, Endres M, Goldstein P, Halliday A, Hopewell JC, Jovanovic DR, Kobayashi A, Kostrubiec M, Krajina A, Landmesser U, Markus HS, Ntaios G, Pezzella FR, Ribo M, Rosano GMC, Rubiera M, Sharma M, Touyz RM, Widimsky P.

Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: a consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table.

Eur J Prev Cardiol. 2019 Sep 30:2047487319873460. [Epub ahead of print]

Gorabi AM, Hajighasemi S, Kiaie N, Rosano GMC, Sathyapalan T, Al-Rasadi K, Sahebkar A.

Anti-fibrotic effects of curcumin and some of its analogues in the heart.

Heart Fail Rev. 2019 Sep 11. [Epub ahead of print]

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group.

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.

Drexel H, Rosano GMC, Lewis BS, Huber K, Vonbank A, Dopheide JF, Mader A, Niessner A, Savarese G, Wassmann S, Agewall S.

The age of RCT's 3 important aspects of RCT's in cardiovascular pharmacotherapy with examples from lipid and diabetes trials.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Jul 12 [Epub ahead of print]

Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC, Sinagra G, Dahlström U, Savarese G.

Sex-Based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications.

JACC Heart Fail. 2019 Jun;7(6):505-515.

Rosano GMC.

Clinical case: heart failure and ischaemic heart disease.

Eur Heart J Suppl. 2019 Apr;21(Suppl C):C42-C44.

Lainscak M, Rosano GMC.

Cancer cachexia: an orphan with a future.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Feb;10(1):3-5.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA.

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.

Kardiol Pol. 2019;77(3):245-326.

Nihoyannopoulos P, Filardi PP, Vrettou R, Anker SD, Filippatos G, Mebazaa A, Metra M, Piepoli M, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Seferovic P.

Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):181-195.

Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S.

Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate.

Eur Heart J Suppl. 2019 Feb;21(Suppl A):A28-A33. Epub 2019 Feb 26.

Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, Sessa M, Scavone C, Berrino L, Rosano GMC, Capuano A2 Rossi F.

Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation?

Heart Fail Rev. 2020 Mar;25(2):367-380.

Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, Cascini S, Roberto G, Corrao G, Vitale C, Lucenteforte E, Mugelli A, Davoli M.

Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy.

Ther Adv Drug Saf. 2019 Apr 5;10:2042098619838138. eCollection 2019.

Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL, Pinto F, Balla C, Ferrari R.

Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications.

Int J Cardiol. 2019 May 15;283:55-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.008. Epub 2018 Dec 4.

Bueno H, de Graeff P, Richard-Lordereau I, Emmerich J, Fox KA, Friedman CP, Gaudin C, El-Gazayerly A, Goldman S, Hemmrich M, Henderson RA, Himmelmann A, Irs A, Jackson N, James SK, Katus H, Laslop A, Laws I, Mehran R, Ong S, Prasad K, Roffi M, Rosano GM, Rose M, Sinnaeve PR, Stough WG, Thygesen K, Van de Werf F, Varin C, Verheugt FW, de Los Angeles Alonso García M.

Report of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table regulatory workshop update of the evaluation of new agents for the treatment of acute coronary syndrome: Executive summary.

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.2019 Dec;8(8):745-754.

Russo P, Rosano GMC, Favato G, Staniscia T, Romano F.

Cost-effectiveness of direct acting oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications: limits and concerns of economic evaluations.

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019 Aug;20(8):500-503

Tamargo J, Rosano G.

Low-quality of some generic medicinal products represents a matter for growing concern.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Sep 10. [Epub ahead of print]

Stolfo D, Uijl A, Benson L, Schrage B, Fudim M, Asselbergs F, Koudstaal S, Sinagra G, Dahlström U, Rosano G, Savarese G.

Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):103-112.

Sultana J, Giorgianni F, Rea F, Lucenteforte E, Lombardi N, Mugelli A, Vannacci A, Liperoti R, Kirchmayer U, Vitale C, Chinellato A, Roberto G, Corrao G, Trifirò G.

All-cause mortality and antipsychotic use among elderly persons with high baseline cardiovascular and cerebrovascular risk: a multi-center retrospective cohort study in Italy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Feb;15(2):179-188.

Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Böhm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group.

Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure.

J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 10;74(23):2893-2904.

Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ.

The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):137-155.

Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD.

Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Feb;10(1):22-34.

Stefil M, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Coats AJS, Flather M.

New horizons in management of heart failure in older patients.

Age Ageing. 2019 Dec 1;49(1):16-19.

von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD.

Ethical guidelines for publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle: update 2019.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Oct;10(5):1143-1145.

Bauer J, Morley JE, Schols AMW, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD.

Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Oct;10(5):956-961.

Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian S, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY; ExTraMATCH II Collaboration.

Impact of Exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis.

J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 2;73(12):1430-1443.

Stewart Coats AJ.

From the muscle hypothesis to a muscle solution?

ESC Heart Fail. 2019 Apr;6(2):239-240.

Caminiti G, Mancuso A, Raposo AF, Fossati C, Selli S, Volterrani M.

Different exercise modalities exert opposite acute effects on short-term blood pressure variability in male patients with hypertension.

Eur J Prev Cardiol. 2019 Jul;26(10):1028-1031.

Coats AJS.

Drug dosing for heart failure: does sex or size matter?

Nat Rev Cardiol. 2019 Dec;16(12):705-706.

Coats AJS.

When is an implantable cardioverter-defibrillator controversial?

Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1504-1506.

Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simić D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group.

Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HF AEP Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):92-102.

Piepoli MF, Binno S, Coats AJS, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, Jaarsma T, Lund L, Niederseer D, Orso F, Villani GQ, Agostoni P, Volterrani M, Seferovic P; Committee on Exercise Physiology & Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey.

Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1142-1148.

Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimović R, Miličić D, Milinković I, Noutsias M, Oto A, Oto Ö, Pavlović SU, Piepoli MF, Ristić AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Ašanin M, Seferović JP, Ruschitzka F, Čelutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschöpe C.

Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):553-576.

Seferović PM, Polovina MM, Coats AJ.

Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M): M40-M43. Epub 2019 Dec 31.

Coats AJS

Ageing, demographics, and heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L4-L7. Epub 2019 Dec 23.

Polovina MM, Coats A, Seferovic P.

Is left atrium the best kept secret of the heart? Left atrial dilatation and cardiovascular outcomes.

Heart. 2019 Dec;105(24):1848-1849.

Coats AJS.

Heart failure management of the elderly patient: focus on frailty, sarcopaenia, cachexia, and dementia: conclusions.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L36-L38. Epub 2019 Dec 23.

Coats AJS.

Monitoring for sleep-disordered breathing in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M36-M39. Epub 2019 Dec 31.

Piepoli MF, Binno S, Coats AJS, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, Jaarsma T, Lund L, Niederseer D, Orso F, Villani GQ, Agostoni P, Volterrani M, Seferovic P; Committee on Exercise Physiology & Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey.

Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1142-1148.

Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschöpe C.

Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):553-576.

Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS.

Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M40-M43. Epub 2019 Dec 31.

Coats AJS.

Ageing, demographics, and heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L4-L7. Epub 2019 Dec 23.

Coats AJS.

Monitoring for sleep-disordered breathing in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M36-M39. Epub 2019 Dec 31.

Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators.

Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1338-1352.

Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC.

Trimetazidine in cardiovascular medicine.

Int J Cardiol. 2019 Oct 15;293:39-44.

Coats AJS.

Figures of the Heart Failure Association (HFA): Prof. Dr. Jelena Čelutkienė, HFA Board Member (2016-2020) and co-coordinator of the Imaging Study Group of the HFA Diagnosis Committee.

Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1487-1489.

Coats AJS.

Figures of the Heart Failure Association (HFA): Prof. Dr. Tiny Jaarsma, HFA Board Member (2018-2020), Coordinator Patient Care: Management and Delivery Committee and Co-Chair HFA Task Force on Palliative Care.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):3-5.

Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, Kaski JC, Savarese G, Rosano GMC, Borghi C, Kjeldsen K, Torp-Pedersen C, Schmidt TA, Lewis BS, Drexel H, Tamargo J, Atar D, Agewall S, Niessner A.

Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Jul 1;5(3):171-180.

Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, Backs J, Bauersachs J, Burkhoff D, Bonow RO, Chopra VK, de Boer RA, de Windt L, Hamdani N, Hasenfuss G, Heymans S, Hulot JS, Konstam M, Lee RT, Linke WA, Lunde IG, Lyon AR, Maack C, Mann DL, Mebazaa A, Mentz RJ, Nihoyannopoulos P, Papp Z, Parissis J, Pedrazzini T, Rosano G, Rouleau J, Seferovic PM, Shah AM, Starling RC, Tocchetti CG, Trochu JN, Thum T, Zannad F, Brutsaert DL, Segers VF, De Keulenaer GW.

The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification.

Eur Heart J. 2019 Jul 1;40(26):2155-2163.

Iellamo F, Lucini D, Volterrani M, Casasco M, Salvati A, Gianfelici A, Di Gianfrancesco A, Urso A, Manzi V.

Autonomic nervous system responses to strength training in top-level weight lifters.

Physiol Rep. 2019 Oct;7(20):e14233.

Coats AJS1.

Targeting breathlessness in heart failure.

ESC Heart Fail. 2019 Dec;6(6):1103-1104.

Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Filardi PP, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC.

Response letter to Dr. William's letter to the editor entitled "The CARVIVA HF trial - Is the devil in the detail?" published August 2018.

Int J Cardiol. 2019 Aug 1;288:114.

Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, Calabrò Md P, Cacciotti L, Vitale C, Massaro R, Volterrani M, Rosano G.

Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment.

Am J Cardiol. 2019 Jan 15;123(2):233-238.

Volterrani M, Spoletini I, Angermann C, Rosano G, Coats AJ.

Implantable devices for heart failure monitoring: the CardioMEMS™ system.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M50-M53. Epub 2019 Dec 31.

Volterrani M, Sposato B.

Remote monitoring and telemedicine.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M54-M56. Epub 2019 Dec 31.

Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS.

Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1169-1186.

Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ.

Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1299-1305.

Savarese G, Reiner MF, Uijl A, D'Amario D, Agewall S, Atar D, Baumgartner , Borghi C, De Carlo M, Drexel H, Kaski JC, Kjeldsen KP, Kucher N, Lund LH, Niessner A, Semb AG, Schmidt TA, Sulzgruber P, Tamargo J, Vitale C, Wassmann S, Aboyans V, Lewis BS.

Antithrombotic therapy and major adverse limb events in patients with chronic lower extremity arterial disease: systematic review and meta-analysis from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy in Collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Apr 1;6(2):86-93.

Adamopoulos S, Corrà U, Laoutaris ID, Pistono M, Agostoni PG, Coats AJS, Crespo Leiro MG, Cornelis J, Davos CH, Filippatos G, Lund LH, Jaarsma T, Ruschitzka F, Seferovic PM, Schmid JP, Volterrani M, Piepoli MF.

Exercise training in patients with ventricular assist devices: a review of the evidence and practical advice. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training and the Committee of Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 Jan;21(1):3-13.

Zago M, Federolf PA, Levy SR, Condoluci C, Galli M.

Down Syndrome: gait pattern alterations in posture space kinematics.

IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019 Aug;27(8):1589-1596.

Pau M, Condoluci C, Zago M, Galli M.

Men and women with Down syndrome exhibit different kinematic (but not spatio-temporal) gait patterns.

J Intellect Disabil Res. 2019 Jan;63(1):64-71.

Pilloni G, Pau M, Costici F, Condoluci C, Galli M.

Use of 3D gait analysis as predictor of Achilles tendon lengthening surgery outcomes in children with cerebral palsy.

Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Apr;55(2):250-257.

Galli M, Cimolin V, Stella G, De Pandis MF, Ancillao A, Condoluci C.

Quantitative assessment of drawing tests in children with dyslexia and dysgraphia.

Hum Mov Sci. 2019 Jun;65. pii: S0167-9457(18)300 17-24.

Corsi C, Cimolin V, Capodaglio P, Condoluci C, Galli M.

A biomechanical study of gait initiation in Down syndrome.

BMC Neurol. 2019 Apr 15;19(1):66.

Zago M, Condoluci C, Pau M, Galli M.

Sex differences in the gait kinematics of patients with Down syndrome: A preliminary report.

J Rehabil Med. 2019 Feb 1;51(2):144-146.

Zago M, Corsi C, Condoluci C, Galli M.

Kinetic-based indexes for the functional evaluation of gait in diplegic children: a preliminary report.

Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2019 Oct;22(13):1043-1046.

Cimolin V, Condoluci C, Costici PF, Galli M.

A proposal for a kinetic summary measure: the Gait Kinetic Index.

Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2019 Jan;22(1):94-99.

Zago M, Esposito F, Bertozzi F, Tritto B, Rampichini S, Galvani C, Galli M, Sforza C.

Kinematic effects of repeated turns while running.

Eur J Sport Sci. 2019 Sep;19(8):1072-1081.

Grazzi L, Tassorelli C, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group.

Correction to: Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial.

J Headache Pain. 2019 Jan 7;20(1):1.

Agostoni E, Barbanti P, Frediani F, Trifirò G, Burgio L, di Nola L, Pegoraro V, Pulimeno S, Cepparulo M.

Real-world insights on the management of migraine patients: an Italian nationwide study.

Curr Med Res Opin. 2019 Sep;35(9):1545-1554.

Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazzi L, Leone M, Martelletti P, Pini LA, Prudenzeno MP, Sarchielli P, Tedeschi G, Russo A; Italian chronic migraine group.

Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review.

J Headache Pain. 2019 Aug 30;20(1):92.

Barbanti P, Guadagni F, De Marchis ML, Ialongo C, Egeo G, Fofi L, Aurilia C, Lovero D, Della-Morte D, Ferroni P, Palmirota R.

Dopamine-beta-hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication overuse in patients with chronic migraine.

Neurol Sci. 2019 Aug;40(8):1717-1724.

Ferroni P, Barbanti P, Spila A, Fratangeli F, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Guadagni F.

Circulating biomarkers in migraine: new opportunities for Precision Medicine.

Curr Med Chem. 2019;26(34):6191-6206.

Ferroni P, Barbanti P.

Biomarkers in Migraine Headache: Prognostic and Therapeutic Implications.

Curr Med Chem. 2019;26(34):6188-6190.

Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L.

Erenumab: from scientific evidence to clinical practice-the first Italian real-life data.

Neurol Sci. 2019 May;40(Suppl 1):177-179.

Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G.

Does the migraine attack start in the cortex and is the cortex critical in the migraine process?

Neurol Sci. 2019 May;40(Suppl 1):31-37.

Barbanti P, Egeo G, Mitsikostas DD.

Trigeminal-Targeted treatments in migraine: is 60% the magic number?

Headache. 2019 Oct;59(9):1659-1661.

Barbanti P, Grazi L, Egeo G.

Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents.

Expert Opin Pharmacother. 2019 Mar;20(4):455-463.

Tinazzi M, Gandolfi M, Ceravolo R, Capecchi M, Andrenelli E, Ceravolo MG, Bonanni L, Onofri M, Vitale M, Catalan M, Polverino P, Bertolotti C, Mazzucchi S, Giannoni S, Smania N, Tamburin S, Vacca L, Stocchi F, Radicati FG, Artusi CA, Zibetti M, Lopiano L, Fasano A, Geroin C.

Postural abnormalities in Parkinson's Disease: an epidemiological and clinical multicenter study.

Mov Disord Clin Pract. 2019 Jun 29;6(7):576-585.

Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofri M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G33, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F.

What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons.

Neurobiol Aging. 2020 Jan;85:58-73. Epub 2019 Sep 19.

Brusa L, Ponzio V, Stefani A, Ceravolo R, Palermo G, Agrò EF, Viselli F, Altavista MC, Iani C, Stocchi F, Stanzione P, Vitale C.

Extended release levodopa at bedtime as a treatment for nocturia in Parkinson's disease: An open label study.

J Neurol Sci. 2020 Mar 15;410:116625. Epub 2019 Dec 16.

Balestrino R, Hurtado-Gonzalez CA, Stocchi F, Radicati FG, Chaudhuri KR, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P; PDCS European Study Group.

Applications of the European Parkinson's Disease Association sponsored Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS).

NPJ Parkinsons Dis. 2019 Nov 27;5:26. eCollection 2019.

Stocchi F, Coletti C, Bonassi S, Radicati FG, Vacca L.

Early-morning OFF and levodopa dose failures in patients with Parkinson's disease attending a routine clinical appointment using Time-to-ON Questionnaire.

Eur J Neurol. 2019 May;26(5):821-826.

Leroy C, Bourriez JL, Dujardin K, Molae-Ardekani B, Babiloni C, Deplanque D, Ponchel A, Hennion S, Plomhause L, Devanne H, Deguil J, Payoux P, Blin O, Mélite D, Micallef J, Chauveau N, Lanteaume L, Vervueren C, Guimont F, Thalamas C, Cassé-Perrot C, Rouby F, Bordet R, Derambure P; PharmaCog Consortium.

A 15-day course of donepezil modulates spectral EEG dynamics related to target auditory stimuli in young, healthy adult volunteers.

Clin Neurophysiol. 2019 May;130(5):863-875.

Scarpina F, Cau N, Cimolin V, Galli M, Priano L, Mauro A.

Defective Tool Embodiment in body representation of individuals affected by Parkinson's Disease: a preliminary study.

Front Psychol. 2019 Jan 7;9:2489. eCollection 2018.

Torti M, Bravi D, Vacca L, Stocchi F.
Are all dopamine agonists essentially the same?
Drugs. 2019 May;79(7):693-703.

Warren Olanow C, Torti M, Kieburtz K, Leinonen M, Vacca L, Grassini P, Heller A, Heller E, Stocchi F.
Continuous versus intermittent oral administration of levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A pharmacokinetics, safety, and efficacy study.
Mov Disord.2019 Mar;34(3):425-429.

Torti M, Alessandrini J, Bravi D, Casali M, Grassini P, Fossati C, Ialongo C, Onofri M, Radicati FG, Vacca L, Bonassi S, Stocchi F.
Clinical and pharmacokinetics equivalence of multiple doses of levodopa benserazide generic formulation vs the originator (Madopar).
Br J Clin Pharmacol. 2019 Nov;85(11):2605-2613.

Franciotti R, Falasca NW, Arnaldi D, Famà F, Babiloni C, Onofri M, Nobili FM, Bonanni L.
Cortical network topology in prodromal and mild dementia due to Alzheimer's Disease: Graph Theory applied to resting state EEG.
Brain Topogr. 2019 Jan;32(1):127-141.

Babiloni C, Del Percio C, Pascarelli MT, Lizio R, Noce G, Lopez S, Rizzo M, Ferri R, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Salvetti M, Cipollini V, Franciotti R, Onofri M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Aarsland D, Parnetti L, Farotti L, Marizzoni M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Hampel H, Frisoni GB, De Pandis MF, Bonanni L.
Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases.
Neurobiol Aging. 2019 May;77:112-127.

Arippa F, Pau M, Cimolin V, Stocchi F, Goffredo M, Franceschini M, Condoluci C, Depandis MF, Galli M.
A novel summary kinematic index for postural characterization in subjects with Parkinson's disease.
Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Oct 15. [Epub ahead of print]

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Catania V, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Bonanni L, Franciotti R, Onofri M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Fraioli L, Parnetti L, Farotti L, Pievani M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, De Pandis MF.
Levodopa may affect cortical excitability in Parkinson's disease patients with cognitive deficits as revealed by reduced activity of cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms.
Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:9-20.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):37-48. doi: 10.3233/JAD-180321.
Plasma Aβ42 as a biomarker of prodromal Alzheimer's Disease progression in patients with amnesic mild cognitive impairment: evidence from the PharmaCog/E-ADNI Study.

Albani D, Marizzoni M, Ferrari C, Fusco F, Boeri L, Raimondi I, Jovicich J, Babiloni C, Soricelli A, Lizio R, Galluzzi S, Cavaliere L, Didic M, Schönknecht P, Molinuevo JL, Nobili F, Parnetti L, Payoux P, Bocchio L, Salvatore M, Rossini PM, Tsolaki M, Visser PJ, Richardson JC, Wiltfang J, Bordet R, Blin O, Forloni G, Frisoni GB; PharmaCog Consortium.

Del Percio C, Franzetti M, De Matti AJ, Noce G, Lizio R, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Rizzo M, Triggiani AI, Stocchi F, Limatola C, Babiloni C.

Football players do not show "Neural Efficiency" in cortical activity related to visuospatial information processing during football scenes: an EEG mapping study.

Front Psychol. 2019 Apr 26;10:890. eCollection 2019.

Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F; PDCS European Study Group.

Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale.

Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288.

Marizzoni M, Ferrari C, Jovicich J, Albani D, Babiloni C, Cavaliere L, Didic M, Forloni G, Galluzzi S, Hoffmann KT, Molinuevo JL, Nobili F, Parnetti L, Payoux P, Ribaldi F, Rossini PM, Schönknecht P, Salvatore M, Soricelli A, Hensch T, Tsolaki M, Visser PJ, Wiltfang J, Richardson JC, Bordet R, Blin O, Frisoni G; PharmaCog Consortium.

Predicting and tracking short-term disease progression in amnesic mild cognitive impairment patients with prodromal Alzheimer's disease: structural brain biomarkers.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):3-14.

Jovicich J, Babiloni C, Ferrari C, Marizzoni M, Moretti DV, Del Percio C, Lizio R, Lopez S, Galluzzi S, Albani D, Cavaliere L, Minati L, Didic M, Fiedler U, Forloni G, Hensch T, Molinuevo JL, Bartrés Faz D, Nobili F, Orlandi D, Parnetti L, Farotti L, Costa C, Payoux P, Rossini PM, Marra C, Schönknecht P, Soricelli A, Noce G, Salvatore M, Tsolaki M, Visser PJ, Richardson JC, Wiltfang J, Bordet R, Blin O, Frisoni G; the PharmaCog Consortium.

Two-year longitudinal monitoring of amnesic Mild Cognitive Impairment patients with prodromal Alzheimer's Disease using topographical biomarkers derived from functional magnetic resonance imaging and electroencephalographic activity.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):15-35.

Tinazzi M, Gandolfi M, Artusi CA, Lanzafame R, Zanolini E, Ceravolo R, Capecchi M, Andrenelli E, Ceravolo MG, Bonanni L, Onofrij M, Telese R, Bertolotti C, Polverino P, Manganotti P, Mazzucchi S, Giannoni S, Vacca L, Stocchi F, Casali M, Zibetti M, Lopiano L, Fasano A, Geroin C.

Validity of the Wall Goniometer as a screening tool to detect postural abnormalities in Parkinson's Disease.

Parkinsonism Relat Disord. 2019 Dec; 69:159-165.

Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Porcelli S, Albani D, Politis A, Papadimitriou GN, Di Nicola M, Janiri L, Colombo R, Martinotti G, Bellomo A, Vieta E, Bonassi S, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A.

Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and Alzheimer's disease.

Mol Biol Rep. Epub 2019 Oct 8.

Borg JJ, Melchiorri D, Sepodes B, Caramella CM, Tomino C, Micallef B, Serracino-Inglott A, Nistico R.

Optimising bench science to withstand regulatory scrutiny.

Pharmacol Res. 2019 Jan;139:491-493.

Pellicciari L, Paci M, Geri T, Piscitelli D, Baccini M

Mobilization of the contralateral limb in slump position: effects on knee extension in healthy adult subjects.

Acta Biomed. 2019 Sep 6;90(3):245-252.

Aprile I, Iacovelli C, Goffredo M, Cruciani A, Galli M, Simbolotti C, Pecchioli C, Padua L, Galafate D, Pournajaf S, Franceschini M.

Efficacy of end-effector Robot-Assisted Gait Training in subacute stroke patients: clinical and gait outcomes from a pilot Bi-Centre study

NeuroRehabilitation. 2019;45(2):201-212.

Capecchi M, Pournajaf S, Galafate D, Sale P, Le Pera D, Goffredo M, De Pandis MF, Andrenelli E, Pennacchioni M, Ceravolo MG, Franceschini M.

Clinical effects of robot-assisted gait training and treadmill training for Parkinson's Disease. A randomized controlled trial

Ann Phys Rehabil Med . 2019 Sep;62(5):303-312.

Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, Capobianco SV, Bai AV, Lai C, Pierro L, Rotundi M, Damiani C, Santilli V, Agostini F, Mangone M.

Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation.

Biores Open Access. 2019 Jul 3;8(1):101-110.

Goffredo M, Guanziroli E, Pournajaf S, Gaffuri M, Gasperini G, Filoni S, Baratta S, Damiani C, Franceschini M, Molteni F, Italian EksoGait Study Group

Overground wearable powered Exoskeleton for gait training in subacute stroke subjects: clinical and gait assessments.

Eur J Phys Rehabil Med . 2019 Dec;55(6):710-721.

Gentile L, Coraci D, Pazzaglia C, Del Tedesco F, Erra C, Le Pera D, Padua L.

Ultrasound guidance increases diagnostic yield of needle EMG in plegic muscle.

Clin Neurophysiol . Epub 2019 Nov 9.

Vollono V, Della Marca G, Testani E, Losurdo A, Viridis D, Ferraro D, Brunetti V, Rossini PM, Le Pera D, Mazza S, Valeriani M.

Abnormal circadian modification of a δ -Fiber pathway excitability in idiopathic restless legs syndrome.

Pain Res Manag . 2019 Nov 3;2019:5408732. eCollection 2019.

Gison A, Bonassi S, Rizza F, Giaquinto S.

Comparison of three scales to evaluate personality traits in Parkinson's Disease: which one to use?

Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Apr;55(2):183-190.

Goffredo M, Mazzoleni S, Gison A, Infarinato F, Pournajaf S, Galafate D, Agosti M, Posteraro F, Franceschini M.

Kinematic parameters for tracking patient progress during upper limb robot-assisted rehabilitation: an observational study on subacute stroke subjects.

Appl Bionics Biomech . 2019 Oct 21;2019:4251089. eCollection 2019.

Russo P, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M.

Flavonoids and reduction of Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Curr Med Chem. 2019;26(39):7048-7058.

Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Cardaci V, Fini M, Macera L, Russo P, Maggi F.

Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: role of natural products against microbial pathogens.

Curr Med Chem. 2019 Dec 12. Online ahead of print.

Finamore P, Scarlata S, Cardaci V, Antonelli Incalzi R.

Exhaled breath analysis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a review of the literature.

Medicina (Kaunas). 2019 Aug 27;55(9):538.

Russo P, Lamonaca P, Milic M, Rojas E, Prinzi G, Cardaci V, Vitiello L, Proietti S, Santoro A, Tomino C, Fini M, Bonassi S.

Biomarkers of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: integrating clinical parameters with genomic profiling.

Mutat Res. 2019 Jul;843:111-117.

Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, Cardaci V, Fini M, Magnani M, Collacchi F, Provinciali M, Giacconi R, Bonassi S, Malavolta M.

FKBP5 rs4713916: a potential genetic predictor of interindividual different response to inhaled corticosteroids in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a real-life setting.

Int J Mol Sci. 2019 Apr 24;20(8):2024.

Di Marco F, Balbo P, de Blasio F, Cardaci V, Crimi N, Girbino G, Pelaia G, Pirina P, Roversi P, Santus P, Scichilone N, Vatrella A, Pasqualetti P, Carone M.

Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi Consensus Project.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Feb 4;14:353-360.

Russo P, Lococo F, Kisialiou A, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Tomino C, Fini M.

Pharmacological management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Focus on mutations - Part 1.

Curr Med Chem. 2019;26(10):1721-1733.

Recent Pat Anticancer Drug Discov . 2019;14(1):39-52.

Tobacco smoking: risk to develop addiction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Lung Cancer

Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M, Russo P.

Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M, Russo P. **Recent Pat Anticancer Tobacco smoking: risk to develop addiction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and lung cancer.**

Drug Discov. 2019;14(1):39-52.

Linea 3

Vecchio V, Miraglia F, Rossini PM.

Tracking neuronal connectivity from electric brain signals to predict performance.

Neuroscientist Actions. 2019 Feb;25(1):86-93.

Vecchio F, Tomino C, Miraglia F, Iodice F, Erra C, Di
Rossini PMR.

Iorio R, Judica E, Alù F, Fini M,

Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: a study via Graph Theory as a potential biomarker for functional recovery.

Int J Psychophysiol . 2019 Dec;146:133-138.

Cordone S, Annarumma L, Rossini PMR, De Gennaro L.

Sleep and β -Amyloid deposition in Alzheimer Disease: insights on mechanisms and possible innovative treatments.

Front Pharmacol. 2019 Jun 20;10:695. Collection 2019.

Rognini G, Petrini FM, Raspopovic S, Valle G, Granata G, Strauss I, Solcà M, Bello-Ruiz J, Herbelin B, Mange R, D'Anna E, Di Iorio R, Di Pino G, Andreu D, Guiraud D, Stieglitz T, Rossini PM, Serino A, Micera S, Blanke O.

Multisensory bionic limb to achieve prosthesis embodiment and reduce distorted phantom limb perceptions.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Jul;90(7):833-836.

Vecchio F, Caliandro P, Reale G, Miraglia F, Piludu F, Masi G, Iacovelli C, Simbolotti C, Padua L, Leone E, Alù F, Colosimo C, Rossini PM.

Acute cerebellar stroke and middle cerebral artery stroke exert distinctive modifications on functional cortical connectivity: a comparative study via EEG Graph Theory.

Clin Neurophysiol . 2019 Jun;130(6):997-1007.

Rognini G, Petrini FM, Raspopovic S, Valle G, Granata G, Strauss I, Solcà M, Bello-Ruiz J, Herbelin B, Mange R, D'Anna E, Di Iorio R, Di Pino G, Andreu D, Guiraud D, Stieglitz T, Rossini PM, Serino A, Micera S, Blanke O.

Multisensory bionic limb to achieve prosthesis embodiment and reduce distorted phantom limb perceptions.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Jul;90(7):833-836.

D'Atri A, Scarpelli S, Gorgoni M, Alfonsi V, Annarumma L, Giannini AM, Ferrara M, Ferlazzo F, Rossini PM, De Gennaro L.

Bilateral Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) modulates EEG activity: when tACS works awake it also works asleep.

Nat Sci Sleep. 2019 Nov 19;11:343-356.

Rossini PM, Di Iorio R, Bentivoglio M, Bertini G, Ferreri F, Gerloff C, J Ilmoniemi R, Miraglia F, Nitsche MA, Pestilli F, Rosanova M, Shirota Y, Tesoriero C, Ugawa Y, Vecchio F, Ziemann U, Hallett M.

Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review.

Clin Neurophysiol. 2019 Oct;130(10):1833-1858.

Borg JJ, Melchiorri D, Sepodes B, Caramella CM, Tomino C, Micallef B, Serracino-Inglott A, Nistico R.

Optimising bench science to withstand regulatory scrutiny.

Pharmacol Res. 2019 Jan;139:491-493.

Scavone C, di Mauro G, Pietropaolo M, Alfano R, Berrino L, Rossi F, Tomino C, Capuano A.

The European Clinical Trials Regulation (No 536/2014): changes and challenges.

PUBBLICAZIONI SU RIVISTE SENZA IMPACT FACTOR

Caggianese, S. Cuomo, M. Esposito, M. Franceschini, L. Gallo, F. Infarinato, A. Minutolo, F. Piccialli, P. Romano. SERIOUS GAMES AND IN-CLOUD DATA ANALYTICS FOR THE VIRTUALIZATION AND PERSONALIZATION OF REHABILITATION TREATMENTS, in IEEE Transactions on Industrial Informatics, vol. 15, no. 1, pp. 517-526, Jan. 2019. doi: 10.1109/TII.2018.2856097

Iellamo F, Lucini D, Volterrani M, Casasco M, Salvati A, Gianfelici A, Di Gianfrancesco A, Urso A, Manzi V. Autonomic nervous system responses to strength training in top-level weight lifters. *Physiological Reports*. 2019;7(20):e14233

Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S. Hyperkalemia and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Dose Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Cardiac failure review*. 2019;5(3):130-132.

CAPITOLI DI LIBRI

Armani A, Marzolla V, Feraco A, Gorini S, Mammi C, Infante M, and Caprio M. Capitolo “Mineralocorticoid Receptor in Novel Target Tissues: A Closer Look at the Adipocyte”. In: “Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor - Cell Biology to Translational Medicine” IntechOpen 2019, DOI: 10.5772/intechopen.87231 Finanziato da Ministero della Salute (Ricerca Corrente, “Bando 2011–2012 Progetti Collaborazione Ricercatori Italiani all’Estero” (Project Grant PE-2011-02347070 to M.C.), “Bando Giovani Ricercatori 2013” (Project Grant GR-2013-02357959 to A.F.)), finanziato da MIUR (Progetti di Ricerca di interesse Nazionale 2015, project code 2015ZTT5KB, to M.C. work package leader).

PARTECIPAZIONI A EVENTI SCIENTIFICI

- Ciccarone Fabio. *High Dietary Fat Intake: examples of diet-induced and metabolic/epigenetic defects*. SIB 2019 60th CONGRESS Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology Lecce, September 18 – 20, 2019
- Fabio Ciccarone, Serena Castelli, Laura Ioannilli, Silvia Scaricamazza, Alberto Ferri, Maria Rosa Ciriolo Poster: *The Adipose tissue and the N-acetylaspartate pathway in ALS dysmetabolism*. Convegno annuale AriSLA Milano, novembre 22-23, 2019
- Barbanti Piero. Relatore: *Ab monoclonali*. Roma AINAT 15/11/2019
- BarbantiP., C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi, S. Bonassi, F. Vernieri. Poster: *Erenumab in migraine: the first Italian real-life data*, Dublino, 5-9 Settembre 2019
- BarbantiP., C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi, S. Bonassi, F. Vernieri. Poster: *Erenumab for the prophylaxis of Chronic Migraine in real life: a multi-center Italian study on 221 patients*. P. Barbanti, F. Frediani, B. Colombo, S. Cevoli, F. Bono, L. Grazzi, E. Agostoni, D. D'Amico, C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi, P. Di Fiore, R. Messina, C. Altamura, F. Vernieri, SIN. Bologna, 12-15 Ottobre 2019
- BarbantiP., L. Grazzi, F. Vernieri, F. Frediani, S. Cevoli, F. Bono, E. Agostoni, D. D'Amico, C. Aurilia, G. Egeo, L. Fofi, C. Altamura, P. Di Fiore, R. Messina, B. Colomb. *Erenumab for the prophylaxis of High Frequency Episodic Migraine in real life: a multi-center Italian study on 115 patients*. Bologna, 12-15 Ottobre 2019
- BarbantiP., L. Fofi, L. Grazzi, P. Torelli, F. Vernieri, S. Cevoli, N. Vanacore on behalf of chronic migraine registry. *The Italian chRONic migraiNe (IRON) Registry: a report from the first 340 patients*. Boston, AAN 2019.
- Fofi Luisa. Relatore: *Agopuntura somatica ed auricolare nella terapia della cefalea a grappolo*, XXXIV Congresso Nazionale, Asti 27 Settembre 2019
- Piero Barbanti, L. Fofi, G. Egeo, C. Aurilia, L. Grazzi, D. D'Amico, P. Torelli, F. Vernieri, C. Altamura, S. Cevoli, G. Pierangeli, C. Camarda, F. Bono, A. Carnevale, A. Russo, C. Finocchi, R. Rao, R. De Simone, S. Messina, F. D'Onofrio, F. Frediani, M. Aguggia, M. Autunno, P. Balsamo, C. Lia, F. Perini, S. Strumia, A. Coppola, B. Colombo, G. Allais, S. Proietti, S. Bonassi, N. Vanacore. Poster: *New evidence from the Italian chRONic migraiNe registry (IRON Registry): an update on 852 patients*. SIN, Bologna, Ottobre 2019.
- Fofi Luisa *The IRON Registry (The Italian chRONic migraiNe registry): an update on 637 patients. Fattori predittivi e di rischio della cronicizzazione emicranica.*, AINAT, Roma 15 Novembre 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *Progetto di condivisione delle esperienze cliniche e discussione tra esperti del settore: LOVE CV. Local valorisation experience in Cardiovascular*, Polignano a mare, 29-30 Marzo 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *VLCKD in obesità e diabete*. Hospital meeting Careggi, Firenze, 9 Aprile 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *Complessità clinica e assistenziale: dieta chetogenica vs dieta mediterranea*. IV convegno nazionale dies panormitanae atque magna graeciae, Palermo, 3 Maggio 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *Aspetti biochimici e clinico-pratici della dieta chetogenica*, Università di Catania, 17 Maggio 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *Dieta chetogenica nel diabete mellito*. 40° Congresso nazionale della Società italiana di endocrinologia (SIE). Roma, 29 Maggio-1 Giugno 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *VIII corso di aggiornamento SIE in endocrinologia clinica*, Viverone, 27-28 Settembre 2019

- Caprio Massimiliano. Relatore: *Congresso 9th Annual International Conference of Aldosterone and ENaC in health and disease: the kidney and beyond*, Etes Park, Colorado – USA, 12 Ottobre 2019
- Caprio Massimiliano. Moderatore: *Iter diagnostico e terapeutico del paziente con con iposodiemia*, Ospedale Spallanzani, Roma, 16 Ottobre 2019
- Caprio Massimiliano. Relatore: *Come personalizzare la terapia ipolipemizzante?* Congresso PLACE (Platform of Laboratories for Advances in Cardiac Experiences), Roma, 22-23 Novembre 2019
- Feraco Alessandra. Relatore: *Ruolo del recettore mineralcorticoide espresso dall'adipocita maturo in un modello murino di obesità*, 40° Congresso Nazionale SIE, Roma, 29 Maggio-1 Giugno 2019
- Vincenzo Marzolla. Relatore: *The novel non-steroidal MR antagonist Finerenone improves glucose tolerance via ATGL-mediated lipolysis of brown adipose tissue in high-fat diet fed mice*, congresso “European Section on Aldosterone Council ESAC meeting” Roma, 24-25 Ottobre 2019
- Leonardo Pellicciar. Relatore: World Confederation for Physical Therapy Congress (10-11 Maggio - Ginevra, Svizzera). Rasch analysis of the Conley Scale in a rehabilitative setting: is it time to throw the towel? (Comunicazione orale); The dark side of a younger researcher: another brick in the wall?
- Michela Goffredo: *Riabilitazione del cammino post-ictus: confronto training robotico end-effector su treadmill ed esoscheletro overground*. Mostra convegno di Fisica ed informatica in medicina - Milano ,11 Maggio - Sesto San Giovanni
- Sanaz Pournajaf. Realtore: Robotic Rehabilitation Summer School (RSS) II edition – Kos Santo Stefano Rehabilitation Hospital (13-18 Maggio - Porto Potenza Piceno (MC)
- Sanaz Pournajaf. Realtore: Convegno Nuove tecnologie e umanizzazione delle cure nella neuroriabilitazione in età evolutiva e nell'adulto: un binomio possibile (6 Giugno - Fontanellato (PR)).: Gli Esoscheletri Overground nel Cerebroleso Adulto: evidenze scientifiche e implicazioni cliniche.
- Marco Franceschini: Subacute stroke gait rehabilitation with an overground exoskeleton: preliminary results of a RCT Multicentre Study (Comunicazione al Congresso); Chairmen of Session: Analysis of the existing guidelines on Rehabilitation topics (Presente nell'ambito politico tecnico come coordinatore del Comitato di Scienze Cliniche e di Ricerca con una riunione con il Gabinetto di Presidenza ed in una riunione del Comitato. Congresso annuale International Society of Physical Medicine and Rehabilitation (ISPRM) (9-13 Giugno - Kobe (Giappone)
- Leonardo Pellicciari. Lettura Magistrale: I Single Subject Design: un ponte tra pratica clinica e ricerca ,Graduation Day Master in “Terapia Manuale applicata alla Fisioterapia”, Università di Roma Tor Vergata, Roma,13 luglio
- Marco Franceschini, Relatore: Valutazione dell'efficacia di un esoscheletro overground nella riabilitazione del cammino Congresso Nazionale SIMFER, Firenze, 29 Settembre- 3 Ottobre
- Michela Goffredo. Relatore: *La robotica come ausilio motorio nel deficit del passo*, Misure robot-derivate ed evoluzione clinico funzionale nel trattamento robotico dell'arto superiore, Attività e Cooperazione Internazionale (ESPRM, ISPRM, UEMS)
- Michela Goffredo. Relatore: Does Virtual Reality Rehabilitation Influence Postural Control After Total Knee Replacement? 20th congresso della Società Italiana di Analisi del Movimento in Clinica (SIAMOC) (9-12 ottobre – Bologna)
- Leonardo Pellicciari, Relatore: *Proprietà psicometriche della versione italiana del Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA) in pazienti con rizoartrosi*, 15° Congresso Nazionale Associazione Italiana Riabilitatori della Mano (AIRM), Firenze 9-12 ottobre; Vincitore del Premio CadLab Multimedita come migliore comunicazione orale
- Franceschini Marzco, Relatore: Percorso Riabilitativo nelle Persone con Lesioni Vertebro-midollari: Linee Guida ed Attuali Orientamenti, Azienda USL Toscana Nord-Ovest: La Presa in

carico Riabilitativa del Paziente con Lesione Midollare in fase Post-Acuta, Lucca, 18 Ottobre 2019

- Sanaz Pournajaf, Relatore: *Effects of a wearable overground exoskeleton in gait rehabilitation of stroke survivors*, Congresso I-RIM Maker Faire, Roma, 19 ottobre 2019
- Leonardo Pellicciari, Relatore: *Misure di outcome in pazienti con disordini muscoloscheletrici del complesso piede-caviglia*, XVII Congresso Nazionale Gruppo Terapia Manuale, Bologna, 9 novembre 2019
- Sanaz Pournajaf, Relatore: *Effect of virtual reality rehabilitation on postural control in patients with total knee replacement*, 13th Mediterranean Congress of Physical & Rehabilitation Medicine, Marrakech (Marocco), 9-12 novembre 2019
- Sanaz Pournajaf, Relatore: *Effetti di un trattamento riabilitativo attraverso la realtà virtuale in pazienti con protesi totale di ginocchio*, Congresso "Quale tecnologia per quale riabilitazione" – II Edizione Roma, 14 dicembre 2019
- Michela Goffredo Poster: *Effects of an end-effector robot, a wearable exoskeleton, and conventional gait training on clinical outcomes and spatiotemporal gait parameters in stroke subjects*, 20th congresso della Società Italiana di Analisi del Movimento in Clinica (SIAMOC), Bologna 9-12 ottobre 2019
- Pellicciari Leonardo Poster: *Effetto del trattamento con esoscheletro overground e con robot end-effector nella deambulazione in pazienti con ictus: uno studio clinico pilota controllato*, Congresso nazionale FNO TSRM PSTRP, Rimini 11-13 ottobre 2019
- Pellicciari Leonardo Poster: *Psychometric assessment of the PROMIS Scale v1.2 Global Health in general Dutch population: an Item Response Theory analysis*, 26th annual Conference of International Society for Quality of Life Research, San Diego, (USA), 20-23 ottobre 2019
- Pellicciari Leonardo Poster: *Psychometric assessment of the PROMIS Scale v1.2 Global Health in general Dutch population; The PROMIS® Health Organization 2019 Conference San Diego, USA, 24-25 ottobre 2019*
- Pellicciari Leonardo Poster: *Reliability of the Gross Motor Function Classification System, Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised, Manual Ability Classification System and Communication Function Classification System. A systematic review with meta-analysis (Presentazione poster). Development of the Italian Version of the Shoulder Disability Questionnaire: a reliability and validity study. Auctor opus laudat: analysis of the use of self-citations among candidates in possession of the National Scientific Qualification in sector 06 / N1 (Presentazione poster, vincitore di comunicazione orale), VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisioterapia– Mestre (VE), 26-27 ottobre 2019*
- Pellicciari Leonardo Poster: *Global Health in the general Dutch population: an Item Response Theory analysis*, Dutch Congress of Rehabilitation Medicine, Utrecht, (Paesi Bassi), 7-8 novembre 2019
- Guadagni Fiorella, Relatore: *La gestione della qualità nelle biobanche di ricerca. Verso l'implementazione della norma ISO20387*, Milano, 21 Ottobre 2019,
- V.Malafoglia, S.Ilari, C.Moretti, M.Tenti, C.Iannuccelli, L.Vitiello, M. Di Franco, C.Muscoli, W.Raffaelli, Poster: *Multidisciplinary study protocol for fibromyalgia diagnosis: circulating lymphocytes opioid receptors as innovative biomarkers*, 11th Congresso EFIC (European Pain Federation).Valencia (Spagna),4-7 Settembre 2019
- S Ilari, F Lauro, LA Giancotti, R Macri, A Condemi, V Malafoglia, M Gliozzi, M Tafani, M Fini, V Mollace, D Salvemini, C Muscoli. *The role of mitochondrial SIRT3 in neuropathic pain*.39° Congresso Nazionale Società Italiana Farmacologia, Firenze.20-23 Novembre 2019
- De Vito Francesca, Relatore:*MiR-142-3p as a new molecular target of DMF to prevent inflammation-driven synaptopathy and motor disability in experimental MS*.XXVIII AINI Congress, Camogli, Genova, 6 - 9Maggio 2019
- Mandolesi Georgia,Relatore: *Inflammatory synaptopathy and grey matter damage in multiple sclerosis. Simposio su Multiple sclerosis and neuroinflammation: towards new treatment*

targets.XVIII National Congress of the Italian Neuroscience Society”, Perugia, 26-29 Settembre 2019

- G. Mandolesi, S. Bullitta, D. Fresegna, F. De Vito, F. Romana Rizzo, A. Musella, V. Vanni, M. Stampanoni Bassi, F. Buttari, M.T. Viscomi, D. Centonze and A. Gentile. Poster: *Voluntary running wheel protects against brain damage and motor defects induced by cuprizone (CPZ)*, XXVIII AINI Congress , Camogli, Genova, 6-9 maggio 2019
- A. Musella, F. De Vito, D. Fresegna, A. Gentile, S. Bullitta, F.R. Rizzo, V. Vanni, L. Guadalupi, E. Dolcetti, A. Bruno, A. Colamatteo, C. Procaccini, G. Matarese, A. Uccelli, M. Salvetti, E. Puma, D. Centonze, G. Mandolesi. Poster: *A new neuroprotective role for dimethyl fumarate in experimental multiple sclerosis: inhibition of miR-142-3p to prevent inflammation-driven synaptic toxicity*, 39° Congresso Nazionale SIF - SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA, Firenze 20-23 novembre 2019
- Guadalupi, G. Mandolesi, S. Bullitta, D. Fresegna, F. De Vito, F. Romana Rizzo, A. Musella, V. Vanni, M. Stampanoni Bassi, F. Buttari, M.T. Viscomi, D. Centonze and A. Gentile. Poster: *Voluntary running wheel protects against brain damage and motor defects induced by cuprizone (CPZ)*. Brayn Conference, Milano 14-16 Novembre 2019.
- Scribano D, Sarshar M, Zagaglia C, Palamara AT, Singer BB, Ambrosi C. *Fatal attraction: Acinetobacter baumannii exploits carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) for cellular adherence*. Atti del 12th International symposium on the biology of Acinetobacter, Francoforte, 4-6 settembre 2019
- Scribano D, Sarshar M, Zagaglia C, Palamara AT, Singer BB, Ambrosi C. *Fatal attraction: Acinetobacter baumannii exploits carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) for cellular adherence*. Atti del 47° Congresso SIM, Roma 18-21 settembre 2019.
- Scribano D, Marzano V, Levi Mortera S, Sarshar M, Vernocchi P, Zagaglia C, Putignani L, Palamara AT, Ambrosi C. *Insights into the Periplasmic Proteins of Acinetobacter baumannii AB5075 and the Impact of Imipenem Exposure: A Proteomic Approach*. Atti del 47° Congresso SIM, Roma 18-21 settembre 2019
- Dolores Limongi, Paola Checconi, Alessandra Feraco, Andrea Armani, Vincenzo Marzolla, Massimiliano Caprio, Lucia Nencioni, Anna Teresa Palamara. *Role of MR in Influenza Virus Replication*. European Section on Aldosterone, Council ESAC Meeting 2019, Roma, 24-25 settembre
- Picconi Barbara, Relatore: *Physiology and pathophysiology of dopamine dependent plasticity*. XIIIth IBAGS, Biarritz, France 28 Aprile -2 Maggio 2019
- Picconi Barbara, Relatore: *New insights into L-Dopa induced dyskinesias*, 5th World Parkinson Congress (WPC 2019), Kyoto, Giappone, 4-7 Giugno 2019
- Picconi Barbara, Relatore: *Novel molecular and synaptic approaches to study Levodopa-Induced Dyskinesia in an experimental model of PD*, MNS Marrakech 2019 – Mediterranean Neuroscience Society, Marrakech, Marocco, 23-27 Giugno 2019
- Calabrese Valeria, Poster: *mTORC signaling inhibition: a therapeutic target in an experimental model of Parkinson's Disease*. 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze). 26-29 settembre 2019, Perugia, Italia.
- Calabrese Valeria, Poster: *A new therapeutic target in Parkinson's Disease: mTORC signaling inhibition*. 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze), Perugia, 26-29 settembre 2019
- Calabrese Valeria, Poster: *Electrophysiological and biochemical characterization of Tph2 transgenic mouse model*. 2nd Brainstorming Research Assembly For Young Neuroscientists (BRAYN Conference), Milano, 14-16 Novembre 2019
- Antonella Cardinale, Poster: *Role of the serotonergic system in Parkinson's Disease: a morphological study in Tph2 mouse model*. 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze), Perugia, 26-29 settembre 2019
- Antonella Cardinale, Poster: *Parkinson's Disease and serotonergic system: new insights in the Tph2 mouse model*. 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze), Perugia, 26-29 settembre 2019

- Antonella Cardinale, Poster: *The involvement of serotonergic system in Parkinson's Disease: a morphological characterization of Tph2 mouse model*, 2nd Brainstorming Research Assembly For Young Neuroscientists (BRAYN Conference), Milano, 14-16 Novembre 2019
- Antonio De Iure, Poster: *The role of striatal spreading depolarization in a Levodopa-induced Dyskinesia 6-OHDA rat model*, 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze), Perugia, 26-29 settembre 2019
- Antonio De Iure, Poster: *Striatal spreading depolarization and its implication in a Levodopa-induced Dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease*, 18th SINS 2019 (congresso Società Italiana di Neuroscienze) Perugia, 26-29 settembre 2019
- Gabriele Ruffolo, Pierangelo Cifelli, Cristina Roseti, Maria Thom, Erwin A. van Vliet, Cristina Limatola, Eleonora Aronica & Eleonora Palma. *A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome*, Amsterdam Neuroscience Meeting, Amsterdam, Olanda, 4 Ottobre 2019.
- Tomino Carlo, Relatore: *Rilancio della ricerca clinica in Italia*, Regione Lombardia, Milano 7 maggio 2020
- Tomino Carlo, Relatore: *Il ruolo del paziente negli studi clinici*, EUPATI, Roma 25 maggio 2020
- Tomino Carlo, Relatore: *Addio alla carta! Come per i Comitati etici? AFI*, convegno annuale Rimini 7 giugno 2019
- Tomino Carlo, *New European rules for clinical research*, Chairman Convegno Internazionale Pharmacy e Pharmaceutical Science, Roma, 22 Luglio 2019
- Tomino Carlo, Relatore: *Modernizing Clinical Trials*, Politecnico di Milano, 7 novembre 2019
- Tomino Carlo, Relatore: *Innovation on Clinical Trials*, Riunione Annuale AICRO, Milano 12 novembre 2019
- Alù Francesca, Invited Lecture: *Attività cerebrale nell'invecchiamento fisiologico e nella neurodegenerazione: le più avanzate tecniche di registrazione e analisi dell'EEG*, II Corso Residenziale di Elettroencefalografia organizzato da SINC e LICE, Roma, 23-27 Settembre 2019
- Miraglia Francesca, Invited speaker: *Brain plasticity and connectivity: methods and applications to EEG data*, Symposium: Human brain networks in physiological and pathological aging: graph theory application, 17th European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN), Varsavia, Polonia, 5-8 Giugno, 2019
- Miraglia Francesca, Invited Lecture: *Attività cerebrale nell'invecchiamento fisiologico e nella neurodegenerazione: le più avanzate tecniche di registrazione e analisi dell'EEG*, II Corso Residenziale di Elettroencefalografia organizzato da SINC e LICE, Roma, 23-27 Settembre 2019
- Miraglia Francesca, Relatore: *Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline through EEG data*, European Congress of Neuro Rehabilitation 2019 (ECNR), Budapest, Ungheria, 9-12 Ottobre 2019
- Vecchio Fabrizio, Organizer and Chairman: *Human brain networks in physiological and pathological aging: graph theory application*, 17th European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN), Varsavia, Polonia, 5-8 Giugno 2019
- Vecchio Fabrizio, Invited Lecture: *Invecchiamento fisiologico e neurodegenerazione attraverso lo studio della connettività cerebrale*, II Corso Residenziale di Elettroencefalografia organizzato da SINC e LICE, Roma, 23-27 Settembre 2019
- Vecchio Fabrizio, Invited speaker: *Brain connectivity and learning processes in a cognitive-motor task in neurodegeneration: evidence from EEG network analysis*, European Congress of Neuro Rehabilitation 2019 (ECNR), Budapest, Ungheria, 9-12 Ottobre 2019
- Vecchio Fabrizio, Invited speaker: *Neuroplasticity and EEG connectivity as potential biomarkers in neuro-rehabilitation*, in the final Round Table in the congress Rehabilitation, a future challenge of Robotics, Roma, 9 Dicembre 2019
- Volterrani Maurizio, Responsabile Scientifico e relatore HeartFailure Academy 2.0, Camogli (GE), 19/20 gennaio 2019
- Volterrani Maurizio, Relatore: *L'insufficienza cardiaca oggi*, V Convegno Interregionale SICOA Centro, Roma, 2 febbraio 2019

- Volterrani Maurizio, *Polipillola e aderenza: una nuova strategia per il paziente iperteso con ipercolesterolemia. I sessione: Governance del paziente cronico politrattato*. Iperquality, Parma 12 aprile 2019
- Volterrani Maurizio, Relatore: *Diagnosi e management della carenza marziale nel paziente con scompenso cardiaco: quando, come e dove?*, Mediterranean Cardiology Meeting, Catania 14 aprile 2019
- Volterrani Maurizio, Relatore: *Antidiabetici – Farmaci per iperpotassemia– Veriguat – Omecativ*, V Simposio Grey Zones in Heart Failure – Presezzo (BG) 25-26 ottobre 2019
- Volterrani Maurizio, Responsabile Scientifico e relatore: Guidelines, Roma 6/7 dicembre 2019

AREE DI RICERCA IRCCS SAN RAFFAELE PISANA

Le attività di ricerca prevedono una organizzazione secondo Aree di Ricerca, comprendente un'Area trasversale di Epidemiologia Clinica e Molecolare - che mette a disposizione dei ricercatori anche un servizio di **Biostatistica** - e una Area di Diagnostica per Immagini.

AREA DI RICERCA	RESPONSABILE
Riabilitazione Neuromotoria e Robotica Riabilitativa	Marco Franceschini
Centro del Farmaco e Clinical Trial Center	Carlo Tomino Laura Vacca
Parkinson e Disturbi del Movimento	Fabrizio Stocchi
Cefalee e dolore neuropatico	Piero Barbanti
Riabilitazione Cardiovascolare Telemedicina e E-Health	Maurizio Volterrani
Pneumologia Riabilitativa	Vittorio Cardaci
Centro di Ricerca Clinica e Sperimentale	Giuseppe Rosano
Epidemiologia Clinica e Molecolare e Biostatistica	Stefano Bonassi
Disabilità dello Sviluppo e Riabilitazione	Claudia Condoluci
Biobanca - Biotecnologie Avanzate e Biomarker Discovery	Fiorella Guadagni
Organizzazione e Gestione dei Servizi	Natale Santucci
Diagnostica per Immagini	Alberto Pierallini

CENTRO RICERCHE IRCCS SAN RAFFAELE PISANA
RICERCA DI BASE - TRASLAZIONALE

LABORATORIO	RESPONSABILI	STAFF	IN COLLABORAZIONE CON
Endocrinologia Cardiovascolare	Massimiliano Caprio	Andrea Armani, Alessandra Feraco, Stefania Gorini, Caterina Mammi, Vincenzo Marzolla	
Neurobiologia molecolare e cellulare	Leonardo Lupacchini	Chiara De Dominicis	Daniela Merlo, Istituto Superiore di Sanità
Patofisiologia della Cachessia dello Scompenso Cardiaco	Alessandra Feraco		
Patologia molecolare, cellulare e ultra strutturale	Matteo Antonio Russo	Federica Limana, Francesca Molinari, Elena Pontemezzo, Luigi Sansone, Giada Tomaselli, Enza Vernucci	Marco Tafani, Università Sapienza
Elettrofisiologia	Gabriele Ruffolo	Eleonora De Felice	Eleonora Palma, Università Sapienza
Biochimica dell'Invecchiamento	Sara Baldelli	Fabio Ciccarone	Maria Rosa Ciriolo, Università Tor Vergata e in convenzione con Università Telematica San Raffaele
Brain Connectivity	Fabrizio Vecchio	Francesca Alù, Francesca Miraglia, Alessandro Orticoni	
Bioingegneria della Riabilitazione	Francesco Infarinato	Marco Ottaviani, Paola Romano	
Epidemiologia Molecolare	Patrizia Russo	Alessia Santoro	
Microbiologia delle Patologie cronico-degenerative	Dolores Limongi	Cecilia Ambrosi, Paola Checconi	Anna Teresa Palamara, Università Sapienza
Fisiologia e Farmacologia del Dolore	Ilari Sara	Malafoglia Valentina	Vincenzo Mollace, Università Magna Graecia Catanzaro
Neurofisiologia Sperimentale	Barbara Picconi	Valeria Calabrese, Antonella Cardinale, Antonio de Iure	Paolo Calabresi, Università di Perugia e in convenzione con Università Telematica San Raffaele

Immunopatologia sinaptica	Georgia Mandolesi	Silvia Bullitta, Francesca De Vito, Diego Fresegna, Antonietta Gentile, Livia Guadalupi, Rosella Mechelli, Alessandra Musella, Monica Nencioni, Valentina Vanni	Diego Centonze, Università Tor Vergata e in convenzione con Università Telematica San Raffaele
----------------------------------	-------------------	---	---

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Brain Connectivity	Fabrizio Vecchio	Francesca Alù, Francesca Miraglia, Alessandro Orticoni

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

Valutazione dei network cerebrali per lo studio della connettività funzionale (dati elettroencefalografici EEG ad alta risoluzione), strutturale (dati di risonanza magnetica MRI) ed effettiva (EEG-TMS neuronavigata, cioè con coil posizionato tramite neuronavigazione). Implementazione di protocolli di stimolazione non invasiva (NIBS) con metodiche di TMS, rTMS, tACS, tDCS. Studio della modulazione cerebrale nelle patologie neurodegenerative e non, e nel trattamento terapeutico e di riabilitazione motoria o cognitiva.

Interessi di Ricerca

L'attività del laboratorio di Brain Connectivity è stata incentrata sull'implementazione e lo sviluppo di protocolli di analisi dei dati cerebrali tramite innovative tecniche di teoria dei grafi al fine di permettere una migliore e più precoce diagnosi di alcuni tipi di patologie neurodegenerative e non, e per permettere di individuare correlati neurologici nell'ambito di eventi traumatici come ictus e crisi epilettiche.

In particolare, i nostri studi sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali, ed hanno avuto lo scopo di descrivere le modulazioni dei network cerebrali dovute all'invecchiamento fisiologico e patologico (come nell'Alzheimer), alle differenze sessuali, a compiti semplici come l'apertura e chiusura degli occhi. Inoltre tali studi sono stati arricchiti con analisi di correlazioni tra parametri di connettività e dati strutturali estratti tramite metodiche MRI, EEG-TMS, nonché alla applicazione ad altre patologie come l'epilessia e la sclerosi multipla.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Bioingegneria della riabilitazione	Francesco Infarinato	Marco Ottaviani, Paola Romano

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

- Tecniche di acquisizione dei segnali biomedici tramite elettromiografia (EMG), elettroencefalografia (EEG), sensori accelerometrici e optometrici.
- Analisi avanzata di dati di biomeccanica.
- Algoritmi avanzati per lo studio di dati e segnali elettrofisiologici (Elettromiografia EMG, Elettroencefalografia EEG).
- Modelli di reti neurali per la comprensione dei biopotenziali.
- Valutazione di tecnologie biomedicali innovative per la teleriabilitazione
- Robotica riabilitativa

Interessi di Ricerca

- Studio di biomarcatori per la valutazione della riabilitazione neuromotoria, valutazione di efficacia delle terapie, profilazione dei pazienti per la personalizzazione delle cure, predittori di efficacia.
- Approcci per l'ottimizzazione e l'adattatività dei programmi riabilitativi attraverso dati elettrofisiologici, biomeccanici, comportamentali.
- Validazione di nuove tecnologie riabilitative, “fine tuning” di prototipi e processi innovativi.
- Teleriabilitazione e telemonitoraggio.
- Robotica riabilitativa.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Neurofisiologia Sperimentale	Barbara Picconi	Valeria Calabrese, Antonella Cardinale, Antonio de Iure

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

- Tecniche di registrazioni elettrofisiologiche (whole cell patch-clamp) su neuroni mesencefalici dopaminergici da colture primarie di topi, neuroni pc12, neuroni SV27, transdifferenziati da fibroblasti umani da pazienti Parkinsoniani.
- Tecniche morfologiche su neuroni in coltura e fettine cerebrali immunoistochimiche e immunofluorescenza.

Interessi di Ricerca

Il gruppo di ricerca ha un'esperienza ventennale nello studio delle alterazioni elettrofisiologiche, molecolari e comportamentali di modelli in vitro ed in vivo di Malattia di Parkinson (MP). La MP è una delle principali malattie neurodegenerative, caratterizzata bradicinesia, rigidità, tremore a riposo. Le caratteristiche neuropatologiche sono la progressiva perdita di neuroni dopaminergici nella Substantia Nigra pars compacta (SNc) e la presenza di inclusioni multiproteiche immunoreattive alla alpha-sinucleina (α -syn) denominati corpi di Lewy (LB).

Un problema irrisolto rimane la valutazione delle prime alterazioni sinaptiche (early) che possono intervenire sui neuroni nigrostriatali e che probabilmente sono causate dall'accumulo di α -syn. Recentemente il nostro gruppo ha studiato in vitro su fettine corticostriatali di topi α -syn le alterazioni specifiche della plasticità sinaptica striatale in diversi sottotipi neuronali nelle fasi iniziali della malattia (Tozzi et al., Biol Psychiatry 2015). L'interesse del Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale è volto alla comprensione a livello cellulare, mediante l'uso di diverse linee neuronali in coltura, dei meccanismi molecolari, elettrofisiologici e morfologici alla base delle alterazioni causate da accumulo di α -syn.

I seguenti modelli neuronali sono attualmente in uso: neuroni dopaminergici in colture immortalizzate (pc12, SV27); colture primarie mesencefaliche di topo; fibroblasti di pazienti riconvertiti a neuroni.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Immunopatologia Sinaptica	Georgia Mandolesi	Silvia Bullitta, Francesca De Vito, Diego Fresegna, Antonietta Gentile, Livia Guadalupi, Rosella Mechelli, Alessandra Musella, Francesca Romana Rizzo, Valentina Vanni.

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

- Induzione dell'EAE cronicoprogessivo: l'induzione dell'EAE cronicoprogessivo tramite immunizzazione attraverso somministrazione sottocutanea della glicoproteina maggiore oligodendrocitaria (MOG)₃₅₋₅₅ in topi C57BL/6
- Modello Cuprizone: topi C57BL/6 di 8 settimane trattati con mangime standard arricchito con cuprizone allo 0,2% (chelante del rame)
- Modello Chimericoexvivodi SM: Linfociti T isolati da pazienti SM o liquido cerebrospinale incubato su fettine di cervello di topo
- Trattamenti in vivo: Impianti di minipompe osmotiche Alzet a lento rilascio (fino a 4 settimane) o cannule per iniezioni acute
- Elettrofisiologia: Registrosioni elettrofisiologiche tramite tecniche di patch clamp e field potential
- Immunoistochimica ed ibridazione in situ
- Biologia molecolare: Real Time PCR (RT-PCR) per l'analisi quantitativa di micro-RNA di mRNA
- Biochimica: La quantificazione di molecole eseguita tramite la tecnica del – Western Blot, ELISA, o tramite LUMINEX
- Isolamento linfociti di uomo e di topo
- Test comportamentali ed esercizio fisico: Open Field Test (OFT); Elevated Plus Maze (EPM); Light-Dark Test (LDT); Murble Burying; Tail Suspension Test (TST); Forced Swim Test (FST). Nest Building test; Rotarod performance test; Grip Strengh Test. Esercizio volontario tramite running wheel.

Interessi di Ricerca

L'obiettivo della nostra ricerca è quello di studiare i meccanismi molecolari e cellulari alla base dell'interazione tra sistema immunitario e compartimento sinaptico nella patologia della Sclerosi Multipla (SM), una malattia autoimmune e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale che causa disabilità neurologica principalmente nel giovane adulto. La disfunzione e/o danno del compartimento sinaptico, comunemente chiamata sinaptopatia infiammatoria sta emergendo sempre più come meccanismo patogenetico, indipendente da demielinizzazione, che porta a neurodegenerazione nella SM e nel suo modello sperimentale encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE). Poiché la sinaptopatia è un processo precoce e potenzialmente reversibile, la caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di tale meccanismo patogenetico, potrebbe permettere di individuare nuovi target molecolari per le attuali (Disease modifying therapies e riabilitazione) e future strategie terapeutiche ed eventualmente di identificare nuovi biomarcatori della malattia (fattori solubili come citochine/chemochine, fattori di crescita, microRNA). Tale ricerca verrà condotta utilizzando un approccio multidisciplinare che

comprenderà l'utilizzo di tecniche di elettrofisiologia, biologia molecolare, biochimica, immunoistochimica, e di analisi comportamentale in modelli animali di SM (EAE e modello Cuprizone) e in modelli chimerici ex vivo di SM.

Le linee di ricerca attualmente in corso sono le seguenti:

- Ruolo di mediatori solubili dell'infiammazione nella sinaptopatia infiammatoria in modelli murini di SM e in modelli SM chimerici ex vivo.
- Studio dell'effetto neuroprotettivo di farmaci attualmente in uso nelle terapie della SM.
- Ruolo della sinaptopatia infiammatoria nei disturbi dell'umore e cognitivi in modelli murini di SM.
- Studio dell'effetto benefico dell'esercizio fisico sulla sinaptopatia infiammatoria in modelli murini SM.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Biochimica dell'invecchiamento	Sara Baldelli	Fabio Ciccarone

Il laboratorio focalizza gli interessi di ricerca prevalentemente su:

A. Funzionalità mitocondriale in modelli *in vitro* ed *in vivo* di invecchiamento

Durante l'invecchiamento si osserva una progressiva perdita della funzionalità mitocondriale che sembra essere principalmente causata da: 1) calo della difesa antiossidante; 2) diminuzione della produzione di ATP (es. diminuzione dell'efficienza della catena di trasporto, calo di Bcl-2); 3) ossidazione/nitrazione delle proteine; 4) accumulo di mutazioni all'mtDNA; 5) deficit nell'importo di proteine nel mitocondrio. Nelle cellule nervose, a questi eventi va aggiunta anche una forte diminuzione dell'incorporazione di glucosio, che si ripercuote fortemente sull'efficienza bio-energetica della cellula.

I mitocondri irreversibilmente compromessi possono essere adeguatamente eliminati e rigenerati per inibire l'innescamento del processo apoptotico e garantire la sopravvivenza cellulare. Il turnover mitocondriale è regolato dall'avvicinarsi di due processi:

- 1) biogenesi, fissione (sintesi di nuovi mitocondri);
- 2) autofagia (autodigestione lisosomiale di mitocondri invecchiati e mal funzionanti: *mitofagia*).

Studi recenti hanno dimostrato che durante l'invecchiamento si assiste ad una graduale diminuzione dell'efficienza di entrambi questi processi. In particolare, il blocco dell'autofagia è imputabile all'accumulo di prodotti di scarto non digeribili (lipofuscinaio 'ceroidi'), derivanti dal processo di smaltimento dei mitocondri (ed altri organelli) invecchiati, all'interno dei lisosomi. Il blocco della biogenesi sembra essere invece dovuto ad una diminuzione della sintesi di Ossido Nitrico(NO) che rappresenta il più importante mediatore di tale processo. In particolare, l'NO promuove l'espressione GMPc-dipendente dell'enzima PGC1 α , a monte del processo di segnalazione che culmina nella proliferazione mitocondriale.

Questa linea ha come intento principale quello di studiare le vie di segnalazione redox alla base dell'induzione del processo di autofagia e/o biogenesi mitocondriale, allo scopo: i) individuare possibili target cellulari per prevenire o ritardare l'invecchiamento e la morte neuronale; ii) individuare molecole naturali (nutraceutici) in grado di inibire la morte neuronale favorendo il ricambio mitocondriale attraverso l'induzione dell'autofagia/biogenesi.

B. Ruolo dell'alterazione redox (stress ossidativo) durante l'invecchiamento.

Nonostante il ruolo dell'alterazione redox (stress ossidativo) durante l'invecchiamento di modelli animali sia un argomento ampiamente riconosciuto, sono ancora pochi gli studi a livello clinico mirati ad individuare molecole redox quali bio-markers associati all'invecchiamento e/o a patologie correlate. Inoltre, poco è ancora noto sulla specificità delle vie di segnalazione cellulari in risposta a stimoli redox differenti (ad es. over-produzione di specie radicaliche o stress da over-load da disolfuri). Tuttavia, è ben noto che

lo stato di ossidazione (potenziale redox) dei tioli extracellulari (glutazione, cisteina, omocisteina, proteine solforate) risente in maniera ampiamente documentata della dieta (rapporto ossidanti/antiossidanti) e di molte patologie quali malattie metaboliche, neurodegenerative, cardio-vascolari e muscolo-scheletriche. D'altra parte la dieta dell'anziano è notoriamente insufficiente per quanto riguarda l'apporto di proteine ad alto valore nutrizionale, minerali come rame e selenio essenziali per l'azione di enzimi antiossidanti e alimenti vegetali ricchi di vitamine e non-nutrienti (polifenoli) antiossidanti. Infine, studi recenti hanno dimostrato le potenzialità di alcuni polifenoli, tra cui la curcumina e il resveratrolo, di modulare meccanismi epigenetici. Sulla base di queste evidenze, l'attività di ricerca è anche focalizzata sulla valutazione degli effetti di polifenoli sulle modificazioni epigenetiche del DNA (metilazione e idrossimetilazione). La modulazione dello stato redox intracellulare e dei meccanismi epigenetici potenzialmente coinvolti sono valutati anche nel contesto dell'azione anti-microbica e anti-virale degli estratti di polifenoli.

Questa linea ha come intento principale quello di analizzare in vitro la specificità delle vie di segnalazione cellulari a stress ossidativo di varia natura e come queste possano determinare differenti risposte (morte o sopravvivenza), specialmente a livello neuronale, muscolare e del tessuto adiposo.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Elettrofisiologia	Gabriele Ruffolo	Eleonora De Felice

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

Tecniche di registrazioni elettrofisiologiche (patch-clamp e voltage-clamp) su oociti di *Xenopus* microtrapiantati con tessuti umani e di modelli animali di patologie.

Interessi di ricerca

Il laboratorio di Neurofisiologia si occupa principalmente delle seguenti tematiche:

(A) Lo studio dei meccanismi molecolari dell'epilettogenesi. In particolare l'interesse di ricerca è volto al ruolo dei recettori GABA-A nell'epilessia del lobo temporale farmaco-resistente e nelle malattie pediatriche dello sviluppo. Questa parte della ricerca è svolta grazie a collaborazioni nazionali ed internazionali tra cui il Dipartimento di Neuropatologia dell'Università di Amsterdam (E. Aronica), l'istituto Mario Negri (A. Vezzani) e l'Università di Ferrara (M. Simonato).

(B) Studio del ruolo del recettore nicotinico muscolare come possibile target terapeutico per nuovi approcci farmacologici per la cura di pazienti affetti da SLA. Questa ricerca è in collaborazione con M. Inghilleri, Centro per la SLA, Ospedale Policlinico Umberto I.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Microbiologia delle Patologie Cronico-degenerative	Dolores Limongi	Cecilia Ambrosi, Paola Checconi, Carla Prezioso

L'attività di ricerca svolta presso il laboratorio di Microbiologia delle Patologie Cronico Degenerative (MPCD) è principalmente incentrata sullo studio del ruolo di agenti microbici, patogeni e non, nella patogenesi di malattie infiammatorie cronico-degenerative, che riguardano sia il sistema nervoso, quali Alzheimer e Parkinson, sia l'apparato respiratorio.

In particolare, vengono studiati virus francamente neurotropi, così come altri microrganismi che possono raggiungere direttamente o attraverso i loro prodotti, il sistema nervoso centrale innescando processi neurodegenerativi. In questo ambito, il laboratorio è attivamente coinvolto nello sviluppo di metodologie microbiologiche colturali (Culturomica) che, affiancandosi alle tecniche di Next Generation Sequencing, possano aiutare a definire le funzioni di particolari ecosistemi microbici presenti nel Microbiota intestinale e di altri distretti per meglio comprendere le funzioni microbiche che possono essere associate all'insorgenza della neurodegenerazione.

Inoltre, si studia lo stato redox intra-extracellulare come fattore capace di modulare la replicazione virale e la risposta immunitaria/infiammatoria dell'ospite, determinandone la cronicizzazione, con particolare interesse per le malattie infiammatorie croniche dell'albero respiratorio (BPCO, asma ecc.).

Ulteriori obiettivi di ricerca sono: l'identificazione di potenziali marcatori biochimici che possano avere un valore predittivo/prognostico per una corretta gestione del paziente ricoverato in riabilitazione respiratoria, la valutazione dell'efficacia di nuove molecole, naturali e di sintesi, dotate di attività anti-ossidante nell'inibire l'attivazione di vie di segnalazione coinvolte nei processi infettivi ed infiammatori.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
<p>Endocrinologia cardiovascolare</p>	<p>Massimiliano Caprio</p>	<p>Andrea Armani, Alessandra Feraco, Stefania Gorini, Caterina Mammi, Vincenzo Marzolla</p>

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

- Colture cellulari
- Preparazione cellule primarie da tessuto
- Modelli animali di sindrome metabolica, obesità, aterosclerosi
- Trattamenti farmacologici nel topo: impianto di pellet sottocutanei, minipompe osmotiche, gavaggio
- Dissezione di organo adiposo, puntura cardiaca, prelievo ematico dopo test di tolleranza al glucosio
- Sviluppo e mantenimento di colonie murine transgeniche (topi doppi KO per ICAM-1 e ApoE2, topi MR-KO nel tessuto adiposo e nel macrofago.
- Real Time PCR, ELISA, Citofluorimetria, Western Blot
- Immunoistochimica, analisi morfologica, microscopia elettronica

Interessi di ricerca

- Fisiopatologia del tessuto adiposo, differenziazione adipocitaria, infiammazione e resistenza insulinica
- Ruolo del recettore mineralcorticoide nell'infiammazione endoteliale, nella funzione adipocitaria, nell'aterosclerosi, e nel metabolismo del muscolo scheletrico.
- Fisiopatologia dell'endotelio e apoptosi endoteliale, ruolo dell'attivazione precoce di ICAM-1 nell'aterosclerosi
- Riabilitazione cardiovascolare e metabolica in pazienti cardiopatici
- Fisiopatologia dell'adipocita bruno, trandifferenziazione dell'adipocita bianco in bruno, studio dell'autofagia e della mitofagia nell'organo adiposo
- Caratterizzazione di P66sch nell'adipocita e della sua interazione con MR.
- Studio preclinico dei nuovi antagonisti non steroidei del recettore mineralcorticoide.
- Studio del ruolo dei corpi chetonici nella modulazione dell'espressione delle adipochine e dei geni termogenici (nell'adipocita), e nella regolazione dell'infiammazione, dello stress ossidativo e dell'espressione genica nell'endotelio e nel muscolo scheletrico.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Patologia Molecolare e Cellulare	Matteo Antonio Russo	Michele Aventaggiato, Federica Limana, Francesca Molinari, Elena Pontemezzo, Luigi Sansone, Marco Tafani, Enza Vernucci.

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

Le principali competenze metodologiche del Laboratorio di Patologia Molecolare e Cellulare comprendono le tecniche di base della biologia molecolare e cellulare, tra cui la laser capture microdissection, produzione di linee KO, le metodologie di base della morfologia standard ottica, di immunofluorescenza confocale multi fotonica e di microscopia elettronica a trasmissione e a scansione, con la possibilità di una microanalisi di base (spettrometria di elettroni secondari o retro riflessi).

Interessi di ricerca

L'attività di ricerca si esplica nell'ambito della mission riabilitativa dell'IRCCS San Raffaele Pisana. In particolare, comprende una serie di progetti che esplorano la Riabilitazione Molecolare e Cellulare, ossia i meccanismi di recupero di funzioni perse, in relazione sia a trattamenti riabilitativi tradizionali o innovativi, sia ad interventi farmacologici che ne potenziano gli effetti benefici. In queste linee di ricerca vengono studiati il recupero di funzione in tessuti postmitotici dopo danno subletale in cardiomiopatie (miocardiociti), in malattie neurodegenerative (neuroni) e in miopatie scheletriche.

Un importante risultato di questi studi è la definizione di tre classi di proteine che fungono da trasduttori delle pratiche riabilitative e del recupero della funzione e che sono normalmente attive per il buon mantenimento e la riparazione delle cellule post-mitotiche.

- La prima classe è quella della sirtuine, deacetilasi di classe III che, sensori dello stato metabolico determinato dall'attività fisica, sono in grado di modificare DNA e fattori di trascrizione coinvolti nell'espressione di geni e nella sintesi delle proteine necessarie alla riparazione e al recupero della funzione perduta. Pertanto, le sirtuine sono coinvolte nella risposta metabolica e alle varie metodologie riabilitative, nell'invecchiamento, nei tumori, ecc. ... Viene esplorata la loro espressione o attivazione (per es. farmacologica) per facilitare la sopravvivenza o il recupero cellulare dopo vari tipi di danno subletale.

- La seconda classe esplorata sono le proteine con dominio LIM anche note come proteine ricche in cisteine (CSRP). Esse sono state scoperte nelle cellule muscolari scheletriche e poi identificate in altri tessuti come miocardio, muscolo liscio, osteociti e osteoblasti, ecc. con una funzione strutturale importante (come nel disco Z e nelle densità fusiformi), ma anche come coattivatori o corepressor trascrizionali, potendo essere traslocati nel nucleo. Influenzano potentemente l'espressione di geni e la sintesi di proteine coinvolte nel mantenimento, nella riparazione cellulare e negli effetti benefici della riabilitazione. Alcuni membri di questa famiglia sono ampiamente noti come meccanosensori sensibili a stimoli meccanici, inclusi quelle della riabilitazione fisica e della gravità.

- La terza classe studiata comprende le miopalladine e palladine, identificate come proteine strutturali del muscolo liscio, ma poi ritrovate in altri tessuti. Similmente alle proteine LIM possono essere traslocate al nucleo e influenzare l'espressione di geni correlati al mantenimento e alla riparazione di quei tessuti, sotto stimoli meccanici.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Epidemiologia molecolare	Patrizia Russo	Alessia Santoro

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

Separazione di linfociti e monociti da sangue periferico. Separazione di plasma e siero da sangue periferico. Crio-preservazione di campioni biologici quali linfociti e monociti, plasma, siero, urine, lavaggio bronco alveolare (BAL). Colture di cellule primarie e stabilizzate. Microscopia a fluorescenza e colorimetrica. Western blot. Tecniche di biologia molecolare (real time PCR, RT-PCR). Citofluorimetria.

Interessi di ricerca

SYSTEMS MEDICINE

Creazione e validazione di una Piattaforma per sviluppare e studiare modelli innovativi di patologia umana non trasmissibili [BPCO e malattie neurologiche geriatriche (Alzheimer)].

Negli ultimidecenni si è assistito a un incremento senza precedenti delle possibilità offerte dalle tecnologie “high throughput” in termini di qualità e quantità (oltre che ottimizzazione) della “misura” molecolare e cellulare a livello, soprattutto, genomico e proteomico. Lo sviluppo, in specifico, di tecnologie di analisi sempre più sensibili e sofisticate (genetica, profili, funzionalità, ecc.) richiede la disponibilità di materiale biologico raccolto e trattato secondo tecniche standardizzate sempre più definite ed affidabili in accordo alle attuali procedure europee. Alla luce di queste indicazioni viene realizzata una raccolta di campioni biologici (siero, plasma, linfociti) umani provenienti da pazienti affetti da malattie non trasmissibili, quali ad esempio, BPCO allo scopo di facilitare la traslazione delle informazioni di biologia, in particolare di omica, alla pratica clinica, di permettere una rapida risposta a quesiti sperimentali di potenziale valenza (terapia e/o diagnosi) garantendo la qualità e la quantità di campioni utilizzabili per queste pratiche.

La piattaforma permette di ottimizzare e personalizzare le strategie terapeutiche riabilitative dei pazienti. Vengono studiati metodi per l’individuazione di nuovi farmaci o terapie, marcatori prognostici e di risposta, e test tossicologici e funzionali.

La bio-repository è allestita presso l’IRCCS San Raffaele Pisana e provvede alla conservazione ed al management del materiale di provenienza umana in accordo alle GoodLaboratoryPractices (GLPs) come definite nella Convenzione di Oviedo e regolato dalla normativa nazionale di riferimento. I dati relativi all’identità del paziente vengono anonimizzati. Ad ogni aliquota verranno associati i dati clinici di riferimento in un archivio computerizzato.

Risultati Ottenuti

- Definizione della piattaforma
- Costruzione iniziale della rete degli istituti coinvolti (Università Cattolica del Sacro Cuore e AFAR, Roma, IRCCS San Raffaele Pisana, Centro per la cura e la diagnosi del Parkinson).
- Descrizione delle procedure operative
- Raccolta e criopreservazione di 96 campioni provenienti da pazienti affetti da BPCO, prelievi in entrata ed in uscita (plasma, siero linfociti). Raccolta e criopreservazione di 10 campioni di BAL.

- Valutazione critica del ruolo delle varianti geniche del recettore nicotinic nel rischio di dipendenza, insorgenza di tumore e ruolo nella terapia per la cessazione dal fumo di sigaretta. Varianti nei geni codificanti le sub-unità alfa 3-5 (rs1051730 e rs16969968) sono specificamente associate alla dipendenza da nicotina, al maggiore rischio di insorgenza di tumore e influiscono la risposta ai farmaci utilizzati per la terapia per la cessazione dal fumo quali Bupropione e Vareniclina.
- Valutazione critica della letteratura selezionata dell'attività dei farmaci antitumorali di origine marina. I metaboliti secondari prodotti dai Cyanobacteria products sono il prototipo dal quale possono essere sviluppati nuovi farmaci.
- Valutazione critica della letteratura selezionata dell'attività dei farmaci di origine naturale per terapia Alzheimer. Galantamina e rivastigmina sono attualmente in terapia. Terapia con nicotina ha dato risultati promettenti e studi sono in corso per valutare il suo potenziale terapeutico.
- Valutazione della letteratura selezionata dei farmaci per terapia Alzheimer aventi come bersaglio il recettore alpha7 nicotinic. Diversi farmaci entrati in Fase II non sono passati alla fase III umana. I nostri risultati sperimentali dimostrano che il Donepezil aumenta l'espressione proteica di alpha7 in linfociti umani e in cellule staminali neuronali umane.
- Valutazione critica della letteratura selezionata dei farmaci aventi come bersaglio i recettori nicotinici di tipo alpha9 e 10 come antidolorifici.
- RgIA and Vc1.1 due peptidi originati dal Conus (cono peptidi) inducono analgesia sia a breve che a lungo termine attraverso i meccanismi della risposta immune ed infiammatoria.
- Definizione critica del ruolo della nicotina in angiogenesi, proliferazione e apoptosi. La nicotina stimola gli eventi di angiogenesi e proliferazione ed inibisce i processi di apoptosi interagendo con i recettori nicotinici di tipo alpha-7 presenti anche sulle cellule non neuronali (epiteliali, endoteliali).
- Valutazione critica di una letteratura selezionata su meccanismi genetici quali varianti geniche coinvolte nell'insorgenza di BPCO, NSCLC e malattie geriatriche, e ruolo nella risposta alla terapia.
- Utilizzo di embrioni precoci di animali semplici, che fisiologicamente si sviluppano al di fuori del corpo materno (invertebrati marini, quali il riccio di mare *Paracentrotus lividus*), allo scopo di studiare i recettori colinergici. Esiste un'altissima percentuale di omologia fra le proteine strutturali di riccio e quelle umane.
- Valutazione critica della letteratura sul processo di "ageing".

Caratterizzazione genotipica e fenotipizzazione molecolare della Bronco-Pneumopatia-Cronica-Ostruttiva (BPCO). Fase II: "Monitoraggio e valutazione degli effetti della riabilitazione respiratoria: applicazione di un approccio di System Medicine per l'implementazione di una piattaforma di informazioni cliniche, epidemiologiche e campioni biologici relativi all'eziologia, alla patogenesi e al trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria.

Oggi in Italia e in Europa, le malattie del sistema respiratorio costituiscono la terza causa di morte dopo i tumori e le malattie cardiocircolatorie. Per la loro elevata incidenza e prevalenza, rappresentano una delle più frequenti cause di malattia e invalidità, comportando un notevole carico assistenziale per la società. Nel 2020, 11.9 milioni di decessi su 68 milioni a livello mondiale saranno causati da malattie polmonari (4.7 da BPCO, 2.5 da polmonite, 2.4 da TB e 2.3 da carcinoma polmonare). In termini di mortalità, incidenza, prevalenza e costi, le patologie polmonari si trovano al secondo posto a livello globale dopo le malattie cardiovascolari. In alcuni paesi (ad esempio il Regno Unito), esse costituiscono già la principale causa di decesso (fonte: European Lung Foundation, <http://www.it.european-lung-foundation.org/425-patologie-polmonari.htm>). Per quanto riguarda in particolare la situazione italiana, nel mese di gennaio 2008 il Ministero della Salute pubblica la "Relazione sullo stato Sanitario del Paese 2005-2006", nella quale dichiara che le malattie respiratorie "rappresentano per numerosità la 3° causa di morte in Italia, dopo le malattie dell'apparato circolatorio e le neoplasie. La bronchite cronica e l'asma colpiscono più del 20% della popolazione di età superiore ai 65 anni e rappresentano per questa fascia di popolazione la terza causa di patologia cronica, dopo l'artrosi/artrite e l'ipertensione".

(ISTAT, 2003)". Il 50% dei decessi per cause respiratorie è attribuibile alla BPCO (ISTAT, Cause di Morte, 2002, 2005), ma l'effetto più drammatico di questa patologia si evince quando si considera che nei prossimi decenni essa è destinata a divenire la quinta causa di disabilità a livello mondiale, valutata in termini di DALYs -disability-adjusted life years (OMS, Ginevra). "In età geriatrica infatti la BPCO grave si associa a comorbidità e contribuisce in maniera significativa alla perdita di autosufficienza ed alla fragilità dell'anziano, specialmente a causa di importanti limitazioni dello stato funzionale, deterioramento cognitivo, problemi comportamentali e alterazioni del tono dell'umore. E' evidente, quindi, che la patologia respiratoria cronica ostruttiva ha un grande impatto socio-economico sull'individuo ma anche sull'intera società soprattutto a causa dei ricoveri ospedalieri e di terapie complesse e costose (compresa l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine e la ventiloterapia domiciliare). Anche utilizzando una stima conservativa, alla BPCO viene attribuito almeno il 6% dell'intera spesa sanitaria italiana, la quota maggiore è rappresentata dalle ospedalizzazioni" (Ministero della Salute, "Relazione sullo stato Sanitario del Paese 2005-2006"). Inoltre, in base al documento http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1690_allegato.pdf del Ministero della Salute nel 2011 (Pubblicazione a cura di Dir. Gen. della Programmazione sanitaria, Ufficio VI – Federalismo) in Italia ci sono stati 111.700 DRG attribuiti ad Insufficienza Respiratoria (quinto posto fra le cause di ricovero). Il fenomeno dell'invecchiamento della popolazione e l'aumentata esposizione ai principali fattori di rischio, quali il fumo di sigaretta e i componenti dell'inquinamento atmosferico, rendono l'incidenza delle malattie respiratorie in continua crescita. In questo contesto si colloca l'importanza di attuare programmi di riabilitazione respiratoria, universalmente accettati come parte integrante del trattamento clinico dei pazienti affetti da patologie respiratorie croniche, che, nonostante il trattamento medico standard, rimangono sintomatici e spesso limitati nelle attività della vita quotidiana. La riabilitazione respiratoria consiste, infatti, in un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza dei benefici sui pazienti in base a parametri di efficacia oggettivi e quantificabili, volto a ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre il consumo di risorse sanitarie attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della malattia. Evidenze scientifiche dimostrano la capacità dei programmi di riabilitazione respiratoria di apportare effetti benefici sulla dispnea e di migliorare il controllo di determinate patologie, come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Obiettivi principali della riabilitazione in questi pazienti sono la prevenzione delle complicanze infettive e la riduzione dei tempi di degenza, favorendo quindi la transizione verso reparti a più basso livello assistenziale. I mezzi con cui si cerca di raggiungere ciò sono i cambiamenti di postura, le manovre di reclutamento alveolare, le tecniche di disostruzione bronchiale, l'allenamento dei muscoli respiratori, il ricondizionamento allo sforzo, lo svezzamento dalla ventilazione meccanica.

La complessità delle patologie trattate nei nostri reparti rende necessario un approccio di tipo sistemico che consente di tenere in considerazione e di integrare una molteplicità di fattori. Raramente, infatti, un singolo fattore è implicato come unico predittore dello sviluppo della patologia, piuttosto questa si evolve proprio dall'integrazione di più fattori concomitanti. Di conseguenza, in tali casi, si rivela maggiormente adatta una prospettiva sistemica che permette di prendere in esame una mole di dati notevole, provenienti da diverse fonti, al fine di formulare modelli computazionali che tengono conto di informazioni di diversa natura.

Obiettivi

Lo scopo della piattaforma riabilitativa consiste nell'implementare un database unico di informazioni cliniche volto al monitoraggio delle attività dei reparti. La grande disponibilità di dati consente di indagare e migliorare le prestazioni cliniche incentrando l'attenzione sui benefici della riabilitazione in termini di maggiore autonomia e maggiori capacità funzionali dei pazienti.

Validazione di biomarcatori molecolari di danno cromosomico e di suscettibilità genetica come predittori di malattia, di sopravvivenza e di efficacia nel trattamento riabilitativo

La misurazione del micronucleo (MN) frequenza nei linfociti del sangue periferico e nelle cellule esfoliate è una tecnica ampiamente utilizzata in epidemiologia molecolare e citogenetica per valutare la presenza e l'entità del danno cromosomico in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici o con un profilo genetico di suscettibilità'. I MN si formano da frammenti di cromosoma o da cromosomi interi che non rimangono inclusi nei nuclei figli durante la divisione nucleare. La formazione di MN nelle cellule in divisione è il risultato di rotture cromosomiche dovute a lesioni del DNA non riparate o mal riparate, o di una segregazione anomala dei cromosomi a causa di un malfunzionamento mitotico. Tutti questi eventi possono provocare la formazione di MN, un'alterata espressione dei geni o aneuploidia. Tali effetti sono associati al fenotipo di instabilità cromosomica spesso osservato nel cancro (Bonassi et al., 2007). La maggior parte di queste evidenze nascono dallo studio della formazione di MN nei linfociti, ma la stretta associazione tra questo endpoint e lo stesso evento studiato in cellule esfoliate, permette di applicare gli stessi modelli di entrambe le condizioni.

Lo studio viene condotto per valutare l'ipotesi che la frequenza di MN in linfociti sia predittiva al trattamento riabilitativo.

Il test della cometa è una tecnica in grado di valutare il danno al DNA in cellule singole sia in ciclo riproduttivo che in quiescenza. Richiede piccoli campioni di sospensione cellulare ed i risultati si possono ottenere in pochi giorni. Tale tecnica utilizza una microelettroforesi per visualizzare il danno al DNA in singole cellule. Le cellule, imprigionate in uno strato di agarosio e lisate, vengono sottoposte ad elettroforesi. Durante l'elettroforesi gli eventuali frammenti di DNA migrano dal nucleo verso l'anodo della camera elettroforetica fornendo al microscopio ottico l'immagine di una cometa, da qui poi il nome "Comet Test". Poiché le rotture su singolo filamento e su siti alcali labili, indotte da agenti genotossici, sono più frequenti di quelle evidenziabili su doppio filamento, questa versione ha offerto un grande incremento della sensibilità del metodo.

Il comet test può essere utilizzato per analizzare il danno al DNA in diversi tipi di cellule eucariote. Le cellule umane più frequentemente usate sono i linfociti, che oltre a risultare facilmente reperibili, presentano il vantaggio di costituire una popolazione cellulare sincronizzata nella fase G0 del ciclo cellulare. Inoltre hanno un'emivita sufficientemente lunga per permettere di essere impiegati negli studi di esposizione occupazionale ed ambientale. La tecnica SCGE può essere applicata per studi di genotossicità anche in altre popolazioni cellulari diverse dai linfociti, come ad esempio cellule epiteliali, cellule di sfaldamento vescicale, ecc.

La valutazione del comet test si esegue attraverso l'utilizzo di parametri caratterizzanti la cometa: "tail length", ovvero la lunghezza della coda in μm , "tail intensity" ovvero la percentuale di DNA migrata nella coda che si basa sull'intensità di fluorescenza presente nella coda stessa. Questo parametro detto "tail moment" è definito come il prodotto fra la percentuale del DNA nella coda e la lunghezza della coda considerata dal centro della testa.

Il comet test offre dei vantaggi in quanto è sufficientemente sensibile nel riconoscere danni al DNA in singole cellule (rotture in singolo filamento, mal riparazioni, apoptosi) e presenta una relativa semplicità e rapidità di esecuzione. Un altro grosso vantaggio è l'uso di quantità di cellule campione estremamente basse. Questo metodo, inoltre, può dare informazioni di genotossicità diretta come dare informazioni sull'abilità di composti epigenetici e genotossici indiretti che interferiscono nei processi di riparo del danno subito.

Il comet test rivela non solo rotture al DNA ma anche la presenza di cellule apoptotiche. L'apoptosi è il processo attraverso cui gli organismi eliminano le cellule danneggiate, precancerose o in eccesso. È caratterizzata da una serie di alterazioni distinguibili morfologicamente che includono condensazioni, frammentazioni e fagocitosi. È un evento programmato geneticamente che richiede trascrizione genica attiva. La cellula che subisce danni citotossici muore per apoptosi. Nel comet test la cellula apoptotica appare come una nuvola (cloud) senza testa e con la coda dovuta ad un'elevata frammentazione del DNA.

Lo studio viene condotto per valutare l'ipotesi che la lunghezza delle code sia predittiva al trattamento riabilitativo.

Nel servizio di Epidemiologia clinica e molecolare è in funzione la piattaforma di scansione Metaferin grado di automatizzare un'ampia varietà di applicazioni in microscopia, basate sull'analisi

di immagine. Grazie alla modularità e alla flessibilità del Sistema, è applicabile in diverse applicazioni, quali diagnostica citogenetica, ematologia, patologia, tossicologia, scienze forensi, e molte altre.

Facile da usare

La scansione dei vetrini è facile con Metafer. Sono disponibili diversi moduli software che consentono di personalizzare e standardizzare il tipo di analisi di immagine di interesse, includendo inoltre gli opportuni strumenti di revisione a schermo. Il microscopio può inoltre essere utilizzato nel modo convenzionale, nonché essere utilizzato per rilocalizzare e ricontrollare in live ogni singolo elemento di interesse precedentemente acquisito e visualizzato in opportune gallerie di immagini. L'operazione di rilocalizzazione è immediata ed è eseguita semplicemente cliccando con il mouse sull'elemento di interesse presente nella galleria.

Flessibilità

Ogni campione in microscopia è differente; l'automazione dell'analisi quindi richiede il giusto livello di flessibilità, escludendone però la soggettività. Metafer si basa su profili di scansione personalizzabili da parte degli operatori, chiamati "classificatori", che definiscono precisamente gli algoritmi dell'analisi; e con la selezione di un altro classificatore, il Sistema è già pronto per il prossimo esperimento.

Modularità

Metafer può crescere nel tempo. Sia i software che gli hardware sono modulari, e in caso di aumento del carico di lavoro il livello di automazione può essere aumentato; opzioni disponibili sono il caricatore automatico dei vetrini (SlideFeeder), il modulo di lettura automatica del barcode, e il dispositivo di dispensamento automatico dell'olio da immersione.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Neurobiologia Molecolare e Cellulare	Leonardo Lupacchini	Chiara De Dominicis

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

- Tecniche di Biologia Molecolare: clonaggi, Real-Time PCR, Southern Blot, Northern Blot, RNA interference, generazione di topi transgenici.
- Tecniche di Biologia cellulare: colture cellulari (linee cellulari e colture neuronali primarie), tecniche di transdifferenziamento da fibroblasti a cellule neuronali, transfezione transiente e stabile di cellule di mammifero, infezione mediata da adenovirus associati, immunistochimica, immunocitochimica e microscopia confocale.
- Tecniche di Biochimica: espressione e purificazione di proteine di fusione in batteri, saggi immunoenzimatici (ELISA), analisi di proteine (immunoprecipitazione, Western Blot, marcatura metabolica, pulse and chase, saggi di biotinilazione per lo studio del traffico dei recettori di membrana, saggi chinasi).

Interessi di ricerca

- Ruolo delle proteine coinvolte nella riparazione del DNA nella neurodegenerazione e nella plasticità sinaptica.
- Sviluppo e validazione di nuove strategie diagnostiche molecolari per le demenze.
- Chemical-induced neurons derivanti da fibroblasti sia di modelli animali che di pazienti per studi di patogenesi e test farmacologici e medicina personalizzata.

LABORATORIO	RESPONSABILE	STAFF
Fisiologia e Farmacologia del Dolore	Ilari Sara	Malafoglia Valentina

Tecnologie e Metodiche di Laboratorio

western blotting, immunoprecipitazione, PCR real-time, ELISA, WES, Citofluorimetro.

Interessi di Ricerca

- Studio del coinvolgimento dei radicali liberi, con particolare riguardo allo sviluppo e sperimentazione di nuove classi di farmaci neuroprotettivi ed antidolorifici sia di sintesi che di origine naturale.
- Analisi qualitativa e quantitativa dei recettori oppioidi sulla membrana dei linfociti di sangue periferico per valutare se possono essere identificati come marker idonei per lo sviluppo del dolore cronico di diversa eziologia

L'attività della ricerca corrente dell'IRCCS San Raffaele Pisana è organizzata secondo le seguenti tre linee di ricerca istituzionali:

Linea 1: Fattori preclinici determinanti l'efficacia della riabilitazione.

A. Descrizione

- Determinanti cellulari, molecolari, genetici della risposta riabilitativa al training fisico in modelli riproducenti le malattie neurodegenerative, neuromotorie, cerebrovascolari, metaboliche, cronico-degenerative dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e nel dolore.
- Determinanti preclinici nello studio dei percorsi riabilitativi dei pazienti multimorbidi.
- Individuazione e valutazione di biomarcatori predittivi per il trattamento riabilitativo.
- Imaging pre-clinica.

B. Premessa/Background

La medicina riabilitativa ha necessità di superare l'empirismo che in passato ha caratterizzato il suo agire per dotarsi di solide evidenze precliniche misurabili.

Lo studio dei meccanismi patogenetici preclinici permette di individuare i meccanismi del recupero funzionale consentendo di realizzare un percorso personalizzato e realmente traslazionale.

La creazione di solidi modelli che permettano di realizzare l'analisi del soggetto sano e di quello con disabilità è di supporto alla valutazione oggettiva dello stato clinico, alla comprensione dei fenomeni di recupero funzionale, alla personalizzazione dell'approccio terapeutico.

L'integrazione genotipo-fenotipo-ambiente è la base della riabilitazione del futuro.

C. Razionale

L'identificazione dei meccanismi eziopatogenetici alla base delle malattie disabilitanti permetterà lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative.

La conoscenza approfondita dei meccanismi patogenetici delle malattie cronico-degenerative, con l'identificazione di molecole endogene rilasciate da parte dei tessuti danneggiati, possono costituire un utile strumento per la scoperta di biomarkers utili per monitorare la progressione della malattia e l'efficacia della riabilitazione.

La conoscenza degli eventi precoci che determinano la progressione delle malattie disabilitanti è fondamentale per identificare marker di rischio e nuovi determinanti di out-come.

E' importante quindi poter: identificare le alterazioni reciproche del metabolismo bioenergetico e suggerire approcci nutrizionali/farmacologici e riabilitativi; analizzare i determinanti preclinici mediante indagini di imaging preclinico; individuare la presenza di danno ossidativo pre e post riabilitazione in malattie disabilitanti.

D. Obiettivi globali

Identificazione di modelli riproducenti i determinanti cellulari, molecolari, genetici, nutrizionali e microbici nella risposta riabilitativa in malattie neurodegenerative, neuromotorie, cerebrovascolari, ortopediche, cardiovascolari, respiratorie e nel dolore cronico. Identificazione di biomarkers per predire l'efficacia di tale risposta.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

- Identificazione di nuovi marcatori di diagnosi e di progressione traslazionale per le malattie disabilitanti.
- Identificazione di nuovi modelli nutrizionali e farmacologici preclinici specifici per la riabilitazione nelle malattie disabilitanti.
- Identificazione di modelli integrati genotipo-fenotipo-ambiente favorevoli/sfavorevoli al risultato riabilitativo.

Linea 2: Clinica della disabilità.

A. Descrizione

- Realizzare e sperimentare nuovi percorsi terapeutici riabilitativi specifici per patologia.
- Perfezionare nuove tecniche di riabilitazione e plasticità neuronale in persone con esiti di ictus cerebrale, malattia di Parkinson, Parkinsonismo e altra disabilità neurologica.
- Studio clinico dell'efficacia dell'esercizio riabilitativo e/o dei presidi farmacologici e nutrizionali nel recupero funzionale delle malattie disabilitanti.
- Analisi qualitativa e quantitativa del cammino e dei movimenti in pazienti adulti e pediatrici.
- Analisi dei correlati neurali della riabilitazione in pazienti adulti e pediatrici.
- Analisi del ruolo della multimorbilità nel raggiungimento dell'outcome riabilitativo

B. Premessa/Background

Nella visione bio-psico-sociale di una moderna riabilitazione diviene fondamentale la presa in carico globale del paziente con disabilità onde ottenere la miglior qualità di vita possibile favorendo inoltre un corretto reinserimento nella vita lavorativa e sociale.

L'attività riabilitativa non può prescindere dalla conoscenza dei meccanismi patogenetici delle malattie disabilitanti. In questa ottica diviene necessario lo studio dei meccanismi di lesione e di recupero post-lesionale. Particolare attenzione va posta allo studio dei clusters di patologia (complessità) in grado di determinare il risultato riabilitativo. Necessitano inoltre nuovi studi epidemiologici e di coorti di popolazioni verso le patologie disabilitanti onde attuare una efficace politica di prevenzione.

Va inoltre garantito un costante aggiornamento delle procedure e delle tecniche attuate in ambito riabilitativo.

C. Razionale

Il trattamento riabilitativo intensivo determina l'entità e la qualità del recupero della persona affetta da patologia disabilitante, soprattutto quando il percorso riabilitativo viene attuato il più precocemente possibile dall'evento acuto. Nell'ambito delle patologie disabilitanti neurologiche ad esempio la neuroplasticità è fortemente stimolata da un efficace trattamento intensivo riabilitativo. Analogamente in ambito cardiorespiratorio l'attività riabilitativa consente di ottenere un buon recupero delle funzioni. I moderni trattamenti riabilitativi devono quindi essere realizzati attraverso lo studio e l'analisi delle reali possibilità di recupero del Paziente (piano riabilitativo individuale) che discendono da una efficace presa in carico biopsicosociale dell'individuo. Da qui la necessità di effettuare una completa analisi dello stato di salute del Paziente, individuando e correttamente gestendo le comorbilità.

D. Obiettivi globali

- Identificare fattori e indici multivariabili che influenzano la risposta al trattamento riabilitativo, il recupero e la qualità di vita di pazienti con patologie disabilitanti.
- Sperimentare e valutare nuovi trattamenti, farmacologici, nutraceutici, per migliorare il recupero funzionale nelle specifiche popolazioni.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

- Messa a punto di nuovi e più efficaci sistemi di valutazione clinica e tecnologica.
- Individuazione di predittori di recupero che possano facilitare e rendere più mirato il progetto riabilitativo.
- Nuove procedure per valutare il guadagno funzionale, la previsione della risposta al trattamento, il miglioramento e la personalizzazione dell'approccio terapeutico.
- Realizzazione di modelli integrati di trattamento interdisciplinare e multifattoriale delle patologie disabilitanti nel Paziente complesso.
- Realizzazione di Linee guida di riabilitazione in patologia specifica.

Linea 3: Innovazione in medicina e riabilitazione.

A. Descrizione

- Utilizzazione di sistemi telemedicali e di nuove tecnologie ICT per garantire la continuità assistenziale nel territorio in pazienti con patologie disabilitanti e per proporre nuovi processi per la valutazione precoce del declino funzionale.
- Systems medicine e riabilitazione.
- Formazione del paziente, del caregiver, del personale medico e del medico di medicina generale per la gestione del paziente con disabilità in riabilitazione.
- Attuazione di Governo Clinico della riabilitazione attraverso il monitoraggio dell'outcome e della qualità di vita.

B. Premessa/Background

L'invecchiamento della popolazione, l'aumentata incidenza di patologie croniche stanno facendo emergere nuovi bisogni di salute che richiedono percorsi assistenziali e terapeutici personalizzati. In questo scenario, la validazione di trattamenti innovativi (ad esempio la teleriabilitazione) può rappresentare una risposta efficace e efficiente.

Le malattie croniche non trasmissibili sono multifattoriali e causate da complesse interazioni gene-ambiente che agiscono lungo l'intero corso della vita. La systems medicine ha come obiettivo l'integrazione di dati preclinici, clinici, ambientali facilitando quindi la comprensione dei meccanismi delle malattie e migliorandone la diagnosi, il trattamento e la prognosi.

Le nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione hanno dimostrato di essere lo strumento strategico più promettente per garantire la continuità della gestione clinica e la conservazione del benessere.

C. Razionale

La riabilitazione consiste in un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza dei benefici sui pazienti in base a parametri di efficacia oggettivi e quantificabili, volto a ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre il consumo di risorse sanitarie attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della malattia.

La letteratura ha evidenziato l'utilità dell'intervento con teleriabilitazione, dimostrandone la validità sia in termini economici che assistenziali. Attualmente, sono state sviluppate un elevato numero di piattaforme per la teleriabilitazione che richiedono nuove evidenze scientifiche.

Le tecnologie dell'Informazione e della comunicazione, di concerto con le nuove possibilità date dai sistemi di sensing pervasivo, Internet of Things, Intelligenza Ambientale, Machine Learning e Computazione Ubiqua, pongono nuove sfide nell'implementazione di sistemi integrati complessi per la gestione e il trattamento di pazienti.

D. Obiettivi globali

- Percorsi di teleriabilitazione.
- Tecniche innovative di neuroimaging funzionale.
- Nuove tecnologie quali network di sensori, algoritmi avanzati, robotica applicata per il ripristino della funzionalità sensoriale o motoria.
- Criteri di HTA per determinare un congruo accesso alle moderne procedure riabilitative e terapeutiche ad alto costo.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

- Attivazione di programmi riabilitativi a domicilio altrimenti non consentiti in altra modalità organizzativa.
- Definizione di nuovi percorsi riabilitativi scientificamente certi, socialmente utili ed economicamente sostenibili.

- Implementazione e sviluppo di sistemi avanzati di riabilitazione, nuovi algoritmi per la somministrazione di trattamenti, tecnologia assistiva per facilitare il contatto tra paziente e terapeuta.
- Validazione di nuove tecnologie riabilitative rendendole accessibili.

LINEA 1

Fattori preclinici determinanti l'efficacia della riabilitazione.

AREA DI RICERCA PARKINSON E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Caratterizzazione del pattern del microbiota in pazienti con malattia di Parkinson (PD) naive, con differente fenotipo clinico e valutazione prospettica del microbiota dopo trattamento farmacologico

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori e non motori. Dal punto di vista anatomopatologico la malattia è caratterizzata da depositi di Alpha-synucleina che sono stati identificati in pazienti con PD a tutti i livelli dell'asse intestino-cervello, inclusi il sistema autonomo centrale ed il sistema nervoso enterico.

Le interazioni dell'asse intestino-cervello sono significativamente modulate dal microbiota, attraverso meccanismi neuroimmunoendocrini ed immunologici, ed attraverso una via neurale diretta. La disregolazione dell'asse intestino-cervello in PD potrebbe essere associata con disfunzioni gastro-intestinali che frequentemente precedono i sintomi motori, supportando l'ipotesi che il processo patologico si diffonda dall'intestino al cervello. Scheperjans et al. hanno infatti riportato alterazioni nella composizione del microbiota nel PD e la sua associazione con fenotipi clinici diversi (prevalentemente tremorigeni o acinetico-rigidi). Un'importante componente del microbiota è rappresentata dai batteri del piccolo intestino e recenti studi hanno mostrato una crescita eccessiva dei batteri del piccolo intestino (SIBO) nei pazienti parkinsoniani.

La disbiosi intestinale ed i SIBO potrebbero determinare un aumento della permeabilità intestinale, causando di conseguenza un'eccessiva stimolazione del sistema immunologico e dei meccanismi d'infiammazione, portando alla formazione dei depositi di alfa-sinucleina.

L'alterazione quantitativa e qualitativa del microbiota potrebbe influenzare la progressione e la severità della malattia.

Nella malattia di Parkinson, ricerche recenti mostrano un'alterazione sia quantitativa che qualitativa nella composizione del microbiota intestinale. Uno studio di Scheperjans e coll. ha evidenziato un'associazione tra il fenotipo acinetico-rigido e l'abbondanza di Enterobacteriaceae.

Nella malattia di Parkinson potrebbe essere presente uno specifico pattern di microbiota intestinale, presente già nelle fasi prodromiche della malattia. Stabilire la tipologia di microbiota nel PD appena diagnosticato consentirebbe non solo la diagnosi preclinica, ma anche una tipizzazione fenotipica con importanti conseguenze dal punto di vista diagnostico e terapeutico. E' inoltre importante stabilire come si modifica il microbiota nel corso della malattia e la relazione tra terapie farmacologiche utilizzate, risposta alla terapie e sviluppo di eventuali complicanze.

Sono arruolati 40 pazienti PD naive (20 con fenotipo tremorigeno e 20 con fenotipo acinetico rigido) ed è effettuata analisi del microbiota verso controlli sani di pari età e sesso, al fine di confermare il pattern differente tra i due fenotipi clinici ed i controlli sani.

Successivamente viene effettuata analisi del microbiota negli stessi pazienti dopo introduzione della terapia farmacologica:

- a 12 mesi con IMAO-B+ dopamino agonisti

- a 24 mesi con IMAO-B + dopamino agonisti ed eventuale introduzione L-Dopa

Tutti i pazienti vengono sottoposti inoltre a valutazione clinica specifica per malattia di Parkinson nelle tre visite previste (T0, 12 e 24 mesi).

Nel corso dei primi due anni sono state effettuate le seguenti attività: dalla revisione della letteratura, si è ritenuto necessario avviare una prima attività di ricerca sul pattern del microbiota su pazienti parkinsoniani fluttuanti con e senza perdita di peso al fine di caratterizzare le eventuali differenze tra pazienti NAIVE e pazienti fluttuanti.

In questa fase preliminare sono stati analizzati campioni di feci in 10 pazienti che hanno perso peso e 10 pazienti che non hanno perso peso (appaiati per età, sesso e durata di malattia) e 8 controlli sani (appaiati per età e sesso).

Lo studio ha messo in evidenza un differente pattern del microbiota tra controlli sani e pazienti affetti da PD, e tra gli stessi pazienti (con un incremento dei biomarkers pro infiammatori nei

pazienti che non hanno perso peso). Questo studio preliminare è stato svolto in collaborazione con l'Unità Microbioma Umana, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di, IRCCS, Roma, Italia.

Dopo questa prima fase è iniziata la raccolta dei campioni di feci nei pazienti NAÏVE, ad oggi sono stati raccolti 15 campioni (8 femmine 7 maschi) : 10 con Parkinson tremorigeno e 5 con forma acinetico rigida.

Nel corso del 2019 si continueranno a raccogliere campioni dei pazienti Naive , al fine di arrivare al Target previsto di 40 pazienti .

Si prevede di effettuare una analisi del microbiota negli stessi pazienti dopo introduzione della terapia farmacologica:

- a 12 mesi con IMAO-B+ dopamino agonisti
- a 24 mesi con IMAO-B + dopamino agonisti ed eventuale introduzione L-Dopa

Tutti i pazienti verranno sottoposti inoltre a valutazione clinica specifica per PD nelle tre visite previste (T0, 12 e 24 mesi).

Ci si attende di poter effettuare una tipizzazione pre-clinica del microbiota:

- Conferma del pattern del microbiota correlato al fenotipo in fase precoce di malattia
- Analisi delle modificazioni del microbiota sia nelle varie fasi della malattia, sia in relazione alle terapie farmacologiche.

Ricerca di biomarcatori ematici per la diagnosi precoce di Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP).

I parkinsonismi atipici sono un gruppo di patologie neurodegenerative sporadiche che hanno una incidenza inferiore rispetto alla Malattia di Parkinson e maggiore gravità di sintomi. A questo Gruppo appartiene la Paralisi Sopranucleare Progressiva –PSP - (classificata come malattia rara), malattia caratterizzata da progressione più rapida e dall'insorgenza precoce di instabilità posturale, disfagia, disartria, paralisi oculare. La diagnosi differenziale dei vari parkinsonismi può essere difficile in quanto tali sindromi possono presentare una simile sintomatologia di esordio. L'uso di linee guida ben definite, come quelle recentemente pubblicate dalla Task Force della Movement Disorder Society, ha migliorato l'accuratezza diagnostica di queste patologie.

Nella PSP una corretta e tempestiva diagnosi è cruciale poiché la prognosi ed il trattamento sintomatico dei parkinsonismi atipici differisce da quello della Malattia di Parkinson. Pertanto, tale studio si propone l'identificazione di biomarker innovativi, già identificati in altre malattie neurodegenerative, in grado di guidare in una diagnosi più accurata e precoce di malattia. Lo studio è condotto in associazione con l'European Brain Research Institute (EBRI) "Rita Levi-Montalcini", responsabile dei processi biochimici per l'individuazione di marcatori per la diagnostica di malattie neurodegenerative.

Il progetto si prefigge di:

- identificare i biomarkers precoci di malattia (proNGF/NGF, proteina tau; marcatori Abeta, alpha-sinucleina)
- sviluppare un nuovo modello diagnostico a partire da un numero limitato di variabili cliniche e di laboratorio.

Ci si aspetta di poter

- identificare i biomarcatori innovativi in campioni di sangue di pazienti e controlli correlati per età e sesso
- costruire un grande dataset da dati multivariati (demografici, clinici, neuroimaging), che consenta un nuovo diagramma diagnostico di facile accesso per gli tutti gli operatori socio-sanitari.

Lo studio ha come scopo l'identificazione di markers specifici che possano essere facilmente isolati dal sangue di pazienti con iniziale sindrome extrapiramidale di dubbio inquadramento diagnostico. La positività a tali markers indirizzerebbe il clinico verso una diagnosi di probabilità e consentirebbe una migliore e precoce gestione della sintomatologia non motoria che in questa malattia assume una maggiore rilevanza clinica. La comparsa di disfagia e di sindrome ostruttiva e

restrittiva respiratoria sono fattori determinanti nell'influenzare la prognosi del paziente. Si comprende pertanto come la precoce gestione terapeutica di tali complicanze si traduca in un minor carico per l'assistito ed i suoi familiari così come per il sistema sanitario nazionale.

La popolazione in studio è costituita da soggetti affetti da PSP afferenti consecutivamente al centro specialistico, che soddisfino i criteri di inclusione e di esclusione, nel periodo di arruolamento concordato. Le attività di protocollo hanno previsto una sola valutazione per ciascun paziente, in occasione di una visita programmata, nel corso della quale è stata anche compilata una Scheda Raccolta Dati con le caratteristiche cliniche del paziente e con le scale di valutazione tipiche per questa patologia: Progressive Supranuclear Palsy rating scale (PSPrs) and staging system e il Montreal Cognitive assessment (MoCA), Non motor symptoms scale (NMS).

Nello studio sono stati arruolati 26 nuovi pazienti con diagnosi di Paralisi Sopranucleare Progressiva e 20 controlli. Si è inoltre provveduto al trasferimento dei campioni presso l'Istituto EBRI per la successiva analisi sperimentale.

Creazione e validazione di una nuova scala specifica sul dolore nei pazienti con Malattia di Parkinson (PD)

La malattia di Parkinson (PD) è un disturbo motorio progressivo e degenerativo di tipo neurologico. Nonostante la patologia si presenti in genere dopo i 65 anni, circa il 15% delle persone affette sviluppa una malattia a "esordio precoce" prima di raggiungere i 50 anni.

Sebbene il dolore nella malattia di Parkinson sia un sintomo riportato già nelle prime descrizioni storiche, in letteratura ci sono pochi studi riguardanti questo aspetto della malattia. Più del 50% dei pazienti parkinsoniani lamenta sintomi dolorosi che sono spesso invalidanti e difficili da caratterizzare. Nonostante ciò, il dolore viene infatti sottostimato e rimane non trattato nella maggior parte dei casi, anche se incide in maniera significativa sulla qualità della vita dei pazienti.

Per contrastare efficacemente il sintomo "dolore", occorre prima di tutto stabilirne la sua origine, le sue caratteristiche cliniche e la sua relazione con la malattia.

Allo stato attuale esistono diverse scale per valutare e descrivere il dolore nella popolazione generale, ma soltanto una specifica per la Malattia di Parkinson (King's Parkinson's Disease Pain Scale), che risulta però molto lunga da somministrare nella pratica clinica quotidiana e di difficile interpretazione da parte dei pazienti/caregiver.

L'obiettivo è quindi quello di creare una scala che riesca ad:

- essere compilata in modo semplice ed intuitivo dai pazienti e dai loro caregiver
- individuare la tipologia del sintomo dolore
- stabilirne le caratteristiche cliniche
- renda possibile correlarlo con le diverse fasi della malattia (On e OFF)
- renda possibile un intervento precoce e mirato

La nuova scala viene validata mediante correlazione con le seguenti scale: Non-motor Symptoms scale, (NMS), King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS), PD Questionnaire 8 (PDQ-8), EuroQuol (EQ-5D), Visual Analogic Scale (VAS), Wearing off questionnaire-9 (WOQ-9).

L'obiettivo è quello di creare uno strumento di valutazione rapida e semplice, che permetta di avere una individuazione immediata della tipologia e della severità del dolore in modo da consentirne una più tempestiva e facile gestione.

È prevista la partecipazione di un centro unico specializzato nella cura del PD.

La durata dello studio prevista è pari a 21 mesi per l'inclusione dei soggetti e tre mesi per l'analisi statistica dei dati. Si prevede di arruolare 100 pazienti nel centro coinvolto.

La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti affetti da PD afferenti consecutivamente al centro specialistico, che soddisfino i criteri di inclusione e di esclusione.

E' prevista una sola valutazione di ciascun paziente, in occasione di una visita programmata in base alla pratica clinica del centro. Durante questa visita, il paziente completerà le seguenti scale: Non-motor Symptoms scale, (NMS), King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS), PD Quality of Life

8 (PDQ-8), EuroQuol (EQ-5D), Visual Analogic Scale (VAS), Wearing off questionnaire -9 (WOQ-9).

E' stata effettuata una revisione della letteratura utilizzando Medline: le parole chiave scelte sono state "Parkinson's disease, non-motor symptoms, pain, evaluation tools". La ricerca della letteratura è stata realizzata senza stabilire alcun limite di tempo, dato lo scarno numero di articoli sull'argomento. È stato usato l'operatore booleano AND per limitare il campo di ricerca, sul database PubMed. Sono state consultate anche le banche dati di Embase, CINAHL e Cochrane, senza però aver avuto nessun riscontro utile alla revisione. La ricerca è stata implementata mediante revisione manuale della letteratura citata negli articoli selezionati. Sono stati selezionati tutti gli studi in cui il sintomo dolore veniva valutato mediante strumenti di valutazione. La revisione ha portato all'identificazione di soli 10 articoli, di cui sono stati valutati: tipologia del dolore analizzato (cronico o sporadico), criteri di inclusione della popolazione studiata, tipologia delle scale di valutazione usate, nessuna delle quali autosomministrabile ad eccezione della VAS, numerosità campionaria, Hoehn&Yahr, cioè la stadiazione della malattia di Parkinson, basata sulla progressione dei sintomi della malattia (Hoehn and Yahr, 1967).

La ricerca effettuata ha evidenziato la mancanza di strumenti specifici per la misurazione del dolore nel PD e determinato una estrema variabilità nei dati di prevalenza del sintomo dolore e la creazione di svariati sistemi di classificazione che non hanno poi trovato applicazione nella pratica clinica per la loro scarsa fruibilità. E' stato inoltre evidenziato come le scale utilizzate per analizzare il dolore nel PD, ad eccezione della King's Parkinson's disease Pain Scale (KPPS), non siano specifiche per tale malattia e come si siano rivelate limitate nel valutarne le caratteristiche. Al contrario la KPPS si è dimostrata uno strumento valido nell'individuare e differenziare la sintomatologia dolorosa nel paziente parkinsoniano ma risulta di difficile e lunga somministrazione. E' in fase di stesura una review sistematica sull'argomento.

Questa analisi ha messo in evidenza la necessità di creare una scala di valutazione per il dolore nel paziente parkinsoniano, che sia fruibile, semplice da compilare, di auto-somministrazione, che renda conto delle diverse fasi di malattia (fluttuazioni motorie) e facilmente somministrabile in ambito di studi clinici e a livello ambulatoriale. E' stata pertanto sviluppata la Scala Dolore Auto-Somministrata nella Malattia di Parkinson (SDAS-MDP), scala specifica creata dall'equipe del Clinical Trial Center del Centro per lo studio e la cura del Morbo di Parkinson e disturbi del movimento.

Lo strumento è suddiviso in 6 aree che distinguono le diverse tipologie di dolore: dolore muscolo-scheletrico/radicolare, dolore cronico, dolore cronico viscerale, dolore legato ai MI (movimenti involontari), dolore legato al calo della terapia, dolore da rigidità notturna.

Le aree sono state selezionate facendo riferimento alla classificazione di Wasner e Deuschl e Ford, con l'analisi del dolore di tipo muscolare e scheletrico, del dolore cronico e del dolore cronico viscerale. Un'ampia sezione della scala è stata dedicata al dolore associato alla presenza di movimenti involontari (discinesie) e periodi off, con analisi della presenza di distonie a carico delle estremità e a carico della muscolatura del torace e dell'addome. La correlazione tra l'insorgenza di sintomatologia dolorosa a carico del torace e dell'addome e i periodi di wearing off e off risulta di particolare importanza in quanto difficilmente riconosciuta: molto spesso questo si traduce in una non necessaria somministrazione di analgesici ed antispastici o nell'esecuzione di lunghe procedure diagnostiche mirate all'esclusione di patologie addominali, cardiache e toraciche. La corretta diagnosi dei suddetti dolori viscerali consente quindi una loro rapida risoluzione o mediante la somministrazione di farmaci a pronto assorbimento o mediante ottimizzazione della terapia farmacologica. L'ultima area analizzata è relativa alla acinesia notturna ed ai sintomi con cui si estrinseca.

La scelta dei termini utilizzati è stata effettuata tenendo conto della terminologia comunemente usata durante le visite ambulatoriali per definire i vari segni e sintomi di malattia. Una prima bozza della scala è stata somministrata a 25 pazienti ambulatoriali per determinare se lo strumento fosse:

- a. comprensibile: i termini che sono risultati di difficile lettura sono stati sostituiti da sinonimi più semplici, senza alterare la specificità del sintomo in studio.
- b. completa: che la scala comprendesse tutte le tipologie di dolori che i pazienti potevano lamentare.
- c. autosomministrabile: l'equipè si è accertata che tutte le aree analizzate e i relativi punteggi fossero di facile compilazione sia per il paziente che per il care-giver

d. punteggio: i pazienti hanno mostrato un maggiore gradimento per la compilazione di una scala in cui i valori erano espressi in maniera numerica rispetto a quelli espressi in maniera visiva-analogica come nella VAS.

E' stata pertanto adottata questa tipologia di scoring. Per ogni item della scala è quindi stato definito un punteggio che va da 0 a 5 (0= Nessuno, 1= Molto lieve, 2= Lieve, 3= Moderato, 4= Forte, 5= Molto forte) descrivendo in maniera completa le varie intensità di dolore di cui il paziente può fare esperienza.

La scala è stata poi revisionata dai quattro neurologi specialisti nella Malattia di Parkinson dell'equipe dell'IRCCS San Raffaele Pisana e dal responsabile scientifico del centro che hanno contribuito alla definizione delle aree e dei sintomi in esame. La creazione si è poi avvalsa della consulenza del direttore del corso di laurea in Scienze infermieristiche ed ostetriche, ricercatore specializzato in gestione del dolore cronico.

Dopo aver finalizzato la scala, si è provveduto alla stesura del protocollo di validazione.

La durata dello studio prevista è stata prorogata per l'inclusione di almeno 100 soggetti e tre mesi per l'analisi statistica dei dati. E' attualmente in corso l'analisi statistica, effettuata dal gruppo di statistici dell' IRCCS San Raffaele Pisana, per la determinazione della numerosità del campione, la scelta dei parametri delle caratteristiche cliniche necessarie alla statistica descrittiva e la determinazione dei parametri psicometrici della scala.

Si è provveduto inoltre alla stesura di un Case Report Form cartaceo per la registrazione di tutti i dati acquisiti. Ai pazienti verrà assegnato esclusivamente un numero identificativo progressivo per tutelare la privacy.

AREA DI RICERCA EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE

Profilo personalizzato per trattamenti di riabilitazione di pazienti complessi

Evidenze scientifiche indicano che la schizofrenia è un disturbo del neurosviluppo [Barnett R, Schizophrenia. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):648]. Una nuova generazione di studi ha evidenziato che i processi degenerativi tipici della schizofrenia possono essere collegati ai meccanismi di invecchiamento cellulare accelerato, noto come segmental progeroid syndrome [Kirkpatrick B, Kennedy BK, 2017. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: future research. Schizophr Res S0920-9964 (17) (30373-0)], dove l' accorciamento dei telomeri potrebbe svolgere un ruolo chiave in tale processo. In letteratura tuttavia esistono dati discordanti e non esistono metanalisi che includono i dati più recenti [Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, Penninx BW, Reus D, Verhoeven JE, Reus VI, Lin J, Mahan L, Hough CM, Rosser R, Bersani FS, Blackburn EH, Wolkowitz OM, 2015. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. Neurosci Biobehav Rev 55, 333-364].

La schizofrenia è inoltre associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari [Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Sigüero A, Gelati S, Ayis S, 2018. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 225, 665-670]. L'accorciamento dei telomeri ha anche implicazioni nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari: Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Andrés V. J Am Coll Cardiol. 2018 Aug 14;72(7):805-813].

Inoltre l'aspettativa di vita dei soggetti affetti da schizofrenia è inferiore di 15-20 anni rispetto alla popolazione normale [Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB, 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Ann Rev Clin Psychol* 10, 425–448].

Dati di letteratura indicano che un'adeguata attività fisica contrasta l'accorciamento dei telomeri [Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L, 2017. Physical activity and telomere length: impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget* 8(27), 45008–45019].

La disponibilità di un profilo personalizzato dei pathway molecolari, dei fattori di rischio e le caratteristiche cliniche possono costituire la base per un trattamento di riabilitazione rivolto alle esigenze individuali dei pazienti complessi affetti da processi di invecchiamento accelerato, quale la schizofrenia.

Il primo obiettivo di questo studio è quello di individuare la correlazione tra gender, età, stile di vita, stadio della malattia, comorbidità e accorciamento dei telomeri e make-up genetico in pazienti complessi affetti da processi di invecchiamento accelerato.

Inoltre si intende effettuare una metanalisi della letteratura.

Ci si aspetta pertanto di rilevare una correlazione tra gender, età, stile di vita, stadio della malattia, comorbidità e accorciamento dei telomeri e make-up genetico con la severità della malattia.

Si intende inoltre creare un profilo personalizzato del paziente in prospettiva di un percorso di riabilitazione.

Si tratta di uno studio cross-sectional retrospettivo: 108 pazienti sono stati reclutati nel periodo compreso tra il 2011 e il 2012. E 71 i soggetti di controllo.

Si è riscontrato un forte accorciamento della lunghezza del telomero in pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e psicosi non altrimenti specificate quando erano più giovani di 50 anni, mentre nel gruppo di soggetti più anziani non sono state osservate differenze importanti.

La disponibilità di un profilo personalizzato di percorsi meccanicistici, fattori di rischio e caratteristiche cliniche può porre le basi per un trattamento riabilitativo che affronti le esigenze individuali dei pazienti complessi affetti da processi di invecchiamento accelerato.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti in studio

Variables	Schizophrenia and other psychotic disorders according to DSM-IV-TR (N = 108)				
	Schizophrenia (N = 71)	Schizoaffective disorder (N = 8)	Psychosis not otherwise specified (Atypical psychosis) (N = 21)	Delusional disorder (N = 8)	Healthy Controls (N = 71)
Telomere length					
Rel T/S (ln) ^{a,b}	-0.73 ± 0.44**	-0.91 ± 0.45*	-0.56 ± 0.60	-0.65 ± 0.68	-0.57 ± 0.81
Gender					
Female	36 (50.7%)	2 (25%)	10 (47.6%)	4 (50%)	36 (50.7%)
Male	35 (49.3%)	6 (75%)	11 (52.4%)	4 (50%)	35 (49.3%)
Age					
(years) ^c	50.63 ± 12.38*	51.0 ± 7.43	46.1 ± 15.59	46.5 ± 15.07	55.0 ± 12.59
Education					
(years) ^c	10.45 ± 3.46***	11.12 ± 2.59	12.29 ± 3.03	10.43 ± 3.35*	14.18 ± 3.92
Employment status ^c					
Employed	14 (19.7%)	2 (25%)	5 (23.8%)	0	-
Unemployed	57 (80.3%)	6 (75%)	16 (76.2%)	8 (100%)	-
Age at onset					
(years)	23.15 ± 6.62	26.25 ± 8.55	25.0 ± 7.70	22.0 ± 5.77	-
Duration of illness	27.14 ± 15.34	24.75 ± 10.58	14.86 ± 8.76	24.0 ± 16.46	-
First hospitalization					
(years)	28.29 ± 9.00	31.25 ± 12.83	30.33 ± 11.42	25.5 ± 9.04	-
Panss ^d					
Positive	20.63 ± 6.79	20.4 ± 2.0	17.5 ± 5.8	19.4 ± 7.35	-
Negative	26.51 ± 7.76	21.4 ± 7.8	21.2 ± 6.2	23.0 ± 11.43	-
General	44.90 ± 11.86	55.2 ± 6.3	41.28 ± 8.9	43.8 ± 13.1	-
Total score	92.90 ± 21.73	100.0 ± 10.8	79.94 ± 14.2	86.29 ± 24.55	-
Bipolar Index	-5.88 ± 8.62	-4.0 ± 9.3	-3.67 ± 8.76	-3.6 ± 14.3	-
Comorbidities ^{e,f}	25 (35.2%)	4 (50%)	6 (28.6%)	4 (50%)	zero
Psychiatric disorders in first degree relatives	26 (36.6%)	3 (37.5%)	6 (28.6%)	2 (25%)	-

a Telomere length was measured using quantitative real-time PCR. The T/S ratio is proportional to the average Telomere length.

b Data are reported as Mean ± standard deviation.

c Number of subjects and percentage.

d PANSS total score is the sum of scores for three subscales, positive symptoms (scores between 7 and 49), negative symptoms (scores between 7 and 49), and a general psychopathology scale (scores between 16 and 112). The range of possible PANSS total scores is from 30 to 210. PANSS score of 58 means mildly ill, PANSS score of 75 moderately ill, PANSS score of 95 markedly ill, and PANSS score of 116 severely ill (Furukawa et al., 2015).

e CVD; Diabetes; HCV; Hepatopathy.
 *** p< 0.0001; ** p< 0.005; * p< 0.05 two tailed; p <0.05 NS.

Tabella 2. Caratteristiche dei soggetti in studio e lunghezza telomerica Rel T/S (ln).

Variables	Diagnosis				
	Healthy controls (N = 71)	Schizophrenia (N = 71)	Schizoaffective disorder (N = 8)	Psychosis not otherwise specified (N = 21)	Delusional disorder (N = 8)
Diagnosis	-0.57 ± 0.81	-0.73 ± 0.44**	-0.91 ± 0.45*	-0.56 ± 0.60	-0.65 ± 0.68
Gender					
Female	-0.70 ± 0.82 (N = 36 ^c)	-0.80 ± 0.47 (N = 36)	-0.68 ± 0.51 (N = 2)	-0.52 ± 0.58 (N = 10)	-0.43 ± 0.37 (N = 4)
Male	-0.43 ± 0.79 (N = 35)	-0.65 ± 0.40 (N = 35)	-0.99 ± 0.45 (N = 6)	-0.59 ± 0.63 (N = 11)	-0.87 ± 0.90 (N = 4)
Age (years)					
<50 years	0.16 ± 0.23 (N = 18)	-0.69 ± 0.51 (N = 35)	-1.123 ± 0.48 (N = 3)	-0.47 ± 0.59 (N = 13)	-0.15 ± 0.33 (N = 3)
≥50 years	-0.81 ± 0.80 (N = 53)	-0.76 ± 0.36 (N = 36)	-0.78 ± 0.43 (N = 5)	-0.70 ± 0.62 (N = 8)	-0.95 ± 0.67 (N = 5)
Comorbidities ^d					
Yes		-0.83 ± 0.53 (N = 25)	-0.94 ± 0.48 (N = 4)	-0.45 ± 0.46 (N = 6)	-1.07 ± 0.71 (N = 4)
No		-0.52 ± 0.37 (N = 46)	-0.88 ± 0.49 (N = 4)	-0.60 ± 0.65 (N = 15)	-0.23 ± 0.32 (N = 4)
Smoking habit					
Smoker	-0.007 ± 0.27 (N = 18)	-0.69 ± 0.43 (N = 31)	-0.89 ± 0.33 (N = 6)	-0.57 ± 0.56 (N = 11)	-0.51 ± 0.02 (N = 3)
Non-Smoker	-0.38 ± 2.49 (N = 39)	-0.75 ± 0.45 (N = 28)	-1.64 (N = 1)	-0.58 ± 0.69 (N = 9)	-0.71 ± 1.0 (N = 4)
Drinking habit					
Drinker	-	-0.98 ± 0.51 (N = 10)	-1.07 ± 0.54 (N = 2)	-0.51 ± 0.69 (N = 4)	-0.22 ± 0.43 (N = 2)
Non-Drinker	-0.57 ± 0.81	-0.66 ± 0.40 (N = 53)	-0.96 ± 0.42 (N = 5)	-0.59 ± 0.60 (N = 16)	-0.86 ± 0.75 (N = 5)
Illicit drug use					
Yes	-	-0.88 ± 0.24 (N = 7)	-1.07 ± 0.54 (N = 2)	-0.35 ± 0.1 (N = 2)	-0.67 ± 0.20 (N = 2)
No	-0.57 ± 0.81	-0.74 ± 0.49 (N = 38)	-0.85 ± 0.46 (N = 6)	-0.63 ± 0.64 (N = 14)	-0.65 ± 0.80 (N = 6)
Total Panss ^e					
Moderately ill	-	-0.40 ± 0.32 (N = 17)	-	-	-
Markedly ill	-	-0.66 ± 0.50 (N = 22)	-	-	-
Severely ill	-	-0.73 ± 0.54 (N = 21)	-	-	-
More severely ill	-	-0.33 ± 0.57 (N = 8)	-	-	-
Electro-Convulsive-Therapy					
Yes	-	-0.87 ± 0.35 (N = 12)	-0.95 ± 0.47 (N = 3)	-0.70 ± 0.12 (N = 2)	-0.52 (N = 1)
No	-0.57 ± 0.81	-0.70 ± 0.45 (N = 59)	-1.02 ± 0.44 (N = 4)	-0.54 ± 0.65 (N = 16)	-0.70 ± 0.80 (N = 6)

a Telomere length was measured using quantitative real-time PCR. The T/S ratio is proportional to the average Telomere length.

b Data are reported as Mean ± standard deviation. In some case data are the same reported in Table 1.

c Number of subjects.

d CVD; Diabetes; HCV Hepatopathy.

e PANSS score of 58 means mildly ill, PANSS score of 75 moderately ill, PANSS score of 95 markedly ill, PANSS score of 116 severely ill and PANSS score N 116 more severely ill (Furukawa et al., 2015).

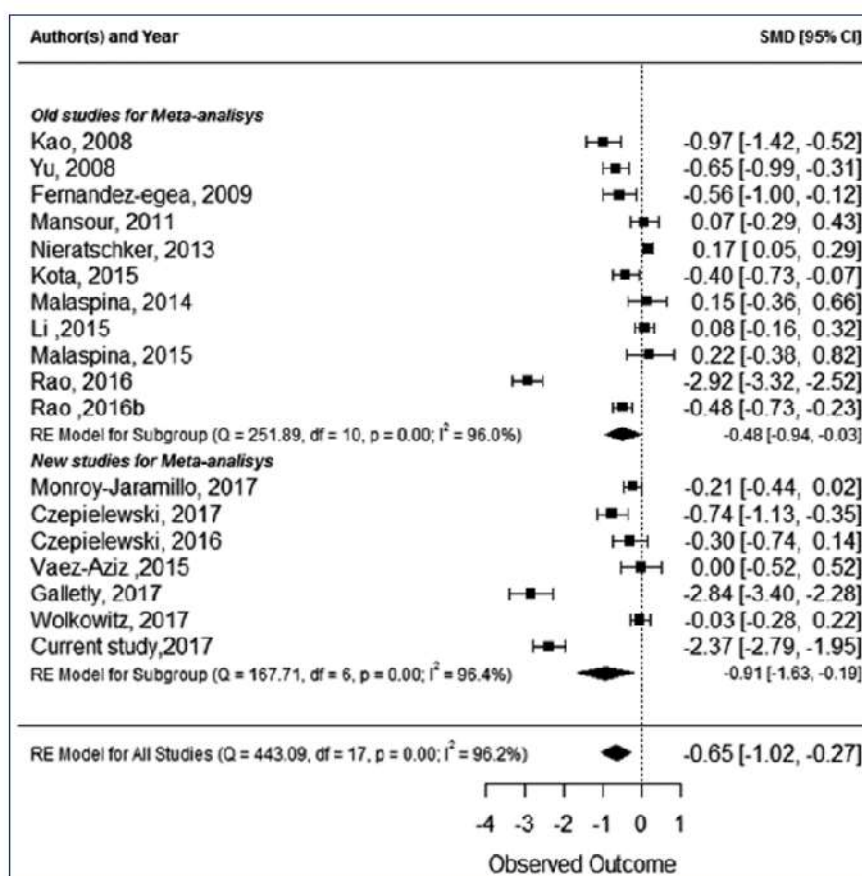
*** p< 0.0001; ** p< 0.005; * p< 0.05 two tailed; p <0.05 NS.

Tabella 3. Analisi di regressione multipla della lunghezza telomerica nei pazienti con schizofrenia messi a confronti con soggetti di controllo sani.

Variables	β (SE)	MR (95% CI)	p-value
Diagnosis			
HCs		1.0 (-)	
Schizophrenia	-0.333 (0.118)	0.72 (0.57-0.90)	<0.01
Age			
<50 years		1.0 (-)	
≥50 year	-0.431 (0.113)	0.79 (0.52-0.81)	<0.01
Gender			
Males		1.0 (-)	
Females	-0.225 (0.105)	0.80(0.65-0.98)	<0.05
Education			
Years (year)	0.032 (0.017)	1.03 (1.0-1.07)	=0.06
Smoking habit			
Non smoker		1.0 (-)	0.717
Smoker	-0.078 (0.118)	0.93 (0.73-1.17)	
Drinking habit			
Abstainer		1.0 (-)	0.865
Any kind of drinking	-0.1551 (0.0819)	0.98 (0.75-1.28)	

MR: Mean Ratio; SE: Standard Error; 95%CI: 95% Confidence Interval.

Figura 1. Forest plot of meta-analysis for LTL in patients with schizophrenia and healthy controls using random-effect model. Data was presented as SMD (95% CI). SMD, standardized mean difference; 95% CI, 95% confidence of intervals. Figure is partially adapted by Rao et al. (2016a, 2016b).



Nel 2004 un consensus meeting tra psichiatri ed esperti di medicina (Marder et al., 2004) ha raccomandato per i pazienti affetti da schizofrenia un monitoraggio fisico completo e regolare da parte dei servizi di assistenza sanitaria primaria al fine di prevenire, diagnosticare e curare le malattie correlate alla cronicizzazione, in particolare le malattie cardiovascolari. Le persone con gravi malattie mentali, inclusa la schizofrenia (Stubbs et al., 2016), mostrano un basso fitness cardio-respiratorio, uno dei fattori di rischio clinico critico per malattie cardiovascolari e mortalità prematura. Una recente meta-analisi condotta nei pazienti con schizofrenia ha scoperto che gli interventi di riabilitazione motoria migliorano sia l'aderenza che i sintomi psichiatrici e riducono l'insorgenza e la frequenza di malattie cardiovascolari (Vancampfort et al., 2016). Inoltre, l'esercizio aerobico come l'allenamento di resistenza nei pazienti con schizofrenia ha mostrato effetti su sintomi positivi, negativi e globali e in alcuni domini cognitivi (Falkai et al., 2017; Firth et al., 2017). Studi osservazionali mostrano che l'attività fisica è correlata a telomeri più lunghi, specialmente nei soggetti più anziani, suggerendo un ruolo dell'attività fisica nel contrastare

l'accorciamento dei telomeri indotto dall'età (Arsenis et al., 2017). L'esercizio fisico può essere protettivo sia a livello molecolare (protezione della lunghezza dei telomeri), sia a livello fisico riducendo il rischio di malattie cardiovascolari, migliorando la qualità della vita e riducendo la mortalità.

I risultati di questo progetto dimostrano che la disponibilità di un profilo personalizzato, legato a percorsi molecolari (lunghezza dei telomeri, varianti geniche rs11615998, endophilin A1), fattori di rischio e caratteristiche cliniche, può porre le basi per un trattamento riabilitativo mirato che affronti le esigenze individuali dei pazienti psichiatrici.

AREA DI RICERCA BIOBANCA – BIOTECNOLOGIE AVANZATE E BIOMARKER DISCOVERY

Biomarker discovery e implementazione di modelli di rischio per la definizione di protocolli di medicina predittiva

Le malattie croniche rappresentano uno dei problemi più visibili di salute pubblica, a causa degli elevati valori di prevalenza ed incidenza nella popolazione e per la notevole complessità della loro gestione clinica, dovuta anche alla possibile contemporanea presenza di comorbidità. Per tali motivi, si sente sempre più forte l'esigenza di introdurre nella pratica clinica nuovi strumenti di medicina predittiva che permettano, da una parte, la valutazione del rischio individuale, dall'altra, l'adozione di protocolli diagnostico-terapeutico-riabilitativi che migliorino la qualità e l'appropriatezza della gestione clinica della malattia e delle sue complicanze. In questo complesso ed articolato contesto, l'innovazione nei processi clinici (caratterizzata dalla personalizzazione dei processi di cura per diagnosticare precocemente eventi avversi e per ottimizzare il trattamento), e l'innovazione nei sistemi e nelle metodologie per l'integrazione, gestione ed elaborazione dei dati biomedici e clinici rappresentano le basi fondamentali per lo sviluppo e l'implementazione di programmi assistenziali innovativi. A ciò si aggiunga la rapida crescita a cui si è assistito negli ultimi anni della quantità di dati biologici, biomedici ed epidemiologici prodotti non solo mediante le tecnologie "omics", ma anche attraverso l'impiego di fascicoli sanitari elettronici e strumenti di telemedicina, che rappresentano una fonte generosa di informazioni per una medicina predittiva (big-data).

Il progetto si basa sull'ipotesi secondo la quale l'applicazione di nuove tecniche di apprendimento automatico (machine learning) possa facilitare le analisi descrittive e predittive in maniera retrospettiva e generare ipotesi future, al fine di ottenere il massimo valore (conoscenza) dai dati disponibili (strutturati o non strutturati), trasformandoli in una solida base su cui costruire approcci di medicina precisione. Il progetto si pone all'interno del programma del Laboratorio BioDAT, che prevede l'esecuzione di studi di biomarker discovery e l'implementazione di modelli di rischio per la definizione di protocolli di medicina predittiva in pazienti con patologie cronicodegenerative. La scoperta di nuovi biomarcatori (biomarker discovery) è, infatti, di primaria importanza nel disegno di sistemi decisionali clinici in grado di predire in maniera personalizzata il rischio di insorgenza di una specifica patologia e/o delle sue complicanze, nonché la mancata risposta ad un trattamento o la possibile insorgenza di effetti indesiderati, al fine di sviluppare nuovi approcci di medicina precisione in ambito terapeutico e/o riabilitativo.

Gli obiettivi specifici del progetto di ricerca del Laboratorio BioDAT sono finalizzati all'individuazione di biomarcatori innovativi in grado di favorire la promozione di programmi di medicina individualizzati in pazienti con malattie croniche; alla realizzazione di approcci innovativi per abilitare processi di analisi dei dati al fine di una caratterizzazione/previsione della situazione corrente, nonché della prevenzione in funzione di una certa azione correttiva; alla creazione di una rete di conoscenze utili alla diagnosi, prognosi e trattamento delle patologie di interesse e delle comorbidità associate al fine di sviluppare soluzioni integrate per il processo decisionale medico.

Grazie alla possibilità di ampliamento della casistica, offerta dalla Banca Biologica Interistituzionale Multidisciplinare (Progetto BioBIM) dell'IRCCS San Raffaele Pisana, e alle numerose collaborazioni Nazionali ed Internazionali già attive, si prevede di ampliare gli studi in

corso allo scopo di individuare e validare l'applicabilità clinica di nuovi parametri biologici e dell'algoritmo implementato per l'applicazione di programmi terapeutici/riabilitativi personalizzati. Il progetto, in coerenza con i programmi Nazionali e Comunitari, dedica una forte attenzione alla digitalizzazione dei settori della salute e della ricerca biomedica attraverso la conversione delle nuove conoscenze/tecnologie in processi e servizi innovativi, che offrano opportunità ai professionisti sanitari per una migliore pianificazione del management clinico e, al tempo stesso, contribuiscano al miglioramento della vita dei cittadini.

I campioni biologici di pazienti con fattori di rischio o patologie croniche disabilitanti sono adeguatamente preservati nella BioBanca Interistituzionale Multidisciplinare (BioBIM). Le procedure di processazione e stoccaggio dei campioni biologici sono state strutturate in base a protocolli standard di riferimento e sono diversificate a seconda dei campioni che vengono trattati.

In particolare, la BioBanca dell'Istituto prevede la conservazione dei seguenti tipi di campioni biologici tra cui: campioni ematologici, campioni urinari umani, altri liquidi biologici (es. liquidi ascitici, pleurici, saliva, ecc.), altri campioni biologici (espettorato, feci, ecc.), campioni tissutali umani, prodotti di estrazione (proteine, lipidi, acidi nucleici, ecc.) e linee cellulari umane.

Ad ogni campione biologico sono associati i dati del donatore che comprendono: la cartella clinica, la storia familiare, ed altri eventuali dati ritenuti di rilievo per studi specifici. La BioBIM è organizzata in modo da assicurare: la conservazione del campione per 20 anni, la qualità del campione biologico conservato, il corretto utilizzo dei campioni biologici depositati e la tutela della privacy del soggetto donatore. Gli aspetti metodologici includono l'uso di varie metodiche per l'analisi proteica e la biodistribuzione dei prodotti identificati. Sono inoltre condotte indagini di diagnostica molecolare per l'individuazione di varianti di sequenza utilizzabili come marcatori di diagnosi, progressione, prognosi e risposta alla terapia. Le informazioni ottenute sono integrate ed analizzate tramite avanzate tecnologie bioinformatiche che permettono la consultazione di banche dati on-line, l'estrazione delle informazioni di interesse dai "Big Data" mediante data mining e tecniche algoritmiche, senza perdere di vista alcuni aspetti regolatori in tema di privacy e consenso informato.

Grazie alla possibilità di ampliamento della casistica, offerta dalla Banca Biologica Interistituzionale Multidisciplinare (Progetto BioBIM) dell'IRCCS San Raffaele Pisana, e alle numerose collaborazioni attive nell'ambito di progetti Nazionali ed Europei, si prevede di ampliare gli studi di biomarker discovery allo scopo di individuare e validare l'applicabilità clinica di nuovi parametri biologici per la definizione di nuovi protocolli di medicina predittiva per il management clinico di pazienti con patologie croniche complesse. L'esteso campionamento in atto presso la BioBIM rappresenta, infatti, una fonte importante di numerose tipologie di matrici biologiche, in grado di favorire in tempi rapidi lo sviluppo di progetti di ricerca traslazionale, nei quali affiancare alle indagini diagnostiche tradizionali le metodiche più innovative su cui si basa la disciplina della "Biomarker Discovery".

Tra le attività previste si riportano quelle già in corso per definire l'impatto del fenotipo infiammatorio a) sulla risposta individuale alla terapia preventiva con anticorpi monoclonali anti-CGRP e b) nella genesi di complicanze neurologiche (es. ictus o lesioni ischemiche silenti) in soggetti con emicrania. Sempre in ambito neurologico, è in corso una caratterizzazione dello stato di espressione di checkpoint immunologici da parte delle cellule immunocompetenti finalizzate allo studio dell'assetto immunologico ed alla valutazione di alcuni marcatori biomolecolari in grado di fornire informazioni di tipo prognostico/predittivo in pazienti con malattia di Alzheimer (AD) e/o sulle similitudini osservate con altre condizioni caratterizzate da una progressiva perdita delle capacità di apprendimento e di memoria, prima tra tutte la Sindrome di Down (DS).

A tale proposito, negli ultimi anni un settore specifico della BioBIM è stato dedicato alla raccolta di campioni biologici e dati clinici da soggetti con DS. L'istituzione di questo specifico biorepository è stata finalizzata alla promozione della collaborazione tra ricercatori, in modo aperto e trasparente, in modo da consentire alla comunità scientifica la condivisione di competenze e risorse per facilitare il trasferimento delle conoscenze alla pratica clinica. Tra i risultati attesi si collocano quelli di uno studio recentemente attivato che mira ad arricchire il contesto informativo contenuto nelle cartelle

cliniche ed associato ai campioni dei donatori. Le analisi tradizionali, infatti, si limitano ai soli dati strutturati ai fini dell'analisi clinico-statistica. Al contrario il testo non strutturato, presente in molte sezioni di una cartella clinica, rimane completamente inutilizzato, pur essendo estremamente ricco di contenuti informativi collegati all'oggetto di analisi. Per superare questa contraddizione abbiamo deciso di ricorrere a tecniche di Intelligenza Artificiale, nella fattispecie di NLP (Natural Language Processing), che consentono di comprendere il testo e la semantica dello stesso, relativamente ai campi testo (come ad esempio un diario clinico). L'arricchimento operato da queste analisi, consentirà di identificare entità e concetti, precedentemente inesistenti e finalizzarli alla classificazione dei soggetti con Sindrome di Down, ad analisi statistiche e all'information fusion clinico.

Parallelamente a tali attività, si prevede la customizzazione del modello algoritmico sviluppato dal nostro gruppo di ricerca allo scopo di verificarne l'applicabilità quale strumento decisionale clinico nella predizione della risposta farmacologica, nella realizzazione di nuovi percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e/o nell'applicazione di programmi terapeutici/riabilitativi individuali in pazienti con patologie croniche complesse. Gli studi eseguiti negli anni passati, infatti, hanno dimostrato come il sistema decisionale clinico implementato sia applicabile a quesiti clinici differenti per i quali è necessario garantire una presa in carico globale del malato attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale, che garantisca un inserimento precoce delle cure di supporto e della riabilitazione per la prevenzione ed il controllo dei sintomi legati alla malattia e/o alle terapie specifiche.

Per quanto riguarda il progetto Banca Biologica – in collaborazione con il Centro per lo Sviluppo Infantile dell'IRCCS San Raffaele Pisana e la Divisione di Neurologia dell'Ospedale San Giovanni dell'Addolorata di Roma – è stata completata la realizzazione di un biorepository dedicato allo studio delle interconnessioni tra Sindrome di Down e la Malattia di Alzheimer, nonché la strutturazione dei dati clinici e biologici associati. Il relativo lavoro è in fase di completamento per la sottomissione a rivista indicizzata con peer-review.

Studi specifici sono stati eseguiti in collaborazione con gruppi di ricerca interni ed esterni all'IRCCS. In collaborazione con il Centro Cefalee dell'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma, è stato messo a punto un sistema di supporto decisionale basato su tecniche di apprendimento automatico e ottimizzazione random per la previsione del rischio di abuso farmacologico in pazienti con emicrania. In particolare, utilizzando un dataset comprendente le caratteristiche cliniche, biochimiche e biomolecolari oltre all'esposizione ai farmaci, alla familiarità e allo stile di vita, è stata ottenuta una serie di predittori con potere discriminatorio per l'abuso farmacologico. I quattro migliori algoritmi sono stati incorporati in un sistema di supporto decisionale ed è stata eseguita una valutazione del rischio su una stratificazione a cinque livelli. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il sistema derivato potrebbe prevedere l'abuso farmacologico con un OR pari a 5,7 (95%CI: 1,56 – 21) per i pazienti emicranici con uno score di predizione ≥ 3 . Il relativo lavoro è attualmente in fase di revisione su rivista indicizzata con peer-review.

In collaborazione con i Dipartimenti di Medicina dei Sistemi e di Ingegneria delle Imprese dell'Università di Roma Tor Vergata sono proseguiti gli studi di realizzazione/validazione di modelli decisionali clinici la cui architettura possa essere adattata a vari contesti sanitari e quesiti clinici. In particolare, il modello algoritmico proposto è stato adattato ad una coorte di pazienti con carcinoma della mammella dove si è dimostrato efficace di fornire informazioni predittive sulla prognosi della malattia. Il relativo lavoro è stato pubblicato su rivista indicizzata con peer-review.

Sulla base di questi risultati e a supporto delle evidenze sperimentali ottenute, sono state effettuate alcune revisioni della letteratura al fine di identificare possibili biomarcatori circolanti utili al monitoraggio dell'attività di malattia e/o alla predizione della risposta a trattamenti innovativi.

Infine, in collaborazione con il Laboratory of Tumor Immunology and Biology del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA, sono proseguiti gli studi per l'analisi dell'espressione tissutale della proteina Brachyury (un fattore di trascrizione all'interno del complesso di geni T-box, induttore di transizione epitelio-mesenchimale), al fine di verificarne l'idoneità quale bersaglio molecolare in protocolli di immunoterapia.

L'esperienza maturata attraverso le attività di ricerca sopra descritte, sostenuta dalle piattaforme tecnologiche sviluppate nel corso degli anni e dalla disponibilità di una Banca Biologica Interistituzionale Multidisciplinare (Progetto BioBIM), dotata di procedure operative standardizzate e delle più moderne tecniche ICT, sono una garanzia per l'esecuzione di studi specifici di biomarker discovery utili per la definizione di protocolli di medicina predittiva per il management clinico di pazienti con patologie cronico-degenerative. L'esteso campionamento in atto presso la BioBIM rappresenta, infatti, una fonte importante di numerose tipologie di matrici biologiche, in grado di favorire in tempi rapidi lo sviluppo di progetti di ricerca traslazionale, nei quali affiancare alle indagini diagnostiche tradizionali le metodiche più innovative su cui si basa la disciplina della "Biomarker Discovery".

Nella sua globalità il progetto potrebbe avere delle ricadute importanti sul SSN, soprattutto attraverso la messa a punto e validazione di strumenti decisionali clinici per la realizzazione di nuovi percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e/o per l'applicazione di programmi terapeutici/riabilitativi individuali in un contesto di medicina personalizzata.

Area di ricerca Cefalea e Dolore Neuropatico

Studio randomizzato controllato, singolo-cieco sull'efficacia e tollerabilità della terapia metabolica chetogenica nella profilassi dell'emigrania episodica ad alta frequenza

L'emigrania è una condizione severamente debilitante che colpisce circa il 12% della popolazione con una prevalenza nel sesso femminile (F:M=3:1) e che, secondo il Global Burden of Disability, rappresenta la seconda causa di disabilità. Nonostante l'emigrania determini una significativa riduzione della qualità della vita, solo il 38.8% degli emigranici ha un'indicazione ad un trattamento di profilassi e solo il 12.4% degli emigranici viene realmente trattato, a cui si aggiunge che la sospensione dei trattamenti di prevenzione attualmente disponibili per comparsa di eventi avversi avviene nel 16.7%-23.7% dei casi.

Nella terapia di profilassi dell'emigrania, nonostante non ci siano evidenze scientifiche, si fa spesso riferimento ad un regime dietetico controllato tenendo conto che molti alimenti vengono considerati essere dei trigger per gli attacchi emigranici e considerata l'obesità un fattore di rischio per la cronicizzazione. Il meccanismo di cronicizzazione dell'emigrania prevede un incremento dell'attività eccitatoria glutammatergica.

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia della terapia chetogenica (KD) rispetto alla dieta standard (SD) nella profilassi dell'emigrania ad alta frequenza in virtù del fatto che oltre ad un calo ponderale la KD è in grado di ridurre l'ipereccitabilità del neurone, incrementandone il metabolismo energetico. Verrà inoltre valutato tramite citofluorimetria lo stato del sistema immunitario dei soggetti emigranici, con particolare riferimento alle cellule T infiammatorie e regolatorie, in risposta al trattamento con la terapia KD.

L'utilità della KD è stata evidenziata in diverse patologie neurologiche quali epilessia, malattia di Parkinson, demenza di Alzheimer, tumori cerebrali, autismo, in quanto tale regime dietetico influenza la plasticità neuronale, modula l'equilibrio tra neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori ed esercita effetti neuroprotettivi attraverso la produzione di corpi chetonici e la riduzione del glucosio ematico. La KD ha inoltre effetti sullo stato di attivazione del sistema immunitario. E' noto infatti che il tessuto adiposo, producendo adipochine, ha un'azione di controllo delle cellule dell'immunità innata e adattativa. Individui obesi o con problemi di cattiva alimentazione hanno sistemi immunitari prone allo sviluppo di patologie autoimmunitarie o di infiammazione cronica. L'efficacia della terapia chetogenica (KD) negli emigranici si basa sulla sua azione a livello cerebrale nel ristabilire un corretto metabolismo neuronale garantendo un maggior supporto energetico e nel

combattere la neuroinfiammazione ed i meccanismi di ossidoriduzione che si verificano durante l'attacco emicranico.

Fino a Dicembre 2020 verranno inclusi in modo consecutivo 58 soggetti afferenti all'IRCCS San Raffaele affetti da emicrania senza e/o con aura ad alta frequenza (con una frequenza mensile media nell'ultimo trimestre di 8-14 giorni) e BMI > 26 Kg/m². A tutti i soggetti verrà richiesto di firmare un consenso informato allo studio e verrà somministrata un'intervista semistrutturata diretta face to face per la raccolta dei dati socio epidemiologici e clinici (familiarità per emicrania, esordio del dolore, durata di malattia, localizzazione, tipo, frequenza, intensità, durata del dolore, prodromi, fenomeni d'accompagnamento, allodinia, terapia per l'attacco, farmaci di profilassi). A tutti i partecipanti sarà richiesta la compilazione di un diario che attesti la frequenza dei giorni di emicrania, la durata degli attacchi e l'eventuale consumo di analgesici. In tutte le visite dello studio (tranne le visite telefoniche), oltre alla rilevazione di parametri quali misurazione pressoria, peso, altezza, circonferenza vita, verranno somministrati questionari di disabilità, qualità della vita, del dolore (MIDAS, HIT-6, SF-36, VAS). Dopo un periodo di 4 settimane di run-in, i soggetti emicranici inclusi verranno assegnati a due gruppi paralleli di due regimi dietetici differenti: 1) terapia chetogenica; 2) dieta standard. Il gruppo della terapia chetogenica seguirà i 3 step seguenti: a) I Step: della durata di 4 settimane in cui verranno assunti 4 pasti sostitutivi (2 masticabili e 2 liofilizzati); b) II Step: della durata di 4 settimane ed a sua volta suddiviso in due fasi: 2a) in cui verranno assunti un pasto proteico libero, 2 prodotti masticabili ed un prodotto liofilizzato; 2b) in cui verranno assunti 2 pasti proteici liberi, un prodotto masticabile ed un prodotto liofilizzato; c) III Step della durata di 4 settimane anch'essa suddivisa in 2 fasi: 3a) reinserimento di latticino a colazione, un solo prodotto masticabile, un frutto come spuntino; 3b) reinserimento di una porzione di legumi a pranzo o a cena 3 volte a settimana, una porzione di cereali (pane o pasta) a pranzo, un prodotto masticabile. Il gruppo della dieta standard seguirà un regime dietetico a basso indice glicemico, senza assunzione di pasti sostitutivi. Al termine delle 12 settimane dei due regimi dietetici, tutti i pazienti proseguiranno con una dieta a basso indice glicemico per ulteriori 12 settimane. Durante lo studio verranno eseguiti ai pazienti prelievi seriatati di campioni ematici per esami di laboratorio (emocromo, glicemia, ALT, AST, gammaGT, creatinina, Na⁺, K⁺, TSH, eventuale fT₄), parametri di infiammazione (IL-6, proteina C Reattiva, rapporto Neutrofili/Leucociti, rapporto Monociti/Piastrine) ed immunofenotipo.

Il progetto è stato redatto, presentato al Comitato Etico dell'IRCCS San Raffaele Pisana ed ha ottenuto parere favorevole. Sono stati ottenuti i prodotti da dispensare ai soggetti partecipanti. È stato eseguito il prescreening dei pazienti candidabili allo studio e l'arruolamento ha avuto inizio. Sono stati arruolati 8 soggetti, tutti randomizzati ed ongoing. Il progetto proseguirà fino al 31 Dicembre 2020.

Il corretto metabolismo neuronale ed il maggior supporto energetico ristabilito dalla KD potrebbe ridurre la frequenza mensile dei giorni emicranici, la durata degli attacchi ed il consumo di analgesici, migliorare la qualità di vita dei soggetti emicranici ed evitare la disabilità della cronicizzazione. Nei soggetti con terapia KD è attesa inoltre una riduzione del potenziale infiammatorio, valutato considerando le percentuali di linfociti T (CD4 e CD8), NK (CD16+CD56+), e B (CD19). Saranno inoltre valutate le modifiche nelle percentuali di monociti CD16+, CD16++ e CD16-, nella percentuale di linfociti T regolatori (CD4+ CD25+ CD127+), e nella percentuale di linfociti naive (CD45RA+ CD62L+).

Laboratorio di Citofluorimetria

Studio pilota di intervento non farmacologico per la valutazione del fenotipo e dello stato di attivazione degli eosinofili in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta la quarta causa di mortalità nel mondo. È associata ad alta morbilità, alterazione della qualità della vita e costi elevati. L'insufficienza respiratoria, che insorge nelle fasi avanzate della BPCO contribuisce a renderla una

delle patologie più costose in termini di consumo di risorse. La difficoltà nella respirazione condiziona negativamente la muscolatura scheletrica, che progressivamente si indebolisce, portando i pazienti ad una progressiva inattività, che a sua volta contribuisce alla perdita delle capacità muscolari. Questo circolo vizioso può arrivare all'impossibilità di sostenere le normali attività della vita quotidiana. La voce di costo più rilevante è tuttora quella relativa alla ospedalizzazione, quindi afferente ai costi diretti. Il 30% dei pazienti con BPCO presenta un aumentato numero di eosinofili circolanti (più del 2% dei globuli bianchi o più di 300 eosinofili/microlitro) e nelle vie aeree; in questi pazienti è aumentato il rischio di esacerbazioni, anche se la presenza di un aumentato numero di eosinofili è associato ad una migliore risposta alla terapia antiinfiammatoria steroidea. Sebbene il dato relativo all'eosinofilia sia assodato e riconosciuto dalla comunità scientifica, non è noto quale sia il ruolo svolto dagli eosinofili nella patologia, e, in particolare, nell'insorgenza degli episodi di riacutizzazione. Gli eosinofili circolanti nel sangue vengono richiamati nei tessuti infiammati attraverso gradienti di chemochine, come CCL11, e, una volta nel sito infiammato, si attivano in risposta al danno tissutale e ad eventuali patogeni presenti, e rilasciano attraverso la degranolazione enzimi idrolitici, perossidasi, la EDN, neurotossina derivante dagli eosinofili, e la proteina cationica eosinofila. Inoltre, gli eosinofili secernono diverse citochine, come IL-4, IL-2 e TGF β , che hanno ruoli sia nella difesa dai patogeni che nel ripristino della normale omeostasi. L'analisi citofluorimetrica permette di studiare le funzioni degli eosinofili, analizzandone il fenotipo, cioè la presenza di molecole sulla membrana cellulare associate all'attivazione degli eosinofili, come ad esempio MHC II (necessario per la presentazione dell'antigene ai linfociti T CD4); CCR3 (recettore della chemochina CCL11), CD125 (recettore per l'IL-5, fattore di crescita per gli eosinofili e target farmacologico di diverse terapie biologiche, usate anche per la BPCO), CD63 (marcatore associato alla degranolazione) CD294 (CRTH2, prostaglandin D2 receptor, associato con infiammazione e allergie). Inoltre, utilizzando una metodica di fissaggio e permabilizzazione delle cellule, con la citofluorimetria si può misurare la quantità di citochine presenti all'interno degli eosinofili, pronte per essere rilasciate.

Lo studio si prefigge di valutare la presenza di alterazioni del fenotipo degli eosinofili in corso di BPCO durante le esacerbazioni e in remissione. E inoltre si prefigge di verificare il ruolo patogenetico degli eosinofili in corso di BPCO, valutando la produzione di citochine pro infiammatorie.

Ci si aspetta di identificare diversi pannelli di espressione di molecole sulla membrana degli eosinofili, che siano associati a diversi fenotipi clinici dei pazienti con BPCO. In particolare, si intende associare il fenotipo degli eosinofili alla risposta alla terapia riabilitativa. I pannelli molecolari identificati possono essere utilizzati come strumenti prognostici per identificare rapidamente pazienti che possano beneficiare di una terapia riabilitativa specifica.

Attualmente, un numero alto di eosinofili circolanti è considerato un marcatore di buona risposta clinica alla terapia con corticosteroidi inalatori. Tuttavia, non ci sono informazioni disponibili su pazienti con numero di eosinofili basso o normale. Questo progetto si propone di valutare il fenotipo degli eosinofili, piuttosto che il numero, allo scopo di definire diversi pannelli di molecole espresse, associate a diversi fenotipi clinici.

Il protocollo di studio coinvolge un totale di 30 pazienti divisi in due gruppi (15 per gruppo) di età > 18 anni, di entrambi i sessi. I due gruppi sono così formati:

- A: pazienti ricoverati in seguito ad esacerbazione. Per la definizione delle esacerbazioni, si segue il sistema EXACT (<http://www.exactproinitiative.com/>)
- B: pazienti senza episodi di esacerbazione negli ultimi 3 mesi, non ricoverati ma afferenti all'ambulatorio per visita di controllo.

Il fenotipo degli eosinofili nei pazienti con esacerbazione (gruppo A) è valutato al momento dell'ammissione in reparto (prelievo P1) e confrontato con il fenotipo degli stessi pazienti (gruppo A) alla dimissione (prelievo P2), oltre che con il fenotipo degli eosinofili di pazienti non in fase di esacerbazione (gruppo B). Per il gruppo B è previsto solo il prelievo P1.

Il sangue prelevato in provetta Vacutainer con anticoagulante (NaEDTA) è conservato a temperatura ambiente ed utilizzato entro 24 ore dal prelievo. I campioni sono marcati con i seguenti

anticorpi: anti-CD45, anti-CD15, anti-CD16, anti-CD66, anti-CD125, anti CD193, anti Siglec-8, anti-CD294, anti-CD63. Dopo l'incubazione i globuli rossi saranno lisati con FACS Lysing Solution 1X. I campioni saranno acquisiti e analizzati al citofluorimetro LSR Fortessa X20.

I campioni di sangue periferico sono incubati con o senza LPS, in presenza di BFA. Al termine dell'incubazione è effettuata una marcatura di superficie con i seguenti anticorpi: anti-CD45, anti-CD15, anti-CD16, anti-CD66. Successivamente, i campioni sono fissati e permeabilizzati con il reagente Cytotfix/CytoPerm (BD Bioscience) e marcati con anticorpi anti IL-2 e anti IL-4. I campioni sono acquisiti e analizzati al citofluorimetro Fortessa.

Al 31/12/2019 sono stati reclutati 9 pazienti, afferenti all'Unità di Riabilitazione Respiratoria per esacerbazioni in corso di BPCO. Dopo firma del consenso informato i pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico che è stato utilizzato per l'analisi degli eosinofili, come descritto in precedenza. Un altro prelievo è stato effettuato il giorno delle dimissioni. L'analisi dell'immunofenotipo ha mostrato come gli eosinofili dei pazienti avessero un aspetto attivato (upregolazione di CD63, CD193 e CD294 rispetto ai controlli). La stimolazione con LPS non ha indotto ulteriore aumento dei marcatori, suggerendo che questa popolazione cellulare sia già al massimo dell'attivazione. L'analisi sui prelievi degli stessi pazienti, dopo 3 settimane di riabilitazione, ha mostrato come i marcatori di attivazione degli eosinofili si siano mantenuti alti (superiori ai controlli). Questa osservazione fa immaginare che lo stato di attivazione sia indipendente dallo stato clinico. Nel corso del 2020 saranno reclutati altri 6 pazienti per raggiungere il totale dei 15 del gruppo di ricoverati con esacerbazioni, e saranno reclutati i 15 pazienti con BPCO stabile (non soggetti a frequenti riacutizzazioni). Ci si aspetta che nei pazienti stabili il fenotipo degli eosinofili non sia indicativo di attivazione e che le cellule rispondano alla stimolazione in vitro; se questi saranno i risultati, potremmo proporre il fenotipo infiammatorio degli eosinofili come indice di aumentato rischio di esacerbazioni, indipendentemente dal numero degli eosinofili.

La BPCO è la quarta causa di morte nel mondo, e la quinta causa di disabilità permanenti. Per il Sistema Sanitario Nazionale la BPCO rappresenta la patologia respiratoria più costosa, a causa della sua cronicità. Con il progredire della malattia, i pazienti perdono progressivamente la capacità di svolgere le azioni di tutti i giorni. le terapie riabilitative sono cruciali per conservare la qualità della vita dei pazienti. Questo progetto intende fornire un nuovo strumento prognostico, facilmente utilizzabile dai clinici e in grado di fornire risultati in un'ora. Paragonato al metodo attualmente utilizzato per valutare l'eosinofilia (basato sul numero assoluto di eosinofili), questo metodo, basato sul pannello di molecole espresse, fornirà informazioni utili anche in quei pazienti in cui il numero di eosinofili sia al di sotto del valore soglia. In questo modo i medici potranno prevedere la risposta alla terapia in un numero maggiore di pazienti.

Il sistema immunitario nella restitutio ad integrum: fenotipo e attività di linfociti, granulociti e monocito/macrofagi in corso di riabilitazione

Il ruolo principale del sistema immunitario è quello di proteggere l'organismo da danni provenienti dall'esterno (patogeni) o dall'interno (cellule trasformate) del corpo. Per ottenere questo risultato, il sistema immunitario umano, nelle sue due componenti innata e adattativa, ha perfezionato meccanismi complessi ed efficaci, che sono stati, e continuano ad essere, molto studiati e descritti. L'attività del sistema immunitario non si esaurisce però nell'azione anti-danno, ma continua, dopo la risoluzione del danno (ad esempio, dopo l'eliminazione del patogeno), con l'innescamento di meccanismi che favoriscono lo spegnimento dell'infiammazione e la rigenerazione tissutale. Durante gli ultimi due decenni, numerose evidenze hanno sottolineato l'importanza del sistema immunitario nei processi di rigenerazione, per esempio nel muscolo scheletrico (Sass FA, 2018; Schiaffino S, 2017; Chazaud B, 2016), nel tessuto cardiaco infartuato (Sánchez-Alonso S, 2018; Gentek R, 2017), e nel sistema nervoso centrale (de la Vega Gallardo N, 2018; Amantea D, 2015). Numerose evidenze nel sistema nervoso centrale indicano un ruolo protettivo delle cellule del sistema immunitario verso il tessuto neuronale. In aggiunta, popolazioni cellulari di "tipo 2", come i macrofagi M2 o le cellule Th2 o i linfociti Tregolatori (Treg) hanno un ruolo preponderante

nell'instaurarsi dei meccanismi di rigenerazione tissutale (Nosbaum A, 2016; Li J, 2018; Kuswanto W, 2016; Blériot C, 2015; Ryabov V, 2018). Il ruolo del sistema immunitario nel corso delle terapie riabilitative, nei differenti campi di applicazione, è ancora scarsamente conosciuto e investigato. Ci sono alcune evidenze che indicano i benefici dell'esercizio fisico sul sistema immunitario in termini di riduzione dell'infiammazione cronica (Nimmo MA, 2013), migliore risposta alle vaccinazioni (Woods JA, 2009), e riduzione dell'immunosenescenza negli anziani (Minuzzi LG, 2018).

Data la loro capacità di raggiungere ogni distretto del corpo nel quale ci sia in atto un danno, le cellule del sistema immunitario partecipano, con un ruolo prevalente o secondario a seconda dei casi, alla patogenesi delle malattie. La loro attivazione contribuisce ai meccanismi di riparo, rigenerazione e restitutio ad integrum, che si verificano anche nel corso delle terapie riabilitative. L'ipotesi alla base di questo progetto di ricerca è che le diverse popolazioni cellulari, nei loro differenti stati d'attivazione, e il fenotipo delle popolazioni cellulari e i mediatori umorali dell'immunità (chemochine, citochine) possano rappresentare dei biomarcatori utilizzabili come fattori prognostici di risposta alla terapia riabilitativa. Se l'ipotesi si rivelasse corretta, il clinico sarebbe in possesso di marcatori che lo possano indirizzare nella scelta della terapia riabilitativa da utilizzare, nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata.

Il primo obiettivo della ricerca consiste nella verifica dell'esistenza di correlazioni tra lo stato del sistema immunitario (inteso come fenotipo e stato di attivazione dei linfociti, granulociti e monocito/macrofagi) e il fenotipo clinico dei pazienti in corso di riabilitazione. In particolare, si confronta l'immunofenotipo all'inizio e al termine della terapia, e si osservano le modificazioni dell'espressione delle molecole di membrana, ed extracellulari, mediante citofluorimetria. I pazienti sono reclutati tra quelli afferenti all'IRCCS San Raffaele Pisana, in particolare con diagnosi di: bronco pneumopatia cronica ostruttiva, ictus cerebrale, scompenso cardiaco, Parkinson, emicrania cronica. Ci si aspetta di descrivere in maniera completa il fenotipo delle cellule del sistema immunitario prima e dopo la terapia riabilitativa, in modo da verificare quali marcatori si modificano in seguito alla terapia. In particolare, ci si aspetta di individuare molecole che possano essere usate come fattori prognostici per indicare una risposta più efficace ad una certa terapia.

Si intende inoltre studiare in vitro i meccanismi e i fattori che influenzano le modifiche del fenotipo delle cellule immunitarie in corso di terapie riabilitative. Per questo obiettivo, sono utilizzate cellule ottenute da prelievi venosi dei pazienti, o di donatori sani volontari. Le cellule sono trattate in vitro con reagenti che mimano i patogeni potenzialmente incontrati in vivo, oppure con farmaci in uso, o di potenziale utilizzo, in clinica, come ad esempio i modulatori del metabolismo. L'obiettivo è quello di verificare se il fenotipo osservato in vivo sia replicabile, e quindi possibilmente indotto, dagli stimoli selezionati per le colture in vitro.

Il sistema immunitario raggiunge ogni organo e tessuto del corpo, e per questo partecipa alla patogenesi, e alla risoluzione, delle malattie. La descrizione dell'immunofenotipo durante la riabilitazione permetterà di disegnare nuovi pannelli di biomarcatori associati alla riabilitazione.

Il materiale biologico sul quale sono effettuate le analisi relative a questo progetto di ricerca è di tre tipi:

- prelievi da pazienti afferenti ai reparti di riabilitazione dell'IRCCS San Raffaele Pisana, o ad altri ospedali del Lazio, in seguito a collaborazioni con altri gruppi di ricerca
- linee cellulari in coltura
- cellule e tessuti di modelli sperimentali murini in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

In caso di utilizzo di materiale umano, i protocolli sono sottoposti al giudizio del Comitato Etico del San Raffaele e i pazienti ricevono un foglio informativo con la descrizione del progetto, le finalità, e le procedure a cui saranno sottoposti.

I campioni biologici, a seconda degli esperimenti, sono sottoposti a una o più delle seguenti procedure:

- ✓ Marcatura di molecole di membrana. Le cellule centrifugate sono incubate con anticorpi monoclonali diretti contro marcatori specifici di lineage o di attivazione, coniugati con fluorocromi. Se l'analisi è effettuata su sangue intero, gli eritrociti sono lisati con la FACS Lysing Solution (BD Bioscience), secondo le istruzioni del produttore. Al termine

dell'incubazione, l'anticorpo in eccesso viene rimosso con lavaggi in PBS e i campioni acquisiti al citofluorimetro LSR II Fortessa (BD Bioscience).

- ✓ Marcatura di molecole intracellulari. Le cellule sono fissate e permeabilizzate con i reagenti del kit Cytofix/CytoPerm della BD bioscience, secondo le istruzioni del produttore. Al termine della procedura, i campioni sono acquisiti al citofluorimetro LSR II Fortessa (BD Bioscience).
- ✓ Analisi delle citochine e delle chemochine. Il siero dei pazienti arruolati, o il sovrantante delle cellule in coltura, sono raccolti e congelati a -80°C per la successiva ricerca di marcatori circolanti come le citochine, eseguita con metodiche ELISA.

Nel corso del 2019 sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- Analisi dell'espressione di recettori per gli oppioidi endogeni su linfociti di pazienti affetti da fibromialgia. Si è osservato come, in pazienti affetti da fibromialgia, ci sia una riduzione della percentuale di linfociti B esprimenti il recettore per gli oppioidi di tipo Mu (collaborazione con il Laboratorio di Fisiologia e Farmacologia del dolore)
- Analisi del ruolo dei linfociti T regolatori nella patogenesi dell'aterosclerosi. Utilizzando un modello murino di aterogenesi, si è valutato, tramite citofluorimetria, la presenza dei linfociti T regolatori nella placca aterosclerotica, e il coinvolgimento dell'autofagia nei meccanismi di differenziamento dei linfociti Treg.
- Stesura del protocollo di ricerca LymphoStroke, in collaborazione con il Reparto A di Riabilitazione Neuromotoria, per lo studio del fenotipo dei linfociti T in pazienti con ictus ischemico.
- Stesura di un protocollo di studio clinico in collaborazione con il Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare e il Centro Cefalee e Dolore Neuropatico per l'analisi dell'immunofenotipo di pazienti con emicrania cronica sottoposti a terapie dietetiche.
- Analisi dei livelli di IL-6 in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), valutata all'inizio della terapia riabilitativa e alle dimissioni, e correlata alla risposta riabilitativa, in collaborazione con il Reparto di Riabilitazione Respiratoria.

Una delle sfide maggiori della medicina del ventunesimo secolo è quella di disegnare terapie quanto più possibile personalizzate e basate sul paziente. In quest'ottica, i risultati attesi da questo studio dovrebbero portare all'individuazione di biomarcatori associabili alla risposta alla terapia riabilitativa, consentendo al medico di conoscere a priori la potenziale risposta del paziente, e di scegliere quindi quella più adeguata al paziente stesso, con un vantaggio notevole per la qualità della vita del paziente e con un risparmio di tempo e risorse.

Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale

Analisi morfologica ed elettrofisiologica degli effetti neurodegenerativi dell'applicazione di alpha-sinucleina su colture neuronale animali e iPSCs umane

La Malattia di Parkinson (MP) è una malattia che coinvolge il sistema nervoso centrale, caratterizzata da deficit cognitivi e motori come: bradicinesia, rigidità e tremore a riposo. Le caratteristiche neuropatologiche sono la progressiva perdita di neuroni dopaminergici nella Substantia Nigra pars compacta (SNc) e la presenza di inclusioni multiproteiche immunoreattive alla alpha-sinucleina (α -syn) denominati corpi di Lewy (LB) (Spillantini et al., Nature 1997). La proteina α -syn è implicata nella regolazione delle attività sinaptiche a livello delle spine dendritiche alterati nella MP. L' α -syn in corso di malattia perde le sue funzioni fisiologiche ed inizia un processo di aggregazione passando per più stadi di complessità, da oligomeri a protofibrille, ed in fine da fibrille a forme di aggregazione più compatta come i LB (Durante et al. Brain 2019). Per ottenere una migliore comprensione della sequenza patogenica di eventi che si verificano nella MP, un certo numero di modelli di roditori è stato sviluppato negli anni passati. Purtroppo, la maggior parte dei modelli genetici in topi non presenta un fenotipo morfologico e comportamentale evidente (Dawson et al., Neuron 2010). Non è quindi stato possibile studiare la progressione del danno

cellulare e sinaptico, legata alle diverse forme di α -syn, in particolar modo in modelli sperimentali che siano più vicini possibile all'uomo.

Sulla base di questi presupposti, il progetto mira a comprendere i meccanismi di danno relativi al misfolding della proteina α -syn per identificare un nuovo possibile target farmacologico, attraverso studi elettrofisiologici e morfologici su modelli cellulari di MP come: Neuroni dopaminergici da cellule immortalizzate di ratto N27, da cellule in coltura di PC12 (cellule di neuroblastoma) e neuroni transdifferenziati direttamente da fibroblasti (ciNS) di pazienti con MP (Hu W. et al. 2015). In questo studio si propone di comprendere a livello cellulare, mediante l'uso di diverse linee neuronali in coltura, i meccanismi molecolari, elettrofisiologici e morfologici alla base delle alterazioni causate da accumulo di α -syn e di altri agenti neurotossici, tipici della MP. Il progetto è diviso in due parti: uno studio su neuroni dopaminergici in colture immortalizzate e colture primarie di topo; e uno studio mediante cellule transdifferenziate, ciNS da pazienti.

Gli obiettivi del progetto sono:

1. Lo studio delle alterazioni morfologiche, sinaptiche ed elettrofisiologiche indotte da 6OHDA, Glutammato in concentrazioni citotossiche su colture neuronali dopaminergiche immortalizzate e primarie, e valutazione di agenti neuroprotettivi;
2. Lo studio delle alterazioni morfologiche e sinaptiche indotte dall'applicazione in vitro di α -syn, nelle diverse forme di aggregazione, monomeric, oligomeric e protofibrillare, su colture neuronali dopaminergiche immortalizzate e primarie;
3. Lo studio elettrofisiologico di neuroni ciNS derivanti da pazienti MP;

Lo studio porta alla comprensione a livello cellulare dei meccanismi molecolari, elettrofisiologici e morfologici alla base delle alterazioni causate da accumulo di α -syn e di altri agenti neurotossici, tipici della Malattia di Parkinson.

Viene messa in atto una sinergia di tecniche multidisciplinari per lo studio dei diversi modelli di patologia neurodegenerativa in vitro: whole-cell patch clamp, analisi confocale in immunofluorescenza, tecniche di differenziamento neuronale ciNS.

Le cellule in coltura, piastrate su vetrini copri oggetto, vengono incubate con i diversi anticorpi primari ed in seguito con gli opportuni anticorpi secondari, coniugati con i differenti fluorocromi. I nuclei vengono contromarcati con DAPI. Gli anticorpi primari utilizzati sono i seguenti: TUJ1 (class III-b-tubulin), Dcx (Doublecortin), e Map2 che rappresentano specifici marker neuronali. Inoltre, per discriminare la popolazione neuronale vengono effettuate immunofluorescenze con i seguenti anticorpi: tirosina idrossilasi (TH) (neuroni dopaminergici), GAD67 (neuroni GABAergici), Chat (interneuroni Cholinergici), vGLUT (neuroni Glutammatergici), TPH e/o SERT (neuroni Serotoninergici) (Hu, W. Et al 2015). Vengono anche analizzati per valutare l'effettiva presenza di α -syn utilizzando l'anticorpo contro SNCA. Vengono poi effettuate delle analisi morfologiche dei neuriti su colture di neuroni differenziate e marcate per l'anticorpo TH+. In seguito all'acquisizione delle immagini tramite un confocale laser scanning ZEISS LSM 800 plus Airy Scan si effettua un'analisi morfologica utilizzando il programma IMAGE J con il relativo plug-in Neuron J (Adriana Sanchez-Danés et al. 2012).

Le registrazioni patch-clamp whole cell vengono effettuate usando l'amplificatore Multiclamp 700B. Le piastre di registrazione sono costantemente perfuse con liquido cerebrospinale sintetico (ACSF) mantenuto a 32-34 ° (Cheng et al 2014). Viene utilizzata la soluzione intracellulare precedentemente descritta (Tozzi et al. 2016). Il potenziale di membrana dei neuroni è mantenuto a -80 mV per lo studio delle correnti postsinaptiche eccitatorie EPSC, a -10 mV per le inibitorie IPSC e a + 40 mV per le correnti NMDA (Tozzi et al.2016). Vengono registrati potenziali d'azione (firing) in current clamp e le correnti di Na²⁺, GABA, glutammato verranno registrate in voltage clamp. Per lo studio selettivo delle correnti vengono utilizzati i farmaci seguenti, in perfusione per 10 min: 1 μ M TTX per bloccare la corrente Na⁺ dipendente; Picrotossina 50 μ M per il blocco dei recettori GABAergici; NBQX 10 μ M come antagonista AMPA e AP-5 50 μ M per bloccare i recettori NMDA. L'evoazione delle correnti è attenuata tramite GABA, NMDA o acido L-glutammico (10 μ M ciascuno, Sigma-Aldrich) disciolti in ACSF, caricati nella pipetta di registrazione, e applicati mediante puff rilasciati sulle cellule ciNs, utilizzando un picosprizer con

durata 1 s a 10 psi di pressione. La pipetta da puff ha una resistenza di circa 10 M Ω ed è posizionata 10 μ m lontano dal soma del neurone. I neuroni registrati vengono marcati con 0,4% di neurobiotina o biocitina 2 mg/ml, presente nell'elettrodo di registrazione, una volta fissati nelle piastre vengono successivamente marcati con streptavidina, per l'immunostaining per morfologia. I dati vengono analizzati utilizzando pClamp11.

Risultati ottenuti:

- 1) Studi preliminari su culture mesencefaliche primarie di topo: l'obiettivo principale di questa prima parte del Progetto è stato mettere a punto un metodo ottimale per l'allestimento di colture neuronali primarie partendo da tessuto cerebrale mesencefalico di embrioni di topi CD1, in collaborazione con il Laboratorio diretto dalla Prof.ssa Elvira De Leonibus presso l'IBCN-CNR "A. Buzzati-Traverso", Monterotondo (Roma) (n° protocollo 446/2015PR). In questa prima fase sperimentale ci si è occupati soprattutto di individuare i giusti time-points per ottenere le condizioni ideali per condurre gli studi elettrofisiologici e morfologici prefissati nelle colture primarie mesencefaliche. Nuovi accorgimenti, per migliorare le metodologie utilizzate, sono stati adottati durante la sperimentazione.

I Fase – Accoppiamento;

II Fase – Ad E13 gli embrioni, sono stati sottoposti al prelievo del mesencefalo, che è stato successivamente conservato in soluzione HBSS (Invitrogen, 24020-091, Gibco 24020; due campioni per falcon da 15ml);

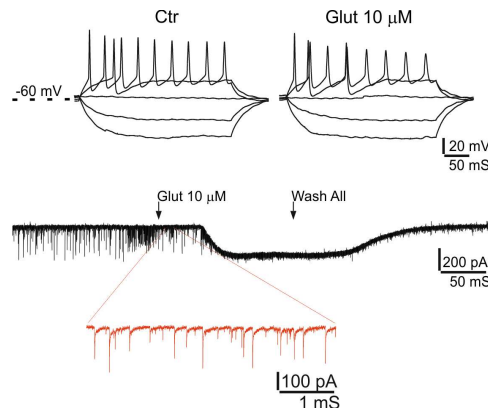
III Fase – Protocollo per la Preparazione di Cellule primarie mesencefaliche, congelamento e risemina.

Si è reso necessario cambiare protocollo di lavorazione delle colture primarie, una volta completata la semina su vetrini copri oggetto polilisinati in piastre multiwell da 24, le piastre venivano trasportate dalla sede di raccolta dei campioni, nella sede sperimentale, distante diversi Km. Il trasporto delle piastre si è rivelato estremamente dannoso per la sopravvivenza delle colture. La strategia scelta è stata quella di congelare le cellule raccolte, in una soluzione di congelamento, in fase di brevetto. Le cellule mesencefaliche sono poi state scongelate, contate e seminate per ottenere la giusta confluenza (>70%) per l'attività sperimentale, elettrofisiologica e morfologica.

IV Fase – Esperimenti di Elettrofisiologia: dalle osservazioni dell'attività sperimentale svolta, è stato scelto un range di tempo per effettuare gli studi elettrofisiologici da Div 18 a Div 25, cercando quindi di ottenere un campione sperimentale che presenti un buon numero di neuroni maturi interconnessi tra loro. La procedura sperimentale è la seguente: il vetrino copri oggetto, su cui erano stati seminati i neuroni, è stato rapidamente rimosso dalla multiwell e posto nella cameretta di registrazione, costantemente perfuso con liquido cerebrospinale sintetico (ACSF) e mantenuto a 32-34°C. L'elettrodo di registrazione è stato riempito con una soluzione intracellulare (120 K β -gluconate, 0.1 CaCl₂, 2 MgCl₂, 0.1 EGTA, 10 HEPES, 0.3 Na-GTP, and 2 Mg-ATP portato a pH7.3 con KOH). Per le prove di registrazione di patch-clamp whole cell è stato utilizzato l'amplificatore Multiclamp 700B.

Per ogni cellula sono state registrate, in current-clamp, le proprietà intrinseche di membrana (firing), ed in voltage-clamp la corrente in condizioni fisiologiche e durante il rilascio acuto di glutammato (10 μ M), osservando anche l'attività spontanea post sinaptica (FIG1). Questi esperimenti, insieme a quelli morfologici, sono stati necessari per caratterizzare i neuroni presenti nei preparati, per poter poi procedere allo studio di tossicità dovuto all'incubazione con α -syn.

Fig. 1

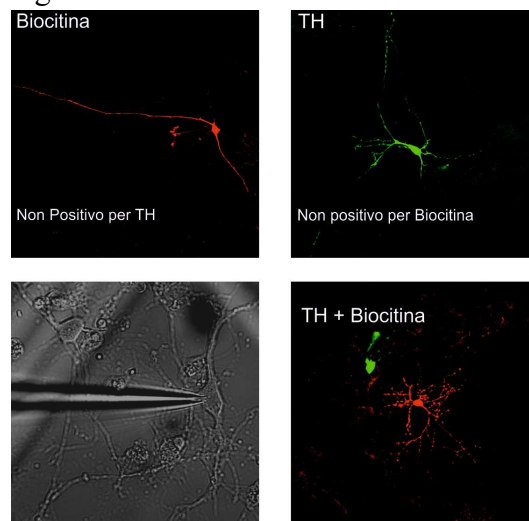


Esperimenti di Morfologia

Le cellule in coltura, piastrate su vetrini copri oggetto, sono state fissate con una soluzione di Paraformaldeide al 4% a diversi time-points (7°, 10° e 14° di coltura) e sono stati incubati con i diversi anticorpi primari ed in seguito con gli opportuni anticorpi secondari, mentre i nuclei sono stati contromarcati con DAPI. Gli anticorpi primari utilizzati sono i seguenti: TUJ1 (class III-b-tubulin), Dcx (Doublecortin), e Map2 che rappresentano specifici marker neuronali. Inoltre, per discriminare la popolazione neuronale che caratterizzava le colture primarie allestite sono state effettuate immunofluorescenze con i seguenti anticorpi: tirosina idrossilasi (TH) (neuroni dopaminergici), GAD67 (neuroni GABAergici), Chat (interneuroni Cholinergici), vGLUT (neuroni Glutammatergici), TPH e/o SERT (neuroni Serotoninergici) (Hu et al., 2015). Queste valutazioni morfologiche di marcatori neuronali e neurotrasmettitoriali sono state effettuate per capire e analizzare meglio gli esperimenti di elettrofisiologia condotti di pari passo ed agli stessi time-points; inoltre forniscono informazioni utili per le fasi successive del progetto mediante incubazione dei neuroni con α -syn in forma monomeric, oligomeric e protofibrillare, per valutare i meccanismi molecolari e sinaptici sottostanti il danno causato da questa proteina.

La popolazione di neuroni dopaminergici riscontrata è largamente minoritaria rispetto alle altre tipologie neuronali, risulta perciò difficile, senza una marcatura fluorescente adeguata, poterne individuare alcuni da registrare. Tutti i neuroni registrati non sono positivi per TH (FIG2).

Fig. 2



Queste primissime osservazioni sperimentali, hanno suggerito di integrare fin da subito, con altre tipologie di colture cellulari, gli studi sulle mesencefaliche. Iniziando inoltre, a maturare esperienza direttamente sul target principale scelto dal laboratorio, rappresentato dalle ciNS.

2) Studi preliminari PC12 differenziate. Nel corso della attività sperimentale svolta, nell'ultimo anno, oltre al modello delle colture mesencefaliche, per meglio comprendere i meccanismi di danno da α -syn, si è scelto di lavorare con cellule di neuroblastoma (PC12), differenziate in neuroni maturi. Queste colture sono ricche di neuroni dopaminergici (Hu R. et al. 2017). La linea cellulare di feocromocitoma di ratto (PC12) è stata coltivata in DMEM/F12 medium (Gibco) integrato con il 10% siero bovino fetale (Gibco), 100 U/mL di penicillina streptomycin (Gibco) ed è stata sottoposta a passaggio due volte a settimana per mantenere la crescita esponenziale delle cellule. Le cellule sono state seminate su piastre da 24 pozzetti rivestiti di Collagene Rat Tail (Corning) e mantenute in un incubatore a 37 °C e 5% CO₂. Al quarto giorno dalla semina, è stata eseguita la differenziazione delle cellule con l'aggiunta del fattore di crescita (Nerve Growth Factor, 50 ng/mL; Gibco) nel mezzo di coltura. L'inizio del trattamento con NGF è stato considerato DIV 0 e al DIV 16 le cellule sono state considerate a tutti gli effetti neuroni maturi, consentendo l'avvio di esperimenti elettrofisiologici e morfologici.

3) Studi preliminari su ciNS

In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità è stato avviato lo studio delle ciNS, transdifferenziate direttamente da donatori di controllo, pazienti affetti da malattia di Alzheimer e pazienti con malattia di Parkinson. Questa tecnica di transdifferenziamento diretto, senza dover passare per lo stadio di cellula staminale, permette di mantenere le informazioni genetiche del donatore, restituendo un campione sperimentale che diviene un potente mezzo di indagine per gli studi su queste malattie neurodegenerative, e nel contempo ci permette di immaginare delle nuove terapie, sempre più personali.

Sono stati ottenuti, inoltre, questi neuroni utilizzando una tecnica avanzata di coltura, in chip canalizzati per microinfusione, dove sono stati seminati i fibroblasti dei donatori, in modo che confluenza e vicinanza delle cellule fosse la più fisiologica possibile e che nutrienti e fattori di crescita per il transdifferenziamento fossero perfusi in modo diretto nelle colture. Queste due tecniche innovative hanno fornito un campione sperimentale molto valido come modello di controllo e di malattia, come i primi risultati di morfologia, ottenuti nei laboratori dell'ISS, sembrano suggerire. Si stanno adattando i sistemi di analisi elettrofisiologica per la registrazione diretta nei chip, per avere a breve anche un riscontro sull'attività di membrana e sinaptica dei ciNS.

Risultati attesi:

- Partendo dai dati preliminari ottenuti si proseguirà lo studio elettrofisiologico sulle colture neuronali di cellule PC12 differenziate in neuroni dopaminergici per lo studio elettrofisiologico in vitro e, morfologico in immunofluorescenza confocale degli effetti patologici di overespressione di α -syn esogena.

Analisi elettrofisiologica e morfologica dei neuroni ottenuti attraverso il transdifferenziamento dei fibroblasti dei pazienti parkinsoniani.

Le linee neuronali utilizzate e le metodiche di differenziamento da cellule non neuronali, nel loro insieme, un modello funzionale della Malattia di Parkinson per le loro diverse caratteristiche specifiche. In particolar modo i dati raccolti dallo studio sulle ciNS a partire da fibroblasti dei pazienti saranno di fondamentale importanza per l'individuazione di nuovi target di trattamento e lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche personalizzate.

Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica

Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della sinaptopatia infiammatoria in modelli sperimentali di Sclerosi Multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC), che causa disabilità neurologica più comunemente nel giovane adulto. Per molti anni è stata considerata una malattia infiammatoria della sostanza bianca, tuttavia un numero

crescente di studi ha dimostrato anche un coinvolgimento della sostanza grigia. A tal proposito, grazie all'utilizzo di un valido modello animale sperimentale di SM, l'Encefalomielite autoimmune sperimentale (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE), è stato dimostrato che le citochine pro-infiammatorie inducono danno tissutale e deficit neurologici alterando la trasmissione sinaptica, indipendentemente dal danno alla sostanza bianca. In particolare, è stato riscontrato una sinaptopatia o danno/disfunzione nel compartimento sinaptico a carico del sistema eccitatorio ed inibitorio in diverse aree del cervello EAE. Il prolungato aumento di glutammato nel SNC, accompagnato da un abbassamento del tono inibitorio mediato da GABA, costituiscono un alto rischio di danno eccitotossico, probabile causa della patologia neuronale nella SM (Mandolesi et al., 2015; Henstridge et al., 2016).

L'obiettivo principale della ricerca è quello di studiare i meccanismi molecolari e cellulari alla base dell'interazione tra sistema immunitario e nervoso nella patologia della Sclerosi Multipla. In particolare l'interesse è rivolto allo studio della sinaptopatia infiammatoria poiché, come la demielinizzazione, è un processo precoce e potenzialmente reversibile. La caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di tale meccanismo patogenetico, potrebbe permettere di individuare nuovi target molecolari per le attuali e future strategie terapeutiche (incluso l'esercizio fisico) ed eventualmente di identificare nuovi biomarcatori della malattia.

Tale ricerca viene condotta utilizzando un approccio multidisciplinare che comprende l'utilizzo di tecniche di elettrofisiologia, biologia molecolare, biochimica, immunoistochimica, e di analisi comportamentale. Inoltre, si utilizzano modelli animali di SM, quali l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) e il modello Cuprizone, e modelli chimerici ex vivo di SM.

Gli obiettivi che ci si prefigge di raggiungere sono:

1. Approfondire il ruolo di fattori solubili rilasciati dalle cellule immunitarie (linfociti, microglia), quali citochine, fattori neurotrofici e microRNA, nella sinaptopatia infiammatoria e nella plasticità sinaptica in modelli murini di SM e tramite i modelli chimerici ex vivo di SM. L'ipotesi è che tali fattori solubili, alterati nel cervello di topi EAE e/o circolanti nel liquido cerebrospinale dei pazienti SM, potrebbero svolgere un ruolo diretto nella comunicazione tra sistema immunitario e sistema nervoso, e quindi avere un ruolo determinante nei meccanismi sinaptotossici e neurodegenerativi.
2. La sinaptopatia infiammatoria è attualmente oggetto di studio per poter spiegare l'effetto neuroprotettivo di alcuni farmaci immunomodulanti/immunosoppressori, che passando la BBB, potrebbero svolgere un ruolo diretto nel SNC. Obiettivo della ricerca è verificare se assi regolatori (es. IL1 β -miR142-3p-GLAST) coinvolti nella sinaptopatia infiammatoria della SM/EAE, costituiscano un bersaglio molecolare per le terapie farmacologiche attualmente in uso o per quelle future.
3. La sinaptopatia infiammatoria e gli assi regolatori coinvolti sono oggetto di studio nei modelli murini di SM per verificare un loro potenziale coinvolgimento a livello comportamentale, studiando deficit cognitivi o comportamenti simil ansiosi e -depressivi. Circa metà dei pazienti affetti da SM soffre di disturbi d'ansia e depressione, ma scarsa attenzione è stata rivolta a tali disturbi probabilmente a causa della limitata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che le determinano.
4. L'esercizio fisico è diventato una parte consolidata di molti programmi di riabilitazione SM. Studi clinici e preclinici indicano con forza l'effetto benefico delle terapie riabilitative per i pazienti con SM. Tuttavia, i meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'effetto benefico dell'attività fisica nei pazienti affetti da SM non è stato ancora del tutto esplorato. Tramite l'utilizzo dei modelli murini di SM i ricercatori studiano l'effetto benefico dell'esercizio sulla sinaptopatia e processi di demielinizzazione in varie aree cerebrali.

Il raggiungimento degli obiettivi prefissati permetterà di identificare assi regolatori che non solo sono alla base della sinaptopatia infiammatoria nei modelli SM e nella SM, ma che sono anche responsivi alle attuali terapie come quelle riabilitative o farmacologiche.

Tali ricerche gettano le basi per l'identificazione di nuovi target molecolari e biomarcatori della sinaptopatia infiammatoria nella patologia SM.

A. INDUZIONE DELL'EAE CRONICO PROGRESSIVO L'induzione dell'EAE cronico-progressivo è condotta su topi femmine C57BL/6 di 7-9 settimane. I topi vengono anestetizzati ed IMMUNIZZATI attraverso somministrazione sottocutanea della glicoproteina maggiore oligodendrocitaria (MOG)₃₅₋₅₅ (per dettagli vedi Mandolesi et al., 2017).

B. MODELLO CUPRIZONE: Topi C57BL/6 di 8 settimane vengono trattate con mangime standard arricchito con cuprizone allo 0,2% (chelante del rame) oppure con mangime standard (gruppo placebo) ad libitum o per tre-sei settimane.

C. MODELLO CHIMERICO EX VIVO DI SM: Linfociti T isolati da pazienti SM o liquido cerebrospinale prelevato per motivi diagnostici da pazienti SM viene incubato per circa due ore su fettine di cervello di topo per studiare l'effetto elettrofisiologico dei mediatori solubili rilasciati e potenzialmente sinaptotossici (Mandolesi et al., 2017).

D. TRATTAMENTI IN VIVO Impianti di minipompe osmotiche Alzet a lento rilascio (fino a 4 settimane) o cannule per iniezioni acute vengono applicate su topi EAE e controlli per indurre il rilascio intracerebroventricolare di sostanze di interesse (Mandolesi et al., 2017). La modulazione del miRNA è eventualmente effettuata anche tramite vettori lenitivrali che verranno iniettati in vivo nella regione di interesse.

E. ELETTROFISIOLOGIA: RegISTRAZIONI elettrofisiologiche verranno effettuate su fettine di cervello di topo (Cervelletto, striato, ippocampo) o colture neuronali/organotipiche, tramite tecniche di patch clamp e field potential per studiare le correnti spontanee GABA-ergiche, glutammatergiche e per studiare fenomeni di plasticità sinaptica (LTP, LTD) (Mandolesi et al., 2017; Gentile et al., 2017; Nisticò et al., 2013).

F. IMMUNOISTOCHEMICA ED IBRIDAZIONE IN SITU. Fettine di cervello derivate da tessuto fissato o fresco vengono processate per effettuare esperimenti di immunofluorescenza (target specifici, marker infiammatori) o in situ (microRNA). Imaging confocale o tramite bright field viene eseguito per acquisizione ed analisi delle immagini (Mandolesi et al. 2013, 2017).

G. BIOLOGIA MOLECOLARE: L'analisi quantitativa di micro-RNA circolanti in fluidi biologici o presenti nel tessuto nervoso o immunitario viene eseguita tramite la tecnica della Real TIME PCR (RT-PCR). Analogamente, si studia l'espressione dell'mRNA di marcatori di interesse nel tessuto nervoso di topi EAE trattati e non trattati tramite la tecnica della RT-PCR (Mandolesi et al., 2017).

H. BIOCHIMICA: La quantificazione di molecole di interesse nel tessuto nervoso viene eseguita tramite la tecnica del WESTERN BLOT o ELISA. La quantificazione di molecole solubili nel liquido cerebrospinale di pazienti o rilasciati da cellule del sistema immunitario in coltura viene eseguita tramite LUMINEX o ELISA assay.

I. ISOLAMENTO LINFOCITI: Linfociti T e B vengono isolati da milze di topi EAE o dal sangue di pazienti SM per effettuare studi di elettrofisiologia su fettine di cervello di topo (Mandolesi et al., 2013; 2017)

J. TEST COMPORTAMENTALI ED ESERCIZIO FISICO: Open Field Test (OFT); Elevated Plus Maze (EPM); Light-Dark Test (LDT); Murble Burying; Tail Suspension Test (TST); Forced Swim Test (FST). Nest Building test; Rotarod performance test; Grip Strength Test. Per stimolare l'esercizio, i topi vengono stabulati in delle gabbie speciali arricchite con una Running Wheel a cui gli animali hanno libero accesso. Vengono valutate quotidianamente le prestazioni motorie mediante un conta giri magnetico associato alle ruote (Haji et al., 2015; Gentile et al., 2017).

Nel corso del 2019 i ricercatori hanno ottenuto i seguenti risultati:

1. Obiettivo 1: Nell'ambito dello studio della sinaptopatia infiammatoria e dei meccanismi neurodegenerativi ad essa associati nella patologia SM, i ricercatori hanno indagato, in collaborazione, quattro aspetti diversi: i) l'effetto sinaptotossico diretto dei linfociti T derivati da pazienti SM, tramite registrazioni delle correnti glutammatergiche nel modello

chimerico di SM ex vivo. Hanno osservato che i linfociti dei pazienti SM in fase acuta della malattia sono in grado di indurre un aumento delle correnti glutammatergiche a livello di fettine corticostriatali di topi sani, rispetto a linfociti di pazienti SM in fase non attiva o sani. Inoltre, tramite esperimenti di citofluorimetria ed elettrofisiologici abbiamo dimostrato che tale effetto è dipendente dal rilascio di TNF (Gentile et al., 2019), citochina proinfiammatoria responsabile della sinaptopatia infiammatoria in topi EAE e direttamente coinvolta nella patologia SM. Tali risultati, suggeriscono fortemente che linfociti circolanti nel cervello di pazienti SM durante la fase attiva della malattia sono sinaptotossici. ii) L'interazione tra il sistema endovanilloide e la neuroinfiammazione nel modello EAE e nella SM. In questo studio abbiamo osservato una significativa correlazione tra livelli ridotti di TNF nel liquor dei pazienti SM e la presenza dello SNP rs222747 del gene TRPV, in grado di indurre un aumento della proteina e della funzionalità di tale recettore. Esperimenti in vitro condotti su cellule microgliali BV2 hanno dimostrato che modulando il recettore TRPV su questa popolazione cellulare, è possibile regolare il rilascio di citochine proinfiammatorie come TNF, corroborando un ruolo protettivo antinfiammatorio dei TRPV (Stampanoni-Bassi et al., Front Neurol. 2019). iii) Il ruolo della citochina infiammatoria IL-6 nei meccanismi riparativi legati a plasticità sinaptica del sistema nervoso (Stampanoni-Bassi et al., Neurorehabil Neural Repair 2019). Pazienti RRMS con altri livelli di IL-6 liquorale alla diagnosi hanno mostrato un decorso della malattia più lungo, ridotta plasticità sinaptica e la comparsa più frequente di nuove lesioni. Inoltre, esperimenti condotti in laboratorio sul topo hanno dimostrato un effetto negativo dell'IL-6 sull'induzione della plasticità sinaptica ippocampale. Nel complesso questi risultati, suggeriscono fortemente che livelli elevati di IL-6 circolanti nel cervello di pazienti RRMS, possono compromettere i meccanismi compensatori neuronali (plasticità sinaptica) che solitamente compensano le manifestazioni cliniche indotte da nuove lesioni (Stampanoni-Bassi, et al., Int J Mol Sci. 2019). iv) il legame tra infiammazione, disfunzioni metaboliche e neurodegenerazione nella patologia SM. In particolare, i ricercatori hanno indagato tramite uno studio cross-sectional la presenza di possibili correlazioni tra BMI, livelli di lipidi nel sangue e livelli di citochine infiammatorie nel liquor dei pazienti SM e severità della malattia. I risultati ottenuti suggeriscono che obesità e un alterato profilo lipidico sono associati ad un'esacerbata infiammazione centrale e più alta disabilità clinica in pazienti RRMS alla diagnosi (Stampanoni-Bassi et al., Mult Scler. 2019).

2. Obiettivo 2: Per quanto riguarda lo studio dell'effetto neuroprotettivo dei farmaci attualmente in uso nella SM, i ricercatori hanno testato nel modello EAE la capacità del dimetilfumarato (farmaco di prima linea) e dell'ozanimod (farmaco in sperimentazione) di interferire con le alterazioni sinaptiche osservate nel cervelletto e striato di topi EAE. Sono stati utilizzati due approcci sperimentali: trattamenti farmacologici in vivo mediante rilascio intracerebroventricolare e incubazioni ex vivo su fettine di cervello di topo EAE (es. cervelletto, striato) o su cellule in coltura (es. BV2). Tramite esperimenti di elettrofisiologia i ricercatori hanno osservato un ruolo benefico del DMF mediato da un effetto inibitorio sul miR-142-3p, micro-RNA direttamente coinvolto nella sinaptopatia nel modello EAE. In seguito a trattamento in vivo ed ex-vivo con DMF è stata osservata una riduzione delle correnti eccitotossiche glutammatergiche a livello del cervelletto di topi EAE senza interferire con i livelli di infiammazione o con la principale via di segnalazione intracellulare NfR2 tipicamente attivata da DMF. Questi risultati hanno permesso di identificare un nuovo pathway, legato all'asse miR-142-3p-GLAST, attraverso il quale il DMF può svolgere un ruolo neuroprotettivo (De Vito et al., in preparazione). Per quanto riguarda Ozanimod, farmaco appartenente alla famiglia degli agonisti dei recettori per la sfingosina 1 fosfato (S1PR1 e S1PR5), si è osservato un effetto benefico a livello delle correnti glutammatergiche corticostriatali (non a livello cerebellare) nel modello EAE, analogamente a quanto osservato in seguito a trattamento in vivo con un agonista specifico S1P1. Il recupero funzionale delle correnti glutammatergiche da parte dell'Ozanimod è stato

associato ad un effetto anti-infiammatorio diretto su microglia e cellule T con conseguente riduzione di TNF ed IL-1beta, le principali citochine proinfiammatorie coinvolte nella patologia SM/EAE (Musella et al., in preparazione).

3. Obiettivo 3: Riguardo allo studio dello stato ansioso-depressivo nei modelli murini di SM in associazione ad alterazioni del sistema immunitario e del sistema endocannabinoide (ECS) con conseguente effetto sulla funzionalità della circuiteria striatale, sono in corso esperimenti in vivo ed ex vivo per testare farmaci i) anti-depressivi con effetto anti-infiammatorio o ii) in grado di interferire con il sistema ECS. Nel caso i) i ricercatori stanno utilizzando inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori dei recettori della serotonina; nel caso ii) si sta utilizzando sostanze in grado di bloccare l'inibitore della lipasi monoacilglicerolo (MAGL), l'enzima idrolitico responsabile dell'inattivazione della 2-AG. L'obiettivo è quello di studiare il potenziale effetto benefico di tali trattamenti non solo a livello comportamentale ma anche a livello di disabilità motoria e sinaptopatia infiammatoria.
4. Obiettivo 4: Nell'ambito dello studio sul ruolo benefico dell'esercizio fisico nei modelli animali SM, è stata focalizzata l'attenzione sul modello cuprizone, in grado di ricapitolare alcune caratteristiche della SM (demielinizzazione /rimielinizzazione) in assenza di una reazione autoimmunitaria (Gentile et al., 2019). Tramite test motori, tecniche di immunoistochimica e biochimica, è stato osservato un miglioramento delle performance motorie nei topi in riabilitazione in associazione ad una ridotta demielinizzazione, danno assonale e ad una marcata riduzione dell'attivazione microgliale. Inoltre, nella fase più tardiva del trattamento, i ricercatori hanno osservato un ridotto reclutamento di precursori degli oligodendrociti. I risultati ottenuti suggeriscono fortemente che l'esercizio fisico è in grado di prevenire il danno mielinico mediato da attivazione microgliale (Mandolesi et al., 2019).

Tra le sfide della ricerca sulla SM sta emergendo sempre più l'importanza di sviluppare strategie in grado sia di ripristinare la mielina o impedirne la perdita sia di bloccare la sinaptopatia. In questo contesto, studi derivanti dai modelli sperimentali di SM come l'EAE e il modello cuprizone, hanno permesso di indagare i meccanismi cellulari e molecolari alla base di questi importanti aspetti fisiopatologici e le potenzialità di diversi approcci terapeutici. Tra le strategie terapeutiche vi è la riabilitazione fisica che ha effetti benefici sul paziente con SM. Studi clinici e preclinici hanno infatti dimostrato il forte impatto dell'esercizio fisico sulla funzionalità e la struttura del SNC e sulla qualità della vita del paziente (Motl and Pilutti, 2012). Tuttavia, i meccanismi alla base dei processi riabilitativi non sono ancora compresi e meritano di essere investigati in maniera più approfondita.

Laboratorio di Elettrofisiologia

Valutazione degli effetti della stimolazione magnetica neuromuscolare sul deficit muscolare in pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia caratterizzata da progressiva degenerazione dei motoneuroni che portano i pazienti ad atrofia muscolare e morte per insufficienza respiratoria. Uno dei meccanismi biologici principali presenti nella SLA è la perdita di una efficace connessione tra muscolo e nervo. La denervazione muscolare e l'alterazione della giunzione neuromuscolare sono caratteristiche ineluttabili della progressione della malattia della SLA (Palma et al., 2011).

È stato precedentemente riportato che l'espressione muscolare di un gene mutante SOD1 induca atrofia muscolare, significativa riduzione della forza muscolare, disfunzione mitocondriale, microgliosi (Dobrowolny et al., 2008) e degenerazione neuronale (Wong e Martin 2010), suggerendo che i segnali retrogradi dal muscolo al nervo possono contribuire al danno assonale. Il muscolo scheletrico è anche una fonte di segnali che influenzano la sopravvivenza del neurone, la crescita assonale e il mantenimento delle connessioni sinaptiche (Musrò, 2012). Inoltre, precedenti

lavori su muscoli di pazienti SLA hanno evidenziato che i recettori dell'acetilcolina (AChR) sono meno sensibili al neurotrasmettitore di quelli presenti in muscoli di controllo da pazienti con denervazione da trauma (Palma et al., 2011). Questo suggerisce che il muscolo scheletrico sia un importante obiettivo per l'intervento terapeutico (Loeffler et al., 2016; Palma et al., 2016) e mantenere il muscolo forte e attivo potrebbe aiutare a funzionare meglio di fronte ad un ridotto input del motoneurone.

Il sistema neuromuscolare può essere stimolato artificialmente dall'esterno, attraverso l'applicazione di campi elettrici, che possono essere applicati direttamente da una stimolazione elettrica (ES) o indotti da campi elettromagnetici. L'ES, se pur efficace nel migliorare la massa e la funzione muscolare negli anziani e nei muscoli denervati, presenta aspetti negativi in quanto attiva vie nocicettive che potrebbero causare dolore e aumentare la spasticità del paziente. Pertanto, è stata proposta la stimolazione magnetica neuromuscolare (NMMS) come tecnica alternativa, non invasiva, all'ES in grado di generare campi elettromagnetici che possono penetrare nei tessuti ad alta resistenza e stimolare il muscolo in profondità.

L'ipotesi del "dying back" afferma che nella SLA anche segnali provenienti dal muscolo potrebbero contribuire alla degenerazione motoneuronale e si contrappone, ed è complementare all'ipotesi più classica secondo la quale la morte dei motoneuroni indurrebbe una degenerazione del muscolo.

Nel presente progetto si è indagato più a fondo come fattori muscolari siano alterati nella ALS con il fine di aggiungere importanti pezzi al puzzle del dying back. In particolare si valuta quali siano gli effetti della stimolazione magnetica sui vari determinanti molecolari ed elettrofisiologici della normale fisiologia muscolare, come fattori di trascrizione o anabolizzanti ed il recettore dell'acetilcolina.

Ciò permette di valutare se un intervento terapeutico che sia mirato direttamente al muscolo possa avere effetti di "saving-back" ovvero migliorare la funzione dei motoneuroni a monte.

Il significato di questo approccio va individuato sia nella ricerca di una migliore comprensione dei fattori muscolari che concorrono allo sviluppo della SLA, sia alla ricerca di nuovi bersagli terapeutici in un tessuto, quello muscolare, che potrebbe avere un ruolo non solo nella patogenesi, ma anche nel trattamento di questa grave patologia neurodegenerativa.

Il progetto si prefigge di indagare gli effetti della stimolazione magnetica sul muscolo dei pazienti SLA sotto vari aspetti:

- **FUNZIONALE:** Indagare se la stimolazione magnetica sia in grado di aumentare la forza muscolare nei pazienti.
- **ELETTROFISIOLOGICO:** Studiare se la NMMS possa indurre modificazioni (Es: ampiezza della corrente, decadimento, affinità per il neurotrasmettitore) che possano influenzare la funzionalità del recettore dell'acetilcolina.
- **ISTOLOGICO:** Analizzare se la NMMS possa indurre cambiamenti sul grado di atrofia muscolare e sulla composizione del tipo di fibre.
- **MOLECOLARE:** Valutare attraverso un'analisi di RT-PCR eventuali cambiamenti nei livelli di mRNA di un gruppo selezionato di geni coinvolti nella crescita e plasticità muscolare in campioni trattati con NMMS e nei controlli.

Il progetto vuole fornire nuove evidenze scientifiche riguardo l'impiego della NMMS nel trattamento della SLA. Con questo progetto ci si prefigge di ottenere sia dati oggettivi sugli effetti della stimolazione magnetica direttamente sul paziente SLA, sia un'analisi dettagliata dei meccanismi fisiologici e molecolari che possono attivarsi nel tessuto muscolare di questi pazienti in seguito al trattamento.

La migliore comprensione del modello del dying-back e quindi del ruolo attivo del muscolo nella patogenesi della SLA permetterà di aprire nuove prospettive sullo studio di questa patologia neuromuscolare.

I tessuti muscolari di pazienti affetti da SLA sono stati prelevati in collaborazione con il Centro SLA del Policlinico Umberto I di Roma e il loro uso è stato regolarmente autorizzato dalla Commissione Etica dell'Università Sapienza di Roma. Sono stati inclusi pazienti a partire dai 18 anni di età che presentavano una diagnosi di probabile o definitiva SLA ad esordio spinale secondo i

criteri elettrodiagnostici (de Carvalho et al., 2008), un moderato grado di atrofia muscolare e deficit muscolare simmetrico bilaterale nel muscolo flessore radiale del carpo o muscolo flessore profondo delle dita definito da un punteggio MRC della scala muscolare di 3-4 /5.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: un primo gruppo ha ricevuto una stimolazione magnetica reale (rNMMS) del braccio destro e una stimolazione sham (sNMMS) del braccio sinistro mentre il secondo gruppo ha ricevuto una rNMMS del braccio sinistro e una sNMMS del braccio destro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio di conduzione nervosa (NCS) e un esame clinico che ha incluso un test di resistenza all'impugnatura per la misura della forza isometrica massima dei muscoli dell'avambraccio. Alla fine della stimolazione, è stata effettuata un'agobiopsia bilaterale del muscolo flessore radiale del carpo su cui sono stati effettuati studi elettrofisiologici, istologici e molecolari.

NMMS

Tutti i pazienti hanno ricevuto stimolazioni magnetiche per cinque giorni a settimana per due settimane consecutive. Le rNMMS sono state effettuate tramite uno stimolatore magnetico ad alta frequenza (Magstim Rapid - The Magstim Company Ltd., Whitland, South West Wales, Regno Unito) collegato ad una spirale raffreddata circolare posta sopra i muscoli flessori dell'avambraccio mentre le sNMMS con una bobina fittizia che produce simili sensazioni acustiche e percezioni meccaniche della pelle.

Analisi istologica

Le biopsie del muscolo flessore del carpo sono state effettuate sul braccio stimolato rNMMS e sul braccio controlaterale non trattato (sNMMS) di pazienti con SLA. Le biopsie sono state eseguite immediatamente dopo il protocollo di 2 settimane con NMMS e congelate in azoto liquido. Successivamente sono state effettuate sezioni da 5 µm di ciascuna biopsia e colorate con Ematossilina ed Eosina (HE) per le analisi morfologiche e nuovamente immunocolorate con anticorpi miosina veloce, lenta e fetale (Novocastra, MI, Italia) per valutare la distribuzione dei tipi di fibre.

Preparazione dell'RNA e RT-PCR.

L'RNA totale (1µg) da biopsie muscolari umane è stato isolato attraverso il TRIzol™ (Thermo Fisher Scientific) e retrotrascritto utilizzando il Kit di trascrizione inversa QuantiTect Kit (Qiagen). La PCR quantitativa è stata eseguita utilizzando l'ABI PRISM 7500 SDS (Thermo Fisher Scientific), Taqman universale è stato normalizzato per l'espressione di GAPDH e U6 snRNA rispettivamente per mRNA e microRNA.

Elettrofisiologia

Preparazione di membrane:

Le membrane sono state preparate come descritto precedentemente (Palma E, et al. 2011). Circa 0.1-0.5 gr di tessuto congelato è stato omogeneizzato in 2 ml di buffer di glicina usando un omogenizzatore Ultra Turrex (Ika, Germania). Il filtrato è stato centrifugato per 15 min a 9500 g con un centrifuga Beckmann (rotore C1015) e il super raccolto e centrifugato per due ore a 100.000 g usando una centrifuga TL100 a 4 °C. Il pellet, dopo essere stato lavato e risospeso in buffer di glicina (5 mM), è stato usato direttamente oppure conservato a -80 °C fino all'uso.

Registrazioni voltage-clamp:

Dopo 24 ore dall'iniezione citoplasmatica di membrane sono state registrate negli ovociti le correnti totali con la tecnica del voltage-clamp intracellulare con due elettrodi (3 M KCl) come descritto precedentemente (Palma et al., 2011).

Il principale risultato dello studio è stato la dimostrazione della efficacia della stimolazione magnetica neuromuscolare (NMMS) per il miglioramento della forza muscolare, misurata con dinamometro (fig 1A), in pazienti affetti da SLA.

L'aumento di forza muscolare è inoltre correlato a:

- una modifica dell'espressione di alcuni fattori catabolici, come ad esempio MuRF-1 e SREBP-1 (fig 1B)
- miglioramento della funzione del recettore nicotinico dell'acetilcolina (ACh) (fig 1C)

- una conservazione delle fibre muscolari fast a scapito delle fibre slow (fig 1D) esclusivamente nei muscoli trattati.

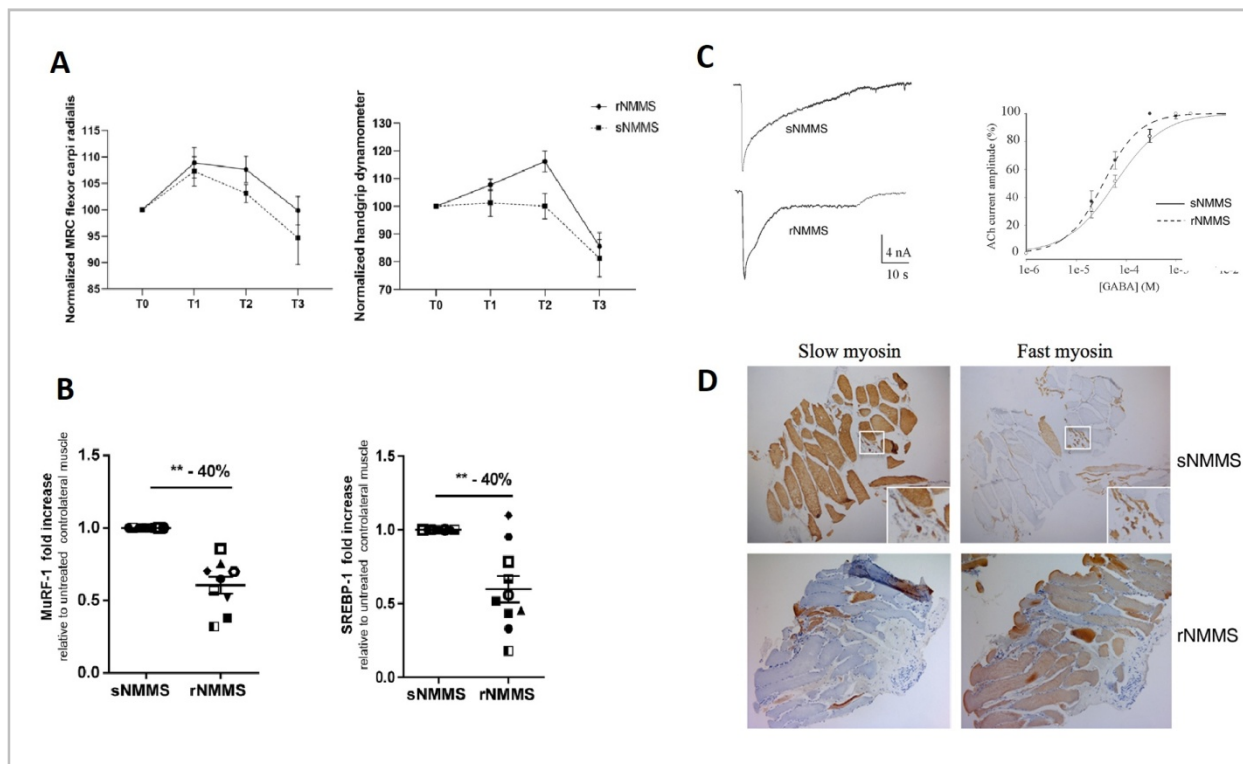


Figura 1. A) misurazione tramite dinamometro della forza a livello del flessore radiale del carpo di muscoli sottoposti a stimolazione (rNMMS) o trattamento sham (sNMMS). B) Espressione di mRNA misurata tramite qPCR dei fattori MuRF-1 e SRBEP-1 (qui sono mostrati i risultati più rappresentativi, ma sono stati testati anche IGF-1EA, myostatin, atrogin-1 e MiR-24). C) Studio della funzione del recettore nicotinico dell' ACh in oociti di *Xenopus*. Nei muscoli sottoposti a rNMMS si notano correnti più rapide (tipiche del muscolo maturo) e una maggiore affinità per l' ACh. D) aumento della fast myosin visualizzato istologicamente.

Questi risultati non solo forniscono solidi meccanismi fisiopatologici di base a supporto dell'efficacia di una nuova potenziale terapia nel trattamento della SLA, ma supportano con forza il modello del "dying-back" (ovvero della centralità del tessuto muscolare nella patogenesi della malattia) portando contemporaneamente avanti una nuova ipotesi, quella del "saving-back". Questi dati infatti dimostrano che agendo sul muscolo non solo si migliora la condizione clinica del paziente, ma si innescano dei meccanismi molecolari che potrebbero determinare una variazione positiva dell'evoluzione a lungo termine della patologia.

La rilevanza traslazionale è garantita dall' approccio multidisciplinare che caratterizza questo progetto. Questo approccio ha permesso di avvicinare la ricerca di base alla pratica clinica ottenendo quindi dei risultati che tenessero in considerazione le reali necessità dei pazienti.

Studio delle alterazioni GABAergiche nelle sindromi del neurosviluppo

I processi patologici che interferiscono con il neurosviluppo normale, come mutazioni genetiche o alterazioni istologiche (Aronica et al., 2007; Abdijadid et al., 2015) hanno la peculiarità di non determinare semplicemente una compromissione acuta dello "stato di salute" del paziente, ma esercitano una forte influenza sulle potenzialità cognitive nel lungo termine (Morel et al., 2018; Nickels et al., 2016). Inoltre, la terapia farmacologica allo stato attuale delle conoscenze non costituisce sempre un metodo di intervento efficace (van Karnebeek et al., 2016).

La compromissione dello "stato cognitivo" del paziente, insieme alla frequente predisposizione a generare crisi epilettiche tipica delle patologie del neurosviluppo (Rakhade and Jensen, 2009), costituiscono grandi fattori peggiorativi per la qualità di vita dei pazienti, che riescono a trarre

benefici quasi esclusivamente da trattamenti “sintomatici” che non risolvono la causa della patologia.

Quanto appena descritto rende ragione della molta attenzione dedicata al ruolo del recettore GABAA in queste patologie poiché esso, oltre ad essere il principale responsabile della neurotrasmissione inibitoria nel cervello maturo è anche un fattore chiave per molteplici processi fisiologici rilevanti ai fini del neurosviluppo (Ben Ari, 2012). Di conseguenza una sua disfunzione potrebbe contribuire sia a spiegare le disfunzioni cognitive dei pazienti che la loro predisposizione all’ epilessia, con il vantaggio di poter rappresentare anche un utile target terapeutico (Braat e Kooy, 2015.)

Recenti ricerche suggeriscono che intervenendo su “meccanismi chiave” del neurosviluppo prima del consolidamento della neuropatologia si possa arrivare ad un approccio terapeutico “disease modifying” , in grado quindi di modificare la prognosi della patologia nel lungo termine, al contrario degli approcci oggi maggiormente usati, di tipo “sintomatico”.

L’ipotesi centrale della presente ricerca è che il sistema GABAergico possa fungere da “meccanismo chiave” bersaglio e che il suo studio permetta quindi non solo di ottenere una migliore conoscenza della fisiopatologia del neurosviluppo ma anche, allo stesso tempo, di caratterizzare un possibile target terapeutico comune a molte patologie che guardi quindi a future strategie terapeutiche modificanti il decorso della patologia e anche estremamente versatili.

L’ipotesi è supportata dalla quasi costante presenza in diverse sindromi del neurosviluppo (TSC, FCD, RS, FRAX – Steel et al., 2017; Abdijadid et al., 2015; Tang et al., 2016) di un ritardo nella maturazione della trasmissione GABAergica, che mantiene un’azione meno iperpolarizzante tipica del cervello immaturo, come riportato da studi pubblicati da questo (Palma et al., 2006; Ruffolo et al., 2016;2018) ed altri gruppi di ricerca (Talos et al., 2011; Tang et al., 2016; Stern et al., 2017).

Gli obiettivi specifici del progetto sono focalizzati sullo studio elettrofisiologico e molecolare delle patologie del neurosviluppo. In particolare, nella ricerca corrente del 2019 è rientrato lo studio della sindrome di Rett (RS), con i seguenti obiettivi:

- caratterizzazione delle proprietà elettrofisiologiche delle correnti evocate dal GABA (ampiezza, decadimento, affinità, sensibilità a modulatori recettoriali) su tessuti cerebrali di pazienti con RS e di ratti Mecp2 KO.
- Studio del potenziale di inversione di delle correnti evocate dal GABA in pazienti RS e modelli animali Mecp2 KO.
- Test di farmaci in grado di recuperare un potenziale di inversione del GABA più fisiologico (bumetanide)

Fine ultimo di questo studio è la caratterizzazione delle risposte evocate dal GABA nella RS e altre patologie del neurosviluppo, con l’intento di trovare alterazioni GABAergiche comuni alle varie sindromi, che possano costituire un utile bersaglio terapeutico. Farmaci in grado di normalizzare la trasmissione GABAergica durante lo sviluppo potrebbero infatti prestarsi al trattamento di diverse neuropatologie in cui questa alterazione è comune.

Il principale significato della ricerca riguarda la possibilità offerta dalla tecnica del microtrapianto di membrane di studiare recettori funzionali direttamente su tessuti umani ottenuti da pazienti affetti da rare sindromi dello sviluppo, ovvero in questo caso da sindrome di Rett. Ciò permette lo studio funzionale di proteine “genuine”, non modificate dal modello in cui vengono espresse (Eusebi et al., 2009) approfondendo quindi la conoscenza della fisiopatologia e inoltre grazie a ciò permette di testare l’efficacia nuove molecole sul sistema GABAergico e glutammatergico.

I tessuti di pazienti affetti da sindrome di Rett sono stati ottenuti grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Neuropatologia dell’Università di Amsterdam (AMC). L’uso di questi tessuti è stato autorizzato, oltre che dalle Commissioni Etiche del citato istituto, dalla Commissione Etica dell’Università Sapienza di Roma.

Gli esperimenti sono stati effettuati con la tecnica del microtrapianto di membrane in oociti di Xenopus, descritto in dettaglio in letteratura (Miledi et al., 2002; Eusebi et al., 2009).

I principali risultati ottenuti studiando il tessuto corticale dei pazienti con RS sono i seguenti:

1. Registrazione di una modifica del potenziale di inversione del cloro (EGABA) verso valori più depolarizzati, tipici di tessuti immaturi (Fig.1)
2. Recupero del suddetto spostamento di EGABA tramite un bloccante del trasportatore del cloro NKCC1 (bumetanide), dato che conferma la centralità dell'alterazione dell'equilibrio dei trasportatori del cloro nel neurosviluppo, allo stesso tempo indicandoli come possibile target terapeutico (Fig.1)
3. una differenza nel rapporto tra correnti AMPA/GABA, minore nella RS che nei tessuti di controllo (Fig.1).
4. risultati confermati sia nell'uomo che nel tessuto del modello murino "Mecp2 KO." (Fig.1-2)

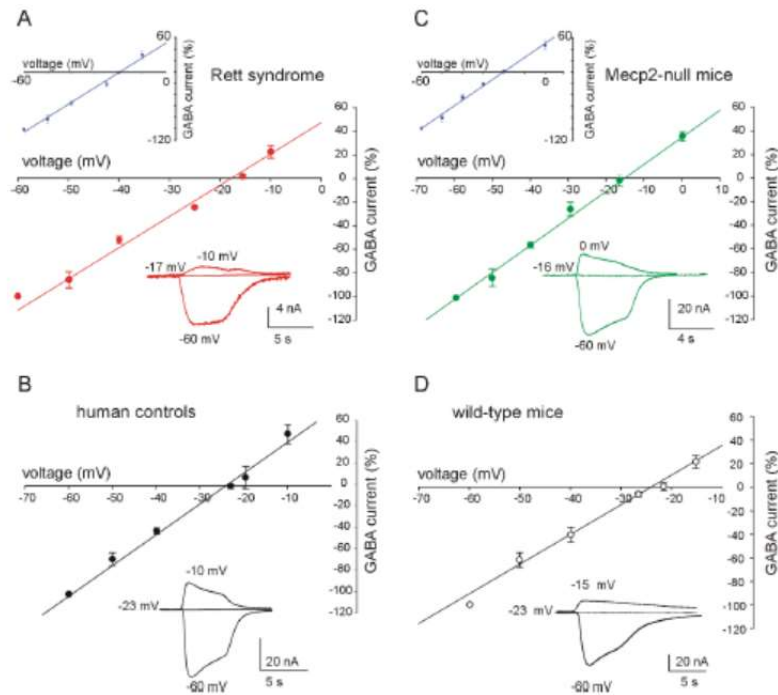


Figura 1. Registrazione di relazioni corrente (I) voltaggio (V) della corrente GABA in oociti iniettati con membrane ottenute da tessuti corticali di A) sindrome di Rett; B) controlli umani C) topi Mecp2 KO D) topi wild type. L' inset in A e C rappresenta l'effetto del bumetanide sulla I/V nei due diversi casi. (Ruffolo et al., 2019)

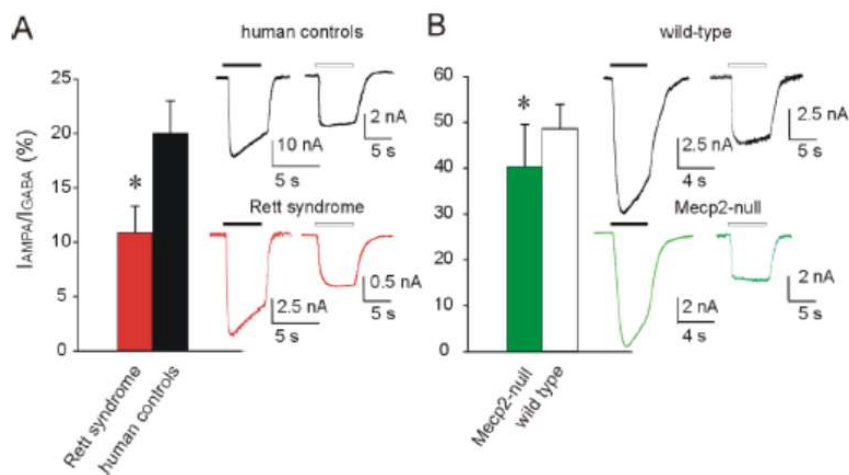


Figura 2. Rapporto tra l'ampiezza delle correnti AMPA e GABA nella sindrome di Rett (A) e nel modello Mecp2 KO (B) e rispettivi controlli.

Inoltre, lo studio dell'effetto dell'eritropoietina sulla corrente GABA, effettuato su tessuti corticali di pazienti affetti da epilessia del lobo temporale (TLE) ha permesso di ottenere i seguenti risultati:

a. Caratterizzazione dell'aumento di corrente GABA indotto dall'esposizione all'EPO, sia in tessuti TLE che in tessuti non-TLE microtrapiantati in oociti di *Xenopus* (Figura 3)

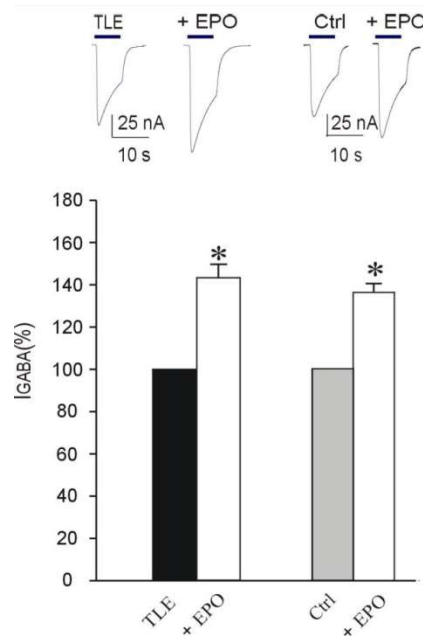


Figura 3. Effetto dell'eritropoietina sulle corrente evocata dal GABA in tessuti TLE e di controllo

2) Conferma della presenza del suddetto effetto in neuroni di Purkinje studiati in patch-clamp su cervelletto di ratto;

3) Studio dell'espressione del recettore dell'EPO (EPOR) in tessuti epilettici TLE e di controllo, che ha dimostrato livelli di espressione paragonabili tra i tessuti patologici e non. Ciò conferma che l'effetto dell'EPO non è dipendente dall'up-regolazione recettoriale. (Figura 4)

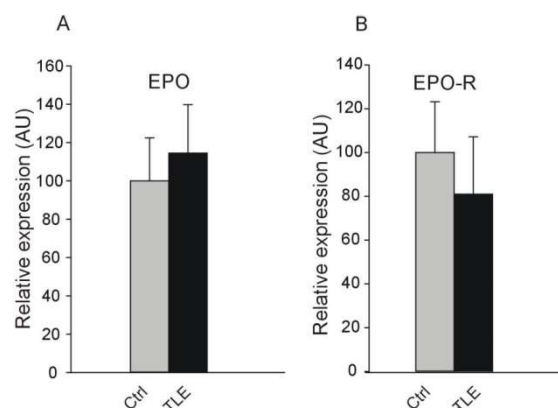


Figura 4. Espressione dell'eritropoietina e del suo recettore (EPO-R) in pazienti TLE e controlli determinata tramite qRT-PCR

Le patologie del neurosviluppo costituiscono un importante problema economico e sociale e risultano spesso di difficile gestione dal punto di vista clinico. Ciò che rende queste sindromi così complicate è la coesistenza in questi pazienti di diverse condizioni difficilmente controllabili. Nella

maggior parte di questi casi infatti coesistono un'epilessia estremamente farmacoresistente e dei disturbi cognitivi che rendono complicata la vita quotidiana dei pazienti.

Inoltre, la maggioranza delle strategie terapeutiche disponibili allo stato attuale delle conoscenze non mira a correggere la causa della patologia, ma a sedare i sintomi, il che, come detto precedentemente, non sempre è possibile.

Il progetto mira invece a ottenere una conoscenza più completa dei meccanismi di base che sottendono alla patogenesi delle sindromi del neurosviluppo, per poter quindi aprire la strada a nuove strategie terapeutiche che prendano di mira non solo i sintomi, ma anche le vere e proprie cause che li determinano.

Una strategia terapeutica simile potrebbe avere come prospettiva degli approcci farmacologici volti alla normalizzazione il precoce dello sviluppo cerebrale e quindi alla prevenzione di tutte le sequele che accompagnano un neurosviluppo patologico.

Laboratorio di Neurobiologia Molecolare e Cellulare

Stimolazione della riparazione del DNA come approccio terapeutico innovativo per la malattia di Alzheimer: neuroni chimicamente derivati da fibroblasti di pazienti Alzheimer come nuovo modello

Negli ultimi anni è divenuto sempre più chiaro che i mitocondri possiedono dei meccanismi di riparazione del DNA simili a quelli del nucleo quali ad esempio il sistema di riparazione per escissione di basi (BER). Risultano invece molto meno chiari i meccanismi impiegati nel mitocondrio per la riparazione di rotture del DNA a doppio filamento (DSBs), la forma più letale di danno al DNA. Nei neuroni, i DSBs nel nucleo sono riparati dalla “not homologous end joining (NHEJ)”, un sistema di riparazione basato sul complesso della proteina chinasi DNA-dipendente (DNA-PK).

In questo progetto è stato studiato il ruolo del sistema di riparazione NHEJ nel danno al DNA mitocondriale in cellule del sistema nervoso ottenute dal differenziamento di cellule staminali neurali (NSCs), riprogrammate a partire da cellule somatiche umane. In particolare, ci si è focalizzati sul ruolo tossico svolto dagli oligomeri di beta amiloide sull'integrità del DNA mitocondriale e su come questo influisca sul differenziamento delle NSCs umane. Le NSCs sono tra le cellule meglio caratterizzate per la loro capacità di generare neuroni e glia durante lo sviluppo e mantengono un ruolo chiave nel supportare la neurogenesi in cervelli adulti. Il differenziamento delle NSCs a neuroni è controllato da diversi fattori tra cui la disponibilità di ossigeno e lo stato redox cellulare che possono dare origine ad insulti al DNA mitocondriale i quali, se non riparati, possono cambiare la composizione cellulare finale del sistema nervoso centrale.

Il progetto è il primo ad aver chiarito la relazione tra gli effetti tossici degli oligomeri di beta amiloide, il meccanismo di riparazione del DNA mitocondriale mediante NHEJ e il differenziamento di cellule staminali umane del cervello.

Il progetto si prefigge di:

- Studiare gli effetti degli oligomeri di beta amiloide sul danno/riparazione del DNA mitocondriale in NSCs umane riprogrammate a partire da cellule somatiche umane.
- Utilizzare inibitori ed attivatori del sistema di riparazione NHEJ in NSCs umane per come strategia volta a contrastare l'effetto di danno al DNA mitocondriale indotto dal trattamento con gli oligomeri di beta amiloide.
- Studiare gli effetti degli oligomeri di beta amiloide sul differenziamento delle NSCs, e utilizzare inibitori dello stress ossidativo mitocondriale ed attivatori del sistema di riparazione NHEJ per modulare il differenziamento delle NSC.

Le cellule NSCs umane sono state mantenute in coltura secondo protocolli standard e mantenute come colture aderenti in presenza di fattori di crescita specifici quali EGF e FGF basico e LIF. Per il differenziamento è stato utilizzato uno specifico terreno in grado di indurre la formazione di neuroni, contenente Neurobasal e diversi supplementi.

La preparazione dei mitocondri e la misurazione dei ROS mitocondriali sono state condotte usando kit commerciali (Beyotime e PerkinElmer). In particolare, le immagini per la determinazione dei ROS nei mitocondri sono state analizzate utilizzando il software Harmony. L'analisi quantitativa delle proteine mediante Western blot, la localizzazione delle proteine mediante immunofluorescenza e il saggio in vitro di riparazione del DNA mediante NHEJ, sono stati condotti come descritto in De Chiara et al., *Front Aging Neurosci.* 2016 Oct 18; 8:242.

Il progetto ha evidenziato che NSCs umane sottoposte a trattamenti con oligomeri di beta amiloide accumulano danni al DNA mitocondriale che sono legati all'accumulo di ROS e che possono essere inibiti mediante un pretrattamento con un antiossidante specifico per i mitocondri, il "mitoTEMPO". Questi risultati indicano che speciale attenzione dovrebbe essere posta verso l'azione di antiossidanti specifici per la loro azione sul mitocondrio.

Inoltre, la stimolazione della attività di riparazione dei danni al doppio filamento del DNA mitocondriale, attivando la chinasi DNA-PKcs mediante trattamento delle NSC con inositolo-6 fosfato (IP6), è in grado di ripristinare il differenziamento delle NSC e quindi, potenzialmente, la neurogenesi.

Il progetto ha evidenziato che NSCs umane sottoposte a trattamenti con oligomeri di beta amiloide accumulano danni al DNA mitocondriale che sono legati all'accumulo di ROS e che possono essere inibiti mediante un pretrattamento con un antiossidante specifico per i mitocondri, il "mitoTEMPO". Questi risultati indicano che speciale attenzione dovrebbe essere posta verso l'azione di antiossidanti specifici per la loro azione sul mitocondrio.

Inoltre, la stimolazione della attività di riparazione dei danni al doppio filamento del DNA mitocondriale, attivando la chinasi DNA-PKcs mediante trattamento delle NSC con inositolo-6 fosfato (IP6), è in grado di ripristinare il differenziamento delle NSC e quindi, potenzialmente, la neurogenesi.

Neuroni chimicamente derivati da fibroblasti di pazienti affetti da demenza: nuovo modello per effettuare diagnosi differenziale

Le demenze hanno un impatto considerevole in termini socio-sanitari sia perché un sempre maggior numero di famiglie ne è drammaticamente coinvolto, sia perché richiedono una qualificata rete integrata di servizi sanitari e socio-assistenziali per poter essere fronteggiate.

Le demenze, inoltre, rappresentano una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale, ed in quella anziana in particolare. In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre un milione, mentre l'attuale numero di malati affetti da malattia di Alzheimer si aggira intorno ai 600.000. Secondo alcune proiezioni, questi numeri potrebbero raddoppiare nei prossimi 30 anni.

Attualmente, le terapie farmacologiche, riabilitative e psico-educazionali per le demenze consentono di gestire al meglio la crescente disabilità fisica e cognitiva associata alla progressione della malattia, ma siamo ancora molto lontani dal raggiungimento di una buona assistenza ai pazienti ed ai loro familiari. Poiché non sono ancora conosciuti trattamenti terapeutici risolutivi, l'identificazione di nuove strategie terapeutiche in grado di prevenire/modificare il corso di tali patologie è attualmente uno dei maggiori obiettivi della ricerca. In questo contesto è di fondamentale importanza identificare biomarcatori e sviluppare test diagnostici per seguire il decorso della patologia e eventualmente l'efficacia di nuove terapie.

L'obiettivo principale del progetto è la messa a punto della preparazione di colture cellulari neuronali umane indotte chimicamente (ciNs), derivanti da fibroblasti di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (AD) e malattia di Parkinson (PD), utilizzando dispositivi microfluidici (chip). Questo sistema cellulare umano potrebbe rappresentare uno strumento diagnostico meno invasivo ed a basso costo rispetto ad altre metodiche come quelle di imaging e la ricerca di marcatori nel liquor, utile soprattutto per valutazioni in parallelo di cellule provenienti da molteplici pazienti.

Le cellule neuronali umane indotte chimicamente, neuroni (ciNs) derivanti da fibroblasti di pazienti FAD e PD e soggetti di controllo age-matched sono state preparate come descritto in Hu et al., 2015.

La tecnologia microfluidica per coltivare i ciNs consiste nella coltivazione delle cellule in piccoli canali, microtubi in polidimetilsilossano (silicone biocompatibile), del diametro di 1 mm (chip). Il vantaggio è rappresentato dal fatto che quando le cellule si trovano in uno spazio confinato possono essere riprogrammate più efficientemente e rapidamente, utilizzando molti meno reagenti e con un risparmio di oltre cento volte rispetto alle tecnologie convenzionali.

I principali risultati ottenuti riguardano la messa a punto della preparazione di colture cellulari neuronali umane indotte chimicamente (ciNs), derivanti da fibroblasti di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (AD) e malattia di Parkinson (PD) utilizzando dispositivi microfluidici (chip). L'obiettivo di questa tecnologia è quello di progettare sistemi di coltura cellulare che imitano il microambiente fisico dei tessuti e replicano i segnali chimici naturali. Le grandi potenzialità di questa tecnologia sono rappresentate dalla replicazione dei meccanismi all'interno degli organi e dei tessuti, alla modellizzazione delle malattie, ad una sperimentazione farmaceutica senza l'uso degli animali.

Nel Laboratorio di Neurobiologia Cellulare e Molecolare, è stato usato tale sistema di riprogrammazione cellulare per valutare la presenza di marcatori di patologia in ciNs che potrebbero quindi rappresentare uno strumento diagnostico meno invasivo ed a basso costo rispetto ad altre metodiche come quelle di imaging e la ricerca di marcatori nel liquor. In particolare, il confronto tra cellule riprogrammate da fibroblasti di soggetti di controllo, pazienti AD e PD, ha evidenziato la conservazione e l'espressione di conformeri proteici neurotossici quali la beta-amiloide, la proteina Tau iper-fosforilata e la alfa-Sinucleina esclusivamente nei ciNs provenienti da pazienti e solo dopo il transdifferenziamento in cellule neuronali. Tali risultati preliminari prospettano questo sistema cellulare umano su chip come strumento diagnostico utile anche per valutazioni in parallelo di cellule provenienti da molteplici pazienti.

Le grandi potenzialità di questa tecnologia sono rappresentate dalla replicazione dei meccanismi all'interno degli organi e dei tessuti, dalla modellizzazione delle malattie, e dalla possibilità di una sperimentazione farmaceutica senza l'uso degli animali. Questo sistema cellulare umano su chip potrebbe rappresentare inoltre uno strumento diagnostico utile anche per valutazioni in parallelo di cellule provenienti da molteplici pazienti.

Laboratorio di Microbiologia delle Patologie Cronico-Neurodegenerative

Ruolo del microorganismo nell'insorgenza, nella progressione e nel controllo delle patologie cronico-degenerative

L'infiammazione cronica e lo stress ossidativo/nitrosativo sono caratteristiche centrali e comuni a molte patologie cronico-degenerative, riguardanti diversi organi e apparati.

È ormai ampiamente dimostrato che i microrganismi, in particolare i virus, provocano uno sbilanciamento dello stato redox dell'ospite in senso pro-ossidante. È d'altro canto noto che molti microrganismi giocano un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nella progressione di patologie croniche non trasmissibili. Per la loro capacità di persistere e riattivarsi nell'ospite, alcuni virus sono stati riconosciuti come fattori di rischio in varie patologie cronico-degenerative del sistema nervoso centrale (SNC). Per alcune di queste, è stato dimostrato un ruolo causale, come per la panencefalite sclerosante subacuta, una forma rara e progressiva di malattia infiammatoria del cervello causata dal virus del morbillo; o come la leucoencefalopatia multifocale progressiva, una malattia rara causata da JCV. Per altre patologie neurodegenerative, come Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Guillain-Barrè, il ruolo delle infezioni virali è meno chiaro. Un'ipotesi è che i virus mantengano uno stato neuroinfiammatorio, sia direttamente, che indirettamente, attraverso l'attivazione della risposta immunitaria antivirale. I virus neurotropi infatti, pur iniziando il processo infettivo in un sito distante (come mucose, pelle, intestino, ecc..) sono in grado di

raggiungere il SNC superando la barriera ematoencefalica, attraverso cellule del sistema immunitario, oppure attraverso i nervi periferici, come accade per HSV1 ma come è stato dimostrato anche per il virus dell'influenza. Tuttavia, i meccanismi eziopatogenetici, probabilmente condivisi da più microrganismi, e risultanti da una complessa interazione microrganismo-ospite, non sono ancora chiari.

Altra sede anatomica che può andare incontro ad importanti patologie infiammatorie croniche è il polmone. Anche in questo caso, molti studi hanno suggerito un ruolo per infezioni respiratorie, virali e batteriche, come agenti eziologici non solo di polmoniti, ma anche delle riacutizzazioni di asma e bronco pneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO). Le esacerbazioni sono eventi importanti nella storia clinica di questi pazienti, in quanto contribuiscono al declino della funzionalità respiratoria e dello stato di salute generale, e sono responsabili delle ospedalizzazioni e quindi dei costi sanitari principali associati a queste malattie. Ad oggi, i meccanismi molecolari e cellulari alla base di questi eventi sono ancora poco conosciuti; inoltre, non esistono biomarcatori che possano predire le riacutizzazioni, né il loro andamento clinico o la prognosi.

Il progetto si fonda sull'ipotesi che microrganismi diversi possano modulare l'insorgenza e l'evoluzione di patologie cronicodegenerative non trasmissibili attraverso la regolazione dello stato redox di vari organi e tessuti, così come della risposta immunitaria-infiammatoria dell'ospite. Lo studio potrà contribuire a mettere in luce nuovi meccanismi patogenetici alla base di importanti patologie, la cui conoscenza potrà portare ai seguenti risultati:

- individuare nuovi bersagli molecolari per approcci terapeutici innovativi
- identificare nuove strategie antimicrobiche che, oltre ad intervenire su possibili complicanze infettive possano prevenire l'insorgenza o la progressione di patologie cronicodegenerative
- individuare nuovi biomarcatori utili a monitorare la progressione delle patologie, nonché la risposta a trattamenti terapeutici e riabilitativi.

Lo studio si propone i seguenti obiettivi specifici:

- identificazione di agenti microbici o loro derivati nella patogenesi di malattie cronicodegenerative;
- studio dello stato redox -intra ed extracellulare- come fattore di regolazione della replicazione virale/batterica e della risposta immunitaria e infiammatoria dell'ospite;
- valutazione dell'efficacia di diverse molecole naturali e di sintesi nell'inibire l'attivazione di vie di segnalazione coinvolte nei processi infettivi e infiammatori;
- ricerca di potenziali biomarcatori microbici che possano avere un ruolo predittivo e prognostico nella progressione delle patologie;
- studi sul microbiota intestinale di soggetti sani e pazienti affetti da malattie cronicodegenerative al fine di identificare funzioni microbiche coinvolte nell' innesco, nella progressione o nella remissione di tali malattie.

Sulla base della letteratura e di alcuni dati preliminari ottenuti nel laboratorio di Microbiologia delle patologie cronicodegenerative, ci si aspetta che questo studio possa contribuire alla identificazione di meccanismi redox-regolati indotti da diversi microrganismi che possono contribuire all'insorgenza e alla progressione di malattie cronicodegenerative. La conoscenza di tali meccanismi può portare alla individuazione di nuovi bersagli per la prevenzione e la terapia così come di nuove molecole antimicrobiche. I risultati ottenuti potranno inoltre portare all'individuazione di nuovi biomarcatori, utili per una diagnosi precoce e per il monitoraggio della progressione delle patologie o della risposta a trattamenti terapeutici e riabilitativi.

La comprensione dettagliata delle interazioni tra microrganismi, risposta infiammatoria e danno cronico, può consentire a far luce su meccanismi patogenetici comuni, aprendo la strada all'individuazione di nuovi bersagli terapeutici e di nuove molecole che potrebbero contribuire a migliorare l'efficacia della terapia farmacologica, del processo riabilitativo e complessivamente l'esito clinico, migliorando la qualità della vita di pazienti affetti da diverse patologie cronicodegenerative.

L'individuazione, inoltre, di nuovi biomarcatori sarebbe utile a predire, monitorare la progressione delle patologie e a valutare la risposta a trattamenti terapeutici e riabilitativi.

L'obiettivo di identificare gli agenti microbici o loro derivati nella patogenesi di malattie cronicodegenerative è stato raggiunto attraverso tre lavori:

1. Polyomaviruses shedding in stool of patients with hematological disorders: detection analysis and study of the non-coding control region's genetic variability
2. Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice”
3. A simple, fast and reliable scan-based technique as a novel approach to quantify intracellular bacteria

1. *Polyomaviruses shedding in stool of patients with hematological disorders: detection analysis and study of the non-coding control region's genetic variability.* È noto che i poliomavirus tra cui HPyVs KI, WU, BK, JC e MC sono in grado di provocare patologie cronicodegenerative in pazienti immunocompromessi. Ciascun tipo di poliomavirus ha un tropismo per diversi organi e tessuti (cervello, rene, apparato respiratorio, cute), ma diverse evidenze suggeriscono che la loro escrezione a livello intestinale possa essere associata ad una sintomatologia infiammatoria di cui ad oggi non sono noti i meccanismi patogenetici. Partendo da questi presupposti lo studio condotto ha valutato la distribuzione dei poliomavirus HPyVs KI, WU, BK, JC e MC a livello dell'apparato gastrointestinale in una coorte di pazienti affetti da disturbi ematologici e sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche in seguito a terapia di condizionamento.

Su tali pazienti la presenza dei virus è stata ricercata mediante PCR quantitativa (qPCR) e, sui campioni risultati positivi, è stata eseguita la caratterizzazione genetica dei ceppi circolanti ed il sequenziamento della proteina del capsido VP1 e della regione di controllo non codificante (NCCR) al fine di studiare l'insorgenza di eventuali riarrangiamenti in tali regioni.

La qPCR ha rivelato la presenza, sebbene a basse cariche (102 genomiEquivalenti/mg), del DNA di tutti gli HPyVs ricercati. I risultati ottenuti hanno mostrato la presenza di mono e coinfezioni. Inoltre, la presenza del genoma del poliomavirus HPyVs KI nelle feci correlava in modo significativo con la presenza di complicanze gastrointestinali (vomito e diarrea). Ulteriori studi saranno necessari per chiarire i meccanismi di persistenza del virus nelle cellule gastrointestinali ed il suo ruolo nell'insorgenza della patologia infiammatoria.

2. *Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice.* Questo studio ha dimostrato, in un modello animale, che riattivazioni ripetute del virus inducono la comparsa e l'accumulo nel cervello di biomarcatori di neurodegenerazione tipici della malattia di Alzheimer, quali il peptide beta-amiloide (principale componente delle placche senili), la proteina tau iperfosforilata (che forma grovigli neurofibrillari) e neuroinfiammazione.

Sorprendentemente, il progressivo accumulo di biomarcatori molecolari di malattia AD nella neocorteccia e nell'ippocampo di topi infetti da HSV-1, innescati da ripetute riattivazioni virali è correlato all'aumento dei deficit cognitivi che diventano irreversibili dopo sette cicli di riattivazione. Nel loro insieme questi risultati dimostrano che le infezioni lievi e ricorrenti da HSV-1 quando interessano il sistema nervoso centrale, possono contribuire alla insorgenza di AD.

3. *A simple, fast and reliable scan-based technique as a novel approach to quantify intracellular bacteria.* In questo studio è stata messa a punto una tecnica per la quantificazione di batteri intracellulari. La tecnica sviluppata per questa nuova metodica è basata su un test di

immunofluorescenza in-cell western (ICW) che è stato confrontato con i metodi attualmente in uso, quali le unità formanti colonie (CFU) e unità formanti inclusione (IFUs).

La quantificazione dei batteri è fondamentale in molte aree cellulari e cliniche microbiologia per studiare le infezioni acute e croniche. In questo studio è stata presentata la prima applicazione del test di immunofluorescenza finalizzata alla quantificazione dei batteri intracellulari. Questa nuova metodologia è stata valutata in modelli di infezione in vitro utilizzando tre microrganismi con stili di vita diversi. Due batteri intracellulari facoltativi, *Shigella flexneri* in rapida crescita e un ceppo persistente di *Escherichia coli*, nonché un batterio intracellulare obbligato *Chlamydia trachomatis*. Il saggio ICW è stato validato con metodi di quantificazione convenzionali. È stato dimostrato che questo nuovo approccio metodologico è valido ed offre numerosi vantaggi rispetto alle tecniche convenzionali, tra cui sensibilità, riproducibilità, alta velocità, indipendente dall'operatore acquisizione dei dati e stabilità degli straordinari dei segnali di fluorescenza. In conclusione, le caratteristiche dell'ICW, insieme alla semplicità di esecuzione, rendono questo test particolarmente adatto per determinare la capacità batterica di persistere e proliferare all'interno delle cellule eucariotiche e molto utile per screening diagnostici, di prevenzione e monitoraggio in campo clinico.

L'obiettivo specifico studio ricerca di potenziali biomarcatori microbici che possano avere un ruolo predittivo e prognostico nella progressione delle patologie è stato raggiunto attraverso i seguenti lavori:

1. *Colonic adenoma-associated Escherichia coli express specific phenotypes*. Lo studio è stato finalizzato ad individuare la presenza di tratti fenotipici specifici associati a E Coli in polipi intestinali adenomatosi rispetto a quelli presenti in tessuti mucosi sani. In questo lavoro sono stati arruolati 20 pazienti che presentavano polipi adenomatosi e 10 pazienti di controllo. Durante l'esame colonscopico sono state raccolte le biopsie da polipi, da tessuto adiacente e, nei soggetti controllo da mucosa normale. Le tecniche utilizzate sui 1500 ceppi di *Escherichia coli* isolati dalle biopsie sono state: genotipizzazione e filo gruppo, ricerca di geni di virulenza mediante PCR, saggi fenotipici e il saggio di virulenza in vivo utilizzando il modello *Galleria mellonella*.

L'analisi delle caratteristiche genotipiche e fenotipiche di ceppi di E. coli che colonizzano i polipi adenomatosi indica che la maggior parte degli isolati raccolti dai polipi erano forti produttori di biofilm e scarsi produttori di proteasi. Invece, gli isolati provenienti dalla mucosa normale erano altamente mobili, proteolitici e deboli produttori di biofilm. Infine, gli isolati dai tessuti adiacenti condividevano alcune caratteristiche con quelli dei polipi e della mucosa normale. Inoltre, il contenuto e/o profilo dei geni tipici degli E. coli extraintestinali (ExPEC) si è rivelato variabile, non correlato al tessuto di raccolta né alla virulenza in vivo. In conclusione, i ceppi di E. coli associati ai polipi adenomatosi acquisisce tratti fenotipici profondamente diversi da quelli normalmente presenti nei tessuti mucosi sani.

2. *Insights into the Periplasmic Proteins of Acinetobacter baumannii AB5075 and the Impact of Imipenem Exposure: A Proteomic Approach*. L'acquisizione di resistenza agli antibiotici può complicare l'outcome clinico di molte patologie croniche. L'acquisizione di resistenza può essere facilitata dalla capacità del batterio di mettere in atto meccanismi di risposta allo stress che ne aumentano la capacità di sopravvivenza. Al fine di caratterizzare le proteine prodotte in risposta al trattamento è stato utilizzato un ceppo ipervirulento multiresistente di *Acinetobacter baumannii*. *Acinetobacter baumannii* è globalmente riconosciuto come un patogeno emergente critico prevalentemente polmonare sia in ambito ospedaliero che comunitario; tale patogeno è responsabile di infezioni polmonari potenzialmente letali. In questo lavoro, è stata analizzata la variazione dell'espressione delle proteine contenute nello spazio periplasmico del patogeno opportunistico A. baumannii in risposta all'esposizione dell'antibiotico carbapenemico imipenem. Le infezioni polmonari delle basse vie respiratorie da batteri multiresistenti sono altamente frequenti in pazienti fragili e con patologie croniche respiratorie. Le tecniche utilizzate sono state: estrazione della frazione delle proteine del periplasma, saggio in vitro della loro attività, elettroforesi su gel di poliacrilammide monodimensionale, spettrometria di

massa, saggio di resistenza allo stress ossidativo. Questo è il primo studio sulla composizione delle proteine periplasmatiche del ceppo *A. baumannii* multiresistente AB5075 e di quelle espresse in presenza di imipenem. Pertanto, i risultati di questa ricerca hanno individuato meccanismi accessori che contribuiscono all'antibiotico-resistenza e suggeriscono possibili nuovi obiettivi per lo sviluppo di farmaci antimicrobici alternativi.

L'obiettivo specifico valutazione dell'efficacia di diverse molecole naturali e di sintesi nell'inibire l'attivazione di vie di segnalazione coinvolte nei processi infettivi e infiammatori, è stato raggiunto attraverso il seguente lavoro:

GSH-C4 Acts as Anti-inflammatory Drug in Different Models of Canonical and Cell Autonomous Inflammation Through NFκB Inhibition.

In questo lavoro è stato analizzato l'effetto del GSH-C4 che è un derivato del glutatione su delle linee cellulari murine ed umane stimolate con il lipopolisaccaride (LPS). LPS induce la produzione di citochine pro-infiammatorie ed una diminuzione dei livelli di GSH, tali effetti sono revertiti dalla somministrazione del composto GSH-C4. Inoltre, la molecola è stata testata anche su cellule che presentano uno stato infiammatorio basale, quali i miotubuli C2C12 e adipociti 3T3-L1 e anche qui il GSH-C4 è stato in grado di bloccare la produzione di citochine pro-infiammatorie. Da questa ricerca si evince che la molecola GSH-C4 è un ottimo anti-infiammatorio, in particolare in condizione di infiammazione cronica.

In Italia le malattie croniche non trasmissibili sono ritenute responsabili del 92% dei decessi totali. Negli ultimi decenni si è registrato un progressivo aumento della speranza di vita ma, a causa di tali patologie, la speranza di vita libera da disabilità si attesta su valori molto più contenuti. I costi delle patologie croniche inoltre sono notevoli per il Sistema Sanitario Nazionale, con aggravii, difficilmente quantificabili, anche per le singole famiglie che impiegano importanti risorse per la cura e le attenzioni ai loro malati. I dati, già molto allarmanti, sono destinati a peggiorare per diverse ragioni, fra le quali l'aumento dell'aspettativa di vita che, se da un lato è un fattore positivo, dall'altro aumenta la probabilità di sviluppare tali malattie.

La comprensione dettagliata delle interazioni tra microrganismi, infiammazione e danno cronico può aprire la via all'individuazione di nuovi strumenti di prevenzione e di cura di tali patologie.

Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare

Ruolo del Recettore Mineralcorticoide (MR) nella malattia multiorgano: dai modelli preclinici ai determinanti di outcome cardiometabolico

E' noto che la terapia con antagonisti del Recettore Mineralcorticoide(MR) riduce la mortalità in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Il ruolo di MR è stato ampiamente descritto, non solo nel mantenimento dell'omeostasi elettrolitica ma anche nella regolazione del metabolismo glucidico e del tessuto adiposo. In particolare, studi effettuati nel laboratorio hanno mostrato che in topi sottoposti a dieta obesogena, il trattamento con antagonisti di MR protegge dall'incremento ponderale, in particolare dall'espansione del tessuto adiposo e dall'intolleranza ai carboidrati. Tali effetti sono in parte legati all'aumentata conversione del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno, un fenomeno noto come "browning" del tessuto adiposo. Inoltre è noto che l'antagonismo di MR riduce lo stress ossidativo a livello tissutale, la fibrosi e l'infiammazione vascolare. Esistono tuttavia dati preliminari che lasciano ipotizzare un'azione specifica degli antagonisti di MR sulla funzionalità del tessuto muscolare scheletrico e del macrofago. Per questi motivi le azioni sistemiche degli antagonisti MR non possono essere spiegate solo dai ben noti effetti renali (induzione della natriuresi con risparmio di potassio) ma devono essere interpretate alla luce della comprensione del ruolo di MR a livello di diversi organi e tessuti (tessuto adiposo, vaso, cellule immunitarie, tessuto muscolare scheletrico). L'industria farmaceutica si sta orientando a sviluppare composti che siano selettivi per specifici tessuti e organi che presentino minori effetti renali, al fine di ottenere risultati mirati in termini di outcome cardiovascolare e metabolico. E' importante

premettere che il recettore mineralcorticoide è attivato in modo specifico sia dall'Aldosterone che dai glucocorticoidi, e che molte delle azioni biologiche legate all'attivazione di MR possono essere mediate anche dall'attivazione del recettore glucocorticoide, che presenta una struttura molecolare simile a MR.

Sulla base di studi effettuati anche da altri gruppi di ricerca, è stato proposto che il processo di conversione del tessuto adiposo bianco in bruno possa contrastare lo sviluppo di obesità e di ridotta tolleranza al glucosio.

Considerando che il muscolo scheletrico rappresenta un tessuto con una rilevante captazione di glucosio regolata da insulina, disfunzioni che alterano questo processo possono svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di insulino-resistenza a diabete di tipo 2. I benefici metabolici osservati in modelli preclinici di obesità a seguito di trattamento con antagonisti di MR potrebbero essere mediati non solo da modificazioni metaboliche nel tessuto adiposo ma anche dal blocco/modulazione dell'attività di MR nel muscolo scheletrico. Inoltre, nessuno studio finora pubblicato ha analizzato, in modelli preclinici di obesità, se la modulazione di MR può modificare il grado di infiammazione e la captazione muscolare di glucosio. E' noto che il macrofago riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo di infiammazione che contribuisce all'instaurarsi dell'insulino-resistenza. Non è noto se il blocco dell'attività di MR espresso nel macrofago possa modificare le proprietà infiammatorie dei macrofagi residenti nel tessuto scheletrico (e nel tessuto adiposo).

L'obiettivo del progetto è studiare l'attività di MR nel muscolo scheletrico e descrivendo gli effetti del blocco farmacologico di MR in termini di peso corporeo, abbondanza di tessuto adiposo bianco e bruno, tolleranza al glucosio in topi "wild-type" (WT) sottoposti per 3 mesi a dieta obesogena (HFD) contenente l'antagonista di MR Spironolattone. Inoltre, si analizzerà l'espressione di MR nel muscolo scheletrico, la capacità di MR di regolare meccanismi molecolari, gli effetti metabolici del trattamento farmacologico con Spironolattone nel muscolo scheletrico relativamente alla captazione di glucosio.

Allo scopo di verificare se il blocco di MR espresso nel macrofago possa modificare le proprietà infiammatorie dei macrofagi residenti nel tessuto scheletrico e nel tessuto adiposo, in topi KO per MR macrofagico, sottoposti a dieta normale (ND) e a dieta HFD, si intende analizzare il profilo metabolico analogamente a quanto previsto per i topi WT trattati con Spironolattone. Nei topi KO per MR macrofagico si intende studiare se l'assenza di MR nel macrofago è in grado di modificare il fenotipo infiammatorio di queste cellule con conseguente modificazione dello stato infiammatorio del tessuto muscolare e del tessuto adiposo.

L'aterosclerosi è una patologia infiammatoria a carico dei vasi arteriosi e si sviluppa a seguito della disfunzione endoteliale che promuove infiammazione vascolare. Elevati livelli circolanti di Aldosterone, ligando di MR, sono associati con aumentato rischio di sviluppare aterosclerosi, mentre il trattamento con antagonisti di MR porta ad una diminuzione di eventi cardiovascolari.

L'attivazione di MR espresso dalle cellule vascolari può svolgere un ruolo importante nel promuovere la disfunzione vascolare e l'aterosclerosi. In topi KO per ApoE - che sviluppano rapidamente aterosclerosi in presenza di Aldosterone e di un'opportuna dieta aterogena - trattati con l'antagonista combinato di MR e del Recettore Glucocorticoide (GR) CORT118335 si intende analizzare la formazione di placche aterosclerotiche e il loro contenuto in lipidi e macrofagi. Il trattamento nei topi ApoE KO con CORT118335 può fornire indicazioni sull'impatto relativo di entrambi i recettori nello sviluppo dell'aterosclerosi.

Tali analisi permettono di comprendere se i benefici metabolici osservati in modelli preclinici di obesità a seguito di trattamento con antagonisti di MR, possano essere mediati non solo da modificazioni metaboliche nel tessuto adiposo ma anche dal blocco/modulazione dell'attività di MR nel muscolo scheletrico.

Inoltre, le analisi effettuate nei topi KO per MR macrofagico consentono di capire se gli effetti metabolici osservati nei topi WT, trattati con Spironolattone, si possano attribuire allo specifico blocco di MR espresso nel macrofago.

Infine, le analisi della formazione delle placche aterosclerotiche e del loro contenuto in lipidi e cellule macrofagiche in topi ApoE KO e trattati con l'antagonista combinato di MR e del

Recettore Glucocorticoide (GR) CORT118335, consentono di comprendere l'eventuale contributo anche del blocco funzionale di GR, oltre che di MR, nel ridurre la formazione di placche aterosclerotiche, analizzando quindi le potenzialità anti-aterogeniche del composto CORT118335.

Lo studio chiarisce aspetti fondamentali nel trattamento della sindrome metabolica, attraverso l'antagonismo farmacologico di MR. In particolare:

1. il trattamento con l'antagonista di MR al livello del muscolo scheletrico potrebbe diminuire il grado di infiammazione e conseguentemente migliorare l'attivazione del segnale insulinico, riducendo gli effetti deleteri della dieta obesogena (HFD) sul metabolismo del muscolo scheletrico;
2. l'assenza di espressione di MR nel macrofago potrebbe ridurre le proprietà infiammatorie, con conseguente riduzione del grado di infiammazione cronica di tessuti come muscolo scheletrico e tessuto adiposo che, in condizioni di obesità, risultano marcatamente infiltrati da macrofagi;
3. l'antagonismo farmacologico combinato, in grado di inibire l'attività di MR e GR, potrebbe ridurre la formazione di placche aterosclerotiche e adiuvarne il fisiologico interplay tra adipocita, macrofago, muscolo scheletrico e vaso, determinando una globale riduzione del rischio cardiovascolare in condizioni che favoriscono la malattia coronarica.

Per effettuare lo studio è stato necessario somministrare ai topi i composti specifici (CORT118335-antagonista misto MR/GR-, Spironolattone-antagonista MR-, Mifepristone- antagonista GR-) insieme al cibo. Tale processo, che è stato effettuato dalla ditta specializzata Brogarden, ha richiesto quattro mesi per la sua realizzazione. Lo studio utilizza topi maschi WT sottoposti a dieta obesogena (HFD) e trattati in parallelo con l'antagonista di MR Spironolattone, con l'antagonista GR mifepristone e con l'antagonista misto MR/GR CORT 118335). Sono stati inclusi anche due gruppi sperimentali di controllo costituiti da topi sottoposti a dieta normale (ND) e topi sottoposti a HFD. Su tali gruppi di animali si effettua un test di tolleranza al glucosio tramite iniezione intraperitoneale di glucosio e successiva misura dei livelli di glucosio circolanti. Si impiegano real-time PCR (utilizzando Mx3000P light cycler, Stratagene) e analisi di western blot per valutare l'espressione di geni e proteine coinvolti nel "signaling" molecolare regolato da MR, nei processi infiammatori, e nella biogenesi mitocondriale, nel tessuto muscolare dei suddetti gruppi di topi. Sono impiegate inoltre tecniche di immunistochemical e analizzate la morfologia del tessuto (presenza di grasso ectopico) e la localizzazione di specifiche proteine.

Inoltre topi sia maschi che femmine knock out per MR macrofagico (e rispettivi controlli con il gene MR macrofagico non deletato) sono stati sottoposti a dieta HFD e dieta normale (ND). Analogamente ai topi WT trattati con Spironolattone, tali topi knock out saranno esaminati tramite test di tolleranza al glucosio e tramite analisi di real-time PCR, western blot e immunistochemical per studiare il "pathway" molecolare attivato dal recettore insulinico, l'espressione di marcatori infiammatori e la biogenesi mitocondriale, sia nel muscolo scheletrico che nel tessuto adiposo.

L'analisi citofluorimetrica dei macrofagi infiltranti i tessuti può inoltre dare indicazioni sulle proprietà infiammatorie di queste cellule in presenza e assenza di MR nel cellule stesse.

Infine topi maschi knock out per ApoE sono stati trattati per 1 mese con dieta aterogena (gruppo sperimentale di controllo) e con dieta aterogena contenente CORT118335 (gruppo sperimentale CORT118335). Entrambi i gruppi di animali sono stati infusi con Aldosterone, tramite minipompa osmotica (modello Alzet 1004) inserita sottocute.

I topi (maschi e femmine) knock out per MR macrofagico non mostrano una variazione in peso totale e nell'espansione del tessuto adiposo, rispetto ai topi di controllo dopo tre mesi di HFD o ND, suggerendo che l'assenza di MR nel macrofago non altera l'accumulo di tessuto adiposo.

Risultati preliminari indicano che i topi maschi knock out per ApoE trattati con dieta aterogena contenente CORT118335 e iniettati con Aldosterone non mostrano differenze nella formazione della placca aterosclerotica al livello della radice aortica, rispetto ai topi trattati con dieta aterogena senza CORT118335 e iniettati con Aldosterone. Questo suggerisce che la concomitante combinazione del blocco di MR e di GR non altera la formazione - stimolata da Aldosterone e da dieta aterogena - della placca aterosclerotica. Ulteriori analisi sono in corso per investigare

eventuali cambiamenti, modulati da CORT118335, nella struttura delle placche, come il contenuto di collagene e la presenza di macrofagi.

Dopotratamento con la dieta aterogenica i topi sono sacrificati e sono dissecati cuore e aorta e successivamente inclusi in un'appropriata resina (optimal cutting compound, OCT) e congelati in ghiaccio secco. Il cuore e l'aorta inclusi in OCT e congelati vengono quindi tagliati in sezioni di 10 µm utilizzando il criostato e tali sezioni saranno analizzate tramite "Oil Red O staining" per valutare ampiezza delle placche e il loro contenuto di lipidi. In aggiunta, le sezioni di cuore e aorta sono analizzate tramite colorazione con Picrosirius Red e colorazione con anticorpo specifico anti Mac3 per valutare nelle placche il contenuto di collagene e l'infiltrato macrofagico.

Laboratorio di Patologia Molecolare, Cellulare e Ultrastrutturale

Nuovi approcci terapeutici per lo scompenso cardiaco

Attualmente, lo scompenso cardiaco rappresenta uno dei casi più frequenti di ospedalizzazione per pazienti di età superiore ai 65 anni. Le attuali tecniche di trattamento, ovvero l'angioplastica e il bypass coronarici, sono finalizzati alla rivascularizzazione del tessuto miocardico sopravvissuto ma non hanno alcun effetto sulla massa contrattile. In questi ultimi anni, numerosi studi sono stati effettuati al fine di promuovere la rigenerazione cardiaca. Attualmente due sono gli approcci maggiormente seguiti: 1) trapianto singenico di cellule staminali cardiache (CSC) competenti e 2) stimolazione di CSC endogene.

La stimolazione di CSC endogene è stata ottenuta utilizzando diverse citochine e fattori di crescita tra cui la proteina HMGB1. In particolare, i ricercatori del laboratorio hanno dimostrato che la somministrazione di HMGB1 sia in un modello murino di infarto acuto del miocardio (MI) che nello scompenso cardiaco, aumenta la proliferazione delle CSC e il loro differenziamento in senso cardiovascolare attenuando, così, il rimodellamento del ventricolo sinistro e migliorando la funzionalità cardiaca. Dati recenti, però, suggeriscono che HMGB1 è estremamente sensibile all'ossidazione soprattutto in vivo e le forme ossidate e ridotta della proteina potrebbero essere differenzialmente implicate nella regolazione dell'infiammazione, della morte cellulare o della rigenerazione miocardica.

Il progetto si prefigge di:

3. Eseguire lo studio in vivo dell'effetto di HMGB1 sulla modulazione delle sirtuine nei cardiomiociti del cuore di topo dopo MI. Lo scopo di questo obiettivo consiste nel determinare l'effetto della somministrazione di HMGB1 WT sull'espressione delle sirtuine (dalla 1 alla 7) sia nel tessuto che nei cardiomiociti di topo dopo induzione dell'infarto.
4. Effettuare lo studio in vitro dell'effetto delle varie forme redox di HMGB1 su apoptosi e autofagia nei cardiomiociti. In questa parte del progetto, cardiomiociti ventricolari di ratto sono stati sottoposti a normossia e ipossia e sottoposti ad analisi per l'apoptosi, l'autofagia e i relativi meccanismi d'azione presenti nelle cellule in queste due condizioni sperimentali.

Utilizzando un sistema in vivo di infarto del miocardio e trattamento con l'isoforma HW, sono stati ottenuti differenti gradi di aumentata espressione delle sirtuine 2,5,6 e 7 rispetto al controllo infartuato e non trattato.

Gli studi sulla sopravvivenza cellulare, invece, hanno confermato i risultati già ottenuti in vivo ovvero che HW ha proprietà antiapoptotiche nei confronti dei cardiomiociti mentre il mutante non ossidabile (HMGB1C3S o H3S) ha maggiori effetti proautofagici.

Per questo studio e in particolare per il primo obiettivo sono stati utilizzati topi C57 BL6. L'infarto del miocardio è stato indotto nei topi mediante legatura della coronaria discendente sinistra. I topi sono stati suddivisi in 3 gruppi (n=6 topi/gruppo) e i cuori danneggiati sono stati trattati, mediante iniezione intramiocardica, con l'isoforma ridotta (wtHMGB1 o HW) e la proteina denaturata utilizzata come controllo (HB). Tre giorni dopo l'infarto e il trattamento, i cuori sono stati prelevati e perfusi con collagenasi per poter separare i cardiomiociti. I cardiomiociti sono stati tutti utilizzati per l'estrazione proteica. Per il secondo obiettivo, innanzitutto è stato messo a punto il modello di

ipossia delle cellule cardiomiocitarie di ratto al fine di determinare gli intervalli di tempo e la concentrazione ottimale di HMGB1 da utilizzare per il trattamento. Le cellule in ipossia e normossia sono state trattate con le tre forme redox di HMGB1 [(l'isoforma ridotta (wtHMGB1 o HW), il mutante non ossidabile (HMGB1C3S o H3S) e la forma inattiva (HMGB1C106E o HM)] e la proteina denaturata (HB) utilizzata come controllo. A diversi intervalli di tempo le cellule sono state raccolte sottoposte ad estrazione proteica per verificare mediante WB l'espressione di diversi marcatori dell'apoptosi e dell'autofagia già visti in vivo.

I ricercatori hanno osservato che l'effetto di HMGB1 WT sulla modulazione delle sirtuine a tre giorni dall'infarto ha un significativo aumento nell'espressione delle sirtuine 2, 5, 6, e, 7 soprattutto nella zona adiacente l'infarto. Il trattamento con HMGB1W ha determinato un'ulteriore aumento (rispetto al controllo) dell'espressione delle sirtuine 2, 5 e soprattutto della sirtuina 7, che è stato dimostrato essere coinvolta nella regolazione della risposta allo stress nel cuore.

Gli studi sulla sopravvivenza dei cardiomiociti e in particolare sull'apoptosi e sull'autofagia, hanno evidenziato, due ore dopo trattamento con ipossia, mediante WB effettuato su cardiomiociti di ratto, un maggior effetto anti-apoptotico da parte della isoforma HW rispetto alle altre forme. Per quanto riguarda l'espressione dei marcatori dell'autofagia, i ricercatori hanno dimostrato che l'autofagia è maggiormente indotta dal mutante non ossidabile (HMGB1C3S o H3S) rispetto alle altre forme.

I risultati hanno permesso di individuare la forma redox di HMGB1 in grado di influenzare maggiormente i meccanismi di riparo e rigenerazione cardiaca.

Sirtuine mitocondriali mantenimento e recupero dell'integrità mitocondriale e sopravvivenza cellulare in presenza di stress

Le sirtuine mitocondriali SIRT3, SIRT4 e SIRT5 deacilano diverse proteine mitocondriali controllando la fosforilazione ossidativa, il metabolismo della glutammina, il ciclo di Krebs, ecc. A loro volta i mitocondri hanno un ruolo fondamentale nel regolare lo stato energetico cellulare mantenendo la vitalità cellulare. Questo è particolarmente importante in cellule post-mitotiche come neuroni, cardiomiociti e adipociti in cui è richiesto il prolungato mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale della cellula.

L'ipotesi del progetto è che le sirtuine, ed in particolare quelle mitocondriali, svolgono un ruolo fondamentale per il differenziamento cellulare e per il mantenimento e recupero delle funzioni cellulari nei tessuti post-mitotici.

Considerando il ruolo fondamentale per l'omeostasi cellulare che le sirtuine dimostrano, questo progetto propone di perseguire lo studio dei seguenti obiettivi:

- 1) Ruolo delle sirtuine mitocondriali nella regolazione del metabolismo cellulare.
- 2) Ruolo delle sirtuine mitocondriali nel mantenere l'integrità, funzionalità e vitalità cellulare

Si propone di studiare:

- Il ruolo delle sirtuine mitocondriali nella regolazione di altri pathways metabolici.
- Il ruolo della sirtuina 5 nel differenziamento del tessuto adiposo.

Sono state utilizzate linee cellulari C2C12, 3T3 e H9C2. Queste sono state trasfettate o silenziate per le varie sirtuine mitocondriali tramite vettori plasmidici. Le linee parentali o trasfettate sono state trattate con apoptogeni.

I livelli delle sirtuine mitocondriali (SIRT3 e SIRT5) sono state misurate tramite western blot nelle frazioni mitocondriali. Sempre nelle frazioni mitocondriali è stata misurata l'attività deacetilasica delle sirtuine tramite l'utilizzo di un substrato fluorescente e misurazione della fluorescenza emessa in un fluorimetro.

La vitalità cellulare è stata misurata usando un saggio MTT e la conta al trypan blue. Il metabolismo cellulare è stato misurato attraverso saggi biochimici. In particolare il metabolismo della glutammina è stato misurato utilizzando la produzione di ammoniaca, glutammato e alfa-ketoglutarato. Sono stati usati anche inibitori dei vari enzimi coinvolti nel metabolismo come glutaminasi e glutammato deidrogenasi. Infine il metabolismo della glutammina è stato bloccato utilizzando una forma solubile di alfa-ketoglutarato.

Gli esperimenti dimostrano che le sirtuine hanno un ruolo fondamentale nel controllare e mantenere la funzionalità dei mitocondri attivando il processo chiamato mitofagia con il fine di eliminare i mitocondri non funzionali. Inoltre la funzione delle sirtuine può essere modulata attraverso diverse strategie come l'uso di attivatori/inibitori e nanomateriali

Un altro aspetto che abbiamo studiato è il controllo da parte delle sirtuine del metabolismo della glutammina. In questo caso è stato dimostrato che SIRT5 desuccinila e inibisce l'enzima chiave e cioè la glutamminaasi con conseguente diminuzione del metabolismo. Sono stati anche utilizzati inibitori di SIRT5 che si sono rivelati importanti nel regolare il differenziamento delle cellule adipose da grasso bianco a grasso bruno.

Recupero di funzione nelle miocarditi e nelle cardiomiopatie: ruolo delle sirtuine

Il trattamento dello scompenso cardiaco è supportivo e, tranne rari casi, non esiste una terapia specifica in grado di interferire con la storia naturale della malattia interrompendo i meccanismi di danno dei cardiomiociti e stimolando la proliferazione e la riparazione cellulare.

Studiando il tessuto cardiaco di pazienti affetti da scompenso cardiaco, è possibile valutare i livelli di morte e proliferazione cellulare, il grado di miofibrillolisi, il livello di alterazione del metabolismo energetico cellulare, ed i pathways intracellulari che mediano l'instaurarsi ed il perpetuarsi del danno, come ad esempio l'espressione di geni e di proteine implicate nella necrosi, e nella apoptosi e nello stress ossidativo. Inoltre è possibile valutare le alterazioni della struttura e della funzione mitocondriale e il ruolo delle sirtuine, una famiglia di deacilasi coinvolte in molteplici processi cellulari incluso il metabolismo energetico, la riparazione cellulare e la proliferazione attraverso l'attivazione delle cellule staminali.

L'ipotesi del progetto è che studiando biopsie endomiocardiche di pazienti affetti da scompenso cardiaco sarà possibile individuare sia gli aspetti molecolari che possono portare al recupero sia le strategie necessarie da attuare.

Lo studio si prefigge di:

- Studiare i meccanismi di danno irreversibile e reversibile e l'attivazione dei processi di riparazione e rigenerazione cellulare dei cardiomiociti di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e miocardite;
- Studiare la struttura e la funzione mitocondriale e il grado di stress ossidativo miocardico in tali pazienti;
- Studiare il ruolo delle sirtuine nel processo di danno e di recupero cellulare dopo opportuna terapia.

L'attività di ricerca consiste nel valutare pazienti con miocardite, con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e secondaria (i.e tossica, da deficit nutrizionali), e con cardiopatie a fenotipo ipertrofico (i.e. cardiomiopatia ipertrofica, malattia di Fabry, cardiopatia ipertensiva).

Il progetto si prefigge di individuare marcatori dello scompenso cardiaco e di suggerire le strategie riabilitative necessarie per un corretto recupero.

Sono stati reclutati pazienti con le seguenti caratteristiche:

1. Dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro (EF<40%) di età compresa tra i 18 e gli 80 anni.
2. Assenza di malattia coronaria o valvolare che possa giustificare la severità della disfunzione cardiaca.
3. Scompenso cardiaco cronico (da più di 6 mesi) refrattario alla terapia antiscompenso standard.

I criteri di esclusione includono: scompenso cardiaco recente (meno di 6 mesi), cause note di insufficienza cardiaca (come ipertensione arteriosa, malattia coronaria significativa, malattia valvolare significativa, malattie endocrine, malattie renali significative, abuso di alcool o di farmaci).

I pazienti sono sottoposti ad esami cardiologici invasivi (ECG, ecocardiogramma color Doppler con TDI) e, previo consenso informato, ad esami cardiologici invasivi, incluso il cateterismo cardiaco, la coronarografia, la ventricolografia bi ventricolare e la biopsia endomiocardica bi ventricolare.

Alcuni frammenti bioptici sono utilizzati per l'esame istologico con colorazioni di routine per identificare il processo patologico alla base della disfunzione cardiaca. Alcuni frammenti congelati sono utilizzati per valutare la presenza di virus cardiotropi miocardici, in grado di causare una cardiomiopatia dilatativa virale. In pazienti affetti da miocardite virus-negativa è stato intrapreso un trattamento specifico immunosoppressore e verranno eseguite biopsie di controllo dopo sei mesi di trattamento per valutare il grado di recupero cellulare.

Le biopsie endomiocardiche di base e di controllo sono analizzate per: a) istologia, con valutazione morfometrica; b) immunoistochimica per caratterizzare e quantizzare gli infiltrati infiammatori e per analizzare l'attivazione del sistema immunitario (HLA-ABC, HLA-DR); c) valutazione della morte e della proliferazione cellulare e delle cellule staminali cardiache, d) microscopia elettronica con morfometria per valutare il contenuto miofibrillare e il numero e la struttura dei mitocondri e) profili di espressione genica di actina; alpha-MHC, beta-MHC, miR-133 per analizzare i meccanismi di riparazione miocardica e livelli di sirtuine) f) Attività degli enzimi della catena respiratoria mitocondriale e dei fosfati ad alta energia (ATP, ADP, fosfocreatina)

Dai pazienti è anche prelevato del sangue periferico per ottenere un anello linfomonocitario da cui ricavare proteine e mRNA per analisi di real time-PCR, di western blotting e di saggi enzimatici. In particolare l'espressione e l'attività delle sirtuine è messa in relazione alla patologia e al recupero funzionale dopo terapia nel paziente.

È stato osservato a seguito di biopsie endomiocardiche del ventricolo sinistro, che la miocardite, spesso virale, è una causa dominante dello scompenso. È stata inoltre descritta una cardiomiopatia reversibile da deficit di Selenio e Zinco indotta da malassorbimento intestinale cronico. Sono stati riconosciuti i meccanismi operativi caratterizzati da un declino della riserva anti-ossidante cardiaca facente capo alla glutatione perossidasi ed alla superossido-dismutasi rispettivamente selenio e zinco-dipendenti, un danno ossidativo della membrana dei miociti con aumentata autofagia cellulare. È stata identificata e quantificata in termini di incidenza la associazione malformativa fra cardiomiopatia ipertrofica e teleangiectasia coronarica ed i risvolti che questa può assumere in termini di ischemia miocardica ed instabilità elettrica, richiedente impianto di defibrillatore al fine di prevenirla la complicanza più temibile, la morte cardiaca improvvisa. È stato riportato attraverso un'ampia casistica bioptica, che in pazienti con fenotipo clinico di cardiomiopatia ipertrofica, la biopsia endomiocardica del ventricolo sinistro è in grado di identificare patologie infiltrative o da accumulo nel 18% dei 155 pazienti studiati. Tale studio ha sottolineato il limite degli strumenti non-invasivi nella diagnostica dei pazienti con ipertrofia idiopatica del ventricolo sinistro e come il riconoscimento tramite indagine bioptica della malattia di base possa cambiare il trattamento e la prognosi. Per la prima volta è stato descritto un diretto coinvolgimento muscolare in pazienti con malattia di Fabry. In rapporto all'interessamento cardiaco, il danno muscolare è più lieve e più tardivo. La causa più verosimile di tale divergenza è la differenza nella attività dei due organi con diverso consumo del α -galattosidasi A residua. Infine è stata documentata una cardiomiopatia ipertrofica-ipocinetica clinicamente sovrapponibile alla malattia di Fabry dovuta a tossicità da Idrossiclorochina. Attraverso una analisi istologica, ultrastrutturale e della attività degli enzimi lisosomiali su biopsie endomiocardiche eseguite prima e dopo risoluzione della malattia, è stato evidenziato un deficit farmaco-mediato dell'alfa-galattosidasi A che porta ad un accumulo intracellulare di Gb3 simile a quello che occorre per difetto genetico nella malattia di Fabry. L'osservazione implica che in casi di tossicità cardiaca da idrossiclorochina può essere adottata l'infusione di agalsidasi, per ottenere un completo recupero del danno.

L'individuazione dei diversi stimoli che portano all'insorgenza dello scompenso cardiaco permette di avere dei dati personalizzati per il paziente al fine di formulare una terapia personalizzata in funzione del tipo di danno subito e della sua insorgenza. Questo consente di risparmiare al paziente e al SSN delle cure inutili e costose.

Studio dei meccanismi di riparazione cellulare in cellule postmitotiche: ruolo delle proteine CRP e delle sirtuine

Le sirtuine sono una classe di deacilasi coinvolte nella risposta a diversi tipi di stress e associate all'allungamento della vita. E' necessario approfondire lo studio dei meccanismi che regolano la funzione delle sirtuine nella risposta allo stress nel tessuto neuronale e muscolare.

Le Cysteine-rich proteins (CRP1, CRP2, CRP3/MLP and TLP) hanno un ruolo importante nell'organizzazione del citoscheletro, nella miogenesi e nella trasduzione del segnale generato da meccanicettori. CRP1 e 2 sono espresse per lo più nella muscolatura liscia e scheletrica, MLP è espresso per lo più nel muscolo cardiaco e scheletrico.

L'ipotesi di questo progetto è che le cellule post-mitotiche possano recuperare la loro funzione dopo uno stress di danno e che in tale recupero le sirtuine hanno un ruolo fondamentale.

Lo studio si prefigge di:

- Studiare il ruolo dell'interazione tra sirtuine e delle CRP nei meccanismi di morte e di riparo cellulare.
- Studiare l'impatto sulla morte cellulare e sul riparo molecolare nei miociti e nei cardiomiociti delle CRP valutando la risposta al danno della cellula indotto da stimolo meccanico.
- Studiare il ruolo di attivatori farmacologici delle sirtuine in tessuti neuronali, muscolari e cardiaco.
- Misurare l'associazione tra sirtuine e CSRP nei tessuti post-mitotici al fine di individuare un meccanismo da sfruttare per incrementare la sopravvivenza di tali tessuti a stimoli meccanici e di stress.

Ci si aspetta che le sirtuine e le CRP intervengano nella regolazione di pathway di morte e sopravvivenza, ad esempio che interagiscano e regolino il pathway apoptotico mitocondriale. Lo studio della morte cellulare e del riparo molecolare nei miociti e nei cardiomiociti fornirà informazioni sull'eventuale ruolo di CRP e sirtuine. I ricercatori si aspettano che il trattamento delle cellule con attivatori delle sirtuine porti ad una maggiore sopravvivenza e differenziamento delle cellule muscolari.

La linea cellulare di mioblasti murini C2C12 sono state differenziate in vitro mediante semina in terreno contenente il 2% di siero di cavallo. Cloni di tali cellule overesprimenti e silenziati per CRP3/MLP sono stati ottenuti. Il danno cellulare è stato indotto tramite trattamento con etoposide o in assenza di gravità. Lo studio dei meccanismi indotti dai trattamenti sopra indicati e del ruolo delle sirtuine e delle CRP è stato effettuato mediante Real Time-PCR, Western blotting e immunoprecipitazione su cellule proliferanti e differenziate. Mediante immunoprecipitazione è stata studiata l'interazione tra queste proteine, fattori trascrizionali coinvolti nella sopravvivenza e markers di apoptosi. Per il recupero funzionale è stata analizzata la morfologia tramite microscopia elettronica e delle proteine sarcomeriche per le cellule muscolari. L'espressione proteica, l'interazione proteica e la localizzazione cellulare è stata valutata mediante western blotting, immunoprecipitazione e immunofluorescenza.

I risultati consentiranno di individuare indicatori del recupero di funzione nei miocardiociti e miociti danneggiati. In questo modo si potranno avere informazioni sia sul tipo di danno che sul meccanismo e i tempi di recupero. Infine, una volta individuate le molecole più importanti si potrà procedere ad una loro attivazione con lo scopo di accelerare il recupero stesso.

Espressione genica pro-infiammatoria nella progressione di tumori umani, suo ruolo nel decadimento di organi e tessuti e strategie per il suo controllo

L'ambiente ipossico è responsabile dell'espressione di recettori delle allarmine, attivando una risposta genica coordinata detta risposta riparativa infiammatoria (IRR). L'ipossia a sua volta induce due fenomeni:

- a) Necrosi delle cellule che sono più distanti dai vasi del tessuto ospite. Il danno necrotico porta alla frammentazione della membrana plasmatica e al rilascio di allarmine o DAMPS (Damage-Associated Molecular Patterns).
- b) Attivazione di HIF-1a con nuova espressione genica, che permette alle cellule tumorali di sopravvivere e crescere. I risultati sperimentali dimostrano anche che l'attivazione di HIF-1a incrementa l'espressione dei recettori delle allarmine come RAGE (per HMGB1), P2X7 (per

ATP/ADP), alcuni toll-like. Tutti questi recettori, quando stimolati dalle allarmine, attivano NFkB che a sua volta aumenta l'espressione di geni dell'IRR, inducendo così cambiamenti nelle proprietà biologiche delle cellule tumorali.

L'ipotesi di lavoro è che l'attivazione di una coordinata risposta genica infiammatoria in cellule ipossiche e precedentemente trasformate, permette l'acquisizione delle proprietà cellulari tipiche del fenotipo maligno.

Lo studio si prefigge di:

- Studiare il ruolo di HIF1alfa NFkB e IRR nelle cellule tumorali.
- Identificare quali allarmine/DAMPs sono più efficaci nell'indurre la IRR.
- Identificare quale sottopopolazione di cellule tumorali si adatta più facilmente all'ipossia e attiva più facilmente la IRR. Gli effetti dell'ipossia e delle allarmine sono studiati su queste popolazioni cellulari effettuando esperimenti descritti già nel secondo obiettivo.
- Esplorare in modelli sperimentali in vitro e in vivo il meccanismo di homing specifico delle cellule di cancro attivate dall'ipossia.
- Studiare la possibilità di bloccare o rallentare la progressione tumorale inibendo NFkB e/o HIF1a in vitro e in vivo.

In vitro i ricercatori si aspettano di osservare diversi gradi di invasione a seconda del trattamento delle cellule tumorali o delle cellule bersaglio come descritto nei metodi. Inoltre il silenziamento di alcuni recettori permette di capirne il ruolo primario o secondario per la progressione tumorale.

In vivo i ricercatori si aspettano che le cellule tumorali attivate da ipossia o da allarmine siano in grado di invadere meglio delle cellule tumorali non trattate. Tale capacità invasiva sarà massima nelle cellule tumorali staminali. Le metastasi formate dalle cellule tumorali potranno essere influenzate tramite creazione di un sito di necrosi con gradiente citochinico. In questo modo si aspettano di poter predire il sito in cui le metastasi si formeranno. Da quanto sopra detto risulta chiaro che l'inibizione di HIF-1alfa e NFkB dovrebbe essere maggiormente efficace nel bloccare o ridurre la formazione di metastasi con conseguente aumento della sopravvivenza.

I risultati hanno contribuito e stanno contribuendo a determinare il reale apporto dell'ipossia e dell'infiammazione nella progressione tumorale al fine di dimostrare l'importanza di cambiamenti molecolari indipendenti da nuove mutazioni. Infine, i risultati permetteranno di chiarire il ruolo del microambiente tumorale nel determinare la meta staticità. In questo modo sarà possibile agire su specifici fattori comuni a tutti i tumori quali ipossia e infiammazione, per esempio, per limitare la progressione del tumore.

Campioni di biopsie umane di Ca di vescica sono state sezionate (5µm) e sottoposte a laser capture microdissection (LCMD) per separare le cellule tumorali, da quelle peritumorali e da quelle del tessuto ospite normali. L'espressione di mRNA di 48 geni proinfiammatori (inflammocard) è stata studiata mediante Real-time PCR; l'espressione proteica di diversi fattori pro infiammatori quali P2X7, RAGE, COX2, NOS2, SOCS1, TLR2-3-4, e MMP2 è stata studiata mediante Western Blotting; l'attivazione di HIF1a and NF-kB è stata analizzata mediante western blotting o ELISA su frazioni cellulari citosoliche e nucleari. L'ipossia è stata ottenuta incubando le cellule in 1%O₂ in una camera ipossica. Le CS/P sono state preparate da: Campioni chirurgici di tumori solidi umani: Le popolazioni CS/P sono state purificate e caratterizzate mediante analisi di citofluorimetria usando diversi markers. Per studiare gli effetti dell'ipossia sul guadagno di funzione delle MMPs, le linee cellulari MCF7, PC3 e BCPAP sono state trattate con estratti totali di membrane o con frazioni di essi. L'invasione cellulare è stata misurata mediante uno specifico kit della chemicon in grado di discriminare tra cellule che invadono e cellule che non invadono.

E' stata valutata l'aumentata abilità di migrare associata al trattamento ipossico e la conseguente overespressione di CXCR4 sulle linee cellulari sopra descritte. La migrazione cellulare è stata studiata mediante il "wound healing assay". L'homing delle cellule tumorali è stato studiato mediante: cocultura di cellule di cancro attivate da ipossia o di controllo e cellule HUVEC preattivate da LPS (0.3 ng/ml) o un mix di citochine di tipo Th1 e Th2. Real-time PCR mediante inflammocard di RNA estratto da tessuto granuloso ottenuto da microdissezione. Per gli esperimenti in vivo: a) le cellule CS/P o tumorali isolate da biopsie o da linee cellulari attivate mediante ipossia

saranno iniettate in topi nudi. Successivamente sarà valutato il numero e il tipo di metastasi formatesi. b) sarà creato un sito usando rispettivamente batteri Gram+ o LPS o una ferita. Di nuovo, sarà valutato il numero e il tipo di metastasi formatesi. Gli studi in vivo saranno condotti in topi nudi (4-6 settimane) (Charles River Laboratories) le cellule saranno precedentemente trasfettate con GFP. La formazione del tumore sarà studiata dopo iniezione sottocutanea. La formazione del tumore sarà seguita in vivo per 3-4 settimane mediante microscopio a fluorescenza. Iniezioni nella vena caudale permetteranno di osservare il pattern metastatico nei polmoni, nel cervello e i altri siti mediante immunisto chimica, RealTime-PCR e western blotting negli animali sacrificati.

Il risultati dello studio consentiranno di suggerire le strategie per ridurre l'impatto devastante delle metastasi tumorali puntando al mantenimento del tumore primario o ad una sua riduzione. Inoltre, i ricercatori suggeriranno dei trattamenti farmacologici volti ad eliminare le cause generiche scatenanti le metastasi senza fossilizzarsi su un unico pathway molecolare che potrebbe essere facilmente aggirato dal tumore durante la sua progressione.

Laboratorio di Biochimica dell'Invecchiamento

Identificazione di determinanti cellulari e molecolari di malattia o di risposta alle terapie in modelli di patologie degenerative

Il mantenimento dell'omeostasi metabolica risulta di decisiva importanza per salvaguardare la funzionalità dei diversi tessuti, in particolare del tessuto nervoso centrale. Recenti evidenze mettono in risalto il ruolo del tessuto adiposo come organo centrale nella regolazione metabolica dell'omeostasi energetica di tutto l'organismo. Morfologia e ruolo metabolico sono alla base della diversa denominazione del tessuto adiposo bianco e del bruno. Il primo, altamente ricco in trigliceridi, funziona principalmente da deposito e, in seguito a richiesta di energia, fonte di acidi grassi per gli altri tessuti. Il secondo, utilizza gli acidi grassi per regolare la temperatura, dissipando energia. Inoltre, gli adipociti hanno funzione endocrina sintetizzano ormoni, citochine e adipochine in grado di regolare il bilancio energetico a livello sistemico, integrando segnali multidirezionali tra il sistema nervoso centrale e gli organi periferici.

Recentemente, il ruolo dell'omeostasi metabolica in dipendenza dal tessuto adiposo è stato ridisegnato e reinterpretato dalla scoperta di nuovi mediatori della segnalazione specialmente da/verso il sistema nervoso centrale e da/verso il tessuto muscolare. Queste ricerche aprono nuove prospettive terapeutiche per la cura e la riabilitazione di diverse patologie alcune strettamente connesse con il metabolismo lipidico (metaboliche, cerebrovascolari, cronico degenerative dell'apparato cardiovascolare), altre inesplorate sotto questo aspetto (neurodegenerative, neuromotorie), ma fortemente connesse con alterazioni del metabolismo energetico a livello sistemico.

Il progetto si prefigge di:

- Studiare i fattori coinvolti nei processi di invecchiamento e neurodegenerazione focalizzando l'attenzione sulla regolazione dello stress ossidativo, del metabolismo e dell'epigenetica.
- Studiare le alterazioni dell'omeostasi del tessuto adiposo e ricadute metaboliche sulla bioenergetica, stress ossidativo e infiammazione di tessuti periferici.
- Individuare nuove prospettive terapeutiche per la cura e la riabilitazione di diverse patologie, alcune strettamente connesse con il metabolismo (metaboliche, cerebrovascolari, cronico degenerative dell'apparato cardiovascolare), altre inesplorate sotto questo aspetto (neurodegenerative, neuromotorie), ma fortemente connesse con alterazioni del metabolismo energetico a livello sistemico.

Il progetto di ricerca è altamente innovativo in quanto, ad esempio, le malattie neurodegenerative sono spesso associate a disfunzioni metaboliche e perdita della massa grassa oltre alla massa muscolare; tuttavia gli aspetti correlati alla perdita o al malfunzionamento del tessuto adiposo sono solo marginalmente studiate o completamente inesplorate.

Cellule e trattamenti:

Sono state utilizzate cellule di preadipociti (3T3-L1) e mioblasti murini (C2C12) e cellule trasformate come modello di studio ideale vista la loro adattabilità a cambiamenti metabolici. Per mimare il regime di restrizione calorica, è stata effettuata una deprivazione di nutrienti (starvation) coltivando le cellule anziché in un terreno standard in un mezzo contenente basso contenuto di glucosio e in assenza di siero. Per mimare condizioni di “overfeeding” le cellule sono state trattate con una miscela di acidi grassi (es. acido oleico e linolenico).

Trasfezioni. Trasfezione con Nucleofector 4D® per la modulazione dell’espressione di proteine target in dipendenza del modello sperimentale (ad esempio, ATGL, NAT8L, SOD1 wt e mutata)

Modelli in vivo. Topi C57BL/6 WT,

Altre metodologie. Saggi biochimici: trigliceridi, glicerolo, enzimi della beta-ossidazione, ATP, consumo di ossigeno, citochine infiammatorie. Analisi delle proteine: BN-PAGE, co-IP, Western blot. Biologia molecolare: RT-qPCR, Stell Array, ChIP. Determinazione di NAA tramite HPLC. Metodi genetici: genotipizzazione (SNPs). Biologia cellulare: microscopia confocale, citofluorimetria. Analisi istologiche. Lipidomica e trascrittomica di diversi tessuti in relazione al tipo di neurodegenerazione e di trattamento.

L’epigenetica rappresenta l’interfaccia tra il genoma e l’ambiente e può giustificare l’insorgere di patologie multifattoriali come quelle neurodegenerative oltre che essere alla base del processo di invecchiamento. Tra le modificazioni epigenetiche, la metilazione del DNA sicuramente rappresenta la più importante e utile con il fine di individuare biomarcatori per la diagnosi, il trattamento e la riabilitazione nel contesto di patologie di diverso tipo. Lo studio di processi fisiologici, come l’invecchiamento e lo sviluppo, dove l’epigenetica è nota avere un ruolo fondamentale sono di estrema rilevanza per identificare dei nuovi biomarcatori. In particolare, un enorme sforzo della comunità scientifica è rivolto a capire come le abitudini alimentari e lo stile di vita possa alterare la regolazione epigenetica. Dall’analisi dei livelli di metilazione delle sequenze ALU su una popolazione italiana di individui con età compresa tra 35 e 75 anni, inclusi i figli di centenari, che rappresentano quindi un gruppo con caratteristiche genetiche pro-longevità, è emerso che tali sequenze vanno incontro a perdita di metilazione con l’età mentre risultano preservate negli individui figli dei centenari. Inoltre, tale mantenimento dello stato inalterato di metilazione delle sequenze ALU correla positivamente con un elevato consumo di cibi ricchi in fibre e antiossidanti, inclusi pane integrale e frutta (Giacconi et al. *Nutrients*, 2019). Attraverso l’utilizzo di una molecola agonista del recettore dei cannabinoidi di tipo 2 (CB2) che rappresenta il recettore periferico dei cannabinoidi, coinvolto nel controllo omeostatico di diverse funzioni fisiologiche, è stato condotto uno studio su modelli murini per studiare gli effetti dell’uso di Cannabis sativa (Marijuana), il cui principio attivo Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) lega tali recettori, visto il suo impiego in ambito terapeutico per patologie anche a carattere neurodegenerativo, oltre che per il suo utilizzo a scopo ricreativo. In particolare, tale studio ha messo in evidenza gli effetti avversi di tale sostanza sullo sviluppo embrionale e placentare agendo sulla metilazione di sequenze di geni imprinting coinvolti nello sviluppo (Innocenzi et al. *Sci Rep*, 2019).

Gli adattamenti metabolici delle cellule sono fondamentali per processi fisiopatologici quali la disponibilità di nutrienti e l’esposizione a farmaci tra cui quelli usati per la riabilitazione a livello cellulare. In particolare, il ruolo del mitocondrio è preponderante visto che rappresenta la sede principale di numerose vie metaboliche e di produzione delle specie reattive dell’ossigeno (ROS), che, se non vengono ben controllate, possono determinare l’insorgere di patologie come quelle neurodegenerative o di favorire l’invecchiamento. Tuttavia la produzione di ROS a bassi livelli diventa fondamentale per processi di segnalazione utili proprio ai fini di un adattamento cellulare a specifici stimoli. In tale contesto si colloca uno studio condotto sugli adipociti in cui è stato evidenziato come il processo di restrizione calorica, che è noto rallentare l’invecchiamento, induca un cambiamento nella localizzazione di un fattore chiave nell’omeostasi cellulare come FoxO1. In dettaglio, i ROS che vengono prodotti in seguito a restrizione calorica sono in grado di stimolare la fuoriuscita di FoxO1 dal mitocondrio permettendo la trascrizione delle subunità della catena di trasporto degli elettroni a codifica mitocondriale. Tale lavoro ha permesso di evidenziare, per la prima volta, la localizzazione mitocondriale di FoxO1, un fattore mitocondriale considerato avere

proprietà inibenti il processo di invecchiamento in diversi tessuti (Lettieri Barbato, Ioannilli et al 2019, Metabolism). Data l'importanza di caratterizzare gli specifici fattori molecolari che giocano un ruolo chiave nel metabolismo mitocondriale e nella risposta ai ROS, lo studio della cellula tumorale diventa un modello di elezione perché facilmente manipolabile e per la sua intrinseca capacità di adattamento a diversi tipi di stress. In particolare, la comprensione di come lo stress ossidativo sia in grado di condizionare la trasformazione neoplastica di una cellula largamente equipaggiata di difese antiossidanti come quella epatica è una sfida molto interessante. Alcune ipotesi sono state inserite in uno studio che ha preso in considerazione principalmente gli effetti dei ROS sull'attivazione della risposta autofagica come meccanismo di elezione per la sopravvivenza a diverse fonti di stress sia endogene che esogene (Ciccarone et al 2019, Oxid Med Cell Longev). Un altro lavoro sperimentale invece è stato incentrato sull'analisi dell'enzima del ciclo di Krebs Aconitasi 2 anche nota come aconitasi mitocondriale. In particolare, tale enzima è interessante perché mutazioni a suo carico sono state individuate in condizioni patologiche caratterizzate da encefalopatia, atrofia cerebrale e ottica. Per ben caratterizzare come la sua corretta espressione possa contribuire a mantenere l'omeostasi cellulare e metabolica, esperimenti sono stati condotti su linee cellulari epiteliali di tumore al seno che presentano bassi livelli della proteina. Dopo overespressione della proteina Aconitasi 2 è stato evidenziato un ripristino del metabolismo ossidativo caratterizzato da un adeguato turnover dei mitocondri. Tale fenomeno è stato visto dipendere da un'attivazione del fattore di trascrizione FoxO1, in seguito a stimolazione da parte di ROS mitocondriali (Ciccarone et al. 2019, Br J Cancer).

Come accennato, l'aumento dello stress ossidativo/nitrosativo rappresenta il comune denominatore di patologie a carattere neurodegenerativo e cardiovascolare oltre che essere associato al processo di invecchiamento. Per cui ricerche incentrate sullo studio dei meccanismi antiossidanti, sia endogeni che acquisiti tramite la dieta, assumono una importanza fondamentale per definire meglio come contrastare una produzione incontrollata di ROS e di specie reattive dell'azoto (RNS). In particolare, il glutatione (GSH) rappresenta la più importante difesa antiossidante endogena non enzimatica localizzata in tutti gli organelli cellulari e sintetizzata in tutti i tessuti. In tale contesto si inseriscono lavori che tendono a chiarire come lo sbilanciamento redox e l'interazione tra GSH e ossido nitrico sono coinvolti nell'omeostasi muscolare in condizioni di attività fisica controllata, ben nota pratica riabilitativa e utile al benessere della persona in generale, in condizioni patologiche associate con cachessia muscolare e atrofia, a cui vanno incontro gli anziani e i pazienti costretti a trascorrere lunghe degenze in ospedale (Baldelli et al. 2019, Nutrients). Inoltre, numerose strategie farmacologiche sono state sviluppate col fine di modulare la risposta antiossidante basata sul GSH per evidenziare la possibilità di un effetto sinergico con altri regimi terapeutici. Un'attenta analisi di tale interazione farmacologica è stata descritta in ambito neoplastico, vista la ben nota correlazione positiva tra lo sviluppo di varie forme di tumore e il processo di invecchiamento (Desideri, Ciccarone et al. 2019). Infine, l'azione del GSH è stata dimostrata essere coinvolta in diversi aspetti riguardanti la risposta infiammatoria sia cellula-autonoma che in seguito ad infezione virale e/o batterica. Tali processi sono di notevole importanza in ambito geriatrico e riabilitativo perché la comparsa di sovrainfezioni è molto comune in individui anziani e/o immuno-compromessi. Attraverso la somministrazione di un analogo del GSH, noto come GSH-C4, è stato approfonditamente dimostrato come impedire il decremento di GSH che avviene dopo stimolazione con lipopolisaccaride, che mima l'infezione batterica, di macrofagi, cellule muscolari e adipocitarie, viene ad essere fortemente abrogata l'attivazione della risposta pro-infiammatoria con ritenzione a livello citosolico del fattore di trascrizione Nf-Kb (Limongi, Baldelli et. al. 2019, Front in Immunol). Inoltre, come il meccanismo di glutationilazione, che consiste ad esempio nel legame covalente e reversibile del glutatione a residui di cisteina, impatta sulla funzionalità di proteine di origine batterica/virale durante l'infezione o di proteine della cellula ospite coinvolta nella risposta immunitaria all'infezione è stato oggetto di un ulteriore lavoro fornendo spunti meccanicistici su questo ulteriore aspetto che riguarda il GSH (Checconi et al 2019, Nutrients).

Laboratorio di Fisiologia e Farmacologia del Dolore

Individuazione e studio di markers biologici coinvolti nel pathway del dolore acuto e cronico

Il dolore cronico rimane ancora una sfida importante della medicina moderna; è una condizione che affligge milioni di persone in tutto il mondo, ne limita la produttività e ne diminuisce la qualità della vita. Il dolore neuropatico, ad esempio, rappresenta una condizione dolorosa cronica derivante da una patologia o dalla lesione del sistema nervoso somato-sensoriale e costituisce una sofferenza globale che colpisce persone di ogni età, genere ed etnia con un impatto socioeconomico significativo.

Nonostante gli anti-infiammatori non steroidei (FANS) rappresentino la classe di farmaci più comunemente utilizzata per il trattamento degli stati dolorosi acuti di lieve/moderata intensità, spesso questi si rivelano poco utilizzabili nel trattamento degli stati cronici a causa degli effetti collaterali ad essi associati (Doyle et al., 2011). Anche gli analgesici oppiacei, come la morfina, sono i pilastri della gestione del dolore acuto e cronico; la loro utilità clinica è spesso ostacolata dallo sviluppo della tolleranza analgesica e dall'ipersensibilità dolorosa, nota anche come iperalgesia indotta dalla morfina (Lauro et al. 2016). Lo sviluppo della tolleranza al trattamento con morfina richiede dosi crescenti per ottenere un equivalente sollievo dal dolore (Mao et al. 1995), causando, a lungo termine, effetti collaterali debilitanti come un over-sedazione, ridotta attività fisica, depressione respiratoria, stitichezza e persino dipendenza. Una migliore comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della patogenesi della "malattia da stato di dolore" è cruciale per lo sviluppo di strategie terapeutiche per mantenere l'efficacia degli oppiacei durante il dosaggio cronico senza generare tolleranza o effetti collaterali inaccettabili. La problematica cruciale del dolore è quella di identificare a livello molecolare i pathway(s) che sostengono la segnalazione nocicettiva una volta che l'infiammazione ha esaurito il suo ruolo omeostatico fisiologico.

È noto che l'iperalgesia, che si manifesta in seguito a un danno tissutale o infiammazione, è il risultato di uno stato persistente iniziale di sensitizzazione delle fibre afferenti periferiche e di una successiva sensitizzazione spinale dovuta al rilascio dell'amminoacido eccitatorio glutammato (Watkins et al., 2001). Il meccanismo alla base di questo processo è molto complesso e vede il coinvolgimento di mediatori dell'infiammazione sia a livello periferico che centrale. Numerosi studi hanno dimostrato come sia il superossido (SO) che il perossinitrito (PN) siano fortemente coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento dell'iperalgesia (Salvemini et al., 2006).

Come conseguenza della respirazione e dell'attività enzimatica, le cellule possono generare forme ridotte di O₂ chiamate generalmente "specie reattive dell'ossigeno" (ROS). La molecola gassosa ossido nitrico (NO) ed i suoi derivati, prodotti anch'essi all'interno della cellula, definiscono una sottoclasse di specie reattive denominate "specie reattive dell'azoto" (RNS) (Pryor et al., 2006). Quando la produzione in eccesso di ROS/RNS supera la capacità della cellula di eliminare queste specie si parla, rispettivamente, di stress "ossidativo" o "nitrosativo" (Pryor et al., 2006). L'aumento della produzione di ROS intracellulare è regolato non solo dalla fisiologica produzione da parte del metabolismo, ma anche da una molteplicità di fattori quali xenobioti, farmaci, citochine e fattori ambientali (radiazione ultravioletta solare, radiazione ionizzante e fumo di sigaretta) (Halliwell et al., 1999). I ROS, quando prodotti ad alte concentrazioni, causano una progressiva modificazione o degradazione a carico delle principali macromolecole biologiche (Halliwell et al., 1999) causando lo sviluppo di diverse patologie come malattie cardiovascolari, disordini neurodegenerativi, artrite reumatoide e malattie infiammatorie del polmone (Droge, 2002). Numerosi studi hanno dimostrato che l'inibizione farmacologica della sintesi di ossido nitrico (NO) e la rimozione farmacologica di SO e PN possono prevenire e revertire meccanismi associati con il dolore infiammatorio, dolore neuropatico e stati di tolleranza indotta dalla morfina (Muscoli C. et al, 2004, 2007; Doyle T. et al 2010). Considerando tutti questi dati, sembra che lo stress ossidativo sia in grado di avviare il processo e sia anche in grado di far rispettare lo stato del dolore attraverso modifiche post-traduzionali come la nitrificazione, la carbonilazione, l'acetilazione, creando un circolo vizioso.

Nella pratica clinica, il dolore cronico è un importante problema di salute che colpisce circa un sesto della popolazione mondiale. La maggior parte degli studi sul dolore sono centrati sugli esseri umani. Il più grande limite di questo approccio è che questi studi mirano principalmente a caratterizzare gli stati del dolore e, solo una piccola percentuale verifica direttamente i meccanismi biochimici o patofisiologici del dolore.

Lo scopo di questa ricerca è quello di identificare i meccanismi molecolari coinvolti nel mantenimento e nell'amplificazione del dolore cronico anche dopo che l'infiammazione ha esaurito il suo ruolo omeostatico.

Recentemente è stato attribuito alla disfunzione mitocondriale un ruolo fondamentale nella patogenesi del dolore cronico (Schwartz et al., 2008). In seguito a una prolungata esposizione a stress biochimici, l'over-produzione di ROS supera la capacità d'azione dei sistemi antiossidanti, causando un eccesso di accumulo di superossido, perossido d'idrogeno e radicale idrossile. L'aumentata produzione di ROS altera il genoma mitocondriale e il proteoma attraverso una serie di meccanismi quali la produzione dei prodotti della perossidazione lipidica (malonildialdeide e 4-idrossinonenale), che si accumulano in quantità patologiche vicino alle membrane cellulari ricche di lipidi (Roede et al. 2010). Uno studio recente ha dimostrato che circa il 20% delle proteine mitocondriali sono acetilate, identificando la sirtuina 3 (SIRT3) come enzima chiave nella regolazione del proteoma mitocondriale.

I ricercatori del laboratorio hanno quindi ipotizzato che la modificazione post-traduzionale delle proteine cellulari chiave (come ad esempio SIRT3, MnSOD) sia un importante pathway utilizzato dai radicali liberi per mediare lo sviluppo e il mantenimento del dolore di diversa eziologia. Intendono ottenere una dimostrazione del coinvolgimento di proteine target cellulari (quali le sirtuine) nel dolore cronico utilizzando agenti farmacologici consolidati e innovativi (antiossidanti) per alleviare lo stress ossidativo correlato alla produzione di ROS.

Inoltre, è noto come la terapia con gli oppiacei sia al centro di un lungo dibattito a causa del loro duplice ruolo nell'alleviare il dolore cronico e nello stesso tempo indurre tolleranza e dipendenza. Il trattamento con oppioidi per il dolore non oncologico non ha una standardizzazione a causa della mancanza di dati statistici sull'efficacia a lungo termine e sulla giusta dose di utilizzo dei farmaci. Non è chiaro se diverse formulazioni possano portare a effetti diversi, né se l'obiettivo principale dovrebbe essere quello di raggiungere il controllo del dolore o meglio recuperare le capacità funzionali.

Recentemente è stato osservato come un'eccessiva risposta infiammatoria svolga un ruolo chiave nella patofisiologia del dolore cronico e diversi oppioidi o la diversa somministrazione di oppioidi mostra vari effetti sul sistema immunitario come la stimolazione immunitaria o l'immunosoppressione, o entrambi. Questa evidenza permette di studiare un approccio innovativo per controllare lo sviluppo e la progressione della malattia (Morgan et al. 2011). Al giorno d'oggi nessuno ha studiato se l'uso di farmaci analgesici oppioidi generi un fattore protettivo o peggiori le condizioni del paziente in base alla loro azione immunosoppressiva; se per ottenere un'azione protettiva, che si esplicita attraverso l'interazione con il sistema immunitario, siano necessari regimi di dosaggio diversi da quelli che consentono una semplice gestione del dolore; se esista una tempistica standardizzata per il trattamento da somministrare, al fine di evitare lo sviluppo della cronicizzazione patologica indipendente dall'operazione chirurgica effettuata.

Le profonde interazioni tra sistema nocicettivo-immunitario e oppioide e la presenza di un recettore oppioide periferico, estratto dal sangue, su cui i sistemi esprimono le loro interazioni, apre nuovi scenari sulla possibilità di avere un trattamento guidato da marker biologici, che definiscono uno standard terapeutico.

Pertanto, i recettori per gli oppioidi sulle cellule periferiche del sangue potrebbero essere considerati dei marcatori biologici, portando a innovative diagnosi e trattamenti del dolore cronico. L'espressione e la funzione dell'analisi dei recettori in cellule del sangue, grazie alla collaborazione con la fondazione ISAL, potrebbero essere rilevanti per la selezione dei farmaci e l'impostazione della dose standard personalizzata.

Pertanto, attraverso un approccio genetico ed epigenetico, sarà possibile rilevare i biomarcatori utili a prevedere la risposta agli oppioidi. Questo potrebbe essere utile per ottenere il trattamento più sicuro ed efficace, riducendo al minimo gli effetti collaterali, come l'OIH e la tolleranza.

Nel corso del progetto vengono perseguiti i seguenti obiettivi:

- Trovare nuovi target biologici per approcci terapeutici innovativi per la diagnosi e la cura del dolore di diversa eziologia.
- Analisi qualitativa e quantitativa dei recettori oppioidi sulla membrana dei linfociti di sangue periferico per valutare se possano essere identificati come marker idonei per lo sviluppo del dolore cronico.

I risultati attesi dal presente progetto sosterranno l'ipotesi secondo la quale la nitrificazione di determinate proteine, e la carbonilazione delle sirtuine coinvolte nella regolazione dell'omeostasi della trasmissione del segnale, sono degli elementi chiave dell'azione citotossica dei radicali liberi, durante lo sviluppo ed il mantenimento del dolore sia acuto che cronico.

Lo sviluppo di un nuovo schema terapeutico permetterebbe l'inibizione della modulazione post-traduzionale causata dai radicali liberi, tramite la regolazione della trasmissione dei segnali intra- e intercellulari, senza bloccare, però, l'azione dei neurotrasmettitori coinvolti.

Risultati significativi di questo approccio tecnologico e della ipotesi posta possono identificare nuovi pathways, che possono essere sfruttati, per esempio, nel trattamento con gli oppioidi o per gestire il dolore di varia natura. L'ampia implicazione delle scoperte derivate da questo studio suggerisce che, la nitrificazione proteica dei residui tirosinici e la carbonilazione, sono dei possibili bersagli per la manipolazione terapeutica.

Inoltre, grazie alla collaborazione della fondazione ISAL, studiare i recettori oppioidi presenti sulla membrana del tessuto periferico è utile a valutarne la loro possibile funzione di biomarcatori al fine di identificare una terapia personalizzata in pazienti che soffrono di dolore di diversa eziologia.

Questo progetto si focalizza sugli aspetti più innovativi della ricerca sul dolore, la cui integrazione è importante per progredire nel campo della medicina personalizzata. L'approccio epigenetico e immunologico sembra essere promettente per un approccio terapeutico innovativo e più personalizzato che implica la possibilità di prescrivere il farmaco più adatto per i pazienti dolorosi, evitando perdite di tempo e possibili effetti collaterali nel trovare il farmaco giusto.

Il progetto di ricerca è rivolto all'identificazione di nuovi farmaci e/o markers biologici al fine di trovare una nuova terapia che potrebbe essere più efficace e sicura per il paziente. La scoperta di questo tipo di farmaco è fondamentale nella terapia del dolore in cui la complessità della patofisiologia della malattia richiede un nuovo approccio terapeutico per trattare la malattia, migliorare la funzione del paziente e le sue capacità lavorative. In questo modo contribuiremo a trovare nuovi approcci terapeutici che saranno finalizzati al miglioramento della qualità della vita e non solo per il trattamento di una specifica malattia.

I ben noti modelli animali di infiammazione e neuropatia indotti rispettivamente da carragenina e CCI, sono stati applicati su ratti Wistar. L'iperalgia sia termica che tattile sono state misurate a diversi time points, tramite l'uso del Plantare test, del Randall-Selitto e dei filamenti di Von Frey, al fine di analizzare il tipo di dolore ed il ruolo protettivo dei nostri tools farmacologici. Alla fine degli esperimenti gli animali sono stati sacrificati e la zampa/il midollo spinale è stato estratto e conservato per le successive analisi.

Sono stati utilizzati western blotting e saggi enzimatici per la valutazione di proteine target coinvolte nei diversi pathways del dolore acuto e cronico.

L'espressione dei recettori oppioidi è stato valutato tramite FACS, utilizzando sangue di pazienti affetti da dolore cronico.

Una parte del sangue periferico è stato incubato con specifici anticorpi coniugati con fluorocromo, in combinazione con anticorpi che riconoscono i recettori oppioidi. Dopo l'incubazione, i campioni lisati tramite BD FACS Lysing Solution, sono stati acquisiti e analizzati attraverso l'utilizzo del citofluorimetro LSR Fortessa X-20 (BD Science) utilizzando il software CellQuest.

Attraverso analisi comportamentali i ricercatori hanno osservato come lo sviluppo dell'iperalgia e dell'allodinia, in modelli animali di dolore neuropatico e infiammatorio, indotto rispettivamente

dalla legatura del nervo sciatico (CCI, Chronic Constriction Injury) e dalla somministrazione intraplantare di carragenina, ha portato ad un aumento dei livelli della carbonilazione di SIRT3, nitrurazione e inattivazione della MnSOD, accompagnati da un aumento dei livelli di 4-HNE, portando ad una riduzione dell'attività enzimatica di SIRT3. La somministrazione di antiossidanti ha ridotto significativamente i livelli di nitrurazione e carbonilazione di tali proteine, ripristinandone, in maniera dose dipendente, l'attività enzimatica e, di conseguenza, l'iperalgisia e l'allodinia indotta dal dolore neuropatico e infiammatorio.

Attraverso lo studio di pazienti affetti di fibromialgia, osteoartrite i ricercatori stanno valutando il coinvolgimento dei recettori oppioidi sulla superficie dei linfociti B e T per verificare un loro coinvolgimento durante lo stadio di dolore cronico.

Un punto importante dello studio consiste nell'identificazione di nuovi target che potrebbero migliorare la conoscenza sull'iperalgisia e l'allodinia indotta dal dolore cronico. Riducendo al minimo il dolore cronico non trattabile, riducendo la sofferenza e compromettendo la qualità della vita, ci si aspetta una riduzione dei costi sulla gestione del dolore nel sistema di assistenza sanitaria e nel supporto sociale.

Una migliore conoscenza dei meccanismi alla base del dolore significa maggiore capacità diagnostica, identificazione dei migliori pazienti "responsive-to-treatment" e possibilità di trovare nuovi bersagli terapeutici.

PUBBLICAZIONI

Area di ricerca Biobanca, Biotecnologie avanzate e Biomarkerdiscovery

De Marchis ML, Guadagni F, Silvestris E, Lovero D, Della-Morte D, Ferroni P, Barbanti P, Palmirotta R.

Genetic bases of the nutritional approach to migraine.

Crit Rev Food Sci Nutr. 2019; 59(14):2308-2320.

Migraine is a common multifactorial and polygenic neurological disabling disorder characterized by a genetic background and associated to environmental, hormonal and food stimulations. A large series of evidence suggest a strong correlation between nutrition and migraine and indicates several commonly foods, food additives and beverages that may be involved in the mechanisms triggering the headache attack in migraine-susceptible persons. There are foods and drinks, or ingredients of the same, that can trigger the migraine crisis as well as some foods play a protective function depending on the specific genetic sensitivity of the subject. The recent biotechnological advances have enhanced the identification of some genetic factors involved in onset diseases and the identification of sequence variants of genes responsible for the individual sensitivity to migraine trigger-foods. Therefore many studies are aimed at the analysis of polymorphisms of genes coding for the enzymes involved in the metabolism of food factors in order to clarify the different ways in which people respond to foods based on their genetic constitution. This review discusses the latest knowledge and scientific evidence of the role of gene variants and nutrients, food additives and nutraceuticals interactions in migraine.

Riondino S, Ferroni P, Zanzotto FM, Roselli M, Guadagni F.

Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models.

Cancers (Basel). 2019 Jan 15;11(1)

Risk prediction of chemotherapy-associated venous thromboembolism (VTE) is a compelling challenge in contemporary oncology, as VTE may result in treatment delays, impaired quality of life, and increased mortality. Current guidelines do not recommend thromboprophylaxis for primary prevention, but assessment of the patient's individual risk of VTE prior to chemotherapy is generally advocated. In recent years, efforts have been devoted to building accurate predictive tools for VTE risk assessment in cancer patients. This review focuses on candidate biomarkers and prediction models currently under investigation, considering their advantages and disadvantages, and discussing their diagnostic performance and potential pitfalls.

Ferroni P, Zanzotto FM, Riondino S, Scarpato N, Guadagni F, Roselli M.

Breast cancer prognosis using a Machine Learning approach.

Cancers (Basel). 2019 Mar 7;11(3)

Machine learning (ML) has been recently introduced to develop prognostic classification models that can be used to predict outcomes in individual cancer patients. Here, we report the significance of an ML-based decision support system (DSS), combined with random optimization (RO), to extract prognostic information from routinely collected demographic, clinical and biochemical data of breast cancer (BC) patients. A DSS model was developed in a training set (n = 318), whose performance analysis in the testing set (n = 136) resulted in a C-index for progression-free survival of 0.84, with an accuracy of 86%. Furthermore, the model was capable of stratifying the testing set into two groups of patients with low- or high-risk of progression with a hazard ratio (HR) of 10.9 (p

< 0.0001). Validation in multicenter prospective studies and appropriate management of privacy issues in relation to digital electronic health records (EHR) data are presently needed. Nonetheless, we may conclude that the implementation of ML algorithms and RO models into EHR data might help to achieve prognostic information, and has the potential to revolutionize the practice of personalized medicine.

Santini D, Galvano A, Pantano F, Incorvaia L, Rizzo S, Vincenzi B, Castellana L, Giuliana G, Guadagni F, Toia F, Tonini G, Russo A, Badalamenti G, Bazan V.

How do skeletal morbidity rate and special toxicities affect 12-week versus 4-week schedule zoledronic acid efficacy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials.

Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:68-75.

Zoledronic Acid is a bisphosphonate used in a 4-week schedule for the treatment of bone metastases. Some randomized trials supported its role also when administered every 12 weeks.

we performed a systematic review and a meta-analysis in order to evaluate the two different schedules in terms of skeletal morbidity rate (SMR), skeletal related events (SRE) and adverse events (AEs).

our results showed a clinical difference favouring the 12-week schedule in terms of AEs (RR 1.17, 95% CI 1.06-1.29). No significant differences were found for SMR (RR 0.97, 95% CI 0.84-1.13) and SRE (RR 1.02, 95% CI 0.89-1.16).

Our findings support in clinical practice the 12-week schedule an alternative to the standard 4-week schedule in advanced breast and prostate cancer, in particular when the clinical comorbidities of the patients suggest a higher risk of renal failure or hypocalcaemia.

Ronsisvalle S, Lissandrello E, Fuochi V, Petronio G, Straquadanio C, Crascì L, Panico A, Milito M, Cova AM, Tempera G, Furneri PM.

Antioxidant and antimicrobial properties of *Castanea sativa* Miller chestnut honey produced on Mount Etna (Sicily).

Nat Prod Res. 2019 Mar;33(6):843-850

The aim of this study was the evaluation of antibacterial and antioxidant properties of Monofloral Etna *Castanea sativa* Miller honeys. *Escherichia coli* ATCC 25,922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27,853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29,211 and *Staphylococcus aureus* ATCC 29,213 were investigated for their susceptibilities to two different honeys. Antioxidant activity was evaluated by ORAC, NO scavenger assays, FRAP and DPPH. Antioxidant activity and antibacterial properties were compared with chestnut honeys from different geographical areas and with Manuka honey. UPLC-MS/MS was used for major components characterization.

Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 25;10:107.

The sex-specific detrimental effect of diabetes and gender-related factors on pre-admission medication adherence among patients hospitalized for ischemic heart disease: insights from EVA study.

Raparelli V, Proietti M, Romiti GF, Lenzi A, Basili S; EVA Collaborative Group.

Sex and gender-related factors have been under-investigated as relevant determinants of health outcomes across non-communicable chronic diseases. Poor medication adherence results in adverse clinical outcomes and sex differences have been reported among patients at high cardiovascular risk, such as diabetics. The effect of diabetes and gender-related factors on medication adherence among women and men at high risk for ischemic heart disease (IHD) has not yet been fully investigated. Aim: To explore the role of sex, gender-related factors, and diabetes in pre-admission medication adherence among patients hospitalized for IHD. Data were obtained from the Endocrine Vascular disease Approach (EVA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02737982), a prospective cohort of patients admitted for IHD. We selected patients with baseline information regarding the

presence of diabetes, cardiovascular risk factors, and gender-related variables (i.e., gender identity, gender role, gender relations, institutionalized gender). Our primary outcome was the proportion of pre-admission medication adherence defined through a self-reported questionnaire. We performed a sex-stratified analysis of clinical and gender-related factors associated with pre-admission medication adherence. Two-hundred eighty patients admitted for IHD (35% women, mean age 70), were included. Around one-fourth of the patients were low-adherent to therapy before hospitalization, regardless of sex. Low-adherent patients were more likely diabetic (40%) and employed (40%). Sex-stratified analysis showed that low-adherent men were more likely to be employed (58 vs. 33%) and not primary earners (73 vs. 54%), with more masculine traits of personality, as compared with medium-high adherent men. Interestingly, women reporting medication low-adherence were similar for clinical and gender-related factors to those with medium-high adherence, except for diabetes (42 vs. 20%, $p = 0.004$). In a multivariate adjusted model only employed status was associated with poor medication adherence (OR 0.55, 95%CI 0.31-0.97). However, in the sex-stratified analysis, diabetes was independently associated with medication adherence only in women (OR 0.36; 95%CI 0.13-0.96), whereas a higher masculine BSRI was the only factor associated with medication adherence in men (OR 0.59, 95%CI 0.35-0.99). Pre-admission medication adherence is common in patients hospitalized for IHD, regardless of sex. However, patient-related factors such as diabetes, employment, and personality traits are associated with adherence in a sex-specific manner.

Pacifici F, Di Cola D, Pastore D, Abete P, Guadagni F, Donadel G, Bellia A, Esposito E, Salimei C, Sinibaldi Salimei P, Ricordi C, Lauro D, Della-Morte D.

Proposed tandem effect of physical activity and Sirtuin 1 and 3 activation in regulating glucose homeostasis.

Int J Mol Sci. 2019 Sep 25;20(19)

Sirtuins (SIRT) are seven nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent protein deacetylases enzymes (SIRT1-7) that play an important role in maintaining cellular homeostasis. Among those, the most studied are SIRT1 and SIRT3, a nuclear SIRT and a mitochondrial SIRT, respectively, which significantly impact with an increase in mammals' lifespan by modulating metabolic cellular processes. Particularly, when activated, both SIRT1 and 3 enhance pancreatic β -cells' insulin release and reduce inflammation and oxidative stress pancreatic damage, maintaining then glucose homeostasis. Therefore, SIRT1 and 3 activators have been proposed to prevent and counteract metabolic age-related diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). Physical activity (PA) has a well-established beneficial effect on phenotypes of aging like β -cell dysfunction and diabetes mellitus. Recent experimental and clinical evidence reports that PA increases the expression levels of both SIRT1 and 3, suggesting that PA may exert its healthy contribute even by activating SIRTs. Therefore, in the present article, we discuss the role of SIRT1, SIRT3, and PA on β -cell function and on diabetes. We also discuss the possible interaction between PA and activation of SIRTs as a possible therapeutic strategy to maintain glucose hemostasis and to prevent T2DM and its complications, especially in the elderly population.

Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Porcelli S, Albani D, Politis A, Papadimitriou GN, Di Nicola M, Janiri L, Colombo R, Martinotti G, Bellomo A, Vieta E, Bonassi S, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A.

Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease.

Mol Biol Rep. 2020 Jan;47(1):191-200

Serotonergic system is one of the most important neurotransmission systems investigated in the field of psychiatry. Extensive evidence reveals how alterations of this system, and especially of the SLC6A4 gene, may be associated with psychiatric disorders. In this study we aimed to evaluate the

pleiotropic nature of SLC6A4 alterations and their association with the overall risk of brain diseases rather than disorder-specific. SLC6A4 variants, namely 5HTTLPR, STin2, rs2066713, rs25531, rs4251417, rs6354 and rs7224199 were investigated in 4 independent cohorts of subjects with specific psychiatric disorders, including Alcohol dependence disorder (ALC), Alzheimer disease (ALZ), Schizophrenia (SCZ) and Bipolar disorder (BPD). Other variables (biochemical parameters and Psychiatric scales scores) were also tested for association. SLC6A4 polymorphisms are not associated with the risk of developing major psychiatric disorders (SCZ and BPD); however some signals were detected in ALC (HTTLPR $pd = 9.25 \times 10^{-03}$, $pr = 7.24 \times 10^{-03}$; rs2066713 $pd = 6.35 \times 10^{-08}$; rs25531 $pd = 2.95 \times 10^{-02}$; rs4251417 $pd = 2.46 \times 10^{-03}$), and ALZ (rs6354 $pr = 1.22 \times 10^{-02}$; rs7224199 $pd = 1.00 \times 10^{-08}$, $pr = 2.65 \times 10^{-02}$) cohorts. Some associations were also observed on exploratory analyses. Our findings did not reveal any major influence on SCZ and BPD development; On the other hand, some alteration of the SLC6A4 sequence were associated with an increased risk of ALC and ALZ disorders, suggesting common pathways. The results of this study should be carefully interpreted since it suffers of some inherent limitations (e.g. cohort size, slight ethnic heterogeneity). Further analyses may provide better detail on the molecular processes behind SLC6A4 alterations.

Corponi F, Bonassi S, Vieta E, Albani D, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A, Fabbri C.

Genetic basis of psychopathological dimensions shared between schizophrenia and bipolar disorder.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Mar 8;89:23-29

Shared genetic vulnerability between schizophrenia (SCZ) and bipolar disorder (BP) was demonstrated, but the genetic underpinnings of specific symptom domains are unclear. This study investigated which genes and gene sets may modulate specific psychopathological domains and if genome-wide significant loci previously associated with SCZ or BP may play a role. Genome-wide data were available in patients with SCZ ($n = 226$) or BP ($n = 228$). Phenotypes under investigation were depressive and positive symptoms severity, suicidal ideation, onset age and substance use disorder comorbidity. Genome-wide analyses were performed at gene and gene set level, while 148 genome-wide significant loci previously associated with SCZ and/or BP were investigated. Each sample was analyzed separately then a meta-analysis was performed. SH3GL2 and CLVS1 genes were associated with suicidal ideation in SCZ ($p = 5.62e-08$ and 0.01 , respectively), the former also in the meta-analysis ($p = .01$). SHC4 gene was associated with depressive symptoms severity in BP ($p = .003$). A gene set involved in cellular differentiation (GO:0048661) was associated with substance disorder comorbidity in the meta-analysis ($p = .03$). Individual loci previously associated with SCZ or BP did not modulate the phenotypes of interest. This study provided confirmatory and new findings. SH3GL2 (endophilin A1) showed a role in suicidal ideation that may be due to its relevance to the glutamate system. SHC4 regulates BDNF-induced MAPK activation and was previously associated with depression. CLVS1 is involved in lysosome maturation and was for the first time associated with a psychiatric trait. GO:0048661 may mediate the risk of substance disorder through an effect on neurodevelopment/neuroplasticity.

J Am Heart Assoc. 2019 May 21;8(10):e012315.

Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Bonassi S.

Milić M, Ožvald I, Vinković Vrček I, Vučić Lovrenčić M, Oreščanin V, Bonassi S, Del Castillo ER.

Alkaline comet assay results on fresh and one-year frozen whole blood in small volume without cry-protection in a group of people with different health status.

Using alkaline comet assay, DNA damage tail length (TL) and tail intensity (TI) parameters were compared between fresh whole blood and 1-year frozen small volume whole blood in EDTA at -80 °C without cryo-preservation. The studied group consisted of 25 volunteers with different health conditions who served as their own controls for frozen blood results. Without the purification step after thawing, the results and the usefulness of this protocol for future/retrospective (including re-analyses of putative outliers) studies were analysed. Medical surveillance and blood sampling were done at Merkur University Hospital Zagreb. No significant differences between fresh and frozen blood samples in terms of the mean TL values (mean \pm SD: 29.03 \pm 12.26 vs. 25.36 \pm 6.97, respectively) and the mean TI values (9.19 \pm 10.37 vs. 10.17 \pm 8.55, respectively), and highly damaged cell percentage were determined among 25 volunteers. Median TI frozen samples values of entire group were within the allowed 10-11% (8.24). At the individual levels, no correlation between fresh and frozen whole blood samples was observed in 11 volunteers who suffered from diabetes mellitus type 2. Strong correlation between fresh/frozen samples was seen for TL ($r = 0.64$, $p < 0.015$) and TI ($r = 0.71$, $p < 0.005$) in nondiabetic subgroup. Overall, the results demonstrated the usefulness of the 1-year frozen blood without induction of heavily damaged DNA. Due to the different DNA damage behaviour connected with different health conditions, future studies should involve more volunteers, oxidative DNA damage comet assay measurements, the inclusion of a washing step after thawing and inclusion of disease/antioxidant biomarkers.

Collins A, Milic M, Bonassi S, Dusinska M.

The comet assay in human biomonitoring: Technical and epidemiological perspectives.

Mutat Res. 2019 Jul;843:1-2

Musarò A, Dobrowolny G, Cambieri C, Onesti E, Ceccanti M, Frasca V, Pisano A, Cerbelli B, Lepore E, Ruffolo G, Cifelli P, Roseti C, Giordano C, Gori MC, Palma E, Inghilleri M.

Neuromuscular magnetic stimulation counteracts muscle decline in ALS patients: results of a randomized, double-blind, controlled study.

Sci Rep. 2019 Feb 26;9(1):2837

The aim of the study was to verify whether neuromuscular magnetic stimulation (NMMS) improves muscle function in spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. Twenty-two ALS patients were randomized in two groups to receive, daily for two weeks, NMMS in right or left arm (referred to as real-NMMS, rNMMS), and sham NMMS (sNMMS) in the opposite arm. All the patients underwent a median nerve conduction (compound muscle action potential, CMAP) study and a clinical examination that included a handgrip strength test and an evaluation of upper limb muscle strength by means of the Medical Research Council Muscle Scale (MRC). Muscle biopsy was then performed bilaterally on the flexor carpi radialis muscle to monitor morpho-functional parameters and molecular changes. Patients and physicians who performed examinations were blinded to the side of real intervention. The primary outcome was the change in the muscle strength in upper arms. The secondary outcomes were the change from baseline in the CMAP amplitudes, in the nicotinic ACh currents, in the expression levels of a selected panel of genes involved in muscle growth and atrophy, and in histomorphometric parameters of ALS muscle fibers. The Repeated Measures (RM) ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction (sphericity not assumed) showed a significant effect [$F(3, 63) = 5.907$, $p < 0.01$] of rNMMS on MRC scale at the flexor carpi radialis muscle, thus demonstrating that the rNMMS significantly improves muscle strength in flexor muscles in the forearm. Secondary outcomes showed that the improvement observed in rNMMS-treated muscles was associated to counteracting muscle atrophy, down-modulating the proteolysis, and increasing the efficacy of nicotinic ACh receptors (AChRs). We did not observe any significant difference in pre- and post-stimulation CMAP amplitudes, evoked by median nerve stimulation. This suggests that the improvement in muscle strength observed in the stimulated arm is unlikely

related to reinnervation. The real and sham treatments were well tolerated without evident side effects. Although promising, this is a proof of concept study, without an immediate clinical translation, that requires further clinical validation.

Roseti C, Cifelli P, Ruffolo G, Barbieri E, Guescini M, Esposito V, Di Gennaro G, Limatola C, Giovannelli A, Aronica E, Palma E.

Erythropoietin increases GABAA currents in human cortex from TLE patients.

Neuroscience. 2019 Apr 29. [Epub ahead of print]

Erythropoietin (EPO) is a hematopoietic growth factor that has an important role in the erythropoiesis. EPO and its receptor (EPO-R) are expressed all over in the mammalian brain. Furthermore, it has been reported that EPO may exert neuroprotective effect in animal models of brain disorders as ischemia and epilepsy. Here, we investigate whether EPO could modulate the GABA-evoked currents (IGABA) in both human epileptic and non-epileptic control brain tissues. Therefore, we transplanted in *Xenopus* oocytes cell membranes obtained from autaptic and surgical brain tissues (cortex) of seven temporal lobe epilepsy (TLE) patients and of five control patients. Two microelectrodes voltage-clamp technique has been used to record IGABA. Moreover, qRT-PCR assay was performed in the same human tissues to quantify the relative gene expression levels of EPO/EPO-R. To further confirm experiments in oocytes, we performed additional experiments using patch-clamp recording in slices obtained from rat cerebellum. We show that exposure to EPO significantly increased the amplitude of the IGABA in all the patients analyzed. No differences in the expression of EPO and EPO-R in both TLE and control patients have been found. Notably, the increase of IGABA has been recorded also in rat cerebellar slices. Our findings show a new modulatory action of EPO on GABAA receptors (GABAA-Rs). This effect could be relevant to balance the GABAergic dysfunction in human TLE.

Ruffolo G, Cifelli P, Miranda-Lourenço C, De Felice E, Limatola C, Sebastião AM, Diógenes MJ, Aronica E, Palma E.

Rare diseases of neurodevelopment: maintain the mystery or use a dazzling tool for investigation? The case of Rett Syndrome.

Neuroscience. 2019 Jun 21. [Epub ahead of print]

The investigation on neurotransmission function during normal and pathologic development is a pivotal component needed to understand the basic mechanisms underlying neurodevelopmental pathologies. To study these diseases, many animal models have been generated which allowed to face the limited availability of human tissues and, as a consequence, most of the electrophysiology has been performed on these models of diseases. On the other hand, the technique of membrane microtransplantation in *Xenopus* oocytes allows the study of human functional neurotransmitter receptors thanks to the use of tissues from autopsies or surgeries, even in quantities that would not permit other kinds of functional studies. In this short article, we intend to underline how this technique is well-fit for the study of rare diseases by characterizing the electrophysiological properties of GABAA and AMPA receptors in Rett syndrome. For our purposes, we used both tissues from Rett syndrome patients and *Mecp2*-null mice, a well validated murine model of the same disease, in order to strengthen the solidity of our results through the comparison of the two. Our findings retrace previous results and, in the light of this, further argue in favor of Prof. Miledi's technique of membrane microtransplantation that proves itself a very useful tool of investigation in the field of neurophysiology. This article is part of a Special Issue entitled: SI: Miledi's contributions.

Onesti E, Frasca V, Ceccanti M, Tartaglia G, Gori MC, Cambieri C, Libonati L, Palma E, Inghilleri M.

Short-Term ultramicronized Palmitoylethanolamide Therapy in patients with myasthenia gravis: a pilot study to possible future implications of treatment.

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(3):232-238

The cannabinoid system may be involved in the humoral mechanisms at the neuromuscular junction. Ultramicronized-palmitoylethanolamide (μ m-PEA) has recently been shown to reduce the desensitization of Acetylcholine (ACh)-evoked currents in denervated patients modifying the stability of ACh receptor (AChR) function.

To analyze the possible beneficial effects of μ m-PEA in patients with myasthenia gravis (MG) on muscular fatigue and neurophysiological changes.

The duration of this open pilot study, which included an intra-individual control, was three weeks. Each patient was assigned to a 1-week treatment period with μ m-PEA 600 mg twice a day. A neurophysiological examination based on repetitive nerve stimulation (RNS) of the masseteric and the axillary nerves was performed, and the quantitative MG (QMG) score was calculated in 22 MG patients every week in a three-week follow-up period. AChR antibody titer was investigated to analyze a possible immunomodulatory effect of PEA in MG patients.

PEA had a significant effect on the QMG score ($p=0.03418$) and on RNS of the masseteric nerve ($p=0.01763$), thus indicating that PEA reduces the level of disability and decremental muscle response. Antibody titers did not change significantly after treatment.

According to our observations, μ m-PEA as an add-on therapy could improve muscular response to fatigue in MG. The possible modulation of AChR currents as a means of eliciting a direct effect from PEA on the conformation of ACh receptors should be investigated. The co-role of cytokines also warrants an analysis. Given the rapidity and reversibility of the response, we suppose that PEA acts directly on AChR, though further studies are needed to confirm this hypothesis.

Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare

Shrivastava A, Marzolla V, Weidmann H, Caprio M, Tregouet D, Zeller T, Karakas M.

Design and rationale of the ERA-CVD Consortium PREMEDI-CAD-Precision Medicine in Coronary Artery Disease.

Biomolecules. 2020 Jan 11;10(1)

Cardiovascular diseases (CVDs) comprise 45% of all deaths in Europe and causes 3.9 million deaths annually. Coronary artery disease (CAD) which includes myocardial infarction (MI) represents the most common form of CVD. A relevant proportion of MI cases seems preventable since reports claim that up to two-thirds of these patients exhibit symptoms suggestive for MI within 12 months prior to the acute MI event. An early identification of these at-risk subjects is necessary to manage an early and efficient treatment during the ischemic phase. The aim of the PREcision MEDicine in Coronary Artery Disease (PREMEDI-CAD) consortium is to apply a system medicine approach towards studying and identifying an ischemia specific 'biomarker signature' that improves the identification of individuals 'at-risk' for acute MI. The consortium will take an interdisciplinary and translational approach integrating knowledge from CAD epidemiology, imaging, bioinformatics, statistics and molecular biology, as well as existing phenotypic, blood-based and clinical biomarker data of distinct CAD and subclinical MI phenotypes. This biomarker signature will be validated through atherosclerosis-prone mouse models and human cohorts. The validated signature will be translated in a real-world clinical setting using an ongoing clinical trial comprising patients with subclinical ischemia. The aim of the knowledge obtained from this project is to aid in early MI detection and reduce the mortality and morbidity rate in these at-risk MI individuals.

Infante M, Armani A, Marzolla V, Fabbri A, Caprio M.

Adipocyte Mineralocorticoid Receptor.

Mineralocorticoid receptor (MR) has been recently identified in adipose tissue, where its excessive activation contributes to several metabolic derangements often observed in obesity and metabolic syndrome. Recent findings support the existence of a bidirectional cross-talk between adipose tissue and adrenal glands, contributing to obesity-related hyperaldosteronism and subsequent adipocyte MR excessive activation. In this regard, MR pharmacological blockade has led to prevention of weight gain and metabolic benefits in murine models of genetic or diet-induced obesity. However, there is still a lack of knowledge on the potential metabolic effects of MR antagonists in clinical settings. Hence, larger clinical studies are deemed necessary to clarify the role of MR antagonism in obesity and metabolic syndrome in humans.

Feraco A, Marzolla V, Scuteri A, Armani A, Caprio M.

Mineralocorticoid receptors in Metabolic Syndrome: from physiology to disease.

Trends Endocrinol Metab. 2019 Dec 14. [Epub ahead of print]

Over the past decade, several studies have shown that activity of extra-renal mineralocorticoid receptors (MR) regulates vascular tone, adipogenesis, adipose tissue function, and cardiomyocyte contraction. In mice, abnormal activation of MR in the vasculature and in adipose tissue favors the occurrence of several components of the metabolic syndrome (MetS), such as hypertension, obesity, and glucose intolerance. Accordingly, high levels of aldosterone are associated with obesity and MetS in humans, suggesting that altered activation of aldosterone-MR system in extra-renal tissues leads to profound metabolic dysfunctions. In this context, in addition to the classical indications for heart failure and hypertension, MR antagonists (MRAs) nowadays represent a promising approach to tackle cardiovascular and metabolic disorders occurring in the MetS.

Moss ME, Lu Q, Iyer SL, Engelbertsen D, Marzolla V, Caprio M, Lichtman AH, Jaffe IZ.

Endothelial mineralocorticoid receptors contribute to vascular inflammation in atherosclerosis in a sex-specific manner.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Aug;39(8):1588-1601.

MR (mineralocorticoid receptor) activation is associated with cardiovascular ischemia in humans. This study explores the role of the MR in atherosclerotic mice of both sexes and identifies a sex-specific role for endothelial cell (EC)-MR in vascular inflammation. Approach and Results: In the AAV-PCSK9 (adeno-associated virus-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) mouse atherosclerosis model, MR inhibition attenuated vascular inflammation in males but not females. Further studies comparing male and female littermates with intact MR or EC-MR deletion revealed that although EC-MR deletion did not affect plaque size in either sex, it reduced aortic arch inflammation specifically in male mice as measured by flow cytometry. Moreover, MR-intact females had larger plaques but were protected from vascular inflammation compared with males. Intravital microscopy of the mesenteric vasculature demonstrated that EC-MR deletion attenuated TNF α (tumor necrosis factor α)-induced leukocyte slow rolling and adhesion in males, while females exhibited fewer leukocyte-endothelial interactions with no additional effect of EC-MR deletion. These effects corresponded with decreased TNF α -induced expression of the endothelial adhesion molecules ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) and E-selectin in males with EC-MR deletion compared with MR-intact males and females of both genotypes. These observations were also consistent with MR and estrogen regulation of ICAM-1 transcription and E-selectin expression in primary cultured mouse ECs and human umbilical vein ECs.

In male mice, EC-MR deletion attenuates leukocyte-endothelial interactions, plaque inflammation, and expression of E-selectin and ICAM-1, providing a potential mechanism by which the MR

promotes vascular inflammation. In females, plaque inflammation and leukocyte-endothelial interactions are decreased relative to males and EC-MR deletion is not protective.

Armani A, Infante M, Fabbri A, Caprio M.

Comment on "mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: A randomized placebo-controlled cross-over study".

Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):2024-2026.

Oppi S, Nusser-Stein S, Blyszczuk P, Wang X, Jomard A, Marzolla V, Yang K, Velagapudi S, Ward LJ, Yuan XM, Geiger MA, Guillaumon AT, Othman A, Hornemann T, Rancic Z, Ryu D, Oosterveer MH, Osto E, Lüscher TF, Stein S.

Macrophage NCOR1 protects from atherosclerosis by repressing a pro-atherogenic PPAR γ signature.

Eur Heart J. 2019 Sep 16. [Epub ahead of print]

Nuclear receptors and their cofactors regulate key pathophysiological processes in atherosclerosis development. The transcriptional activity of these nuclear receptors is controlled by the nuclear receptor corepressors (NCOR), scaffolding proteins that form the basis of large corepressor complexes. Studies with primary macrophages demonstrated that the deletion of Ncor1 increases the expression of atherosclerotic molecules. However, the role of nuclear receptor corepressors in atherogenesis is unknown.

We generated myeloid cell-specific Ncor1 knockout mice and crossbred them with low-density lipoprotein receptor (Ldlr) knockouts to study the role of macrophage NCOR1 in atherosclerosis. We demonstrate that myeloid cell-specific deletion of nuclear receptor corepressor 1 (NCOR1) aggravates atherosclerosis development in mice. Macrophage Ncor1-deficiency leads to increased foam cell formation, enhanced expression of pro-inflammatory cytokines, and atherosclerotic lesions characterized by larger necrotic cores and thinner fibrous caps. The immunometabolic effects of NCOR1 are mediated via suppression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) target genes in mouse and human macrophages, which lead to an enhanced expression of the CD36 scavenger receptor and subsequent increase in oxidized low-density lipoprotein uptake in the absence of NCOR1. Interestingly, in human atherosclerotic plaques, the expression of NCOR1 is reduced whereas the PPAR γ signature is increased, and this signature is more pronounced in ruptured compared with non-ruptured carotid plaques.

Our findings show that macrophage NCOR1 blocks the pro-atherogenic functions of PPAR γ in atherosclerosis and suggest that stabilizing the NCOR1-PPAR γ binding could be a promising strategy to block the pro-atherogenic functions of plaque macrophages and lesion progression in atherosclerotic patients.

Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler M, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A.

Influence of Vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in Type 1 Diabetes.

Nutrients. 2019 Sep 11;11(9).

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease leading to immune-mediated destruction of pancreatic beta cells, resulting in the need for insulin therapy. The incidence of T1D is increasing worldwide, thus prompting researchers to investigate novel immunomodulatory strategies to halt autoimmunity and modify disease progression. T1D is considered as a multifactorial disease, in which genetic predisposition and environmental factors interact to promote the triggering of autoimmune responses against beta cells. Over the last decades, it has become clear that vitamin D exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects, apart from its well-established role in the regulation of calcium homeostasis and bone metabolism. Importantly, the global incidence of vitamin D deficiency is also dramatically increasing and epidemiologic evidence suggests an

involvement of vitamin D deficiency in T1D pathogenesis. Polymorphisms in genes critical for vitamin D metabolism have also been shown to modulate the risk of T1D. Moreover, several studies have investigated the role of vitamin D (in different doses and formulations) as a potential adjuvant immunomodulatory therapy in patients with new-onset and established T1D. This review aims to present the current knowledge on the immunomodulatory effects of vitamin D and summarize the clinical interventional studies investigating its use for prevention or treatment of T1D.

Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A.

RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives.

J Exp Clin Cancer Res. 2019 Jan 8;38(1):12.

RANKL/RANK/OPG system consists of three essential signaling molecules: i) the receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B-ligand (RANKL), ii) the receptor activator of NF- κ B (RANK), and iii) the soluble decoy receptor osteoprotegerin (OPG). Although this system is critical for the regulation of osteoclast differentiation/activation and calcium release from the skeleton, different studies have elucidated its specific role in mammary gland physiology and hormone-driven epithelial proliferation during pregnancy. Of note, several data suggest that progesterone induces mammary RANKL expression in mice and humans. In turn, RANKL controls cell proliferation in breast epithelium under physiological conditions typically associated with higher serum progesterone levels, such as luteal phase of the menstrual cycle and pregnancy. Hence, RANKL/RANK system can be regarded as a major downstream mediator of progesterone-driven mammary epithelial cells proliferation, potentially contributing to breast cancer initiation and progression. Expression of RANKL, RANK, and OPG has been detected in breast cancer cell lines and in human primary breast cancers. To date, dysregulation of RANKL/RANK/OPG system at the skeletal level has been widely documented in the context of metastatic bone disease. In fact, RANKL inhibition through the RANKL-blocking human monoclonal antibody denosumab represents a well-established therapeutic option to prevent skeletal-related events in metastatic bone disease and adjuvant therapy-induced bone loss in breast cancer. On the other hand, the exact role of OPG in breast tumorigenesis is still unclear. This review focuses on molecular mechanisms linking RANKL/RANK/OPG system to mammary tumorigenesis, highlighting pre-clinical and clinical evidence for the potential efficacy of RANKL inhibition as a prevention strategy and adjuvant therapy in breast cancer settings.

Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, Mariani S, Lubrano C, Poggiogalle E, Migliaccio S, Donini LM, Basciani S, Cignarelli A, Conte E, Ceccarini G, Bogazzi F, Cimino L, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE, Gambineri A, Vignozzi L, Prodham F, Aimaretti G, Linsalata G, Buralli S, Monzani F, Aversa A, Vettor R, Santini F, Vitti P, Gnessi L, Pagotto U, Giorgino F, Colao A, Lenzi A; Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology.

Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE).

J Endocrinol Invest. 2019 Nov;42(11):1365-1386.

Weight loss is a milestone in the prevention of chronic diseases associated with high morbidity and mortality in industrialized countries. Very-low calorie ketogenic diets (VLCKDs) are increasingly used in clinical practice for weight loss and management of obesity-related comorbidities. Despite evidence on the clinical benefits of VLCKDs is rapidly emerging, some concern still exists about their potential risks and their use in the long-term, due to paucity of clinical studies. Notably, there is an important lack of guidelines on this topic, and the use and implementation of VLCKDs occurs vastly in the absence of clear evidence-based indications.

We describe here the biochemistry, benefits and risks of VLCKDs, and provide recommendations on the correct use of this therapeutic approach for weight loss and management of metabolic diseases at different stages of life.

Gorini S, Kim SK, Infante M, Mammi C, La Vignera S, Fabbri A, Jaffe IZ, Caprio M.

Role of aldosterone and mineralocorticoid Receptor in cardiovascular aging.

Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Aug 23;10:584. eCollection 2019.

The mineralocorticoid receptor (MR) was originally identified as a regulator of blood pressure, able to modulate renal sodium handling in response to its principal ligand aldosterone. MR is expressed in several extra-renal tissues, including the heart, vasculature, and adipose tissue. More recent studies have shown that extra-renal MR plays a relevant role in the control of cardiovascular and metabolic functions and has recently been implicated in the pathophysiology of aging. MR activation promotes vasoconstriction and acts as a potent pro-fibrotic agent in cardiovascular remodeling. Aging is associated with increased arterial stiffness and vascular tone, and modifications of arterial structure and function are responsible for these alterations. MR activation contributes to increase blood pressure with aging by regulating myogenic tone, vasoconstriction, and vascular oxidative stress. Importantly, aging represents an important contributor to the increased prevalence of cardiometabolic syndrome. In the elderly, dysregulation of MR signaling is associated with hypertension, obesity, and diabetes, representing an important cause of increased cardiovascular risk. Clinical use of MR antagonists is limited by the adverse effects induced by MR blockade in the kidney, raising the risk of hyperkalaemia in older patients with reduced renal function. Therefore, there is an unmet need for the enhanced understanding of the role of MR in aging and for development of novel specific MR antagonists in the context of cardiovascular rehabilitation in the elderly, in order to reduce relevant side effects.

Derosa G, Maffioli P, Scelsi L, Bestetti A, Vanasia M, Cicero AFG, Spinardi L, Bentivenga C, Esposti DD, Caprio M, Borghi C, Pitt B, Cosentino E.

Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstIve hearT failure: The COFFEE-IT study.

Pharmacol Res. 2019 Mar;141:46-52.

The aim of the study is to evaluate canrenone effects compared to other therapies on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure (CHF) and preserved systolic function after 10 years of evaluation.

We enrolled 532 patients with CHF and preserved systolic function. Patients were followed with a mean follow-up of 10 years: 166 patients were in therapy with canrenone, while 336 patients were in conventional therapy. We re-evaluated these data after 10 years, together with the rate of death and survival.

Systolic and diastolic blood pressure were lower with canrenone compared to the group not treated with canrenone, both in supine and orthostatism. In the group treated with canrenone we recorded a lower value of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin. Uric acid was lower in the group treated with canrenone, no differences were observed regarding creatinine, sodium, potassium, brain natriuretic peptide (BNP), pro-BNP or plasma renin activity (PRA), while aldosterone levels were reduced in canrenone group compared to control. After 10 years, left ventricular mass was lower in canrenone group. We recorded a more pronounced progression of NYHA class in controls compared to patients treated with canrenone, with also a higher number of deaths. A higher number of deaths was recorded in control group in the 68-83 years range compared to canrenone. A higher incidence of death was reported among patients without hypercholesterolemia in control group; this was not significant in patients treated with canrenone. A longer survival was observed in patients treated with canrenone.

Administered to patients with CHF and preserved systolic fraction, reduced mortality and extended the life.

Laboratorio di Farmacologia Cellulare e Molecolare

Musolino V, Gliozzi M, Nucera S, Carresi C, Maiuolo J, Mollace R, Paone S, Bosco F, Scarano F, Scicchitano M, Ruga S, Zito MC, Colica C, Macri R, Palma E, Ragusa S, Muscoli C, Mollace V.

The effect of bergamot polyphenolic fraction on lipid transfer protein system and vascular oxidative stress in a rat model of hyperlipemia.

Lipids Health Dis. 2019 May 17;18(1):115.

Experimental and epidemiological studies show that bergamot polyphenolic fraction (BPF) ameliorates the serum lipemic profile, normalizes blood pressure and improves non alcoholic fatty liver disease in patients suffering from metabolic syndrome. Despite this evidence, the molecular mechanisms responsible for these beneficial effects remain unclear. The aim of our study is to clarify the effects of BPF on the lipoprotein assembly and to identify oxidative stress biomarkers correlating hyperlipidaemia and BPF-induced metabolic changes.

Male Wistar rats (180-200 g) were randomly assigned to receive a standard diet, a hypercholesterolemic diet or a hypercholesterolemic diet+BPF (20 mg/Kg/rat daily, gavage), respectively, for 90 days. Total cholesterol (tChol), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and fasting plasma glucose were evaluated at the baseline as well as at the end of the treatment. To assess the effect of BPF on the Lipid Transfer Protein System, detection of ACAT, LCAT, CETP, PON1, Apo A1 and Apo B have also been carried out. Finally, the lipid peroxidation biomarker (TBARS) and oxyLDL were also measured.

BPF prevented tChol, LDL-C, TG and fasting plasma glucose enhancement and improved HDL-C. Treatment of hyperlipæmic rats with BPF significantly restored altered the serum concentration of lipemic biomarkers and the activity of ACAT, LCAT, CETP and PON1, an effect accompanied by the concomitant normalization of Apo A1 and APO B levels. In addition, TBARS levels were reduced significantly by the treatment with BPF.

BPF prevents diet-induced alteration of the lipid profile in rats, counteracting oxidative stress and improving the dysregulation of the Lipid Transfer Protein System. These data add new insights into the molecular mechanisms underlying the beneficial role of BPF in the therapy of hyperlipidaemia, thus suggesting a novel approach in the prevention of cardiovascular disease.

Capomolla AS, Janda E, Paone S, Parafati M, Sawicki T, Mollace R, Ragusa S, Mollace V.

Atherogenic index reduction and weight loss in metabolic syndrome patients treated with a novel pectin-enriched formulation of bergamot polyphenols.

Nutrients. 2019 Jun 4;11(6).

Bergamot flavonoids counteract dyslipidemia and hyperglycemia but fail to induce a significant weight loss. Here, we evaluated the efficacy of bergamot polyphenol extract complex (BPE-C), a novel bergamot juice-derived formulation enriched with flavonoids and pectins, on several metabolic syndrome parameters. Obese patients with atherogenic index of plasma (AIP) over 0.34 and mild hyperglycemia were recruited to a double-blind randomized trial comparing two doses of BPE-C (650 and 1300 mg daily) with placebo. Fifty-two subjects met the inclusion criteria and were assigned to three experimental groups. Fifteen subjects per group completed 90 days-trial. BPE-C reduced significantly fasting glucose by 18.1%, triglycerides by 32% and cholesterol parameters by up to 41.4%, leading to a powerful reduction of AIP (below 0.2) in the high dose group. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and insulin levels were also reduced. Moreover, BPE-C decreased body weight by 14.8% and body mass index by 15.9% in BPE-C high group. This correlated with a significant reduction of circulating hormones balancing

caloric intake, including leptin, ghrelin and upregulation of adiponectin. All effects showed a dose-dependent tendency. This study suggests that food supplements, containing full spectrum of bergamot juice components, such as BPE-C efficiently induce a combination of weight loss and insulin sensitivity effects together with a robust reduction of atherosclerosis risk.

Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Mareta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macrì R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V.

Modulation of nitric oxide synthases by oxidized LDLs: role in vascular inflammation and atherosclerosis development.

Int J Mol Sci. 2019 Jul 4;20(13).

The maintenance of physiological levels of nitric oxide (NO) produced by eNOS represents a key element for vascular endothelial homeostasis. On the other hand, NO overproduction, due to the activation of iNOS under different stress conditions, leads to endothelial dysfunction and, in the late stages, to the development of atherosclerosis. Oxidized LDLs (oxLDLs) represent the major candidates to trigger biomolecular processes accompanying endothelial dysfunction and vascular inflammation leading to atherosclerosis, though the pathophysiological mechanism still remains to be elucidated. Here, we summarize recent evidence suggesting that oxLDLs produce significant impairment in the modulation of the eNOS/iNOS machinery, downregulating eNOS via the HMGB1-TLR4-Caveolin-1 pathway. On the other hand, increased oxLDLs lead to sustained activation of the scavenger receptor LOX-1 and, subsequently, to NFκB activation, which, in turn, increases iNOS, leading to EC oxidative stress. Finally, these events are associated with reduced protective autophagic response and accelerated apoptotic EC death, which activates atherosclerotic development. Taken together, this information sheds new light on the pathophysiological mechanisms of oxLDL-related impairment of EC functionality and opens new perspectives in atherothrombosis prevention.

Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica

Gentile A, De Vito F, Fresegna D, Rizzo FR, Bullitta S, Guadalupi L, Vanni V, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Leuti A, Chiurchiù V5, Marfia GA, Mandolesi G, Centonze D, Musella A.

Peripheral T cells from multiple sclerosis patients trigger synaptotoxic alterations in central neurons.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 May 24. [Epub ahead of print]

The crucial step in the pathogenic events that lead to the development and the progression of multiple sclerosis (MS) is the infiltration of autoreactive T cells in the brain. Data from experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice indicate that, together with microglia, T cells are responsible for the enhancement of the glutamatergic transmission in central neurons, contributing to glutamate-mediated excitotoxicity, a pathological hallmark of both EAE and MS brains. Here, we addressed the synaptic role of T cells taken from MS patients.

A chimeric model of human T cells and murine brain slices was established to record, by Patch Clamp technique, the glutamatergic transmission in the presence of T cells isolated from the peripheral blood of healthy subjects (HS), active (a) and nonactive (na) relapsing remitting MS patients. Intracellular staining and flow cytometry were used to assess tumour necrosis factor (TNF) expression in T cells.

Chimeric experiments indicated that, compared to HS and naMS, T cells from aMS induced an increase in glutamatergic kinetic properties of striatal neurons. Such alteration, reminiscent of the those induced by EAE T cells, was blocked by incubation of the slices with etanercept, a TNF receptor antagonist. Of note, T cells from aMS expressed more TNF than naMS patients and HS subjects.

These data highlight the synaptotoxic potential retained by MS T cells, suggesting that during the inflammatory phase of the disease infiltrating T cells could influence the neuronal activity contributing to the TNF-mediated mechanisms of glutamate excitotoxicity in central neurons.

Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, Micillo T, De Rosa V, Sica F, Furlan R, Finardi A, Fantozzi R, Storto M, Bellantonio P, Pirolo P, Di Lemme S, Musella A, Mandolesi G, Centonze D, Matarese G.

Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis.

Mult Scler. 2019 Jun 4:1352458519853473. [Epub ahead of print]

Previous studies evidenced a link between metabolic dysregulation, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis (MS).

To explore whether increased adipocyte mass expressed as body mass index (BMI) and increased serum lipids influence cerebrospinal fluid (CSF) inflammation and disease severity.

In this cross-sectional study, 140 consecutive relapsing-remitting (RR)-MS patients underwent clinical assessment, BMI evaluation, magnetic resonance imaging scan, and blood and CSF collection before any specific drug treatment. The CSF levels of the following cytokines, adipocytokines, and inflammatory factors were measured: interleukin (IL)-6, IL-13, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, leptin, ghrelin, osteoprotegerin, osteopontin, plasminogen activator inhibitor-1, resistin, and Annexin A1. Serum levels of triglycerides, total cholesterol (TC), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were assessed.

A positive correlation emerged between BMI and Expanded Disability Status Scale score. Obese RR-MS patients showed higher clinical disability, increased CSF levels of the proinflammatory molecules IL-6 and leptin, and reduced concentrations of the anti-inflammatory cytokine IL-13. Moreover, both the serum levels of triglycerides and TC/HDL-C ratio showed a positive correlation with IL-6 CSF concentrations.

Obesity and altered lipid profile are associated with exacerbated central inflammation and higher clinical disability in RR-MS at the time of diagnosis. Increased adipocytokines and lipids can mediate the negative impact of high adiposity on RR-MS course.

Musella A, Fresegna D, Rizzo FR, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bruno A, Dolcetti E, Buttari F, Bullitta S, Vanni V, Centonze D, Mandolesi G.

'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting.

Expert Opin Ther Targets. 2020 Jan;24(1):37-46.

It has been recognized for about 20 years that interleukin (IL)-1 signaling is implicated in Multiple Sclerosis (MS), a disabling, chronic, inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). Only recently, multifaceted roles of IL-1 emerged in MS pathophysiology as a result of both clinical and preclinical studies. Notably, drugs that directly target the IL-1 system have not been tested so far in MS. Recent studies in animal models, together with the development of *ex vivo* chimeric MS models, have disclosed a critical role for IL-1 not only at the peripheral level but also within the CNS. In the present review, we highlight the IL-1-dependent neuropathological aspects of MS, by providing an overview of the cells of the immune and CNS systems that respond to IL-1 signaling, and by emphasizing the subsequent effects on the CNS, from demyelinating processes, to synaptopathy, and excitotoxicity. Drugs that act on the IL-1 system show a therapeutic potential in several autoinflammatory diseases and preclinical studies have highlighted the effects of these compounds in MS. We will discuss why anti-IL-1 therapies in MS have been neglected to date.

Gentile A, Musella A, De Vito F, Rizzo FR, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Centonze D, Mandolesi G.

Immunomodulatory effects of exercise in experimental Multiple Sclerosis.

Front Immunol. 2019 Sep 13;10:2197. eCollection 2019.

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating and neurodegenerative disease. Though a specific antigen has not been identified, it is widely accepted that MS is an autoimmune disorder characterized by myelin-directed immune attack. Pharmacological treatments for MS are based on immunomodulatory or immunosuppressant drugs, designed to attenuate or dampen the immune reaction, to improve neurological functions. Recently, rehabilitation has gained increasing attention in the scientific community dealing with MS. Engagement of people with MS in exercise programs has been associated with a number of functional improvements in mobility, balance, and motor coordination. Moreover, several studies indicate the effectiveness of exercise against fatigue and mood disorders that are frequently associated with the disease. However, whether exercise acts like an immunomodulatory therapy is still an unresolved question. A good tool to address this issue is provided by the study of the immunomodulatory effects of exercise in an animal model of MS, including the experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the Theiler's virus induced-demyelinating disease (TMEV-IDD) and toxic-demyelinating models, cuprizone (CPZ), and lysolecithin (LPC). So far, despite the availability of different animal models, most of the pre-clinical data have been gained in EAE and to a lesser extent in CPZ and LPC. These studies have highlighted beneficial effects of exercise, suggesting the modulation of both the innate and the adaptive immune response in the peripheral blood as well as in the brain. In the present paper, starting from the biological differences among MS animal models in terms of immune system involvement, we revise the literature regarding the effects of exercise in EAE, CPZ, and LPC, and critically highlight the advantages of either model, including the so-far unexplored TMEV-IDD, to address the immune effects of exercise in MS.

Severa M, Rizzo F, Srinivasan S, Di Dario M, Giacomini E, Buscarinu MC, Cruciani M, Etna MP, Sandini S, Mechelli R, Farina A, Trivedi P, Hertzog PJ, Salvetti M, Farina C, Coccia EM.

A cell type-specific transcriptomic approach to map B cell and monocyte type I interferon-linked pathogenic signatures in Multiple Sclerosis.

J Autoimmun. 2019 Jul;101:1-16.

Alteration in endogenous Interferon (IFN) system may profoundly impact immune cell function in autoimmune diseases. Here, we provide evidence that dysregulation in IFN-regulated genes and pathways are involved in B cell- and monocyte-driven pathogenic contribution to Multiple Sclerosis (MS) development and maintenance. In particular, by using an Interferome-based cell type-specific approach, we characterized an increased susceptibility to an IFN-linked caspase-3 dependent apoptotic cell death in both B cells and monocytes of MS patients that may arise from their chronic activation and persistent stimulation by activated T cells. Ongoing caspase-3 activation functionally impacts on MS monocyte properties influencing the STAT-3/IL-16 axis, thus, driving increased expression and massive release of the bio-active IL-16 triggering and perpetuating CD4⁺ T cell migration. Importantly, our analysis also identified a previously unknown multi-component defect in type I IFN-mediated signaling and response to virus pathways specific of MS B cells, impacting on induction of anti-viral responses and Epstein-barr virus infection control in patients. Taking advantage of cell type-specific transcriptomics and in-depth functional validation, this study revealed pathogenic contribution of endogenous IFN signaling and IFN-regulated cell processes to MS pathogenesis with implications on fate and functions of B cells and monocytes that may hold therapeutic potential.

Mandolesi G, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Rizzo FR, Musella A, Guadalupi L, Vanni V, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Viscomi MT, Centonze D, Gentile A.

Voluntary running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-induced demyelination.

Neurobiol Dis. 2019 Sep;129:102-117.

Growing data from human and animal studies indicate the beneficial effects of exercise on several clinical outcomes in patients with multiple sclerosis (MS), an autoimmune, demyelinating disease, suggesting that it may slow down the disease progression, by reducing brain damage. However, the mechanisms involved are still elusive. Aim of this study was to address the effects of voluntary running wheel in a toxic-demyelinating model of MS, in which demyelination and brain inflammation occur in response to cuprizone (CPZ) treatment. Mice were housed in standard or wheel-equipped cages starting from the day of CPZ or normal chow feeding for three or six weeks and evaluated for weight changes, locomotor skills and neuromuscular functions over the course of the experimental design. Biochemical, molecular biology and immunohistochemical analyses were performed. Exercise prevented early weight loss caused by CPZ, indicating improved wellness in these mice. Both neuromuscular function and motor coordination were significantly enhanced by exercise in CPZ-treated mice. Moreover, exercise induced an early protection against axonal damage and the loss of the myelin associated proteins, myelin basic protein (MBP) and 2',3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase), in the striatum and the corpus callosum, in coincidence of a strongly attenuated microglia activation in both brain areas. Further, during the late phase of the treatment, exercise in CPZ mice reduced the recruitment of new OLs compared to sedentary CPZ mice, likely due to the precocious protection against myelin damage. Overall, these results suggest that life-style interventions can be effective against the demyelinating-inflammatory processes occurring in the brains of MS patients.

Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Mori F, Simonelli I, Gilio L, Buttari F, Sica F, De Paolis N, Mandolesi G, Musella A, De Vito F, Dolcetti E, Bruno A, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Centonze D, Rizzo FR.

Interleukin-6 disrupts synaptic plasticity and impairs tissue damage compensation in Multiple Sclerosis.

Neurorehabil Neural Repair. 2019 Aug 20:1545968319868713. [Epub ahead of print]

Synaptic plasticity helps in reducing the clinical expression of brain damage and represents a useful mechanism to compensate the negative impact of new brain lesions in multiple sclerosis (MS). Inflammation, altering synaptic plasticity, could negatively influence the disease course in relapsing-remitting MS (RR-MS). In the present study, we explored whether interleukin (IL)-6, a major proinflammatory cytokine involved in MS pathogenesis, alters synaptic plasticity and affects the ability to compensate for ongoing brain damage. The effect of IL-6 incubation on long-term potentiation (LTP) induction was explored in vitro, in mice hippocampal slices. We also explored the correlation between the cerebrospinal fluid (CSF) levels of this cytokine and the LTP-like effect induced by the paired associative stimulation (PAS) in a group of RR-MS patients. Finally, we examined the correlation between the CSF levels of IL-6 at the time of diagnosis and the prospective disease activity in a cohort of 150 RR-MS patients. In vitro LTP induction was abolished by IL-6. Consistently, in patients with MS, a negative correlation emerged between IL-6 CSF concentrations and the effect of PAS. In MS patients, longer disease duration before diagnosis was associated with higher IL-6 CSF concentrations. In addition, elevated CSF levels of IL-6 were associated with greater clinical expression of new inflammatory brain lesions, unlike in patients with low or absent IL-6 concentrations, who had a better disease course. Conclusions: IL-6 interfering with synaptic plasticity mechanisms may impair the ability to compensate the clinical manifestation of new brain lesions in RR-MS patients.

Laboratorio di Microbiologia delle Patologie Cronico-Degenerative

Ambrosi C, Sarshar M, Aprea MR, Pompilio A, Di Bonaventura G, Strati F, Pronio A, Nicoletti M, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D.

Colonic adenoma-associated Escherichia coli express specific phenotypes.

Microbes Infect. 2019 Aug - Sep;21(7):305-312.

Specific *Escherichia coli* strains have been associated to colorectal cancer, while no data are available on genotypic and phenotypic features of *E. coli* colonizing premalignant adenomatous polyps and their pathogenic potential. This study was aimed at characterizing isolates collected from polyps and adjacent tissue in comparison with those from normal mucosa. From colonoscopy biopsies, 1500 *E. coli* isolates were retrieved and genotyped; 272 were characterized for phylogroup and major phenotypic traits (i.e., biofilm formation, motility, hemolysins, and proteases). Selected isolates were analyzed for extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC)-associated virulence genes and *in vivo* pathogenicity using *Galleria mellonella*. The majority of isolates collected from polyps were strong biofilm and poor protease producers, whereas those isolates from normal mucosa were highly motile, proteolytic and weak biofilm formers. Isolates from adjacent tissues shared features with those from both polyps and normal mucosa. Among selected *E. coli* isolates, ExPEC gene content/profile was variable and uncorrelated with the tissue of collection and larval mortality. Despite the heterogeneous virulence-gene carriage of the *E. coli* intestinal population, *E. coli* colonizing colonic adenomatous polyps express specific phenotypic traits that could represent an initial pathoadaptation to local environmental changes characterizing these lesions.

PLoS Pathog. 2019 Mar 14;15(3):e1007617. doi: 10.1371/journal.ppat.1007617. eCollection 2019 Mar.

Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice.

De Chiara G, Piacentini R, Fabiani M, Mastrodonato A, Marocci ME, Limongi D, Napoletani G, Protto V, Coluccio P, Celestino I, Li Puma DD, Grassi C, Palamara AT.

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is a DNA neurotropic virus, usually establishing latent infections in the trigeminal ganglia followed by periodic reactivations. Although numerous findings suggested potential links between HSV-1 and Alzheimer's disease (AD), a causal relation has not been demonstrated yet. Hence, we set up a model of recurrent HSV-1 infection in mice undergoing repeated cycles of viral reactivation. By virological and molecular analyses we found: i) HSV-1 spreading and replication in different brain regions after thermal stress-induced virus reactivations; ii) accumulation of AD hallmarks including amyloid- β protein, tau hyperphosphorylation, and neuroinflammation markers (astrogliosis, IL-1 β and IL-6). Remarkably, the progressive accumulation of AD molecular biomarkers in neocortex and hippocampus of HSV-1 infected mice, triggered by repeated virus reactivations, correlated with increasing cognitive deficits becoming irreversible after seven cycles of reactivation. Collectively, our findings provide evidence that mild and recurrent HSV-1 infections in the central nervous system produce an AD-like phenotype and suggest that they are a risk factor for AD.

Limongi D, Baldelli S, Checconi P, Marocci ME, De Chiara G, Fraternali A, Magnani M, Ciriolo MR, Palamara AT.

GSH-C4 acts as anti-inflammatory drug in different models of canonical and cell autonomous inflammation through NF κ B inhibition.

Front Immunol. 2019 Feb 6;10:155. eCollection 2019.

An imbalance in GSH/GSSG ratio represents a triggering event in pro-inflammatory cytokine production and inflammatory response. However, the molecular mechanism(s) through which GSH regulates macrophage and cell autonomous inflammation remains not deeply understood. Here, we investigated the effects of a derivative of GSH, the N-butanoyl glutathione (GSH-C4), a cell permeable compound, on lipopolisaccharide (LPS)-stimulated murine RAW 264.7 macrophages, and human macrophages. LPS alone induces a significant production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α and a significant decrement of GSH content. Such events

were significantly abrogated by treatment with GSH-C4. Moreover, GSH-C4 was highly efficient in buffering cell autonomous inflammatory status of aged C2C12 myotubes and 3T3-L1 adipocytes by suppressing the production of pro-inflammatory cytokines. We found that inflammation was paralleled by a strong induction of the phosphorylated form of NFκB, which translocates into the nucleus; a process that was also efficiently inhibited by the treatment with GSH-C4. Overall, the evidence suggests that GSH decrement is required for efficient activation of an inflammatory condition and, at the same time, GSH-C4 can be envisaged as a good candidate to abrogate such process, expanding the anti-inflammatory role of this molecule in chronic inflammatory states.

Front Immunol. 2019 Jul 2;10:1481. eCollection 2019.

Corrigendum: GSH-C4 acts as anti-inflammatory drug in different models of canonical and cell autonomous inflammation through NFκB inhibition.

Limongi D, Baldelli S, Checconi P, Marcocci ME, De Chiara G, Fraternali A, Magnani M, Ciriolo MR, Palamara AT.

Erratum for:

GSH-C4 Acts as Anti-inflammatory Drug in Different Models of Canonical and Cell Autonomous Inflammation Through NFκB Inhibition. [Front Immunol. 2019].

Checconi P, Limongi D, Baldelli S, Ciriolo MR, Nencioni L, Palamara AT.

Role of glutathionylation in infection and inflammation.

Nutrients. 2019 Aug 20;11(8). pii: E1952.

Glutathionylation, that is, the formation of mixed disulfides between protein cysteines and glutathione (GSH) cysteines, is a reversible post-translational modification catalyzed by different cellular oxidoreductases, by which the redox state of the cell modulates protein function. So far, most studies on the identification of glutathionylated proteins have focused on cellular proteins, including proteins involved in host response to infection, but there is a growing number of reports showing that microbial proteins also undergo glutathionylation, with modification of their characteristics and functions. In the present review, we highlight the signaling role of GSH through glutathionylation, particularly focusing on microbial (viral and bacterial) glutathionylated proteins (GSSPs) and host GSSPs involved in the immune/inflammatory response to infection; moreover, we discuss the biological role of the process in microbial infections and related host responses.

Li Puma DD, Piacentini R, Leone L, Gironi K, Marcocci ME, De Chiara G, Palamara AT, Grassi C.
Herpes simplex virus type-1 infection impairs adult hippocampal neurogenesis via Amyloid-β protein accumulation.

Stem Cells. 2019 Nov;37(11):1467-1480. doi: 10.1002/stem.3072. Epub 2019 Aug 22.

We previously reported that Herpes simplex virus type-1 (HSV-1) infection of cultured neurons triggered intracellular accumulation of amyloid-β protein (Aβ) markedly impinging on neuronal functions. Here, we demonstrated that HSV-1 affects in vitro and in vivo adult hippocampal neurogenesis by reducing neural stem/progenitor cell (NSC) proliferation and their neuronal differentiation via intracellular Aβ accumulation. Specifically, cultured NSCs were more permissive for HSV-1 replication than mature neurons and, once infected, they exhibited reduced proliferation (assessed by 5'-bromo-deoxyuridine incorporation, Ki67 immunoreactivity, and Sox2 mRNA expression) and impaired neuronal differentiation in favor of glial phenotype (evaluated by immunoreactivity for the neuronal marker MAP2, the glial marker glial fibrillary astrocyte protein, and the expression of the proneuronal genes Mash1 and NeuroD1). Similarly, impaired adult neurogenesis was observed in the subgranular zone of hippocampal dentate gyrus of an in vivo model of recurrent HSV-1 infections, that we recently set up and characterized, with respect to mock-infected mice. The effects of HSV-1 on neurogenesis did not depend on cell death and were

due to A β accumulation in infected NSCs. Indeed, they were: (a) reverted, in vitro, by the presence of either β/γ -secretase inhibitors preventing A β production or the specific 4G8 antibody counteracting the action of intracellular A β ; (b) not detectable, in vivo, in HSV-1-infected amyloid precursor protein knockout mice, unable to produce and accumulate A β . Given the critical role played by adult neurogenesis in hippocampal-dependent memory and learning, our results suggest that multiple virus reactivations in the brain may contribute to Alzheimer's disease phenotype by also targeting NSCs.

Prezioso C, Ciotti M, Obregon F, Ambroselli D, Rodio DM, Cudillo L, Gaziev J, Mele A, Nardi A, Favalli C, Arcese W, Palamara AT, Pietropaolo V.

Polyomaviruses shedding in stool of patients with hematological disorders: detection analysis and study of the non-coding control region's genetic variability.

Med Microbiol Immunol. 2019 Dec;208(6):845-854.

Fragmented data are available on the human polyomaviruses (HPyVs) prevalence in the gastrointestinal tract. Rearrangements in the non-coding control region (NCCR) of JCPyV and BKPyV have been extensively studied and correlated to clinical outcome; instead, little information is available for KIPyV, WUPyV and MCPyV NCCRs. To get insights into the role of HPyVs in the gastrointestinal tract, we investigated JCPyV, BKPyV, KIPyV, WUPyV and MCPyV distribution among hematological patients in concomitance with gastrointestinal symptoms. In addition, NCCRs and VP1 sequences were examined to characterize the strains circulating among the enrolled patients. DNA was extracted from 62 stool samples and qPCR was carried out to detect and quantify JCPyV, BKPyV, KIPyV, WUPyV and MCPyV genomes. Positive samples were subsequently amplified and sequenced for NCCR and VP1 regions. A phylogenetic tree was constructed aligning the obtained VP1 sequences to a set of reference sequences. qPCR revealed low viral loads for all HPyVs searched. Mono and co-infections were detected. A significant correlation was found between gastrointestinal complications and KIPyV infection. Archetype-like NCCRs were found for JCPyV and BKPyV, and a high degree of NCCRs stability was observed for KIPyV, WUPyV and MCPyV. Analysis of the VP1 sequences revealed a 99% identity with the VP1 reference sequences. The study adds important information on HPyVs prevalence and persistence in the gastrointestinal tract. Gastrointestinal signs were correlated with the presence of KIPyV, although definitive conclusions cannot be drawn. HPyVs NCCRs showed a high degree of sequence stability, suggesting that sequence rearrangements are rare in this anatomical site.

Noce A, Rovella V, Marrone G, Cattani G, Zingaretti V, Limongi D, D'Agostini C, Sorge R, Casasco M, Di Daniele N, Ricci G, Bocedi A.

Hemodialysis biomarkers: total advanced glycation end products (AGEs) against oxidized human serum albumin (HSAox).

Acta Diabetol. 2019 Dec;56(12):1323-1331.

Nephropathic patients show higher levels of advanced glycation end products (AGEs) and oxidized human serum albumin (HSAox) compared to healthy subjects. These two classes of compounds are formed as the result of oxidative insults; for this reason, they can be useful oxidative stress biomarkers. The present study examines the variation of AGEs and HSAox in hemodialysis (HD) patients before and after dialysis session, evaluating the impact of different dialytic techniques and filters on their removal.

A total of 50 healthy subjects (control group) and 130 HD patients were enrolled in the study. Hemodialysis patients were subdivided based on dialytic techniques: 109 in diffusive technique and 22 in convective technique. We monitored HSAox, AGEs and other laboratory parameters at early morning in healthy subjects and in HD patients before and after the dialysis procedures.

The level of HSAox decreases after a single dialytic session (from $58.5 \pm 8.8\%$ to $41.5 \pm 11.1\%$), but the concentration of total AGEs increases regardless of adopted dialytic techniques (from

6.8 ± 5.2 µg/ml to 9.2 ± 4.4 µg/ml). In our study, levels of HSAox and total AGEs are similar in diabetic and non-diabetic HD patients. The increase in total AGEs after dialysis was only observed using polysulfone filters but was absent with polymethacrylate filters.

HSAox is a simple and immediate method to verify the beneficial effect of a single dialysis session on the redox imbalance, always present in HD patients. Total AGEs assayed by ELISA procedure seem to be a less reliable biomarker in this population.

Scribano D, Marzano V, Levi Mortera S, Sarshar M, Vernocchi P, Zagaglia C, Putignani L, Palamara AT, Ambrosi C.

Insights into the periplasmic proteins of *Acinetobacter baumannii* AB5075 and the impact of imipenem exposure: a proteomic approach.

Int J Mol Sci. 2019 Jul 13;20(14).

Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains cause life-threatening infections due to the lack of therapeutic options. Although the main mechanisms underlying antibiotic-resistance have been extensively studied, the general response to maintain bacterial viability under antibiotic exposure deserves to be fully investigated. Since the periplasmic space contains several proteins with crucial cellular functions, besides carbapenemases, we decided to study the periplasmic proteome of the multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* AB5075 strain, grown in the absence and presence of imipenem (IMP). Through the proteomic approach, 65 unique periplasmic proteins common in both growth conditions were identified: eight proteins involved in protein fate, response to oxidative stress, energy metabolism, antibiotic-resistance, were differentially expressed. Among them, ABUW_1746 and ABUW_2363 gene products presented the tetratricopeptide repeat motif, mediating protein-protein interactions. The expression switch of these proteins might determine specific protein interactions to better adapt to changing environmental conditions. ABUW_2868, encoding a heat shock protein likely involved in protection against oxidative stress, was upregulated in IMP-exposed bacteria. Accordingly, the addition of periplasmic proteins from *A. baumannii* cultured with IMP increased bacterial viability in an antioxidant activity assay. Overall, this study provides the first insights about the composition of the periplasmic proteins of a MDR *A. baumannii* strain, its biological response to IMP and suggests possible new targets to develop alternative antibiotic drugs.

Amatore D, Celestino I, Brundu S, Galluzzi S, Coluccio P, Checconi P, Magnani M, Palamara AT, Fraternali A, Nencioni L.

Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus.

FASEB BioAdvances. 2019;1:296–305.

During aging, glutathione (GSH) content declines and the immune system undergoes a deficiency in the induction of Th1 response. Reduced secretion of Th1 cytokines, which is associated with GSH depletion, could weaken the host defenses against viral infections. We first evaluated the concentration of GSH and cysteine in organs of old mice; then, the effect of the administration of the N-butanoyl GSH derivative (GSH-C4) on the response of aged mice infected with influenza A PR8/H1N1 virus was studied through the determination of GSH concentration in organs, lung viral titer, IgA and IgG1/IgG2a production, and Th1/Th2 cytokine profile. Old mice had lower GSH than young mice in organs. Also the gene expression of endoplasmic reticulum (ER) stress markers involved in GSH metabolism and folding of proteins, that is, Nrf2 and PDI, was reduced. Following infection, GSH content remained low and neither infection nor GSH-C4 treatment affected Nrf2 expression. In contrast, PDI expression was upregulated during infection and appeared counterbalanced by GSH-C4. Moreover, the treatment with GSH-C4 increased GSH content in organs, reduced viral replication and induced a predominant Th1 response. In conclusion, GSH-C4

treatment could be used in the elderly to contrast influenza virus infection by inducing immune response, in particular the Th1 profile.

Oncogene. 2019 Mar;38(11):1860-1875.

Forcing ATGL expression in hepatocarcinoma cells imposes glycolytic rewiring through PPAR- α /p300-mediated acetylation of p53.

Di Leo L, Vegliante R, Ciccarone F, Salvatori I, Scimeca M, Bonanno E, Sagnotta A, Grazi GL, Aquilano K, Ciriolo MR.

Metabolic reprogramming is a typical feature of cancer cells aimed at sustaining high-energetic demand and proliferation rate. Here, we report clear-cut evidence for decreased expression of the adipose triglyceride lipase (ATGL), the first and rate-limiting enzyme of triglyceride hydrolysis, in both human and mouse-induced hepatocellular carcinoma (HCC). We identified metabolic rewiring as major outcome of ATGL overexpression in HCC-derived cell lines. Indeed, ATGL slackened both glucose uptake/utilization and cell proliferation in parallel with increased oxidative metabolism of fatty acids and enhanced mitochondria capacity. We ascribed these ATGL-downstream events to the activity of the tumor-suppressor p53, whose protein levels-but not transcript-were upregulated upon ATGL overexpression. The role of p53 was further assessed by abrogation of the ATGL-mediated effects upon p53 silencing or in p53-null hepatocarcinoma Hep3B cells. Furthermore, we provided insights on the molecular mechanisms governed by ATGL in HCC cells, identifying a new PPAR- α /p300 axis responsible for p53 acetylation/accumulation. Finally, we highlighted that ATGL levels confer different susceptibility of HCC cells to common therapeutic drugs, with ATGL overexpressing cells being more resistant to glycolysis inhibitors (e.g., 2-deoxyglucose and 3-bromopyruvate), compared to genotoxic compounds. Collectively, our data provide evidence for a previously uncovered tumor-suppressor function of ATGL in HCC, with the outlined molecular mechanisms shedding light on new potential targets for anticancer therapy.

Pediconi N, Salerno D, Lupacchini L, Angrisani A, Peruzzi G, De Smaele E, Levrero M, Belloni L.
EZH2, JMJD3, and UTX epigenetically regulate hepatic plasticity inducing retro-differentiation and proliferation of liver cells.

Cell Death Dis. 2019 Jul 8;10(7):518.

Modification of histones by lysine methylation plays a role in many biological processes, and it is dynamically regulated by several histone methyltransferases and demethylases. The polycomb repressive complex contains the H3K27 methyltransferase EZH2 and controls dimethylation and trimethylation of H3K27 (H3K27me_{2/3}), which trigger gene suppression. JMJD3 and UTX have been identified as H3K27 demethylases that catalyze the demethylation of H3K27me_{2/3}, which in turns lead to gene transcriptional activation. EZH2, JMJD3 and UTX have been extensively studied for their involvement in development, immune system, neurodegenerative disease, and cancer. However, their role in molecular mechanisms underlying the differentiation process of hepatic cells is yet to be elucidated. Here, we show that EZH2 methyltransferase and JMJD3/UTX demethylases were deregulated during hepatic differentiation of human HepaRG cells resulting in a strong reduction of H3K27 methylation levels. Inhibition of JMJD3 and UTX H3K27 demethylase activity by GSK-J4 epi-drug reverted phenotype of HepaRG DMSO-differentiated cells and human primary hepatocytes, drastically decreasing expression of hepatic markers and inducing cell proliferation. In parallel, inhibition of EZH2 H3K27me₃ activity by GSK-126 epi-drug induced upregulation of hepatic markers and downregulated the expression of cell cycle inhibitor genes. To conclude, we demonstrated that modulation of H3K27 methylation by inhibiting methyl-transferase and dimethyl-transferase activity influences the differentiation status of hepatic cells, identifying a possible new role of EZH2, JMJD3 and UTX epi-drugs to modulate hepatic cell plasticity.

Laboratorio di Biochimica dell'Invecchiamento e Nutrizione

Ciccarone F, Castelli S, Ioannilli L, Ciriolo MR.

High dietary fat intake affects DNA Methylation/Hydroxymethylation in mouse heart: epigenetic hints for obesity-related cardiac dysfunction.

Mol Nutr Food Res. 2019 Feb;63(4):e1800970. Epub 2018 Dec 12.

Epigenetic aberrations caused by environmental factors and lifestyle choices have been associated with the development of a number of pathologies, including cardiovascular disorders. However, whether obesity-related heart dysfunction can occur via epigenetic mechanisms is largely undisclosed. The manifested role of DNA hydroxymethylation in heart pathophysiology prompts an investigation of its levels/machinery in heart of mice fed with high-fat diet (HFD) and its possible relation with genes linked to obesity-associated cardiac remodeling.

Alterations in levels of DNA methylation/hydroxymethylation modifications and in expression of Tet family of DNA hydroxylases are observed in hearts of mice treated with HFD for 8 and 16 weeks. Decreased levels of the Tet co-substrate α -ketoglutarate are also observed and associate with mitochondrial mass reduction and augmented oxidative stress. Finally, expression markers of cardiac remodeling are monitored by RT-qPCR analysis and associate with DNA hydroxymethylation signature by DNA immunoprecipitation and correlation analyses.

Global changes of DNA hydroxymethylation in hearts of HFD-fed mice are associated with upregulation of the dioxygenase Tet3 and decreased content of α -ketoglutarate. A relation between Tet genes and markers of cardiac hypertrophic response is observed and, if further validated, it will provide insights concerning epigenetics and obesity-related cardiac complications.

Baldelli S, Ciccarone F, Limongi D, Checconi P, Palamara AT, Ciriolo MR.

Glutathione and Nitric Oxide: key team players in use and disuse of skeletal muscle.

Nutrients. 2019 Sep 30;11(10).

Glutathione (GSH) is the main non-enzymatic antioxidant playing an important role in detoxification, signal transduction by modulation of protein thiols redox status and direct scavenging of radicals. The latter function is not only performed against reactive oxygen species (ROS) but GSH also has a fundamental role in buffering nitric oxide (NO), a physiologically-produced molecule having-multifaceted functions. The efficient rate of GSH synthesis and high levels of GSH-dependent enzymes are characteristic features of healthy skeletal muscle where, besides the canonical functions, it is also involved in muscle contraction regulation. Moreover, NO production in skeletal muscle is a direct consequence of contractile activity and influences several metabolic myocyte pathways under both physiological and pathological conditions. In this review, we will consider the homeostasis and intersection of GSH with NO and then we will restrict the discussion on their role in processes related to skeletal muscle function and degeneration.

Bocedi A, Ingrosso G, Cattani G, Miceli R, Ponti E, Lancia A, Baldelli S, Guidi A, Ciriolo MR, Mattei M, Ricci G.

The impact of ionizing irradiation on liver detoxifying enzymes. A re-investigation.

Cell Death Discov. 2019 Feb 8;5:66.

By looking at many studies describing the impact of ionizing irradiations in living mice on a few key detoxifying enzymes like catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione transferase, we noted conflicting evidences: almost all papers finalized to demonstrate the protective effects of natural or synthetic drugs against the damage by irradiations, described also a relevant inactivation of these enzymes in the absence of these compounds. Conversely, no inactivation and even enhanced activity has been noted under similar irradiation modality in all studies supporting the "adaptive response". Motivated by these curious

discrepancies, we performed irradiation experiments on living mice, explanted mouse livers and liver homogenates observing that, in all conditions the activity of all these enzymes remained almost unchanged except for a slight increase found in explanted livers. Our results put a question about many previous scientific reports in this field.

Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR.

Targeting Glutathione metabolism: partner in crime in anticancer therapy.

Nutrients. 2019 Aug 16;11(8).

Glutathione (GSH) is the predominant low-molecular-weight antioxidant with a ubiquitous distribution inside the cell. The steady-state level of cellular GSH is dependent on the balance between synthesis, hydrolysis, recycling of glutathione disulphide (GSSG) as well as cellular extrusion of reduced, oxidized, or conjugated-forms. The augmented oxidative stress typical of cancer cells is accompanied by an increase of glutathione levels that confers them growth advantage and resistance to a number of chemotherapeutic agents. Targeting glutathione metabolism has been widely investigated for cancer treatment although GSH depletion as single therapeutic strategy has resulted largely ineffective if compared with combinatorial approaches. In this review, we circumstantiate the role of glutathione in tumour development and progression focusing on how interfering with different steps of glutathione metabolism can be exploited for therapeutic purposes. A dedicated section on synthetic lethal interactions with GSH modulators will highlight the promising option of harnessing glutathione metabolism for patient-directed therapy in cancer.

Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale

Ghiglieri V, Campanelli F, Marino G, Natale G, Picconi B, Calabresi P.

Corticostriatal synaptic plasticity alterations in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease.

J Neurosci Res. 2019 Dec;97(12):1655-1664.

Huntington's disease (HD) is a genetic neurodegenerative condition characterized by abnormal dopamine (DA)-glutamate interactions, severe alterations in motor control, and reduced behavioral flexibility. Experimental models of disease show that during symptomatic phases, HD shares with other hyperkinetic disorders the loss of synaptic depotentiation in the striatal spiny projection neurons (SPNs). Here we test the hypothesis that corticostriatal long-term depression (LTD), a well-conserved synaptic scaling down response to environmental stimuli, is also altered in symptomatic male R6/1 mice, a HD model with gradual development of symptoms. In vitro patch-clamp and intracellular recordings of corticostriatal slices from R6/1 mice confirm that, similar to other models characterized by hyperkinesia and striatal DA D1 receptor pathway dysregulation, once long-term potentiation (LTP) is induced, synaptic depotentiation is lost. Our new observations show that activity-dependent LTD was abolished in SPNs of mutant mice. In an experimental condition in which N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors are normally not recruited, in vitro bath application of DA revealed an abnormal response of D1 receptors that caused a shift in synaptic plasticity direction resulting in an NMDA-dependent LTP. Our results demonstrate that corticostriatal LTD is lost in R6/1 mouse model and confirm the role of aberrant DA-glutamate interactions in the alterations of synaptic scaling down associated with HD symptoms.

de Iure A, Napolitano F, Beck G, Quiroga Varela A, Durante V, Sciacaluga M, Mazzocchetti P, Megaro A, Tantucci M, Cardinale A, Punzo D, Mancini A, Costa C, Ghiglieri V, Tozzi A, Picconi B, Papa SM, Usiello A, Calabresi P.

Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinetic-like behavior.

Mov Disord. 2019 Jun;34(6):832-844.

Spreading depolarization (SD) is a transient self-propagating wave of neuronal and glial depolarization coupled with large membrane ionic changes and a subsequent depression of neuronal activity. Spreading depolarization in the cortex is implicated in migraine, stroke, and epilepsy. Conversely, spreading depolarization in the striatum, a brain structure deeply involved in motor control and in Parkinson's disease (PD) pathophysiology, has been poorly investigated.

We characterized the participation of glutamatergic and dopaminergic transmission in the induction of striatal spreading depolarization by using a novel approach combining optical imaging, measurements of endogenous DA levels, and pharmacological and molecular analyses.

We found that striatal spreading depolarization requires the concomitant activation of D1-like DA and N-methyl-d-aspartate receptors, and it is reduced in experimental PD. Chronic l-dopa treatment, inducing dyskinesia in the parkinsonian condition, increases the occurrence and speed of propagation of striatal spreading depolarization, which has a direct impact on one of the signaling pathways downstream from the activation of D1 receptors.

Striatal spreading depolarization might contribute to abnormal basal ganglia activity in the dyskinetic condition and represents a possible therapeutic target. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society.

Mellone M, Zianni E, Stanic J, Campanelli F, Marino G, Ghiglieri V, Longhi A, Thiolat ML, Li Q, Calabresi P, Bezard E, Picconi B, Di Luca M, Gardoni F.

NMDA receptor GluN2D subunit participates to levodopa-induced dyskinesia pathophysiology.

Neurobiol Dis. 2019 Jan;121:338-349.

In the striatum, specific N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) subtypes are found in different neuronal cells. Spiny projection neurons (SPNs) are characterized by NMDARs expressing GluN2A and GluN2B subunits, while GluN2D is exclusively detected in striatal cholinergic interneurons (ChIs). In Parkinson's disease (PD), dopamine depletion and prolonged treatment with levodopa (L-DOPA) trigger adaptive changes in the glutamatergic transmission from the cortex to the striatum, also resulting in the aberrant function of striatal NMDARs. While modifications of GluN2A- and GluN2B-NMDARs in SPNs have been extensively documented, only few studies report GluN2D dysfunction in PD and no data are available in L-DOPA-induced dyskinesia (LID). Here we investigate the contribution of a specific NMDAR subtype (GluN2D-NMDAR) to PD and LID, and whether this receptor could represent a candidate for future pharmacological interventions. Our results show that GluN2D synaptic abundance is selectively augmented in the striatum of L-DOPA-treated male parkinsonian rats displaying a dyskinetic phenotype. This event is associated to a dramatic increase in GluN2D binding to the postsynaptic protein scaffold PSD-95. Moreover, immunohistochemistry and electrophysiology experiments reveal that GluN2D-NMDARs are expressed not only by striatal ChIs but also by SPNs in dyskinetic rats. Notably, in vivo treatment with a well-characterized GluN2D antagonist ameliorates the severity of established dyskinesia in L-DOPA-treated animals. Our findings support a role for GluN2D-NMDARs in LID, and they confirm that cell-type and subunit specific modifications of NMDARs underlie the pathophysiology of LID.

Tomagra G, Picollo F, Battiato A, Picconi B, De Marchis S, Pasquarelli A, Olivero P, Marcantoni A, Calabresi P, Carbone E, Carabelli V.

Quantal release of dopamine and action potential firing detected in midbrain neurons by multifunctional diamond-based microarrays.

Front Neurosci. 2019 Apr 9;13:288.

Micro-Graphitic Single Crystal Diamond Multi Electrode Arrays (μ G-SCD-MEAs) have so far been used as amperometric sensors to detect catecholamines from chromaffin cells and adrenal gland slices. Besides having time resolution and sensitivity that are comparable with carbon fiber electrodes, that represent the gold standard for amperometry, μ G-SCD-MEAs also have the advantages of simultaneous multisite detection, high biocompatibility and implementation of amperometric/potentiometric protocols, aimed at monitoring exocytotic events and neuronal excitability. In order to adapt diamond technology to record neuronal activity, the μ G-SCD-MEAs in this work have been interfaced with cultured midbrainneurons to detect electrical activity as well as quantal release of dopamine (DA). μ G-SCD-MEAs are based on graphitic sensing electrodes that are embedded into the diamond matrix and are fabricated using MeV ion beam lithography. Two geometries have been adopted, with 4×4 and 8×8 microelectrodes ($20 \mu\text{m} \times 3.5 \mu\text{m}$ exposed area, $200 \mu\text{m}$ spacing). In the amperometric configuration, the 4×4 μ G-SCD-MEAs resolved quantal exocytosis from midbrain dopaminergic neurons. KCl-stimulated DA release occurred as amperometric spikes of 15 pA amplitude and 0.5 ms half-width, at a mean frequency of 0.4 Hz. When used as potentiometric multiarrays, the 8×8 μ G-SCD-MEAs detected the spontaneous firing activity of midbrainneurons. Extracellularly recorded action potentials (APs) had mean amplitude of $\sim 50 \mu\text{V}$ and occurred at a mean firing frequency of 0.7 Hz in 67% of neurons, while the remaining fired at 6.8 Hz. Comparable findings were observed using conventional MEAs (0.9 and 6.4 Hz, respectively). To test the reliability of potentiometric recordings with μ G-SCD-MEAs, the D_2 -autoreceptor modulation of firing was investigated by applying levodopa (L-DOPA, $20 \mu\text{M}$), and comparing μ G-SCD-MEAs, conventional MEAs and current-clamp recordings. In all cases, L-DOPA reduced the spontaneous spiking activity in most neurons by 70%, while the D_2 -antagonist sulpiride reversed this effect. Cell firing inhibition was generally associated with increased APs amplitude. A minority of neurons was either insensitive to, or potentiated by L-DOPA, suggesting that AP recordings originate from different midbrain neuronal subpopulations and reveal different modulatory pathways. Our data demonstrate, for the first time, that μ G-SCD-MEAs are multi-functional biosensors suitable to resolve real-time DA release and AP firing in *in vitro* neuronal networks.

Iure A, Mazzocchetti P, Bastioli G, Picconi B, Costa C, Marchionni I, Casari G, Tozzi A, Pietrobon D, Calabresi P.

Differential effect of FHM2 mutation on synaptic plasticity in distinct hippocampal regions.

Cephalalgia. 2019 Sep;39(10):1333-1338.

Familial hemiplegic migraine 2 is a pathology linked to mutation of the ATP1A2 gene producing loss of function of the $\alpha 2$ Na^+/K^+ -ATPase (NKA). W887R/+ knock-in (KI) mice are used to model the familial hemiplegic migraine 2 condition and are characterized by 50% reduced NKA expression in the brain and reduced rate of K^+ and glutamate clearance by astrocytes. These alterations might, in turn, produce synaptic changes in synaptic transmission and plasticity. Memory and learning deficits observed in familial hemiplegic migraine patients could be ascribed to a possible alteration of hippocampal neuronal plasticity and measuring possible changes of long-term potentiation in familial hemiplegic migraine 2 KI mice might provide insights to strengthen this link.

Here we have investigated synaptic plasticity in distinct hippocampal regions in familial hemiplegic migraine 2 KI mice. We show that the dentate gyrus long-term potentiation of familial hemiplegic migraine 2 mice is abnormally increased in comparison with control animals. Conversely, in the CA1 area, KI and WT mice express long-term potentiation of similar amplitude.

The familial hemiplegic migraine 2 KI mice show region-dependent hippocampal plasticity abnormality, which might underlie some of the memory deficits observed in familial migraine.

Durante V, de Iure A, Loffredo V, Vaikath N, De Risi M, Paciotti S, Quiroga-Varela A, Chiasserini D, Mellone M, Mazzocchetti P, Calabrese V, Campanelli F, Mechelli A, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B, El-Agnaf OM, De Leonibus E, Gardoni F, Tozzi A9, Calabresi P.

Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration.

Brain. 2019 May 1;142(5):1365-1385.

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by altered striatal dopaminergic signalling that leads to motor and cognitive deficits. Parkinson's disease is also characterized by abnormal presence of soluble toxic forms of α -synuclein that, when clustered into Lewy bodies, represents one of the pathological hallmarks of the disease. However, α -synuclein oligomers might also directly affect synaptic transmission and plasticity in Parkinson's disease models. Accordingly, by combining electrophysiological, optogenetic, immunofluorescence, molecular and behavioural analyses, here we report that α -synuclein reduces N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor-mediated synaptic currents and impairs corticostriatal long-term potentiation of striatal spiny projection neurons, of both direct (D1-positive) and indirect (putative D2-positive) pathways. Intrastriatal injections of α -synuclein produce deficits in visuospatial learning associated with reduced function of GluN2A NMDA receptor subunit indicating that this protein selectively targets this subunit both in vitro and ex vivo. Interestingly, this effect is observed in spiny projection neurons activated by optical stimulation of either cortical or thalamic glutamatergic afferents. We also found that treatment of striatal slices with antibodies targeting α -synuclein prevents the α -synuclein-induced loss of long-term potentiation and the reduced synaptic localization of GluN2A NMDA receptor subunit suggesting that this strategy might counteract synaptic dysfunction occurring in Parkinson's disease.

Mineo D, Cacace F, Mancini M, Vannelli A, Campanelli F, Natale G, Marino G, Cardinale A, Calabresi P, Picconi B, Ghiglieri V.

Dopamine drives binge-like consumption of a palatable food in experimental Parkinsonism.

Mov Disord. 2019 Jun;34(6):821-831.

Prolonged dopaminergic replacement therapy in PD results in pulsatile dopamine receptors stimulation in both dorsal and ventral striatum causing wearing off, motor fluctuations, and nonmotor side effects such as behavioral addictions. Among impulse control disorders, binge eating can be easily modeled in laboratory animals.

We hypothesize that manipulation of dopamine levels in a 6-hydroxydopamine-lesioned rats, as a model of PD characterized by a different extent of dopamine denervation between dorsal and ventral striatum, would influence both synaptic plasticity of the nucleus accumbens and binge-like eating behavior.

Food preference, food intake, and weight gain were monitored in sham-operated and unilaterally lesioned rats, subjected to a modified version of Corwin's limited access protocol, modelling binge eating disorder. Electrophysiological properties and long-term potentiation of GABAergic spiny projection neurons of the nucleus accumbens core were studied through ex vivo intracellular and patch-clamp recordings from corticostriatal slices of naïve and l-dopa-treated rats.

Sham-operated animals with intact nucleus accumbens core plasticity reliably developed food-addiction-like behavior when exposed to intermittent access to a highly palatable food. In contrast, parkinsonian rats were unresponsive to such restriction regimens, and also plasticity was lost in ventral spiny neurons. Chronic l-dopa reestablished long-term potentiation and compulsive eating, but with a different temporal dynamic that follows that of drug administration.

Our data indicate that endogenous and exogenous dopamine drive binge-like consumption of a palatable food in healthy and parkinsonian rats with distinct temporal dynamics, providing new insights into the complexity of l-dopa effects on the mesolimbic dopaminergic system. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society.

Laboratorio di Patologia Molecolare e Cellulare – Consorzio MEBIC

Pellegrini L, Foglio E, Pontemezzo E, Germani A, Russo MA, Limana F.

HMGB1 and repair: focus on the heart.

Pharmacol Ther. 2019 Apr;196:160-182.

High-mobility group box 1 (HMGB1) is one of the most abundant proteins in eukaryotes and the best characterized damage-associated molecular pattern (DAMP). The biological activities of HMGB1 depend on its subcellular location, context and post-translational modifications. Inside the nucleus, HMGB1 is engaged in many DNA events such as DNA repair, transcription regulation and genome stability; in the cytoplasm, its main function is to regulate the autophagic flux while in the extracellular environment, it possesses more complicated functions and it is involved in a large variety of different processes such as inflammation, migration, invasion, proliferation, differentiation and tissue regeneration. Due to this pleiotropy, the role of HMGB1 has been vastly investigated in various pathological diseases and a large number of studies have explored its function in cardiovascular pathologies. However, in this contest, the precise mechanism of action of HMGB1 and its therapeutic potential are still very controversial since is debated whether HMGB1 is involved in tissue damage or plays a role in tissue repair and regeneration. The main focus of this review is to provide an overview of the effects of HMGB1 in different ischemic heart diseases and to discuss its functions in these pathological conditions.

Saladini S, Aventaggiato M, Barreca F, Morgante E, Sansone L, Russo MA, Tafani M.

Metformin Impairs Glutamine Metabolism and Autophagy in Tumour Cells.

Cells. 2019 Jan 14;8(1). pii: E49. doi: 10.3390/cells8010049.

Metformin has been shown to inhibit glutaminase (GLS) activity and ammonia accumulation thereby reducing the risk of hepatic encephalopathy in type 2 diabetic patients. Since tumour cells are addicted to glutamine and often show an overexpression of glutaminase, we hypothesize that the antitumoral mechanism of metformin could be ascribed to inhibition of GLS and reduction of ammonia and ammonia-induced autophagy. Our results show that, in different tumour cell lines, micromolar doses of metformin prevent cell growth by reducing glutamate, ammonia accumulation, autophagy markers such as MAP1LC3B-II and GABARAP as well as degradation of long-lived proteins. Reduced autophagy is then accompanied by increased BECN1/BCL2 binding and apoptotic cell death. Interestingly, GLS-silenced cells reproduce the effect of metformin treatment showing reduced MAP1LC3B-II and GABARAP as well as ammonia accumulation. Since metformin is used as adjuvant drug to increase the efficacy of Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy, we co-treated tumour cells with micromolar doses of metformin in the presence of cisplatin observing a marked reduction of MAP1LC3B-II and an increase of caspase 3 cleavage. In conclusion, our work demonstrates that the anti-tumoral action of metformin is due to the inhibition of glutaminase and autophagy and could be used to improve the efficacy of chemotherapy.

Vernucci E, Tomino C, Molinari F, Limongi D, Aventaggiato M, Sansone L, Tafani M, Russo MA.

Mitophagy and oxidative stress in sancer and aging: focus on sirtuins and nanomaterials.

Oxid Med Cell Longev. 2019 May 9;2019:6387357. eCollection 2019.

Mitochondria are the cellular center of energy production and of several important metabolic processes. Mitochondrion health is maintained with a substantial intervention of mitophagy, a process of macroautophagy that degrades selectively dysfunctional and irreversibly damaged organelles. Because of its crucial duty, alteration in mitophagy can cause functional and structural adjustment in the mitochondria, changes in energy production, loss of cellular adaptation, and cell death. In this review, we discuss the dual role that mitophagy plays in cancer and age-related

pathologies, as a consequence of oxidative stress, evidencing the triggering stimuli and mechanisms and suggesting the molecular targets for its therapeutic control. Finally, a section has been dedicated to the interplay between mitophagy and therapies using nanoparticles that are the new frontier for a direct and less invasive strategy.

Russo MA, Tomino C, Vernucci E, Limana F, Sansone L, Frustaci A, Tafani M.

Hypoxia and inflammation as a consequence of β -Fibril accumulation: a perspective view for new potential therapeutic targets.

Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun 26;2019:7935310. eCollection 2019.

Amyloidoses are heterogeneous diseases that result from the deposition of toxic insoluble β -sheet fibrillar protein aggregates in different tissues. The cascade of molecular events leading to amyloidoses and to the related clinical manifestations is not completely understood. Nevertheless, it is known that tissue damage associated to this disease involves alteration of tissue architecture, interaction with cell surface receptors, inflammation elicited by the amyloid protein deposition, oxidative stress, and apoptosis. However, another important aspect to consider is that systemic protein massive deposition not only subverts tissue architecture but also determines a progressive cellular hypertrophy and dilation of the extracellular space enlarging the volume of the organ. Such an alteration increases the distance between cells and vessels with a drop in pO_2 that, in turn, causes both necrotic cell death and activation of the hypoxia transcription factor HIF-1 α . Herewith, we propose the hypothesis that both cell death and hypoxia represent two important events for the pathogenesis of damage and progression of amyloidoses. In fact, molecules released by necrotic cells activate inflammatory cells from one side while binding to HIF-1 α -dependent membrane receptors expressed on hypoxic parenchymal cells on the other side. This latter event generates a signaling cascade triggering NF κ B activation and chronic inflammation. Finally, we also suggest that this scenario, once proved and detailed, might suggest important targets for new therapeutic interventions.

Frustaci A, Letizia C, Verardo R, Grande C, Francone M, Sansone L, Russo MA, Chimenti C.

Primary aldosteronism-associated cardiomyopathy: Clinical-pathologic impact of aldosterone normalization.

Int J Cardiol. 2019 Oct 1;292:141-147.

Primary aldosteronism (PA) causes a cardiomyopathy (CM) which substrate and evolution after aldosterone normalization are unreported.

Four male patients with aldosterone-secreting adrenal adenoma and cardiomyopathy (PACM, group A) were evaluated with 2D-echo, Magnetic Resonance (CMR), coronary angiography and left ventricular endomyocardial biopsy. Biopsy samples were processed for histology, electron microscopy, immunohistochemistry, and Western Blot analysis of myocardial aldosterone receptors and aquaporin 1 and 4. Results were compared with endomyocardial samples from 5 patients with hypertensive cardiomyopathy of equivalent severity and normal plasma aldosterone (group B) and surgical samples from 5 controls (group C). One PACM patient was re-examined with CMR and endomyocardial biopsy 12 months after adrenalectomy with aldosterone and cardiac normalization. Coronary arteries were normal in all. Group A showed prominent myocardial hypertrophy and fibrosis, with water accumulation in the cytosol and organelles of cardiomyocytes and microvascular smooth muscle cells, associated to reduced myofibril concentration and 2.8-fold increase in myocardial aldosterone receptors and aquaporin 1. At CMR, LGE areas were diffusely present. After aldosterone normalization, cardiomyocyte diameter reduced with disappearance of intracellular vacuoles, recovery of electron-density of cytosol and cell organelles, and myofibrillar content, persisting fibrosis and down-regulation of aldosterone receptors and aquaporin 1 channels. At CMR, myocardial mass reduced with recovery of cardiac contractility. LGE signal remained unchanged.

PACM is a reversible entity characterized by over-expression of aldosterone receptors and aquaporin 1. It induces a reversible intracellular water overloading causing impaired cardiomyocyte relaxation, contraction and ultrastructural integrity.

Magrone T, Spagnoletta A, Bizzoca A, Russo MA, Jirillo E, Gennarini G.

Polyphenol effects on splenic cytokine response in post-weaning contactin 1-overexpressing transgenic mice.

Molecules. 2019 Jun 12;24(12).

In mice, postnatal immune development has previously been investigated, and evidence of a delayed maturation of the adaptive immune response has been detected.

In this study, the effects of red grape polyphenol oral administration on the murine immune response were explored using pregnant mice (TAG/F3 transgenic and wild type (wt) mice) as the animal model. The study was performed during pregnancy as well as during lactation until postnatal day 8. Suckling pups from polyphenol-administered dams as well as day 30 post-weaning pups (dietary-administered with polyphenols) were used. Polyphenol effects were evaluated, measuring splenic cytokine secretion.

Phorbol myristate acetate-activated splenocytes underwent the highest cytokine production at day 30 in both wt and TAG/F3 mice. In the latter, release of interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α was found to be higher than in the wt counterpart. In this context, polyphenols exerted modulating activities on day 30 TAG/F3 mice, inducing release of interleukin (IL)-10 in hetero mice while abrogating release of IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-6, and IL-4 in homo and hetero mice.

Polyphenols are able to prevent the development of an inflammatory/allergic profile in postnatal TAG/F3 mice.

Magrone T, Spagnoletta A, Magrone M, Russo MA, Corriero A, Jirillo E, Passantino L.

Effects of polyphenol administration to European Farmed Sea Bass (*Dicentrarchus labrax* L.): special focus on hepatopancreas morphology.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(4):526-533.

Hepatopancreas is an accessory organ associated with the liver in some fish, even including sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). Hepatopancreas contains an exocrine portion but until now its function has poorly been investigated.

Here, European farmed sea bass have been treated with a feed enriched in polyphenols extracted from seeds of red grape (Nero di Troia cultivar) at two different doses (100 and 200 mg/kg, respectively) from day 273 to day 323. In fish samples, hepatopancreas area sizes have been measured to evaluate the effects of this dietary regimen on its morphology.

Quite interestingly, in treated fish area sizes of hepatopancreas were higher than those detected in untreated fish. Two hundred mg dose of polyphenols was more effective than that of 100 mg/kg polyphenols. Finally, hepatic polyphenol concentration was diminished in fish receiving 100 mg dose polyphenols and normalized with 200 mg dose in comparison to untreated fish. This evidence suggests the utilization of polyphenols for liver function, even including hepatopancreas development.

Our data suggest an expansion of hepatopancreas induced by polyphenol administration that is also associated with less mortality in farmed fish.

LINEA 2

Clinica della disabilità

AREA DI RICERCA NEUROMOTORIA

Indagine retrospettiva sulle persone con amputazione di arto inferiore trattate con protesizzazione.

L'amputazione di arto, soprattutto a carico dell'arto inferiore, costituisce ancora un grave problema sanitario, nonostante i progressi della medicina interna, ed in particolare della diabetologia.

L'incidenza di amputazione degli arti inferiori varia da 46,1 a 9600 per 100000 abitanti nei pazienti diabetici rispetto a 5,8 – 31 per 100000 abitanti nella popolazione generale. I dati epidemiologici sono dunque molto eterogenei, probabilmente condizionati da parametri come l'etnia, la condizione sociale, le caratteristiche e la gravità della patologia di base. Non esistono, inoltre, protocolli standardizzati di presa in carico riabilitativa del paziente amputato, soprattutto per quel che concerne il controllo del dolore del moncone e l'arto fantasma.

L'outcome riabilitativo dei pazienti con amputazione è molto variabile e non sono disponibili fattori predittivi che supportino il medico riabilitatore nella scelta del percorso da intraprendere. Si ritiene utile una valutazione osservazionale su un vasto numero di pazienti amputati di arto inferiore di provenienza regionale, al fine di stabilire se vi sono fattori che possono influenzare l'outcome riabilitativo.

Sono oggetto di indagine le correlazioni tra dati epidemiologici (età, sesso, diagnosi di base), livello dell'amputazione, presenza di dolore ed i risultati riabilitativi, come ad esempio lo scarso o assente utilizzo della protesi, la presenza o assenza di un cammino funzionale. La finalità è quella di stabilire se esiste una valutazione multi-parametrica di questo insieme di fattori che possa determinare il successo o meno del progetto riabilitativo di protesizzazione. Inoltre ci si propone di individuare sottogruppi di pazienti non idonei alla protesizzazione.

L'obiettivo primario è quello di verificare le possibili correlazioni tra gli indicatori socio-clinico-anagrafici e l'utilizzo della protesi con cammino domiciliare o extradomiciliare in comunità. L'obiettivo secondario è verificare la presenza di dolore e della sindrome dell'arto fantasma, verificando le eventuali correlazioni con gli altri dati in possesso; infine di selezionare una popolazione di pazienti con arto fantasma disponibili ad eseguire un training riabilitativo in realtà virtuale per verificare la fattibilità di un trattamento specifico innovativo (eventualmente in tele-riabilitazione) di cui è stato presentato un protocollo specifico al Comitato Etico.

Si intende inoltre stabilire se esiste una valutazione multi-parametrica che possa predire il successo o meno del progetto riabilitativo di protesizzazione e che consenta di individuare sottogruppi di pazienti non idonei alla protesizzazione.

Si ritiene utile una valutazione osservazionale su un vasto numero di pazienti amputati di arto inferiore di provenienza regionale, al fine di stabilire se vi sono fattori che possono influenzare l'outcome riabilitativo.

Sono stati reclutati:

- Pazienti con amputazione di arto inferiore a livello di coscia o gamba, afferenti alle Officine Ortopediche ITOP; vengono invece esclusi i pazienti con amputazione di arto superiore e di piede.

Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo con l'integrazione dei dati raccolti tramite questionario proposto per via telefonica. I dati sono trattati da un database presente presso le Officine Ortopediche ITOP Palestrina (RM), che rispecchia le normative per la privacy ed include dati socio-demografici, diagnosi e livello di amputazione. Il questionario telefonico è composto da un set di domande che comprendono: il tipo di amputazione subita, la data dell'intervento, la causa che ha condotto all'amputazione, la presenza o meno dell'arto fantasma, la presenza o meno di dolore al moncone. Viene inoltre somministrata telefonicamente la Modified Rankin Scale e la Walking Handicap Scale.

Individuare dei fattori predittivi di successo o meno del progetto riabilitativo di protesizzazione, che consentano di individuare sottogruppi di pazienti non idonei alla protesizzazione, permette di supportare il medico riabilitatore nella decisione di prescrivere o meno la protesi d'arto e stabilire il percorso riabilitativo più idoneo. Inoltre permette di evitare la prescrizione ed il confezionamento di

protesi di arto che non verranno utilizzate, prevenendo un eccessivo carico funzionale e contenendo i costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

RES & REY BARTHEL - Indagine retrospettiva sui pazienti in regime di ricovero presso l'IRCCS San Raffaele-Pisana in fase sub-acuta

Le unità di riabilitazione post-acuzie (cod. 56) hanno lo scopo di trattare e riabilitare i pazienti nel periodo immediatamente successivo alla dimissione dalle strutture ospedaliere per acuti. Esse costituiscono i capisaldi dei percorsi riabilitativi. Il ricovero in ambiente riabilitativo post-acuzie, infatti, risulta fondamentale per il raggiungimento di un miglior recupero funzionale. L'ottimizzazione di questi percorsi rappresenta un obiettivo primario in tutte le strutture riabilitative. Uno dei parametri funzionali più importanti raccolti durante il ricovero nelle unità riabilitative è il Barthel Index (BI), che misura l'autonomia del paziente nelle attività di vita quotidiana di base. Il BI è quindi considerato una misura diretta delle condizioni funzionali del paziente e costituisce un indice di idoneità valido per l'accesso alle unità riabilitative intensive. Accanto alla misura dell'autonomia, durante i ricoveri vengono raccolte moltissime informazioni circa il percorso riabilitativo, le comorbidità, modalità di dimissione attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che presentano caratteristiche specifiche regionali. Il punteggio BI alla dimissione consente di sintetizzare l'esito dell'ospedalizzazione riabilitativa. Negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati indici di impatto della riabilitazione sempre più complessi in risposta alla necessità di creare misure composte che controllino lo stato funzionale pre-morboso, pre-abilitazione ed il tasso di miglioramento funzionale. Il Rehabilitation Effectiveness (RES) è la percentuale di potenziale miglioramento funzionale effettivamente raggiunto. Il Rehabilitation Efficiency (REY) è il tasso di recupero funzionale ottenuto durante un lasso di tempo in riabilitazione (Shah et al, 1989).

Questo studio si propone di:

- Valutare in maniera retrospettiva i dati SDO di tutti i pazienti ammessi al reparto di riabilitazione neuromotoria A, B e C IRCSS San Raffaele - Pisana dal Gennaio 2006 al Dicembre 2017.
- Verificare l'esistenza di correlazioni tra RES e REY con gli items disponibili nella SDO.
- Utilizzare tecniche di machine learning per l'individuazione di pattern di dati presenti nelle SDO utilizzabili come dati predittivi in termini di efficienza ed efficacia.
- Individuare nei dati presenti nelle Schede di Dimissione Ospedaliera correlazioni tra RES e REY del Barthel Index che permettano di predire l'andamento riabilitativo dei pazienti.

Si ritiene utile una valutazione osservazionale su un vasto numero di pazienti afferenti alla riabilitazione intensiva (codice 56), al fine di stabilire se vi sono fattori che possono influenzare l'outcome riabilitativo, ed applicare tecniche di machine learning.

Tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato al trattamento dei dati.

Sono stati analizzati i dati demografici e clinici, nonché le scale disponibili nelle SDO. Le misure di outcome primarie sono RES e REY durante la degenza riabilitativa.

Criteri di inclusione:

- Tutte le SDO dei pazienti ammessi al reparto di riabilitazione neuromotoria A,B e C IRCSS San Raffaele - Pisana dal Gennaio 2006 al Dicembre 2017.
- Pazienti affetti da emisindrome piramidale, malattia di Parkinson, patologie di interesse ortopedico.

Criteri di esclusione:

- Pazienti le cui SDO risultino non complete o non correttamente compilate.

L'attività del 2018-2019 ha avuto come obiettivo la revisione della letteratura esistente sull'utilizzo di RES e REY. Sono state analizzate 4056 Schede di Dimissione, 3426 SDO soddisfacevano i criteri di inclusione. Sono quindi stati estratti i dati demografici, clinici e strumentali ed analizzati in ambiente MatLab ed Excel. È stata quindi eseguita l'analisi statistica per la discriminazione delle caratteristiche significative. È stato osservato che un punteggio basso al BI all'ingresso nelle unità di riabilitazione intensiva (cod. 56) era correlato ad una bassa efficacia in termini di potenziale

miglioramento funzionale effettivamente raggiunto (RES), era però correlato anche ad un alto tasso di recupero funzionale ottenuto durante il lasso di tempo in riabilitazione (REY). In altre parole un paziente con uno stato funzionale peggiore all'ingresso otteneva un recupero funzionale più rapido, ma una bassa percentuale di guadagno funzionale rispetto ad un paziente che all'ingresso presentava uno stato funzionale migliore. Inoltre la lunghezza del ricovero è stata associata ad una migliore efficacia e ad una peggiore efficienza, rispetto ai ricoveri brevi.

Studio osservazionale sulla complessità clinica in riabilitazione

Le unità di riabilitazione post-acuzie (cod. 56) hanno lo scopo di trattare e riabilitare i pazienti nel periodo immediatamente successivo alla dimissione dalle strutture ospedaliere per acuti. All'interno delle riabilitazioni intensive vengono ricoverati un gruppo eterogeneo di pazienti sia dal punto di vista della diagnosi di base (ad eziologia neurologica o ortopedica), sia dal punto di vista delle condizioni cliniche generali e del livello di autonomia.

Uno dei parametri funzionali più importanti raccolti durante il ricovero nelle unità riabilitative è il Barthel Index (BI), che misura l'autonomia del paziente nelle attività di vita quotidiana di base. Il BI è considerato una misura diretta delle condizioni funzionali del paziente e costituisce un indice di idoneità valido per l'accesso alle unità riabilitative intensive. I bisogni riabilitativi dei pazienti sono quindi estrapolati dallo stato di autonomia del paziente, attraverso il BI. La scala di Barthel, però, non consente di stabilire i reali bisogni riabilitativi, correlati alle comorbidità e allo stato clinico generale. Inoltre, venendo fornita per legge in ingresso, non riesce a discriminare i pazienti a rapida risoluzione di disautonomia da quelli con disautonomia persistente.

È stata quindi recentemente proposta una scala che permette di valutare la complessità clinico-riabilitativa: la Rehabilitation Complexity Scale – Extended (version 13th) (RCS-E) (Turner-Stokes et al 2012). L'RCS-E è stata tradotta e validata in italiano (Roda et al., 2017); essa valuta 5 domini: cura o rischio (ovvero il livello di assistenza necessaria al paziente per la cura personale e per mantenere un'adeguata sicurezza), bisogni infermieristici (necessità di essere accudito da un infermiere specializzato), bisogni di cure mediche (necessità della presenza di un medico), bisogni terapeutici (valuta il numero di discipline coinvolte nel progetto riabilitativo e l'intensità di trattamento), necessità di ausili. Attraverso questa scala è possibile valutare i reali bisogni riabilitativi del paziente in relazione alla complessità del quadro clinico, riabilitativo, cognitivo e funzionale. Rispetto alla Barthel Index la RCS-E è in grado di discriminare la severità e la complessità di un paziente rispetto ad un altro, pur tenendo conto del suo livello di autonomia.

In un recente lavoro di Hoffman et al. è stato osservato che nei pazienti con esiti di trauma l'RCS ed il BI erano in grado di correlare con la severità del trauma, ma solo RCS era in grado di discriminare il livello di necessità riabilitativa di questi pazienti. Inoltre lo score dell'RCS era correlato con la durata del ricovero riabilitativo e con le modalità di dimissione (Hoffman et al., 2013).

Questo studio si propone di valutare le necessità riabilitative correlate alla complessità, attraverso la somministrazione della scala Rehabilitation Complexity Scale – Extended (version 13th) (RCS-E). Gli score ottenuti sono messi in correlazione al sesso e all'età dei pazienti, al tipo di patologia oggetto della riabilitazione, al delta tra l'inizio della riabilitazione e l'evento acuto, allo stato funzionale e di autonomia registrato attraverso il Barthel Index ed al numero di comorbidità presenti. Viene inoltre valutata la correlazione tra lo score RCS-E e la necessità di prolungare il ricovero riabilitativo oltre i termini stabiliti e la modalità di dimissione (a domicilio o presso altra struttura ospedaliera). Lo studio si prefigge di:

- Verificare l'esistenza di correlazioni tra l'RCS-E in ogni singolo dominio della scala ed i dati epidemiologici e diagnostici.
- Stabilire fattori prognostici che permettano di prevedere le modalità di dimissione.
- Monitorare l'efficienza riabilitativa attraverso il confronto della complessità all'ingresso nella struttura riabilitativa, a 10 giorni ed in fase di dimissione.
- Valutare, attraverso una scala, le correlazioni tra la complessità riabilitativa e l'outcome dei pazienti.

- Valutare i risultati riabilitativi in relazione alla complessità clinica dei pazienti in post-acuzie, permettendo di prevederne l'outcome.

Vengono analizzati i dati demografici e clinici, nonché le scale disponibili nelle Schede di Dimissione Ospedaliera. Viene somministrata la scala RCS-E ed il BI ai pazienti ammessi al reparto di riabilitazione neuromotoria B dell'IRCSS San Raffaele Pisana, con diagnosi di ictus ischemico ed emorragico, malattia di Parkinson, sclerosi multipla, postumi di intervento chirurgico ortopedico realizzato in elezione o post-traumatico, amputazione. La somministrazione delle scale avviene all'ingresso del reparto di riabilitazione (T0), dopo 10 ± 2 giorni dall'ingresso (T1) e alla dimissione (T2).

Analisi della cinematica dell'arto superiore con Motion Capture durante il Box and Blocks test: dati normativi e da pazienti neurologici e pediatrici

Il deficit dell'arto superiore può derivare da una serie di differenti condizioni o patologie, tra le quali l'ictus, la Malattia di Parkinson, i disturbi muscolo-scheletrici, la paralisi celebrale infantile, ecc... Coloro che sono sottoposti a trattamento riabilitativo dell'arto superiore, sono generalmente valutati mediante scale funzionali e motorie, o con test validati per valutare i deficit funzionali e le capacità residue. Uno dei test più comunemente utilizzato per valutare la destrezza manuale è il Box e Blocks Test (BBT). Tuttavia, tutti i test clinici valutano parzialmente il gesto motorio ed ignorano la qualità del movimento eseguito dal soggetto durante l'esecuzione del task, ovvero incorporano tale qualità in un unico fattore qualitativo. Un modo per eseguire un'analisi dettagliata del gesto motorio è attraverso l'uso della Motion Capture (MoCap), che consente l'analisi quantitativa e oggettiva di come e quanto i segmenti corporei si muovono l'uno rispetto all'altro in un sistema di riferimento globale (analisi della cinematica). Tuttavia, solo pochi recenti studi hanno tentato di strumentare test clinici per l'arto superiore al fine di analizzare la cinematica del movimento durante l'esecuzione di task motori ciclici e ripetibili. Al fine di poter utilizzare il BBT strumentato all'IRCSS San Raffaele Pisana, come strumento oggettivo e avanzato di valutazione della performance motoria dell'arto superiore, occorre definire un nuovo protocollo di acquisizione ed elaborazione della cinematica che preveda la posizione seduta dell'utente e che calcoli i dati normativi standardizzati per differenti fasce di età. Questo studio ha come obiettivo la standardizzazione del BBT per la valutazione oggettiva della cinematica articolare dell'arto superiore mediante MoCap su 3 popolazioni di soggetti sani (bambini, adulti, ed anziani). Successivamente, alla definizione di dati normativi caratteristici del gesto, lo studio ha come obiettivo la caratterizzazione del movimento dell'arto superiore patologico in differenti popolazioni di pazienti (emisindrome piramidale, Malattia di Parkinson, disabilità dello sviluppo, paralisi celebrale infantile, sindrome di down) confrontando i dati ottenuti rispetto ai dati normativi. Lo studio si prefigge di:

- definire un protocollo di analisi della cinematica dell'arto 126/388 superiore mediante MoCap durante il BBT;
- standardizzare il BBT strumentato su 3 popolazioni di soggetti sani (bambini, adulti ed anziani);
- caratterizzare il pattern motorio patologico dell'arto superiore in differenti popolazioni di pazienti (emisindrome piramidale, Malattia di Parkinson, disabilità dello sviluppo, paralisi celebrale infantile, sindrome di down) confrontando i dati ottenuti rispetto ai dati standardizzati.

Si vuole creare un database contenente dati di cinematica articolare durante l'esecuzione del BBT: dati soggetti normodotati e patologici e definire uno strumento oggettivo e avanzato di valutazione della performance motoria dell'arto superiore da poter utilizzare ampiamente all'IRCSS San Raffaele Pisana per comprendere quantitativamente gli effetti delle terapie per l'arto superiore. Lo studio prevede l'arruolamento di:

- 60 soggetti sani: 20 bambini (5-14 anni), 20 adulti (25-55 anni), 20 anziani (>65 anni);

- 100 pazienti con le seguenti patologie: 20 soggetti con emisindrome piramidale; 20 soggetti con malattia di Parkinson; 20 soggetti con disabilità dello sviluppo; 20 soggetti paralisi celebrale infantile; 20 soggetti con Sindrome di Down.

Sono stati registrati i seguenti dati: dati demografici e clinici (genere, data di nascita, altezza, peso, istruzione, lato dominante, patologia, emisoma, comorbidità, terapia farmacologica, pressione arteriosa e frequenza cardiaca a riposo; scale cliniche a seconda della patologia:

- Emisindrome piramidale: Fugl Meyer arto superiore (FM-UL), Modified Ashworth Scale arto superiore (MAS), Barthel Index (BI), Frenchay Arm Test (FAT);
- Malattia di Parkinson: Hoehn&Yahr (H&Y), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 2 e 3, FOG;
- Disabilità dello sviluppo e Sindrome di Down: Movement ABC-2, APCM 2, GAP-T;
- Paralisi celebrale infantile: QUEST, Melbourne, Ashworth, BESTA.

I soggetti sono valutati dal punto di vista strumentale con un setup preimpostato, sia con l'arto destro che con quello sinistro durante l'esecuzione di 3 esecuzioni di BBT.

L'attività del 2019 ha avuto come obiettivo la definizione del setup sperimentale e del protocollo di acquisizione. E' stato presentato al Comitato Etico un protocollo di studio ridotto (studio pilota) in cui sono stati inclusi 15 soggetti sani senza patologie degli arti superiori (danni neurologici periferici, gravi patologie infiammatorie degenerative articolari, esiti di frattura o traumi) e 20 soggetti con Malattia di Parkinson. In assenza di valori standard di riferimento in letteratura, si effettua un'analisi ad interim al raggiungimento della quota del 50% del campione previsto. In seguito ai risultati di questa analisi si valuta se proseguire o meno l'arruolamento o rivalutare il numero dei soggetti da reclutare. Sono stati acquisiti e elaborati 15 soggetti sani. Si prevede di completare lo studio in termini di reclutamento dei soggetti e di acquisizione e elaborazione dei dati nel corso dell'anno 2020.

Studio epidemiologico riabilitativo nelle persone con Ictus Cerebrale

La messa a punto di strumenti di monitoraggio per la definizione della qualità dell'assistenza, dei percorsi e degli esiti in termini di autonomia e partecipazione delle persone con disabilità di interesse riabilitativo, come ad esempio ictus cerebrale o mielolesioni, è di grande importanza al fine di definire una corretta programmazione sanitaria. Solo in questa modalità è possibile garantire il miglior livello di salute e qualità della vita delle persone che per diverse cause si trovano improvvisamente in una condizione fisica modificata con ridotte capacità funzionali ed autonomia. Di fondamentale importanza è anche la valutazione degli esiti dell'assistenza dopo il trattamento sanitario ospedaliero (fase acuta e fase riabilitativa) al fine di ottimizzare i percorsi di cura e migliorare gli esiti clinici. La creazione e mantenimento di una corretta rete di servizi dall'ospedale al territorio (domicilio o strutture socio-sanitarie) è momento fondamentale per un buon intervento riabilitativo globale. A tal fine, lo studio degli indicatori di risultato più sensibili e significativi all'inizio dell'evento morboso e all'ingresso nelle strutture dedicate specificatamente alla riabilitazione, assieme alla definizione corretta e precisa degli out come, possono consentire di individuare i percorsi migliori per ottenere una riduzione, nei limiti del possibile, delle limitazioni e delle restrizioni di autonomia e partecipazione. Lo studio, infine, degli esiti a distanza di tempo (follow-up) può fornire informazioni circa i limiti degli interventi non solo presenti in fase acuta e post-acuta ma anche e soprattutto sul territorio e a domicilio. Solo così si può cercare di ottimizzare e finalizzare al meglio la rete dei servizi riabilitativi. E' ormai noto e ricco di evidenze l'aspetto che assume la precocità dell'intervento riabilitativo. Questo deve essere il più appropriato e specifico in ogni fase del percorso assistenziale della persona: fase acuta di emergenza, fase propria riabilitativa, fase territoriale. La natura dell'intervento riabilitativo è diversa sia per contenuti che per necessità di tempi di intervento in ognuna di queste fasi, ma se include tutto quello che è necessario ed utile in quel momento, può determinare un ottimo risultato al follow-up. Un esempio su tutti è l'importanza di un semplice atto riabilitativo in senso lato cui spesso possono attendere gli infermieri dei reparti, se ben addestrati ad una cultura di nursing riabilitativo. Questo consiste in una rapida 128/388

mobilizzazione con passaggio alla posizione seduta, appena possibile, della persona coinvolta nell'evento lesivo già a poche ore/giorni dall'episodio acuto.

La raccolta di una coorte di soggetti con esiti di patologia neurologica disabilitante, come ictus cerebrale o mielolesione, può consentire una raccolta di dati dalla fase acuta e dalla fase riabilitativa al domicilio. I dati raccolti includono sia aspetti socio-demografici che clinici, intesi sia come interventi clinico-chirurgici, che riabilitativi e sociali. Dati importanti circa l'organizzazione riabilitativa sia in fase acuta (Stroke Unit, Reparti di Neurochirurgia, Neurologia, Ortopedia e Rianimazione o similari) sia nelle strutture proprie dedicate alla riabilitazione intensiva, potrebbero emergere da questa raccolta. Un aspetto che assume sempre più grande utilità ed interesse è poi il monitoraggio dei tempi di passaggio tra le varie strutture: reparti dell'acuzie, reparti riabilitativi e territorio. Infatti è ormai sempre più evidente che la precocità dell'intervento riabilitativo assume un ruolo importante rispetto l'outcome a distanza di tempo. In dettaglio viene esplorato: se un intervento riabilitativo precoce con fisioterapisti e/o la mobilizzazione precoce delle persone con ictus cerebrale in fase acuta (entro 72 ore dall'evento) possa incidere significativamente sull'outcome; se la tipologia della struttura di primo intervento in fase acuta giochi un ruolo rispetto il risultato finale; se l'età, sesso e lo stato socio-famigliare possano giocare un qualche ruolo determinante; se la precoce presa in carico riabilitativa in strutture a tal fine dedicate possa incidere positivamente; se il danno motorio o neuropsicologico abbiano un ruolo importante primario o secondario sull'esito; se le complicanze/comorbidità presenti all'ingresso influenzino e in quale maniera e con quale peso l'outcome.

Lo studio intende verificare quali indicatori (socio-demografici e clinici) presenti all'ingresso sono più significativi nel predire un buon recupero in termini di capacità funzionali, partecipazione e rientro al proprio domicilio o in quello di famigliari. Intende inoltre verificare anche se la rete dei servizi analizzata mostra delle limitazioni o mancanza di appropriatezza di intervento.

Ci si attende di raccogliere dati consistenti rispetto alle variazioni cliniche, in riferimento ai fattori presenti all'inizio della osservazione, che abbiano svolto un ruolo importante nel conseguimento del miglioramento clinico o meno. Ci si aspetta anche di poter avere dati circa la presenza di complicanze all'inizio del trattamento riabilitativo e durante il medesimo con l'analisi anche di come si modificano alla dimissione. Questo dato dovrebbe trovare una correlazione con i dati di percorso, come possibile causa della presenza di tali menomazioni secondarie all'ingresso in riabilitazione. Infine, un risultato potenzialmente presente al termine della ricerca è la messa in luce delle falle nella rete dei percorsi per il paziente. L'aspetto innovativo di questo studio è verificare sul territorio nazionale su una coorte di persone sufficientemente rappresentativa se i dati registrati già in fase acuta oltre che all'ingresso nelle Unità Operative di Medicina Riabilitativa possano fornire degli indicatori attendibili circa una prognosi funzionale e la possibilità o meno di rientro nel proprio ambito domestico. Un altro aspetto rilevante è rappresentato dall'ottenere dati significativi circa la modulazione futura di reti riabilitative sempre più efficaci ed efficienti.

Assieme alla rete organizzata dall'Assessorato alla Salute Regione Emilia Romagna, rete connessa al progetto finanziato dal Ministero della Salute (CCM 2010 e 2012) sono stati messi a punto dei sistemi di registrazione dei dati, nel rispetto delle normative sulla privacy. I criteri di inclusione della ricerca includono persone che presentino disabilità di origine vascolare (stroke) solo in fase acuta ed all'evento ictale e persone con esiti di lesione midollare postraumatica o non traumatica al ricovero in ambito riabilitativo (fase post-acuta). Viene effettuata:

- la raccolta dei principali dati demografici e socio-familiari;
- la descrizione accurata dell'evento acuto e dei principali interventi medicochirurgici effettuati
- la registrazione delle principali date dei "momenti" salienti (evento acuto, eventuale intervento chirurgico, ricovero nel reparto di acuzie, ricovero nel reparto di riabilitazione, dimissione da quest'ultimo)
- la somministrazione delle principali scale in ambito: neurologico; riabilitativo descrittive delle menomazioni principali legate alla patologia o dipendenti da cause secondarie (complicanze e/o comorbidità); riabilitativo concernenti la descrizione delle capacità e della partecipazione;

rilevazione dello stato alla dimissione intenso come: dove va a dimorare, con chi e con quale supporto assistenziale.

Viene eseguita un'analisi statistica con presentazione dei dati con mediane e percentili (range interquartile). Le differenze tra i gruppi, sia per gli aspetti socio-demografici che clinici, sono valutate con test non parametrici (χ^2 and Mann-Whitney). Le analisi multivariate sono eseguite usando modelli con la regressione logistica binaria. Coloro che presentavano in fase acuta, immediatamente dopo lo stroke, un'età minore, una precoce mobilizzazione dal letto, una lesione della circolazione anteriore parziale o lacunare e sesso femminile avevano migliori possibilità di camminare autonomamente negli ambienti comuni esterni di vita. Il presentare una combinazione di comorbidità come ipertensione e malattie dismetaboliche, determina un fattore negativo circa il recupero del cammino in comunità al follow-up. Per quanto attiene lo studio epidemiologico nelle persone con esiti di lesione midollare, nel corso del 2019 si sono attuate delle elaborazioni circa il periodo di ricovero delle persone in ambito riabilitativo valutando quali fattori all'ingresso in riabilitazione fossero predittive di un buon recupero alla dimissione dal centro stesso. I dati preliminari emersi dalle analisi evidenziano che in 510 persone valutate all'ingresso in riabilitazione, per lo più unità spinali, rientravano nei criteri di inclusione previsti. Come sistemi di valutazione di "buon outcome" sono stati individuati: il ritorno al domicilio al momento della dimissione dal centro di riabilitazione e il guadagno con una scala funzionale tipicamente utilizzata nelle persone con mielolesione, SCIM (Guadagno= SCIM alla dimissione – SCIM all'ingresso).

Analisi del trattamento logopedico classico per la disartria ipocinetica nella Malattia di Parkinson (MP) con comparazione di valutazioni cliniche soggettive e strumentali mediante dispositivo Iowa Oral Performance Instrument (IOPI). Studio pilota

Nella classificazione delle disartrie, i problemi di voce ed eloquio nella Malattia di Parkinson (MP) vengono definiti "Disartria ipocinetica" (Darley et al. 1969) e si caratterizzano per: riduzione dell'intensità vocale (ipofonia); qualità di voce soffiata, rauca e aspra; imprecisione articolatoria a causa del ridotto range di movimenti articolatori che tendono a decadere o accelerare verso la fine della frase; monotono; eloquio affrettato, disfluente o esitante. Oltre a queste caratteristiche, si possono rilevare anche palilalia e balbuzie. Queste caratteristiche unitamente ad amimia (facies a maschera) contribuiscono a limitare la comunicazione della maggior parte dei pazienti con MP (Saper 2011), con effetti significativi in ambito psicologico, sociale e lavorativo. L'alterazione della comunicazione è considerata dai pazienti e dai loro familiari uno dei problemi più rilevanti della malattia (Miller 2006). Nei primi anni '90 è stato sviluppato lo IOPI (Iowa Oral Performance Instrument) per esaminare le relazioni tra la forza, la resistenza della lingua, delle labbra e il controllo motorio dello speech. Lo IOPI è un dispositivo portatile, palmare che misura la pressione massima che un paziente può produrre in un sensore linguale IOPI premendo il bulbo contro il palato con la lingua. La pressione di picco è una misura della forza, espressa in unità di pressione, il chilo Pascal (kPa). Lo strumento contiene una funzione peak-hold (picco massimo – picco minimo) e un timer così composto: linguetta di plastica flessibile piena d'aria (di circa 3,5 centimetri lunghezza e 4.5 cm di diametro con un volume interno approssimativo di 2,8 ml) collegata tramite un tubo di plastica di 11,5 cm di lunghezza a un sensore linguale monouso sul quale si esercita la pressione di picco [in kiloPascal (kPa)]. I ricercatori hanno utilizzato questo dispositivo in molti studi 43-57-63 per misurare la forza e la resistenza della lingua in quanto i pazienti affetti da disartria presentano affaticabilità oro-motoria. La resistenza infatti è inversamente proporzionale all'affaticabilità: bassi valori di resistenza sono indicativi di elevata affaticabilità. Attualmente è una delle tecniche di misurazione disponibili più comunemente usate per misurare in maniera oggettiva la forza e la resistenza della lingua. Lo studio si propone di esaminare la validità del trattamento logopedico classico per la disartria con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da MP, comparando valutazioni cliniche soggettive con misure strumentali oggettive (IOPI). Lo studio si prefigge di:

- Osservare eventuali modificazioni cliniche e strumentali (attraverso l'uso del dispositivo IOPI) nel gruppo che esegue una rieducazione logopedica classica.
- Dimostrare con dati oggettivi che il training riabilitativo logopedico porti a benefici funzionali a livello pneumofonoarticolatorio.
- Fornire al paziente l'opportunità di osservare i risultati del proprio lavoro e dei propri sforzi per essere sempre maggiormente stimolato e motivato durante la riabilitazione.
- Valutare la forza della lingua e delle labbra con il dispositivo IOPI pre- e post- trattamento logopedico classico per la disartria.
- Valutare la resistenza della lingua e delle labbra con il dispositivo IOPI pre- e post- trattamento logopedico classico per la disartria.
- Migliorare la prosodia e aumentare l'intelligibilità dello speech.
- Migliorare il livello di comunicazione del paziente.
- Migliorare l'intenzionalità comunicativa del paziente.
- Migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Coerentemente con l'ipotesi dello studio è atteso un miglioramento in termini di incremento della forza e della resistenza linguale e buccale (misurate con dispositivo IOPI), con benefici funzionali a livello pneumofonoarticolatorio, di prosodia e intelligibilità dello speech, di comunicazione e intenzionalità comunicativa e conseguentemente di un aumento del benessere bio – psico – sociale e della qualità di vita del paziente. Viene adoperato un dinamometro per oggettivare il reale aumento di forza e resistenza del distretto oro facciale e quindi misurare indirettamente i benefici e gli effetti della terapia logopedia nei pazienti con la Malattia di Parkinson. Sono stati arruolati 30 pazienti affetti da Malattia di Parkinson grado I-IV della stadiazione di Hoehn & Yahr presso il Day Hospital di Neurologia dell'IRCCS San Raffaele Pisana, di cui 76.7% maschi, con età media 72.5 ± 8.1 anni. Le misurazioni sono state fatte usando il dispositivo Iowa Oral Performance Instrument (IOPI).

Validazione di misure di outcome in riabilitazione

Nella pratica clinica riabilitativa, l'atto di misurare riveste un ruolo fondamentale; lo scopo di qualunque intervento riabilitativo è quello di determinare un cambiamento positivo nello stato di salute del paziente. Se lo strumento di misura non è in grado di cogliere questo cambiamento, il clinico non può considerare come migliorato lo stato di salute del paziente. Stessa importanza si rileva in ambito di ricerca clinica, politica sanitaria e audit clinico (Küçükdeveci et al., 2011). Gli strumenti di misura che possono essere utilizzati in campo riabilitativo possono essere suddivisi in strumentali (per esempio l'elettromiografia) – che nella riabilitazione rivestono un ruolo marginale – e clinici (Streiner & Norman, 2008). Tra gli strumenti clinici, oltre a test funzionali (come il 6 Minute Walking Test) e i test clinici (come il Test di McMurray per la valutazione dei menischi), si trovano anche le scale di valutazione o i questionari che permettono la raccolta di variabili latenti, ovvero che non sono percepibili direttamente dai sensi umani (per esempio la disabilità). Per effettuare una corretta misurazione, è necessario utilizzare strumenti di misura appropriatamente calibrati sulla variabile da misurare; infatti, è cruciale che lo strumento di misura posseda una certificazione della sua corretta calibrazione. Quando si parla di variabili di interesse riabilitativo, bisogna considerare le seguenti tre proprietà psicometriche come calibrazione (Mokkink et al., 2010): l'affidabilità indica il grado con il quale una misura è libera dall'errore di misurazione; la validità, invece, indica il grado con il quale lo strumento di misura è un appropriato riflesso della variabile che si intende misurare; la responsività, infine, è l'abilità di uno strumento di cogliere il cambiamento nel tempo nella variabile misurata. Per valutare queste proprietà di misurazione, in letteratura sono riportati due approcci: quello della Classical Theory Test (CTT) e della Item Response Theory (IRT) di cui fa parte l'analisi di Rasch (Tennant & Conaghan, 2007). La CTT permette di valutare le proprietà psicometriche di uno strumento, partendo dal presupposto che il punteggio osservato è la somma del punteggio vero e di un errore di misurazione. L'IRT, invece, permette di approfondire la valutazione delle proprietà psicometriche verificando se lo strumento

soddisfa le proprietà di misurazione, ovvero presenza di un'unità di misura, linearità, unidimensionalità e invarianza. Infatti, l'IRT può essere utilizzata per determinare se lo strumento misura un costrutto unidimensionale e per trasformare i punteggi ordinali in misure intervallari. Lo studio si prefigge di studiare le proprietà psicometriche di strumenti di misura già sviluppati e proposti in letteratura, utilizzando sia un approccio classico (secondo la CTT), che un approccio moderno (secondo la IRT) per:

1. Determinare quali sono i punti di forza e debolezza di questi strumenti;
2. Fornire indicazioni su come poter migliorare la struttura interna di questi strumenti.

I dati raccolti sono analizzati tramite la CTT e la IRT in modo da studiare se questi strumenti soddisfino le proprietà di misurazione. Si intende confermare le proprietà di misurazione, oppure raffinare e/o modificare strumenti già in uso nella pratica e nella ricerca clinica in modo da poterli somministrare nella maniera più appropriata possibile. L'innovazione di questo progetto di ricerca riguarda il fatto di poter mettere a disposizione, sia per clinici che per ricercatori, strumenti di misura che effettivamente soddisfino le proprietà di misurazione, fornendo una quantità precisa della variabile osservata. In diverse coorti di pazienti (per esempio con dolore muscoloscheletrico, con grave cerebrolesione acquisita, con dolore di spalla) sono somministrati diversi strumenti di misura (per esempio PROMIS Global Health, Shoulder Disability Questionnaire, Functional Index for Hand Osteoarthritis, Brain Injury Rehabilitation Trust). Successivamente i dati sono raccolti e sono studiate le proprietà di misurazione (psicometriche) al fine di definire strumenti che rispecchino le proprietà di misurazione, in modo da poterli utilizzare per quantificare l'esatta variabile che presenta il paziente sia nella pratica clinica quotidiana, che in ambito di ricerca clinica.

Nel corso del 2019 sono stati raccolti dati tramite la somministrazione dei questionari in soggetti sani (popolazione generale) (PROMIS Global Health), con dolore alla spalla (Shoulder Disability Questionnaire), grave cerebrolesione acquisita (Brain Injury Rehabilitation Trust) e rizoartrosi (Functional Index for Hand Osteoarthritis). Tutti i dati sono stati analizzati (tramite la CCT e/o la IRT); alcuni risultati sono stati presentati a congressi (comunicazioni orali o presentazioni di poster); altri dati sono stati utilizzati per la scrittura di tre manoscritti che sono stati recentemente sottomessi a riviste impattate. Il progetto continuerà anche nel corso del 2020 studiando altri strumenti di misura in pazienti con altre condizioni cliniche.

Valutazione multimodale del movimento in soggetti con patologie disabilitanti di interesse riabilitativo

La valutazione dello stato motorio e funzionale del paziente preso in carico da una struttura riabilitativa come l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma è di cruciale importanza sia per definire il progetto riabilitativo, che per comprendere gli effetti di tale progetto. In letteratura scientifica e nella pratica clinica, sono spesso utilizzate scale e indici di valutazione standardizzati e specifici per ogni patologia. In questo contesto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito un linguaggio standard e unificato per la descrizione della salute e degli stati ad essa correlati: la Classificazione Internazionale del Funzionamento, 135/388 della Disabilità e della Salute (ICF). Nonostante tale valutazione sia ufficializzata, standardizzata, e ampiamente utilizzata in ambito riabilitativo, si sente sempre di più la necessità di misurare le capacità motorie del paziente in modo quantitativo, oggettivo e sensibile (Zhou & Hu, 2008). In questo contesto, l'introduzione delle nuove tecnologie all'interno delle strutture cliniche, come l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma, permette di analizzare il movimento del paziente durante l'esecuzione di compiti motori specifici in modo da ottenere informazioni quantitative su "quanto e come" il paziente si muove. La valutazione strumentale del movimento è di tipo multimodale, in quanto permette di valutare differenti aspetti relativi all'esecuzione del task motorio: cinematica (analisi stereofotogrammetrica o con sensori inerziali); dinamica (analisi delle forze scambiate mediante celle di carico); elettrofisiologica (analisi dei segnali associati ad attività elettrica muscolare o corticale). Se da un lato la letteratura

sull'analisi del movimento è molto ampia e ben consolidata, la sua introduzione in ambiente clinico trova delle resistenze legate alla comprensione del dato ottenuto da parte del personale sanitario (Simon 2004). Il progetto si inserisce nel contesto della valutazione strumentale del paziente e ha come obiettivo l'utilizzo di nuove tecnologie e lo sviluppo di nuovi metodi per l'analisi multimodale del movimento. Tale analisi permette di valutare lo stato motorio del paziente per definire il progetto riabilitativo e per analizzare l'efficacia di trattamenti riabilitativi sia di tipo tradizionale che basati sulle nuove tecnologie (robotica, realtà virtuale,...). Gli obiettivi specifici di questo progetto sono: 1) la valutazione oggettiva e quantitativa dello stato motorio del paziente tramite l'utilizzo del laboratorio di analisi del movimento; 2) l'analisi dei dati relativi alla cinematica, dinamica e elettromiografia di superficie (sEMG) durante task motori standardizzati (cammino, postura ortostatica) in soggetti con differenti patologie (sia adulti che pediatrici) in modo da caratterizzarle; 3) la valutazione dei possibili cambiamenti strumentali negli schemi motori, con particolare attenzione al cammino, dovuti a terapie riabilitative di tipo robotico o all'utilizzo di protesi o ortesi; 4) la definizione di nuovi indici sintetici e standardizzati per una comprensione rapida e accurata della qualità del movimento eseguito dal paziente; 5) lo sviluppo di nuove metriche standardizzate (biomarcatori) ottenute dalla fusione di dati eterogenei per l'analisi del cammino (cinematica, dinamica, sEMG) al fine di sintetizzare le differenze tra il soggetto in analisi e i dati normativi. Al termine del progetto si otterrà: 1) un database di dati e segnali acquisiti durante l'esecuzione di task motori di interesse (sia degli arti superiori che inferiori) da parte di un sostanziale numero di soggetti con differenti patologie e età; 2) una caratterizzazione delle patologie in base alla modalità di esecuzione di task motori standardizzati (cammino, postura ortostatica); 3) la valutazione oggettiva e quantitativa dell'efficacia di terapie riabilitative innovative e dell'uso di protesi o ortesi; 4) l'introduzione e l'utilizzo in pratica clinica di nuovi indici e biomarcatori di valutazione del movimento. Il progetto ha un forte impatto in ambito clinico-riabilitativo in quanto permette di valutare in modo preciso, quantitativo e oggettivo lo stato motorio del paziente. Il monitoraggio di come tale stato si modifichi durante la terapia riabilitativa ha un forte impatto sia per la comprensione approfondita degli effetti dovuti al trattamento, che per l'ottimizzazione del progetto riabilitativo individuale. Sono stati analizzati i dati già presenti all'interno del database del laboratorio di analisi del movimento dell'IRCCS San Raffaele Pisana al fine di caratterizzare task motori standardizzati (cammino e postura ortostatica) in soggetti con differenti patologie, sia adulti che pediatrici. Studio retrospettivo 1: Sono stati analizzati dati di una popolazione di 30 bambini con sindrome di Down, con l'obiettivo di studiare gli effetti dovuti all'utilizzo di plantari in termini di variazioni della biomeccanica del cammino. A tal proposito sono stati acquisiti dati del cammino con e senza plantari, e sono stati estratti i principali parametri spazio temporali del cammino e gli indici GVS e GPS delle articolazioni di piede, caviglia, ginocchio e anca. L'esistenza di possibili differenze tra i due gruppi è stata valutata usando il test ANOVA. Studio retrospettivo 2: Ha riguardato la definizione di un nuovo indice cinematico per la caratterizzazione della postura in soggetti con malattia di Parkinson (PD). I dati di 37 soggetti con PD e 21 di soggetti sani di controllo sono stati elaborati: dagli angoli articolari del tronco e degli arti inferiori, considerati rappresentativi della postura di tutto il corpo, sono state calcolate le radici della differenza quadratica media rispetto ai dati dei soggetti sani (Postural Variable Score, PVS). Quindi, un nuovo parametro, il Postural Profile Score (PPS) è stato calcolato come una combinazione dei PVS. L'esistenza di possibili differenze tra persone con la malattia di Parkinson e controlli per PPS e PVS è stata valutata usando il test MANOVA. Studio retrospettivo 3: Sono stati analizzati dati di cinematica registrati da un robot per riabilitazione dell'arto superiore al fine di rilevare cambiamenti nelle prestazioni motorie del paziente dopo ogni sessione di riabilitazione. Sono stati analizzati i dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito trattamento riabilitativo dell'arto superiore con il sistema InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Cambridge, MA, USA) per almeno 20 sedute. I dati biomeccanici strumentali relativi al movimento dell'end-effector del robot durante ogni singola seduta riabilitativa sono stati estratti dall'hard disk del robot. I seguenti assessment clinici sono stati estratti prima e dopo la riabilitazione: modified Barthel Index e Motricity Index arto superiore affetto. Tutti i dati sono stati

anonimizzati. I seguenti parametri cinematici sono stati calcolati: accuratezza, velocità, numero di picchi del profilo di velocità, tempo di esecuzione del task. Le quattro principali direzioni di movimento sono state analizzate separatamente. L'attività di ricerca del prossimo anno riguarderà studi prospettici con l'obiettivo di valutare possibili cambiamenti strumentali negli schemi motori dovuti a terapie riabilitative innovative. Per quanto riguarda i risultati ottenuti, relativamente allo studio retrospettivo 1, sono stati analizzati i dati di cinematica del cammino di 30 bambini con sindrome di Down in due condizioni: con e senza calzature con plantari. Sono stati confrontati i parametri spazio-temporali (gait cycle, % stance, % double support, mean velocity, stride length, step length, step width) e si è evidenziato che l'utilizzo di calzature con plantari aumenti significativamente ($p < 0.05$) la stride length e step length. L'analisi del GVS delle articolazioni di ginocchio e caviglia mostra che l'utilizzo di calzature con plantari diminuisce significativamente la progressione del piede, stimolando un cammino fisiologicamente più corretto. Right GVS foot progression ($^{\circ}$) = 15.7 ± 6.9 (scalzo); 10 ± 4.6 (calzature con plantari); $p = 0.002$. Left GVS foot progression ($^{\circ}$) = 16.9 ± 8 (scalzo); 10.6 ± 4.9 (calzature con plantari); $p = 0.002$. Relativamente allo studio retrospettivo 2 sono stati elaborati i dati di postura ortostatica di 37 soggetti con malattia di Parkinson (PD) e 21 sani (CG). Differenze significative sono state rilevate nella PPS (PD = 8.61° ; CG = 6.11° ; $p < 0.001$) e in alcuni PVS (tronco sagittale, tronco frontale, tronco trasversale, estensione della flessione dell'anca, adduzione dell'anca e flesso-estensione del ginocchio). I risultati mostrano che il nuovo parametro per la postura (PPS) rappresenta un valido indice riassuntivo delle anomalie posturali globali nelle persone con PD, e in particolare alcuni PVS sembrano più adatti a descrivere la deviazione da un modello posturale fisiologico. I risultati dimostrano che la postura nel paziente con PD viene modificata rispetto al gruppo di controllo. In particolare, il tronco è il distretto corporeo che caratterizza principalmente l'alterazione della postura come documentato dai suoi valori PVS.

Relativamente ai risultati dello studio retrospettivo 3, sono stati elaborati i dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito terapia robotica dell'arto superiore con il sistema InMotion2. I risultati mostrano che alla prima seduta di trattamento, i movimenti sono meno precisi e fluidi e mostrano tempi di esecuzione del gesto più alti rispetto ai movimenti eseguiti alla fine della terapia. La terapia robotica sembra migliorare la funzione motoria principalmente nelle prime sessioni di trattamento: la maggior parte dei parametri mostra una significativa differenza inter-sessione durante le prime 5/10 sessioni. Successivamente, non si sono verificate ulteriori variazioni significative. L'esecuzione di movimenti lontano dal corpo e dal lato emiparetico rimane più impegnativa.

Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione

Sistema di autoapprendimento per la classificazione di pattern neuromotori secondo il protocollo Action Observation Therapy (AOT)

Negli ultimi anni è sorto molto interesse sull'uso di terapie innovative (Action Observation Treatment, Riabilitazione Robotica, terapie in realtà virtuale o aumentata) come metodo di riabilitazione dei pazienti con patologie del Sistema Nervoso Centrale. La terapia dell'Osservazione dell'Azione (AOT), nata nel campo della neurofisiologia, è un approccio attuale, basato sul sistema dei neuroni specchio (MNS) ed è utilizzata per ricostruire, nonostante le lesioni neurologiche, le funzioni motorie dei soggetti con mobilità limitata, grazie al coinvolgimento delle regioni cerebrali che si attivano durante l'esecuzione di azioni. Il progetto fornisce un modello di autoapprendimento in grado di discriminare la tipologia di video sottoposta al paziente durante lo svolgimento dell'AOT mediante l'impiego di un elettroencefalografo (EEG) necessario a fornire la risposta cerebrale del paziente allo stimolo.

Lo studio si prefigge di perseguire i seguenti obiettivi:

- Identificazione delle caratteristiche dell'attività corticale in soggetti sottoposti a terapie riabilitative;

- Valutazione dell'efficacia degli stimoli e delle strategie per l'ottimizzazione della terapia;
- Indagine sulle componenti di sincronizzazione e desincronizzazione evento-correlata (ERD/ERS) dei ritmi cerebrali in seguito alla presentazione di un determinato stimolo visivo;
- Analisi avanzata dell'attività corticale per la creazione di modelli innovativi per la classificazione delle categorie di azioni facenti parte del protocollo di AOT.

I biomarcatori studiati per la valutazione della terapia, la localizzazione della risposta corticale indotta e l'autoapprendimento delle Categorie di Azione da dati neuro elettrici, sono validati e confrontati con scale cliniche per valutare l'efficacia della terapia su pazienti neurologici per quanto riguarda il recupero di funzionalità dell'arto superiore. A partire dallo studio della letteratura scientifica e delle recenti tecniche di auto apprendimento applicate alla riabilitazione neuromotoria, si propone uno strumento innovativo di intelligenza artificiale capace di: individuare le caratteristiche neurofisiologiche per la valutazione della risposta corticale, individuare le aree e le caratteristiche tempo-frequenza in grado di classificare il gesto finalizzato durante la stimolazione visiva secondo il protocollo AOT e predire la risposta corticale a partire da stimoli noti.

Ventuno soggetti, 11 soggetti senza alcun disturbo neurologico e 10 soggetti affetti da ictus unilaterale in fase cronica sono stati reclutati per un protocollo di registrazione EEG. Ai soggetti è stato richiesto di osservare attentamente le azioni svolte dalle persone su un monitor durante un protocollo di stimolazione realizzato garantendo la sincronizzazione tra due dispositivi, uno per l'acquisizione dei segnali e uno per la somministrazione dei video realizzata tramite Psychopy 2.0 (Open Science Tools Ltd). Il protocollo è stato suddiviso in due fasi: registrazione EEG in stato di riposo di 6 minuti con occhi aperti e chiusi e simulazione AOT di 15 minuti che include 40 video ripetuti tre volte in modo casuale intervallati da pochi secondi di intertrial a schermo nero seguito da una croce di fissazione. I video proposti appartenevano a una delle seguenti cinque categorie: 1) No Human Control Actions (NHCA), video di controllo che non contengono esseri umani, ma solo paesaggi naturali in movimento 2) Human Control Actions (HCA), video di controllo contenenti gesti non finalizzati a un'azione specifica 3) Self Care Actions (SCA), un video di gesti orientati alla cura del corpo 4) External Actions (EA), video di gesti orientati all'uso di oggetti di uso quotidiano 5) Feeding Actions (FA), gesti finalizzati all'azione del mangiare. In seguito al pre-processing dei segnali EEG col fine di garantire l'eliminazione di artefatti, essi sono stati segmentati prima di procedere all'algoritmo di calcolo dell'ERD/ERS nel dominio del tempo e della frequenza. Dopo un'ispezione visiva dei grafici ottenuti, sono state scelte due features da inserire nel modello di machine learning per la classificazione delle categorie di video: l'area sottesa dal grafico nell'intervallo di desincronizzazione evento correlata e lo zero-crossing.

Le due features calcolate permettono di discriminare le categorie di video contenenti uomini. I dati ricavati evidenziano la possibilità di discriminare la categoria di video osservata dal paziente durante un protocollo di Action Observation Therapy a partire dalle curve di desincronizzazione evento-correlata. Nello specifico il progetto ha dimostrato la presenza di un andamento tipico delle curve ERD/ERS generate dalle categorie di video per entrambi i gruppi sperimentali e la variazione dell'andamento delle stesse curve in funzione della categoria proposta, differenziando in particolare i video in presenza di uomini dai video in presenza di paesaggi naturali. Le acquisizioni elettroencefalografiche effettuate sono state sufficienti per fornire questi risultati ma, ai fini di una trattazione statisticamente più solida, si rende nota la necessità di incrementare il numero di pazienti nel protocollo. Osservando le curve ERD/ERS per ogni paziente, in ogni banda, si nota un andamento molto simile nelle varie categorie proposte in questo protocollo di AOT (SelfCare, External e Feeding): l'area di desincronizzazione e lo zero crossing non hanno pertanto capacità di classificazione di tali grafici. A tal proposito sarebbe necessario estrarre e implementare nuove features quali, ad esempio, la distanza picco-picco o la traslazione del picco di densità spettrale di potenza e osservarne le differenze riscontrate per categoria. Ciò che si potrebbe osservare in progetti futuri è se si verificano traslazioni del picco di potenza massima 140/388 nelle categorie rispetto alla condizione di riposo. Translational relevance and impact for the National Health System (SSN) Il progetto si prefigge di validare, ottimizzare e implementare il trattamento di Action Observation Therapy come strumento di ausilio alla riabilitazione post-stroke dell'arto superiore. Questa tecnica,

essendo non invasiva e non prevedendo somministrazione di farmaci, risulta essere uno strumento versatile e adattabile in tutti i programmi neuro riabilitativi.

Studio delle caratteristiche dinamiche, cinematiche ed elettrofisiologiche per la valutazione funzionale del gesto motorio

La realizzazione delle azioni quotidiane richiede un meccanismo estremamente complesso, che coinvolge il sistema nervoso, quello scheletrico e quello muscolare in una rigorosa combinazione di coordinazione ed equilibrio. La lesione netta o parziale di uno o più meccanismi coinvolti in un gesto motorio (cammino, reaching, grasping...), derivante da traumi o patologie invalidanti, rappresenta la condizione nella quale la "funzione movimento" è alterata, ridotta, inefficace, inducendo un 'deficit' motorio e inficiando il corretto e fisiologico movimento, sia che esso interessi gli arti inferiori sia gli arti superiori. Per molti disordini motori non è ancora sufficientemente chiaro quali siano i trattamenti terapeutici e i protocolli clinici che risultino oggettivamente più efficaci per il migliore recupero della funzionalità motoria; ciò deriva anche dal fatto che le abilità residue del paziente vengono spesso valutate mediante metodi in larga misura soggettivi. Inoltre, la mancanza di metodologie e di strumenti che consentano di confrontare le diverse terapie riabilitative e la loro reale efficacia, rende difficile monitorare adeguatamente gli effetti del trattamento riabilitativo sul paziente. L'esistenza di una vasta gamma di dispositivi consente la definizione di procedure e metodologie per la valutazione funzionale delle disabilità motorie basate su criteri quantitativi, oggettivi, accurati e ripetibili (sistema optoelettronico, elettrogoniometro, sistema inerziale, elettromiografia, elettroencefalografia, sensori, piattaforma di pressione, trasduttori di forza, ...): è possibile così monitorare lo stato funzionale del paziente e l'evoluzione della terapia, con il fine ultimo di valutare quali siano i dispositivi più idonei, a seconda dei casi, e di promuovere la personalizzazione della cura. Al fine di valutare e validare l'efficacia reale della riabilitazione e di personalizzarla durante il trattamento terapeutico è necessario addentrarsi il più possibile, in maniera non invasiva, in quelli che risultano essere i meccanismi corticali, muscolari e articolari adottati dal soggetto prima e dopo la terapia per realizzare il gesto motorio sotto indagine. Il progetto ha avanzato un'analisi dei dati biomeccanici ottenuti per mezzo di dispositivi low cost e portabili (sistemi inerziali) per comprendere i diversi e complicati processi che interessano due gesti motori, uno per arto superiore e uno per arto inferiore, al fine di meglio programmare interventi terapeutici (chirurgici, riabilitativi, farmacologici). Tra gli obiettivi specifici si intende:

- Validare un setup sperimentale indossabile per la valutazione delle caratteristiche cinematiche e dinamiche della deambulazione su scala
- Consentire una misura rapida, pulita, ripetibile, accurata della cinematica articolare durante il Box and Block test modificato.

Le valutazioni biometriche del gesto motorio prima, durante e dopo la terapia riabilitativa completano il quadro clinico del soggetto con solidità ed efficacia: la definizione di algoritmi di elaborazione dei dati biometrici grezzi delle traiettorie durante movimenti finora non ancora strumentati facilita la ricerca di biomarcatori ottenuti tramite protocolli standardizzati che forniscano informazioni dettagliate sul recupero funzionale e sulla sua predizione. Significance and Innovation Un'attenta analisi dei segnali fisiologici e biometrici durante il gesto sui soggetti sani, rispetto ai quali confrontare quelli dei soggetti affetti da una patologia neurologica, è il primo passo come valido supporto alla ricerca traslazionale che deve stimolare il clinico ed il terapeuta ad individuare approcci innovativi e standardizzati per facilitare il recupero motorio. Rispondere al quesito sull'esistenza di una classificazione dei pattern motori durante l'evoluzione di un task dei soggetti sani potrà essere di supporto ai clinici nella predizione del recupero funzionale e, quindi, nell'indirizzamento della terapia più efficace in minor tempo, per la quale oggi non esistono protocolli standardizzati in funzione dello stato del paziente. Ai fini della sperimentazione presentata in questo progetto, sono stati arruolati 8 soggetti sani tra i 52 ed i 65 anni e valutati in termini di destrezza manuale tramite il Box and Blocks Test. Grazie, poi, all'utilizzo di un network di sensori indossabili e portabili (Movit System G1) è stato possibile quantificare la performance e stimare i

fenomeni compensativi durante un task simile al Box and Blocks Test modificato. I risultati così ottenuti dai soggetti sani hanno rappresentato il pattern rispetto al quale confrontare la performance di un soggetto con lesione alla cuffia dei rotatori e di un soggetto affetto da emisindrome piramidale, al fine di evidenziarne le differenze nei termini utili a valutare lo stato di avanzamento della gestualità del paziente. Per valutare le variabili biomeccaniche associate a un task motorio dell'arto inferiore, è stato scelto lo stair-climbing misurato con l'ausilio della tecnologia indossabile, nello specifico 9 sensori inerziali. Tale tecnologia ha permesso di definire un setup sperimentale snello, che consente di ridurre i tempi di preparazione del paziente ed elimina la necessità di effettuare l'analisi in un apposito laboratorio, limitandone quindi i costi e dando la possibilità di effettuare test non solo su scale strumentate di pochi scalini, ma su scale di uso quotidiano. L'obiettivo ultimo è stato quello di identificare dei pattern fisiologici nel cammino su scala, sia in salita che in discesa. In entrambi i casi è stato implementato un codice in ambiente MATLAB per il pre-processing, la segmentazione automatica e l'elaborazione dei dati cinematici.

Per quanto riguarda il task motorio dell'arto superiore lo studio ha dimostrato che i pazienti affetti dalle patologie citate in precedenza mostrano fenomeni compensativi durante i task proposti rispetto ai valori ottenuti sui volontari sani, a riprova che la lesione cerebrale acquisita ha modificato gli schemi elementari del movimento anche quando non incide eccessivamente sulle capacità articolari dell'arto superiore. I risultati conseguiti potranno essere valutati statisticamente allargando la popolazione di individui sani consentendo in questo modo di poter quantificare la compensazione da parte del paziente evidenziando la significatività del recupero. L'utilizzo di sensori inerziali indossabili ha consentito una misura rapida, pulita, ripetibile ed accurata della cinematica articolare. Il Movit System G1 ha rappresentato una valida strumentazione anche per lo studio dello stair-climbing: è uno strumento portatile e a basso costo che, con una rapida configurazione e preparazione del soggetto, permette di analizzare task motori su scale con molti gradini e in ambienti di uso quotidiano. Dopo aver aumentato il campione sperimentale, sarà di notevole interesse utilizzare il metodo messo a punto con questo progetto per la valutazione della funzione di simulazione delle scale del GE-O SYSTEM, sistema end effector robotizzato con sostegno e scarico del paziente per la riabilitazione del passo in persone con deficit motori degli arti inferiori. È stato verificato che il network di sensori impiegati può essere agevolmente utilizzato al di fuori della struttura ospedaliera e consente allo specialista di valutare l'andamento riabilitativo del paziente semplificandone il follow-up e consentendo valutazioni quantitative al di fuori di centri specialistici. Da ultimo, un aspetto non secondario da evidenziare che supporta il consolidamento nell'utilizzo di questa tecnica, è rappresentato dal costo di questo tipo di sensori più contenuto rispetto a quello di altri sistemi di Motion Capture. La definizione di una terapia più efficace e mirata caso per caso, grazie all'utilizzo di test di valutazione strumentati come quelli descritti in questo progetto, favorisce, oltre alla personalizzazione della cura, un'azione riabilitativa opportuna che porti al recupero motorio nel minor tempo possibile, garantendo un risparmio in termini di tempo e risorse; la conseguente pianificazione dei report e delle indicazioni terapeutiche definite dai risultati consente la stesura di protocolli standardizzati.

Valutazione di efficacia e ottimizzazione del protocollo di Action Observation Therapy in pazienti neurologici

Negli ultimi anni, al fine di migliorare l'Attività della Vita Quotidiana (Activity of Daily Living , ADL), sono sorte come trattamenti riabilitativi nuove strategie non invasive in alternativa a terapie fisiche tradizionali. Il Trattamento di Osservazione dell'Azione (AOT), sostenuto da risultati raccolti attraverso studi clinici controllati randomizzati (RCT), è uno di queste. Questo nuovo approccio riabilitativo si basa sulle proprietà del Mirror Neuron System (MNS). La vasta ricerca degli ultimi 20 anni sul MNS umano (hMNS) ha mostrato la sua importanza non solo nel riconoscimento dell'azione ma anche nelle intenzioni motorie e in altre funzioni cognitive sociali. Infine, poiché reclutato anche in caso di cervello danneggiato, è stato dimostrato come l'MNS sia in grado di fornire risultati riabilitativi soddisfacenti. L'AOT sfrutta l'opportunità di ripristinare le funzioni

cerebrali nonostante la compromissione del paziente e sembra essere un valido esempio di medicina traslazionale dalle neuroscienze di base alla riabilitazione. Negli ultimi anni è sorto molto interesse sull'uso della Terapia di Osservazione dell'Azione (Action Observation Treatment; AOT) come metodo di riabilitazione dei pazienti neurologici. L'AOT, nato nel campo della neurofisiologia, è un approccio recente, basato sul sistema dei neuroni specchio (Mirror Neuron System; MNS) e utilizzato per ricostruire, nonostante le lesioni neurologiche, le funzioni motorie di soggetti con mobilità limitata, grazie al coinvolgimento delle regioni cerebrali che si attivano durante sia l'esecuzione che l'osservazione di azioni motorie. Tecniche elettrofisiologiche verranno utilizzate inoltre, per identificare gli stimoli visivi più efficaci, per quantificare i cambiamenti/il recupero, per tracciare il profilo elettrofisiologico dei pazienti.

Il progetto intende valutare la riabilitazione svolta con protocolli di AOT, analizzare le caratteristiche elettrofisiologiche e funzionali in grado di prevedere i risultati della riabilitazione e di fornire un protocollo di riabilitazione AOT ottimizzato e innovativo per soggetti neurologici.

Le scale utilizzate valutano l'efficacia della terapia su pazienti neurologici per quanto riguarda il recupero di funzionalità dell'arto superiore. Inoltre, i parametri EEG, EMG e cinematici forniscono una descrizione quantitativa della risposta corticale agli stimoli, dei cambiamenti e del recupero muscolare e motorio. L'EEG mostra i cambiamenti avvenuti nelle aree corticali coinvolte nella pianificazione e nell'esecuzione motoria dopo la terapia AOT e indica i biomarcatori neurofisiologici per predire l'efficacia AOT, mentre le misurazioni EMG e la registrazione cinematica dell'arto superiore forniscono una descrizione quantitativa dei cambiamenti nel reclutamento muscolare e nel recupero funzionale. Ci si aspetta che i risultati di questo studio offrano una base oggettiva per delineare un protocollo di riabilitazione AOT innovativo e ottimizzato basato sulle proprietà dell'MNS e su variabili predittive, in grado di indurre una plasticità cerebrale a lungo termine e promuovere le capacità nelle ADL. Il profilo corticale dei pazienti viene utilizzato per discriminare tra i responder e i not-responder all'AOT, e inoltre una validazione scientifica di un programma AOT a domicilio facile e conveniente dal punto di vista economico può aprire la strada all'utilizzo estensivo di queste tecniche nella pratica clinica di riabilitazione e per trattare un gran numero di pazienti. Risultati favorevoli dello studio proposto confermeranno la reale potenza traslazionale dell'AOT aggiornato se ottimizzato con la reale risposta corticale agli stimoli del trattamento. I risultati del progetto proposto possono rappresentare una svolta nel campo della riabilitazione poiché potranno contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti neurologici.

Lo studio è un esempio di potenziamento della medicina traslazionale basata sull'evidenza, dalle neuroscienze di base alla riabilitazione clinica. La ricerca si propone di raccogliere parametri clinici e di neuro-imaging per ottimizzare l'AOT e determinare indicatori prognostici dei responder all'approccio riabilitativo. La mancanza di effetti negativi immediatamente impliciti nel tipo di trattamento e nella soluzione tecnologica per lo sviluppo della possibilità di gestire il trattamento direttamente a casa del paziente, conferisce a questa ricerca un approccio riabilitativo particolarmente impegnativo e innovativo.

Un primo obiettivo specifico di questo progetto è quello di confermare l'efficacia dell'osservazione dell'azione come strumento riabilitativo aggiuntivo per migliorare la funzione degli arti superiori in termini di bradicinesia e di manualità e per indagare la stabilità degli effetti del trattamento dopo 4/6 mesi di follow-up per quanto riguarda il miglioramento funzionale e la qualità della vita (QoL). Misure di outcome primarie: il miglioramento nei test Box and Block e Nine Hole Peg Test. Outcome secondari: test Small coin rotation (SCR) e small lock rotation (SLR), CGI Clinical Global Impression, analisi 3D multifattoriale del movimento. Per le valutazioni cliniche preliminari inoltre sono incluse diverse scale di valutazione riconosciute dalla letteratura e dalle linee guida internazionali: le valutazioni cliniche sono somministrate da un terapista ignaro dell'assegnazione del gruppo. Per ogni paziente idoneo sono registrati dati EEG ed EMG, biomarcatori, parametri cinematici e scale riabilitative per valutare deterioramento, capacità funzionali e recupero all'inizio (T0), alla fine di esso (T1), e alla visita di controllo (follow-up a 2 mesi) (T2). Il segnale EEG viene registrato (0,01-100 Hz passa-banda; frequenza di campionamento: 1024 Hz) utilizzando da 32 a 128 elettrodi (sistema 10-10 aumentato) durante l'osservazione dell'azione. Sono analizzate

variazioni in potenza in frequenza delle diverse componenti del ritmo EEG (Bande: alfa 8-13 Hz, beta bassa 13-18 Hz, beta alta 18-25 Hz). Al fine di garantire che la registrazione EEG non rifletta alcuna attività muscolare, sono registrati segnali EMG da 10 muscoli del braccio e della spalla con una frequenza di campionamento di 1500 Hz. I parametri cinematici delle azioni reach-to-grasp sono registrati utilizzando sensori cinematici (BTS bioengineering, Milano, Italia). I dati saranno analizzati utilizzando MATLAB. A causa delle differenze tra le categorie ADL e il tipo di movimenti coinvolti, l'analisi del reaching, della presa e dei movimenti della parte superiore del corpo è implementata usando parametri distinti: spaziali e temporali. I valori medi saranno calcolati per ciascun soggetto e per ciascun gruppo di azioni per ogni sessione di valutazione.

I risultati ottenuti dimostrano che l'attivazione corticale delle aree motorie in risposta all'osservazione di azioni risulta sensibile non solo alla presenza di un individuo che compie il movimento, ma anche al significato e alla finalità del gesto. Di conseguenza, si ritiene che la tecnica di Action Observation possa contribuire al recupero funzionale di pazienti affetti da ictus se si scelgono accuratamente le azioni da mostrare. Per esempio, dato che i video di azioni legate al mangiare (Feedings Actions) hanno causato effetti rilevanti a livello corticale, possono essere presi in considerazione per l'ottimizzazione della terapia.

AREA DI RICERCA PARKINSON E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Applicazione clinica di nuove strategie terapeutiche per la cura di pazienti con malattia di Parkinson: coesistenza di terapie consolidate ed innovazione farmacologica

Il Centro Parkinson porta avanti progetti innovativi nelle aree clinico-farmacologica, psicologica e riabilitativa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. L'esigenza è quella di organizzare ed eseguire a livello locale quanto avviene in ambito nazionale e internazionale, con studi clinici promossi da industrie, società scientifiche, enti di ricerca e singoli ricercatori. Negli ultimi anni il Centro ha seguito la sperimentazione di nuove formulazioni di Levodopa, in grado di garantire una stimolazione dopaminergica continua e di bypassare il tratto gastro-intestinale, fattori questi riconosciuti alla base della comparsa delle complicanze motorie nella MdP. Inoltre sono stati studiati altri farmaci in grado di potenziare l'efficacia della Levodopa agendo su altri sistemi neurotrasmettitoriali o sul catabolismo enzimatico.

La levodopa, precursore che viene convertito in dopamina una volta raggiunto il sistema nervoso, è il più potente farmaco dopaminergico disponibile. La maggioranza dei pazienti che rispondono alla levodopa sviluppa complicazioni motorie durante la terapia a lungo termine caratterizzate da marcate oscillazioni tra stato di immobilità (OFF) e mobilità (ON) (fluttuazioni motorie, wearing-off e fenomeni on-off) e da movimenti involontari (discinesie e distonie). All'origine di tali complicanze motorie vi sono la progressiva riduzione dei recettori dopaminergici, causata dalla malattia, sia la prolungata terapia con levodopa. Particolare attenzione deve essere volta al ruolo della stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici, provocata dalla ripetuta somministrazione orale di levodopa. Si ritiene, sulla base di studi sull'animale, che la pulsatilità indotta dall'assunzione del farmaco provochi un'alterazione della funzione dei gangli della base, con modificazioni della plasticità recettoriale, caratterizzate generalmente da fenomeni di tolleranza e sensitivizzazione (reverse tolerance). Le disfunzioni di tutto il tratto gastroenterico sono oggi riconosciute come causa di fluttuazioni motorie quali il delayed on e il non-on. È dunque cruciale comprendere l'importanza del modo di somministrare i farmaci antiparkinsoniani per prevenire lo sviluppo delle complicazioni motorie.

Lo studio si prefigge di:

- comprendere le caratteristiche farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche delle formulazioni di prossima commercializzazione
- comprendere la tipologia di pazienti parkinsoniani a cui queste nuove terapie possano essere applicate

- comprendere l' utilizzo nella pratica clinica e valutazione rapporto rischio/ beneficio di queste terapie.

I risultati dello studio effettuato con istradefillina in pazienti parkinsoniani affetti da fluttuazioni motorie hanno mostrato una riduzione del tempo in OFF giornaliero di circa un'ora. Il rate di miglioramento si è dimostrato comparabile a quello delle altre formulazioni già in commercio, ma il basso profilo di effetti collaterali rende l'istradefillina un farmaco maggiormente adatto a pazienti la cui malattia è complicata da depressione, disturbi cognitivi o sintomi non motori.

L'opicapone è un nuovo inibitore periferico delle catecol-O-metil transferasi (COMT) che si è rivelato una valida alternativa all'entacapone, esibendo maggiore potenza di quest'ultimo nel trattamento delle complicanze motorie. La mono-somministrazione quotidiana, nelle ore serali, risulta inoltre di facile gestione e alta compliance per i pazienti in fase avanzata di malattia, già gravati da complicati schemi terapeutici.

Il CVT-301 è formulazione di levodopa innovativa concepita come una polvere aerosol che viene auto-somministrata dal paziente con un dispositivo di erogazione apposito in occasione di episodi di Off imprevedibili. Grazie alla via di somministrazione intra-polmonare e all'evitamento del tratto gastro-intestinale, CVT 301 può fornire un rapido ed attendibile aumento delle concentrazioni plasmatiche e cerebrali di Levodopa, in che si traduce in un altrettanto rapido e attendibile miglioramento delle condizioni motorie.

Nell'ambito delle modalità innovative di somministrazione della levodopa, il Centro ha effettuato uno studio efficacia, tollerabilità e farmacocinetica di dosi di levodopa somministrate per via orale semi-continua. La somministrazione intra-orale semi-continua di LD si è rivelata in grado di ridurre in maniera significativa la variabilità delle concentrazioni plasmatiche di levodopa, con una marcata riduzione dei picchi e dei cali plasmatici associati alle formulazioni standard, dimostrando la potenzialità di questa terapia nel trattamento e nella prevenzione delle fluttuazioni motorie. I risultati di questo studio hanno posto le basi per la creazione di un microinfusore temporizzato da posizionare nella cavità orale (SyAgile-Dopafuge®) specifico per la somministrazione intra-orale semi-continua, la cui sperimentazione dovrebbe aver inizio a fine 2020.

Nell'anno trascorso si è provveduto all'analisi dei dati e alla pubblicazione dei risultati di uno studio di bioequivalenza tra Madopar 200/50 e il suo corrispettivo generico. Tale progetto, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, ha dimostrato l'equivalenza clinica e farmacocinetica della formulazione generica studiata, confermando inoltre simile profilo di tollerabilità rispetto all'originale.

In risposta alla crescente preoccupazione di pazienti e familiari sugli effetti collaterali dei farmaci della classe dei dopamino-agonisti, il Centro ha effettuato una attenta revisione della letteratura e dei dati post-marketing relativi ai dopamino-agonisti attualmente più usati in Italia. Tale revisione ha consentito di delineare semplici linee guida per la prescrizione dei singoli farmaci, evidenziando il peculiare profilo di efficacia per ciascuna molecola ed individuando popolazioni di pazienti a maggior rischio di sviluppare effetti collaterali.

Il controllo delle fluttuazioni motorie rappresenta uno degli "unmet needs" della Malattia di Parkinson. Tutti i farmaci studiati si sono mostrati strumenti efficaci nel controllo degli stati di Off motori prevedibili e non prevedibili. L'opicapone è dotato di alto profilo di efficacia con una ulteriore riduzione del tempo in Off nello switch da altro inibitore delle COMT, come l'entacapone. La conoscenza delle sue proprietà farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche ha consentito un suo più facile utilizzo in questa prima fase di commercializzazione e soprattutto una minimizzazione degli effetti collaterali derivanti dall'aumentata stimolazione dopaminergica.

L'istradefillina è un farmaco in grado di migliorare le fluttuazioni motorie, dotato di un buon profilo di safety ed efficacia sui sintomi non motori di malattia, come le disfunzioni urinarie, cognitive e il freezing. La capacità di questa molecola di migliorare le funzioni motorie senza peggiorare le discinesie, e di modulare l'output dopaminergico necessita di conferma sperimentale ma potrebbe costituire un dato a favore della proprietà neuroprotettiva dell'istradefillina.

Attualmente l'apomorfina rappresenta l'unica terapia di "rescue" per il trattamento degli episodi di OFF improvviso: a fronte di una indubbia efficacia, medici e pazienti sono riluttanti ad usarla per la

maggior invasività (iniezione) ed i marcati effetti collaterali di tipo dopaminergico quali nausea, il vomito e ipotensione ortostatica. Il CVT-301 costituisce quindi un'alternativa di semplice utilizzo, rapida efficacia e maggior tollerabilità rispetto all'apomorfina, che può trovare maggior diffusione nella popolazione di pazienti parkinsoniani in fase avanzata di malattia.

I farmaci generici rappresentano un'importante opportunità per la riduzione dei costi sia per i pazienti che per il nostro sistema sanitario: spesso però specialisti e pazienti sono scettici sull'efficacia delle formulazioni generiche rifiutandone prescrizione e trattamento. Lo studio di bioequivalenza effettuato presso il Centro ha consentito di dimostrare che farmaci originali e generici contenenti levodopa e benserazide possiedono lo stesso profilo di efficacia e tollerabilità, rassicurando quindi specialisti e pazienti sul loro utilizzo. L'approfondimento effettuato sui farmaci dopamino-agonisti si è rivelato utile nel prevenire le complicazioni a lungo termine di questa classe di molecole. Alcune di queste, come lo shopping compulsivo o il gambling patologico hanno grandi ripercussioni socio-economiche su intere famiglie; altre invece hanno assunto particolare importanza nella medicina preventiva, specie per quanto riguarda le patologie cardiovascolari. Di grande impatto sulla qualità di vita del paziente in fase avanzata, così come nel trattamento e nella prevenzione delle fluttuazioni motorie, potrebbe avere la somministrazione orale semi-continua di levodopa. Qualora ne venga confermata l'efficacia, la particolare modalità di somministrazione (intra-orale) e l'innovativo microinfusore potrebbero garantire infatti una stimolazione dopaminergica continua senza ricorrere a manovre invasive attualmente richieste dalle terapie infusionali con levodopa o apomorfina. Si è inoltre effettuata una revisione di terapie consolidate come la melevodopa e la levodopa a rilascio prolungato, per evidenziare l'utilità nella pratica clinica più immediata (acinesia notturna o prolungati off giornalieri).

Studio di sicurezza e tollerabilità sul cambio immediato (overnight) tra rasagilina e safinamide in pazienti fluttuanti con malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata dalla carenza di dopamina e i farmaci che stimolano il sistema dopaminergico sono molto efficaci nel controllare i sintomi della malattia. Nell'uomo, l'80% della dopamina è metabolizzata dagli inibitori delle monoamino ossidasi B (MAO-B); una inibizione selettiva di questi enzimi risulta in un effetto terapeutico nella MP. La rasagilina, in commercio in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da malattia di Parkinson dal 2007, è un potente inibitore selettivo ed irreversibile delle MAO-B. La safinamide, già disponibile sul mercato europeo e commercializzata in Italia, è un potente inibitore selettivo e reversibile delle MAO-B. La safinamide possiede inoltre la capacità di modulare il rilascio del glutammato, proprietà questa che rende ragione del suo effetto positivo sui movimenti involontari. Le principali interazioni degli inibitori delle MAO irreversibili sono soprattutto quelle che si instaurano con alcuni tipi di cibi. L'ingestione di alimenti contenenti grandi quantità di tiramina e triptofano (alcuni formaggi, alcolici, cioccolata, ecc) può provocare crisi ipertensive a causa del potenziamento del segnale della tiramina. La gravità e le conseguenze di queste interazioni sono molto variabili: possono verificarsi solo piccoli incrementi della pressione sanguigna arteriosa, o più raramente, rapidi e bruschi aumenti della stessa. Nell'uomo la safinamide è più selettiva per MAO-B rispetto agli altri farmaci della stessa classe (rasagilina 103 volte, selegilina 127 volte), quindi non è necessaria nessuna restrizione dietetica per quanto riguarda cibi contenenti tiramina. Inoltre, la totale reversibilità di legame conferisce una migliore maneggevolezza clinica e limita l'interazione tra farmaci (rasagilina ha un legame irreversibile, e necessita di un periodo di wash out più lungo: 14 giorni contro i 7). La selettività e la reversibilità del legame con le MAO-B della safinamide rende il profilo di questo farmaco più sicuro e dotato di minori interazioni farmacologiche rispetto ai precedenti farmaci della stessa classe.

Nella pratica clinica, nella impostazione di un miglioramento terapeutico, è abituale effettuare una sostituzione di farmaci analoghi senza soluzione di continuità. Nei pazienti con MP, la sospensione anche di pochi giorni di un farmaco può comportare un enorme disagio in termini di peggioramento dei sintomi motori e non motori. L'indicazione ad attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del

trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con altri inibitori MAO comporta un problema importante, per il transitorio peggioramento clinico dei pazienti.

È uno studio esplorativo, pilota, in aperto, monocentrico, di cui l'IRCCS San Raffaele Pisana, è centro unico coordinatore. Scopo di questo studio è quello di verificare la sicurezza e la tollerabilità del passaggio immediato da rasagilina (inibitore irreversibile delle MAO-B) a safinamide (reversibile inibitore MAO-B) attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore (Holter-PA)

L'obiettivo primario dello studio è raggiunto se la pressione arteriosa media non aumenta di >10 mmHg nella popolazione studiata. La pressione arteriosa media (MAP) è la pressione sanguigna media di un individuo; essa è definita come la pressione media arteriosa durante un singolo ciclo cardiaco.

Gli endpoint secondari consistono nel valutare la differenza clinica verso visita basale, valutata mediante: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS -punteggio totale); Hoehn & Yahr; Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Essendo la safinamide un inibitore reversibile, quindi con un profilo di maggiore maneggevolezza, con questo studio esplorativo si intende esplorare la sicurezza e la tollerabilità nello Switch immediato dal farmaco rasagilina (inibitore MAO-B irreversibile), con l'aspettativa che non si verifichino eventi avversi né aumento di rischio di crisi ipertensive per i pazienti con PD.

Attualmente, sul foglietto illustrativo della rasagilina, è specificato che i pazienti che devono iniziare terapia con un altro inibitore delle MAO-B devono interrompere per due settimane la rasagilina prima di iniziare il secondo farmaco. Se i risultati di questo studio saranno a favore di un profilo di sicurezza e tollerabilità buono per il cambio immediato, significherebbe non dover sospendere il trattamento con il primo farmaco, evitando un estremo disagio e peggioramento transitorio spesso davvero intollerante per pazienti già molto provati dalla patologia.

Attualmente è stata studiata una popolazione di 21 pazienti con MP idiopatica in fase intermedia o avanzata affetti da fluttuazioni motorie, in trattamento stabile con Azilect e Levodopa (da sola o in associazione ad altri farmaci antiparkinsoniani). Due pazienti non sono stati inclusi nello studio per eccessivo tremore e per scarso controllo pressorio. La durata complessiva dello studio è stata di 6 settimane per ogni paziente e prevede 5 visite.

I pazienti in trattamento con Azilect 1 mg da almeno 6 mesi, e in terapia stabile con altri farmaci per la cura della MP da almeno 4 settimane (per tipologia di farmaco e dosaggio), hanno effettuato una prima visita (Visita 1), svolta dopo circa tre ore dalla prima abituale somministrazione dei farmaci anti-Parkinson del mattino; in questa occasione sono stati sottoposti a revisione dell'anamnesi, a registrazione di ECG e alle valutazioni cliniche previste (in stato di ON). Alla fine di tali procedure, è stato montato l'apparecchio per la registrazione della pressione arteriosa (Holter-PA) nelle 24 ore, smontato il giorno dopo (Visita 2). Nella Visita 3 si è somministrata la prima compressa del nuovo farmaco, Xadago 50 mg, una nuova registrazione di ECG e la seconda registrazione Holter, smontato il giorno dopo (Visita 4). Dopo 6 settimane di trattamento con Xadago, è stata eseguita una visita finale (Visita 5), nella quale i pazienti sono stati sottoposti alle stesse valutazioni cliniche effettuate nella Visita 1. Durante tutte le Visite si è registrato ogni evento avverso eventualmente occorso durante il trattamento.

E' in corso l'analisi dei dati e l'elaborazione delle pubblicazioni inerenti.

Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS): creazione e validazione di una nuova scala motoria e non motoria per la malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia molto complessa. I pazienti hanno quotidianamente problematiche motorie e non motorie e l'utilizzo costante di farmaci antiparkinsoniani può indurre delle complicanze sintomatologiche motorie (es. movimenti involontari) e non motorie (es. disturbi psichiatrici).

Per valutare la costellazione di sintomi che si evidenziano nel corso della malattia, ad oggi si utilizza una ampia gamma di scale di valutazione, indispensabili per categorizzare la tipologia delle varie

problematiche e della evoluzione della malattia, e per valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici e non farmacologici. Le più utilizzate sono la United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) per gli aspetti motori, la Montreal Cognitive Assessment (MOCA) per i disturbi cognitivi e la Hoehn & Yahr (H&Y) per stabilire la gravità di malattia. Ognuna di queste scale risulta però decisamente ristretta ad un solo aspetto della malattia (motorio o cognitivo) e non riesce ad esprimere la reale globalità. Risulta dunque molto importante creare una nuova scala clinica, di facile somministrazione, che permetta in breve tempo di dare una valutazione dei sintomi del paziente e del peso che essi hanno sulla gravità complessiva di malattia.

Il campione analizzato è composto da 776 pazienti, 59% maschi, provenienti da 20 centri di 11 paesi europei.

In linea con i risultati precedenti, la PDCS risulta uno strumento valido, affidabile e preciso in grado di valutare rapidamente i sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson.

Le ultime analisi condotte riguardano:

- l'analisi della frequenza dei sintomi motori e non motori rilevate dalla PDCS e il loro confronto con i risultati ottenuti con la scala "gold standard" MDS-UPDRS;
- l'analisi dei sottotipi di Parkinson attraverso la distribuzione dei punteggi rilevati dalla PDCS;
- lo studio dei cut-off per classificare la gravità di malattia (lieve, moderata e grave) secondo i punteggi ottenuti nella scala PDCS;
- l'analisi dell'associazione dei punteggi ottenuti nella PDCS e il punteggio del QoL (questionario sulla qualità di vita).

Il campione, composto da 776 pazienti dello studio multicentrico della seconda validazione della scala PDCS ha mostrato una sovrapposizione delle scale (PDCS e MDS-UPDRS) nella frequenza dei sintomi parkinsoniani (differenza media tra le scale pari a 5,5%).

Analizzando i sottotipi della MDS-UPDRS con la scala PDCS, 215 pazienti (27,5%) erano Tremorigeni, 60 (7,7%) indeterminati e 501 (64,6%) Instabilità posturale e disturbi della deambulazione.

I cut-off per gravità rispetto al punteggio totale sono i seguenti: 23/24=lieve/moderato e 41/42=moderato/grave.

Le correlazioni dei punteggi ottenute tra la PDCS e la PDQ-39 (questionario sulla qualità della vita) sono significativamente alte ($r=0,35-0,80$), stessa significatività riscontrata con la QoL.

In conclusione la PDCS valuta correttamente la frequenza dei sintomi parkinsoniani, riesce a determinarne i sottotipi motori, i livelli di gravità della malattia e rileva il livello di disabilità del paziente.

Studio pilota per la valutazione dell'effetto del Qigong nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MdP) è un disturbo motorio progressivo e degenerativo di tipo neurologico. Nonostante la patologia si presenti in genere dopo i 65 anni, circa il 15% delle persone affette sviluppa una malattia a "esordio precoce" prima di raggiungere i 50 anni. Progredendo, la malattia di Parkinson diventa sempre più disabilitante, rendendo difficili o persino impossibili attività quotidiane come lavarsi o vestirsi. Molti dei sintomi della malattia interessano il controllo motorio, ovvero la capacità di controllare i muscoli e i movimenti.

Il Qigong lavora per mantenere questo equilibrio, sviluppando ed aumentando l'energia all'interno del nostro corpo, tramite la pratica di esercizi basati sull'esecuzione di serie di movimenti e di posizioni sia statiche, sia dinamiche, che utilizzano tutte le variabili che un corpo può sperimentare, da forme supine, fino a lavori in stazione eretta.

Nella malattia di Parkinson gli effetti che si possono ottenere con la pratica del Qigong sono molteplici, dal rilassamento psicofisico, quindi distensione a livello muscolare accompagnata da uno stato di benessere e serenità, al lavoro sul riallineamento posturale, sulla mobilitazione delle articolazioni, sull'allungamento tendineo-muscolare.

Si tratta di uno studio esplorativo, volto a verificare se il progetto è adeguato, stabilirne la fattibilità e ricavare informazioni che permettano di determinare la grandezza del campione dello studio definitivo.

Lo scopo dello studio è di verificare l'effetto del Qigong in 15 pazienti parkinsoniani con disturbi motori e non motori.

Nella malattia di Parkinson gli effetti che si possono ottenere con la pratica del Qigong sono molteplici, dal rilassamento psicofisico, quindi distensione a livello muscolare accompagnata da uno stato di benessere e serenità, al lavoro sul riallineamento posturale, sulla mobilizzazione delle articolazioni, sull'allungamento tendineo-muscolare.

La malattia di Parkinson spesso danneggia l'immagine fisica che ognuno ha di se stesso. La capacità di percezione dello schema corporeo dei pazienti spesso alterata, può essere riequilibrata grazie ad esercizi di Qigong che offrono alla persona affetta da Parkinson una migliore percezione corporea, elemento fondamentale per la riorganizzazione del movimento, rimandando ad un 'immagine positiva di sé.

Il presente progetto è volto a migliorare la qualità della vita dei pazienti, migliorando l'immagine fisica che hanno di se stessi e la percezione del loro schema corporeo.

Dei 15 soggetti reclutati per lo studio pilota, 11 hanno completato lo studio, da metà gennaio a metà aprile 2019. Degli 11 pazienti, 7 sono di sesso maschile e 4 di sesso femminile. L'età anagrafica varia dai 49 ai 75 anni con un'età media di 61,36 ($\pm 7,99$) anni. Inoltre, il tempo che intercorre dalla diagnosi di MdP alla partecipazione al progetto, varia dai 3 ai 14 anni con una media di circa 8,09 ($\pm 3,27$) anni. Gli 11 pazienti seguono un regolare trattamento farmacologico con un dosaggio equivalente di Levodopa (LED) dai 350 mg ai 1250 mg con una media di 654,54 ($\pm 285,003$) mg e la loro stadiazione clinica oscilla dallo stadio 2 allo stadio 3, con una media di stadio 2,18 della scala di Hoehn & Yahr.

I valori conseguiti da queste analisi preliminari apportano delle prime verifiche e quantificazioni degli effetti del trattamento di Qi Gong in rapporto alla MdP e mostrano se eventuali modificazioni presenti al T1 si sono mantenute al T2. I risultati mostrano che vi sono, per quanto riguarda le esperienze non motorie della vita quotidiana, dei miglioramenti complessivi e generalmente mantenuti, con trend positivi osservabili sia al T1 rispetto al T0, sia al T2 rispetto al T0, rispettivamente del 19% e 17%.

I risultati ottenuti dalle valutazioni della Parte II della MDS-UPDRS che ha indagato sulle esperienze motorie della vita quotidiana (eloquio, salivazione, masticazione e deglutizione; attività correlate al mangiare, al vestirsi, all'igiene personale; scrittura, passatempi e altre attività; tremore, capacità di alzarsi e di scendere dal letto, di uscire dall'auto, di alzarsi dalla poltrona, di camminare; equilibrio, blocco motorio), mostrano un trend positivo dell'8% sia al T1 rispetto al T0 che al T2 rispetto al T0, quindi possiamo notare che, seppur lievi, i miglioramenti ottenuti, per quanto riguarda le esperienze motorie della vita quotidiana, permangono a distanza di un mese dalla conclusione del trattamento di Qi Gong; non sono evidenti miglioramenti motori alla parte motoria della scala. È osservabile un trend dell'1% al T1 rispetto al T0 e un trend del 2% al T2 rispetto al T0. Le valutazioni con la Non Motor Symptoms Scale (NMSS), rivelano che sono presenti miglioramenti significativi per quanto riguarda i sintomi non motori e che tali miglioramenti tendono a mantenersi durante il mese successivo alla conclusione del trattamento di Qi Gong. I risultati incoraggianti porteranno ad ampliare il campione in studio nel corso del prossimo anno.

Si prevede di effettuare 2 sedute a settimana, ognuna di 90 minuti per 8 settimane.

“Tiao Xi Bu” - Camminate terapeutiche degli organi - Le camminate terapeutiche degli organi sono state elaborate nel 1960 da una professoressa Guo Lin dell'Istituto di Belle Arti di Pechino, che ha sperimentato su se stessa e poi su centinaia di suoi allievi i grandi benefici che apportano all'organismo.

Ogni camminata è collegata ad un organo.

Qiang Shen Fa è la camminata che rafforza il sistema rene.

Queste tecniche sono delle “passeggiate” eseguite con un particolare movimento delle braccia e una precisa respirazione.

Lo scopo è quello di aumentare l'ossigenazione del sangue e migliorare la condizione energetica dell'organo.

Si sono rivelate preziose, attraverso una pratica costante, condotta per diverse ore al giorno, per sostenere i pazienti affetti da patologie costituzionali e croniche. Si sono inoltre riscontrati effetti positivi nell'ambito di patologie tumorali, stimolando le difese e le energie proprie di ogni persona.

AREA DI RICERCA CEFALEE E DOLORE NEUROPATICO

Valutazione di marcatori biomolecolari dello stato pro-infiammatorio nel rischio cerebrovascolare dei pazienti affetti da emicrania

Diversi studi scientifici evidenziano la presenza di lesioni iperintense nel tessuto cerebrale dei pazienti emicranici, definite con il termine inglese "white matter hyperintensities (WMHs)". È stato stimato che la presenza delle WMHs sia 4.35 più alta nei pazienti con emicrania rispetto ai controlli sani (odds ratio 4.35, $P \leq .001$), come se gli attacchi ripetuti di emicrania possano provocare delle piccole lesioni a livello cerebrale.

Un recente studio longitudinale mediante Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0-Tesla) ha studiato i cambiamenti delle lesioni iperintense cerebrali nei pazienti emicranici, a distanza di 3 anni dall'inizio dello studio. Le lesioni erano localizzate in entrambi gli emisferi cerebrali, ma più frequentemente a livello frontale e presentavano simili dimensioni. Il numero di lesioni cerebrali, a distanza di 3 anni dal baseline, era aumentato, soprattutto in caso di un incremento della frequenza degli attacchi. Le lesioni più piccole potevano anche scomparire, mentre nei pazienti con molti attacchi quelle più piccole potevano ingrandirsi o formarsene altre, suggerendo una progressione di malattia. Ad oggi la genesi di queste lesioni non è nota, a volte vengono definite su base gliotica aspecifica, in altre occasioni sono state interpretate come lesioni di tipo vascolare. Non è noto se si tratti di un fenomeno dinamico o di un fenomeno permanente, che potrebbe alla lunga determinare un'ulteriore disabilità in questi pazienti. Uno recente studio con spettroscopia suggerisce che in queste aree si verifica una significativa riduzione della concentrazione di N-acetil-aspartato e di creatin-fosfochinasi rispetto al baseline, indicando una maggiore perdita assonale, una riduzione delle cellule della glia con riduzione della produzione di energia cellulare. Altri autori non hanno trovato un legame tra livelli medi di proteina C reattiva (PCR), marcatori di infiammazione e la presenza di WMHs, in 432 soggetti con emicrania, anche se i livelli medi di PCR erano significativamente più alti nei pazienti affetti da emicrania (1.94 ± 2.03 mg/L) rispetto ai controlli non emicranici (0.82 ± 0.58 mg/L; $P \leq .0001$). Un recente studio danese, condotto su 172 casi (34 gemelle, and 139 controlli sani) ha escluso la presenza di un'associazione tra l'emicrania con aura e la presenza di WMHs. Sulla base degli studi pregressi dell'Area di ricerca, si ipotizza che i pazienti con emicrania abbiano un maggior rischio di eventi vascolari cerebrali. In passato è stato dimostrato che la presenza di polimorfismi della superossido dismutasi (SOD2) nei pazienti con emicrania con aura può portare ad un difettoso controllo dei fenomeni ossidativi determinando una sovra stimolazione dei neuroni trigeminali e che le donne in pre-menopausa con emicrania cronica possano avere un maggior rischio trombotico. Pertanto diventa mandatario non solo effettuare una prevenzione nel caso dell'emicrania cronica, ma anche cercare di capire la genesi di queste lesioni per evitare una progressione di malattia permanente.

Lo scopo di questo progetto è quello di valutare la presenza di una correlazione tra i polimorfismi della SOD e della linfotossina A (LTA) e le lesioni cerebrali di questi pazienti, cercando di identificare marcatori pro-infiammatori o pro-ossidanti che possano essere responsabili di malattia o di progressione di malattia.

La relazione tra aspetti clinici e radiologici è essenziale per capire l'eziologia della patologia e la sua. Esistono solo pochi studi clinici che abbiano correlato la parte radiologica e quella ematologica con quella clinica.

Sono stati arruolati nello studio pazienti consecutivi affetti da emicrania con e senza aura afferenti al centro Cefalee dell'IRCCS San Raffaele Pisana. I pazienti che, dopo firma del consenso informato,

hanno accettato di partecipare allo studio sono stati sottoposti, da parte dei neurologi dello staff, a dettagliata raccolta anamnestica mediante questionario semistrutturato che includeva le caratteristiche demografiche e cliniche dell'emicrania. Subito dopo è stato effettuato un prelievo ematico per analizzare possibili determinanti dell'emicrania (InterInstitutional Multidisciplinary Biobank (BioBIM) dell' IRCCS San Raffaele Pisana). E' stato considerato, come gruppo controllo un campione di 100 soggetti sani, presenti già nella BioBIM senza alcuna parentela con i pazienti (40% maschi, 60% femmine, età 38.4 ± 12.2 anni), provenienti dalla stessa area geografica con lo scopo di valutare e confrontare le frequenze del genotipo/aplotipo nella nostra razza. Inoltre in un sottogruppo di 183 pazienti, è stata valutata la risonanza magnetica (RMN) encefalo dai neuroradiologi, in cieco rispetto alla diagnosi. Undici pazienti con disturbi cerebro-vascolari sono stati esclusi perché presentavano un quadro di vasculopatia ischemica cronica, che poteva essere un fattore confondente.

Sono stati arruolati 370 pazienti (61 con emicrania senza aura, 190 emicrania con aura, 119 con emicrania cronica). La RMN encefalo è stata analizzata su 183 pazienti. 134 pazienti (79 con emicrania episodica: 64 senza aura, 15 con aura e 55 con emicrania cronica) avevano una RMN nella norma. La presenza invece di WMHs è stata riscontrata in 38 patients (13 con emicrania episodica: 9 senza aura, 4 con aura) e 25 con emicrania cronica. I polimorfismi LTA, SOD1 e SOD2 sono stati analizzati in 470 soggetti (370 emicranici e 100 controlli). I genotipi e le frequenze alleliche non differivano tra pazienti e controlli. Entrambi i gruppi erano in equilibrio di Hardy-Weinberg. L'analisi del linkage disequilibrium (LD), ha rilevato una forte associazione tra 2 due polimorfismi LTA e della SOD e la presenza di WMHs. L'analisi di regressione logistica multivariate conferma che il portatore dell'aplotipo TGCT (insieme alla cronicizzazione e l'età avanzata) è indipendentemente associato all'incremento del rischio di WMHs alla risonanza magnetica.

Lo studio dimostra un'associazione tra alcuni aplotipi relativi a SOD e LTA e presenza di WMHs in pazienti affetti da emicrania, come a conferma che in questi pazienti ci sia più frequentemente un pattern pro-infiammatorio o pro-ossidativo nei pazienti che presentano le lesioni cerebrali rispetto a quelli che non ne hanno.

Studio randomizzato sull'efficacia della MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction) nella profilassi dell'emicrania episodica ad alta frequenza

La cefalea è la patologia più diffusa del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e colpisce l'individuo nell'età di maggiore produttività (20-50 anni), causando massima disabilità socio-lavorativa ed essendo responsabile del 1-4% degli accessi annuali al Pronto Soccorso [www.org.int]. L'emicrania è la cefalea più comune dopo la cefalea di tipo tensivo e rappresenta la seconda causa di disabilità secondo il Global Burden of Disability. Essa riguarda il 12% della popolazione presentando una chiara preferenza per il sesso femminile (rapporto F/M = 3:1) nel quale giunge ad una prevalenza del 27% nel corso della fase riproduttiva. L'emicrania produce significativa riduzione della qualità di vita soprattutto nella sua forma ad alta frequenza, limitando la partecipazione alle attività quotidiane e incrementando il rischio di sviluppare depressione. Ciò nonostante, l'emicrania è una patologia tutt'ora insufficientemente trattata in senso preventivo dal momento che a fronte di una percentuale di pazienti teoricamente suscettibili di prevenzione pari al 38.8%, solo il 12.4% è in realtà in trattamento profilattico. Questa differenza è in parte spiegabile sulla base della scarsa tollerabilità delle cure preventive. Infatti gli eventi avversi rappresentano non solo un limite prescrittivo per il medico, ma anche una causa di frequenti interruzioni precoci del trattamento per eventi avversi farmaco-correlati (topiramato: 23.7%, amitriptilina: 16.7%; propranololo: 7.7%). Infine, esistono importanti limiti nel trattamento farmacologico di profilassi nelle popolazioni più fragili, quali adolescenti, donne in gravidanza, anziani, o pazienti con comorbidità che precludono o limitano l'intervento con farmaci. L'emicrania è una patologia multifattoriale. I fattori stressanti psicosociali rappresentano di gran lunga il primo fattore scatenante dei suoi attacchi ed uno dei principali elementi di cronicizzazione. Ciò rappresenta

il razionale scientifico per un intervento preventivo non farmacologico in una patologia a carattere familiare che pur riconosce chiare basi biologiche e neurofisiologiche.

La metodica denominata Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) è stata inclusa come trattamento non-farmacologico per la riabilitazione del dolore cronico negli ultimi decenni. Il protocollo MBSR è stato ideato nel 1979 dal medico statunitense Jon Kabat-Zinn, presso l'Università del Massachusetts. La Mindfulness (letteralmente: "presenza mentale") è definibile come "*la consapevolezza che emerge se si presta attenzione in maniera intenzionale e non giudicante al dispiegarsi dell'esperienza momento dopo momento*". Tale definizione introduce due concetti fondamentali: a) l'importanza del porre attenzione al fine di sviluppare consapevolezza e b) la dimensione del non giudizio, così invece fortemente caratterizzante l'esperienza umana. Da qualche tempo l'interesse dei ricercatori si è volto a sperimentare la MBSR anche nel campo dell'emigrania e della cefalea di tipo tensivo come approccio terapeutico alternativo o complementare. Il razionale è quello di aumentare la consapevolezza del dolore da parte del paziente cefalalgico, migliorando la capacità di gestione dell'attacco prima di ricorrere al farmaco. Inoltre, essendo lo stress psicosociale il principale fattore scatenante l'emigrania, la provata efficacia del protocollo MBSR nella riduzione dello stress potrebbe permettere di ridurre numero e/o intensità e/o durata degli attacchi. I risultati sembrano essere molto promettenti, specie nelle forme croniche ed in presenza di iperuso di analgesici. Nella cefalea di tipo tensivo cronica, la MBSR si è dimostrata in grado di ridurre significativamente la frequenza dei giorni di cefalea ($p = 0.016$) e di migliorare l'intensità del dolore e la sua consapevolezza ($p < 0.001$). Nell'emigrania cronica, la MBSR ha evidenziato una significativa riduzione della percezione dell'intensità del dolore ($p \leq 0.001$) ed il miglioramento significativo nelle scale di valutazione di benessere fisico, funzionamento sociale e dolore fisico ($p < 0.05$). Un recente studio italiano condotto su 50 emigranici cronici ha evidenziato una sostanziale sovrapposibilità dell'outcome clinico nei trattati con MBSR rispetto a quelli trattati con terapia farmacologica di profilassi. Alle medesime conclusioni è giunto un ulteriore studio su 51 pazienti cefalalgici, comprensivo però di soggetti affetti da emigrania, cefalea tensiva e cefalea grappolo. L'impiego della MBSR si è inoltre dimostrato efficace anche in gruppo di 20 adolescenti affetti da emigrania. Nei soggetti trattati si è osservato un miglioramento della qualità della vita e del benessere fisico, riduzione dei sintomi depressivi ed incremento della capacità di accettazione del dolore.

L'obiettivo primario del presente studio è di valutare l'efficacia della MBSR nella profilassi dell'emigrania episodica ad alta frequenza, entità clinica ad alto rischio di trasformazione in forma cronica e di iperuso di analgesici.

La scelta di tale tipologia di paziente è finalizzata ad escludere l'effetto confondente di una eventuale *regression to the mean*, più frequente nelle forme a frequenza bassa e media, nonché ad escludere le forme croniche caratterizzate da diverse comorbilità confondenti che possono inquinare la comprensione del risultato clinico. Inoltre, lo studio consentirà di verificare le correlazioni tra eventuali variazioni dei parametri biologico-molecolare ed il risultato clinico.

I risultati attesi per lo studio riguardano una riduzione della frequenza delle crisi emigraniche di circa il 20%, una riduzione nell'intensità delle stesse ed una migliore gestione degli attacchi.

Questo rappresenta il primo studio randomizzato per valutare l'efficacia della MBSR nella profilassi dell'emigrania in soggetti con alta frequenza di attacchi mediante valutazione clinica e laboratoristica.

Sono randomizzati 100 pazienti, di questi 50 sono randomizzati al trattamento con MBSR e 50 a trattamento farmacologico con SoC. La MBSR si articola in sedute di gruppo della durata di 2 ore e mezza ciascuna, che si ripetono settimanalmente per 8 settimane, comprendendo inoltre una giornata intensiva aggiuntiva di circa 7 ore tra 6° e 7° incontro. Ciascun paziente randomizzato a trattamento con MBSR è inoltre tenuto ad eseguire al proprio domicilio gli esercizi richiesti. Questi ultimi consisteranno in 30-45 minuti al giorno (6 giorni su 7 per otto settimane) di pratiche formali di meditazione di consapevolezza eseguite seguendo delle tracce audio fornite dalle guide, più delle semplici pratiche informali caratterizzate ad esempio dal compiere con attenzione, momento per momento, una serie di attività abituali, come lavarsi i denti o lavare i piatti. Man mano che il

protocollo va avanti, si è incoraggiati a porre lo stesso tipo di attenzione ad eventi che accadono nel mondo esterno, ed in particolare alle situazioni che possiamo percepire come fonte di stress. Viene inoltre valutato tramite citofluorimetria lo stato del sistema immunitario dei soggetti emicranici, con particolare riferimento alle cellule T infiammatorie e regolatorie. I pazienti effettuano prelievi seriati di campioni ematici (emocromo, glicemia, ALT, AST, gammaGT, creatinina, Na⁺, K⁺, TSH, eventuale fT4), parametri di infiammazione (IL-6, proteina C Reattiva, rapporto Neutrofili/Leucociti, rapporto Monociti/Piastrine)

Criteri di inclusione:

1. Età compresa tra 18 e 65 anni
2. Diagnosi di emicrania con o senza aura in accordo con i criteri della ICHD-IIIbeta
3. Frequenza di emicrania compresa ≥ 8 e 14 gg al mese (emicrania ad alta frequenza) dimostrata nel corso del periodo di 28 giorni di screening
4. Esordio dell'emicrania in età inferiore ai 50 anni
5. Assenza di profilassi emicranica da almeno 30 gg
6. Sottoscrizione di consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

1. Diagnosi di cefalea diverse da quelle riportate al punto 2 dei criteri di inclusione
2. Presenza di comorbidità che nel giudizio del medico possano influenzare l'aderenza terapeutica (ad esempio patologie psichiatriche maggiori)
3. Trattamento dell'emicrania con tossina botulinica in un periodo inferiore a 3 mesi
4. Presenza di iperuso di analgesici secondo i criteri della ICHD-IIIbeta
5. Uso di antidepressivi in dose non stabile da almeno 3 mesi oppure di antidepressivi triciclici
6. Uso regolare di benzodiazepine per cause diverse dall'insonnia
7. Presenza di condizioni morbose, terapie o anomalie laboratoristiche di qualsiasi tipo che nel giudizio dello sperimentatore possano rappresentare un ostacolo alla partecipazione allo studio.

Sono stati reclutati 15 pazienti di cui 2 screening failure. Al momento il reclutamento è stato interrotto per analizzare i primi risultati ottenuti e valutare come procedere con il reclutamento dello studio.

L'agopuntura nel trattamento della cefalea a grappolo cronica

La cefalea a grappolo (CG) è una cefalea primaria estremamente violenta e disabilitante che colpisce il 2.8 % della popolazione italiana, con netta prevalenza nel genere maschile, caratterizzata da attacchi parossistici di dolore lancinante, di intensità severa, della durata variabile tra 15 e 180 minuti, a sede orbitaria, sovra-orbitaria e/o temporale, strettamente unilaterali. Il dolore si accompagna ad intensa lacrimazione, iniezione congiuntivale, rinorrea o congestione nasale, sudorazione facciale, omolateralmente al dolore ed irrequietezza motoria. Nella forma episodica generalmente gli attacchi, che durano da qualche settimana fino a qualche mese, si verificano con una certa periodicità (stesso orario della giornata, stesso periodo dell'anno) alternandosi a fasi di remissione; nella cefalea a grappolo cronica viene persa questa ciclicità e gli attacchi si presentano quasi giornalmente o comunque non si verificano periodi di remissione inferiori ad 1 mese all'anno. La terapia acuta della CG si avvale del sumatriptan (6 mg sc), farmaco selettivo e specifico dotato di efficacia eccellente (painrelief a 15 min nel 73-96% dei soggetti) e dell'ossigeno per via inalatoria (painrelief a 15 min nel 78% dei soggetti). La profilassi invece verte sull'uso di verapamil, prednisone, litio e – in minor misura - di topiramato, valproato e pizotifene. Tuttavia, una percentuale discreta di pazienti risponde parzialmente o affatto a tali terapie preventive, necessitando di politerapie responsabili di diversi eventi avversi. Infine, le forme farmaco-resistenti sono attualmente trattate con neurostimolazione invasiva del nervo grande occipitale.

L'agopuntura è una terapia non convenzionale delle cefalee di comprovata efficacia, come dimostrato da una revisione sistematica Cochrane della letteratura; tuttavia, finora solo pochi studi ne hanno valutato l'utilità nella CG. Un recente studio del gruppo di ricerca condotto su una piccola casistica di pazienti in collaborazione con l'equipe di agopuntori dell'Ospedale Sant'Anna di

Torino, ha dimostrato una buona efficacia terapeutica dell'agopuntura nella CG, sottolineato l'utilità dell'integrazione della farmacoterapia con la medicina orientale. Scopo dello studio è quello di valutare su un più ampio campione di pazienti l'efficacia dell'agopuntura come trattamento aggiuntivo alla profilassi farmacologica standard (add-on treatment) della CG di tipo cronico. Ci si aspetta che l'aggiunta dell'agopuntura alla terapia preventiva possa ridurre la frequenza degli attacchi e/o dell'intensità, rispetto ai pazienti che assumono la sola terapia farmacologica. La cefalea a grappolo cronica è difficilmente trattabile, anche mediante la terapia farmacologica convenzionale. Pertanto, l'aggiunta dell'agopuntura potrebbe portare ad un miglioramento clinico, come già evidenziato in una serie di pazienti afferenti all'IRCCS San Raffaele Pisana, senza avere gli effetti collaterali che la terapia farmacologica assunta per anni può dare.

Lo studio è di tipo prospettico, con la randomizzazione a gruppi paralleli. Sono stati arruolati: 10 pazienti in terapia farmacologica, 10 con agopuntura add-on + terapia farmacologica. Fase di baseline screening: (2 settimane): prima della randomizzazione i pazienti registrano sul diario della cefalea il numero di attacchi, l'intensità (misurata con la scala VAS su punteggio da 0 a 10) , i sintomi associati, la disabilità (valutata con punteggio da 0 a 3), il tipo e numero di farmaci utilizzati per la risoluzione dell'attacco. I pazienti devono mantenere stabile la terapia farmacologica per tutta la durata dello studio e per i 30 giorni precedenti lo screening. Fase di randomizzazione: i pazienti sono randomizzati 1:1 in 2 gruppi di trattamento per un periodo di 8 settimane: il gruppo di trattamento attivo riceve il trattamento di agopuntura (1 volta/settimana) in aggiunta alla consueta terapia di profilassi farmacologica prevista dalle vigenti Linee Guida AGENAS 2011 mentre il gruppo di controllo utilizza solo la terapia di profilassi farmacologica. Fase di estensione: (1 mese) il trattamento di agopuntura viene protratto per ulteriori 4 settimane (1/settimana) assieme alla terapia farmacologica che può essere modulata sulla base dello stato clinico del soggetto. Sono inclusi soggetti di ambo i sessi con età compresa tra 18 e 70 anni e diagnosi di cefalea a grappolo cronica secondo i criteri internazionali ICHD3 beta (International Classification of Headache Disorders criteria) da almeno 1 anno, con un numero di attacchi al mese: almeno 10/mese, in terapia di profilassi stabile per quanto riguarda farmaci e dosaggio da almeno 15 gg al momento dello screening.

Il trattamento di agopuntura viene effettuato 2 volte/settimana per 2 settimane, poi una volta/settimana per le restanti settimane. I punti di agopuntura selezionati, in accordo con la medicina cinese tradizionale, sono: Ex HN-5 Taiyang, GB 14 Yangbai (entrambi solo sul lato affetto), GB 20 Fengchi (entrambi i lati), LI 4 Hegu, LR 2 Xingjiang, SP 6 Sanyinjiao, ST 36 Zusanli (su entrambi i lati). Ad ogni punto, all'inserzione dell'ago, viene evocata la sensazione del "De Qi", successivamente gli aghi saranno mantenuti in sede per 25 mn e dopo rimossi.

Nel corso dell'anno 2019 è stato effettuato un pre-screening dei pazienti.

L'agopuntura come tecnica di prevenzione potrebbe portare alla riduzione degli attacchi e della disabilità dei pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica, riducendo i costi diretti ed indiretti di questi pazienti, limitando l'uso di medicinali, visite mediche, perdite di giorni al lavoro.

Studio randomizzato controllato, singolo-cieco sull'efficacia e tollerabilità della terapia metabolica chetogenica nella profilassi dell'emigrania episodica ad alta frequenza

L'emigrania è una condizione severamente debilitante che colpisce circa il 12% della popolazione con una prevalenza nel sesso femminile (F:M=3:1) e che secondo il Global Burden of Disability rappresenta la seconda causa di disabilità. Nonostante l'emigrania determini una significativa riduzione della qualità della vita, solo il 38.8% degli emigranici ha un'indicazione ad un trattamento di profilassi e solo il 12.4% degli emigranici viene realmente trattato a cui si aggiunge che la sospensione dei trattamenti di prevenzione attualmente disponibili per comparsa di eventi avversi avviene nel 16.7%-23.7% dei casi. Nella terapia di profilassi dell'emigrania, nonostante non ci siano evidenze scientifiche, si fa spesso riferimento ad un regime dietetico controllato tenendo conto che molti alimenti vengono considerati essere dei trigger per gli attacchi emigranici e considerata

l'obesità un fattore di rischio per la cronicizzazione. Il meccanismo di cronicizzazione dell'emicrania prevede un incremento dell'attività eccitatoria glutammatergica.

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia dellaterapia chetogenica (KD) rispetto alla dieta standard (SD) nella profilassi dell'emicrania ad alta frequenza in virtù del fatto che oltre ad un calo ponderale la KD è in grado di ridurre l'ipereccitabilità del neurone, incrementandone il metabolismo energetico. Viene valutato tramite citofluorimetria lo stato del sistema immunitario dei soggetti emicranici, con particolare riferimento alle cellule T infiammatorie e regolatorie, in risposta al trattamento con la terapia KD. L'utilità della KD è stata evidenziata in diverse patologie neurologiche quali epilessia, malattia di Parkinson, demenza di Alzheimer, tumori cerebrali, autismo, in quanto tale regime dietetico influenza la plasticità neuronale, modula l'equilibrio tra neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori ed esercita effetti neuroprotettivi attraverso la produzione di corpi chetonici e la riduzione del glucosio ematico. La KD ha inoltre effetti sullo stato di attivazione del sistema immunitario. E' noto infatti che il tessuto adiposo, producendo adipochine, ha un'azione di controllo delle cellule dell'immunità innata e adattativa. Individui obesi o con problemi di cattiva alimentazione hanno sistemi immunitari proni allo sviluppo di patologie autoimmunitarie o di infiammazione cronica L'efficacia della KD negli emicranici si basa sulla sua azione a livello cerebrale nel ristabilire un corretto metabolismo neuronale garantendo un maggior supporto energetico e nel combattere la neuroinfiammazione ed i meccanismi di ossidoriduzione che si verificano durante l'attacco emicranico. Fino al mese di Dicembre 2020 verranno inclusi in modo consecutivo 58 soggetti afferenti all'IRCCS San Raffaele affetti da emicrania senza e/o con aura ad alta frequenza (con una frequenza mensile media nell'ultimo trimestre di 8-14 giorni) e BMI> 26 Kg/m2. A tutti i soggetti verrà richiesto di firmare un consenso informato allo studio e verrà somministrata un'intervista 167/388 semistrutturata diretta face to face per la raccolta dei dati socio epidemiologici e clinici (familiarità per emicrania, esordio del dolore, durata di malattia, localizzazione, tipo, frequenza, intensità, durata del dolore, prodromi, fenomeni d'accompagnamento, allodinia, terapia per l'attacco, farmaci di profilassi). A tutti i partecipanti sarà richiesta la compilazione di un diario che attesti la frequenza dei giorni di emicrania, la durata degli attacchi e l'eventuale consumo di analgesici. In tutte le visite dello studio (tranne le visite telefoniche), oltre alla rilevazione di parametri quali misurazione pressoria, peso, altezza, circonferenza vita, verranno somministrati questionari di disabilità, qualità della vita, del dolore (MIDAS, HIT-6, SF-36, VAS). Dopo un periodo di 4 settimane di run-in, i soggetti emicranici inclusi verranno assegnati a due gruppi paralleli di due regimi dietetici differenti: 1) terapia chetogenica; 2) dieta standard. Il gruppo della terapia chetogenica seguirà i 3 step seguenti: a) I Step: della durata di 4 settimane in cui verranno assunti 4 pasti sostitutivi (2 masticabili e 2 liofilizzati); b) II Step: della durata di 4 settimane ed a sua volta suddiviso in due fasi: 2a) in cui verranno assunti un pasto proteico libero, 2 prodotti masticabili ed un prodotto liofilizzato; 2b) in cui verranno assunti 2 pasti proteici liberi, un prodotto masticabile ed un prodotto liofilizzato; c) III Step della durata di 4 settimane anch'essa suddivisa in 2 fasi: 3a) reinserimento di latticino a colazione, un solo prodotto masticabile, un frutto come spuntino; 3b) reinserimento di una porzione di legumi a pranzo o a cena 3 volte a settimana, una porzione di cereali (pane o pasta) a pranzo, un prodotto masticabile. Il gruppo della dieta standard seguirà un regime dietetico a basso indice glicemico, senza assunzione di pasti sostitutivi. Al termine delle 12 settimane dei due regimi dietetici, tutti i pazienti proseguiranno con una dieta a basso indice glicemico per ulteriori 12 settimane. Durante lo studio verranno eseguiti ai pazienti prelievi seriati di campioni ematici per esami di laboratorio (emocromo, glicemia, ALT, AST, gammaGT, creatinina, Na+, K+, TSH, eventuale fT4), parametri di infiammazione (IL-6, proteina C Reattiva, rapporto Neutrofili/Leucociti, rapporto Monociti/Piastrine) ed immunofenotipo. Risultati ottenuti Il progetto è stato redatto, presentato al Comitato Etico dell'IRCCS San Raffaele Pisana ed ha ottenuto parere favorevole.

Nel 2019 sono stati ottenuti i prodotti da dispensare ai soggetti partecipanti. E' stato eseguito il prescreening dei pazienti candidabili allo studio e l'arruolamento ha avuto inizio. Sono stati arruolati 8 soggetti, tutti randomizzati ed ongoing. Il progetto proseguirà fino al 31 Dicembre 2020.

Il corretto metabolismo neuronale ed il maggior supporto energetico ristabilito dalla KD potrebbe ridurre la frequenza mensile dei giorni emicranici, la durata degli attacchi ed il consumo di analgesici, migliorare la qualità di vita dei soggetti emicranici ed evitare la disabilità della cronicizzazione. Nei soggetti con terapia KD è attesa inoltre una riduzione del potenziale infiammatorio, valutato considerando le percentuali di linfociti T (CD4 e CD8), NK (CD16+CD56+), e B (CD19). Saranno inoltre valutate le modifiche nelle percentuali di monociti CD16+, CD16++ e CD16-, nella percentuale di linfociti T regolatori (CD4+ CD25+ CD127+), e nella percentuale di linfociti naive (CD45RA+ CD62L+).

AREA DI RICERCA DI RIABILITAZIONE CARDIOVASCOLARE , TELEMEDICINA E E-HEALTH

Studio comparativo sulla capacità di due diversi integratori alimentari di agire sul profilo lipidico e sulla qualità di vita associati alla malattia venosa cronica. già: Studio comparativo sull'efficacia e la sicurezza di nutraceutici sul profilo lipidico e sull'insufficienza venosa

La malattia venosa cronica (CVD) e l'ipercolesterolemia nello stesso paziente sono frequenti. La malattia venosa cronica è una condizione clinica, spesso progressiva, che non solo limita la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, ma che può evolvere verso patologie gravi, quali la comparsa di ulcere venose. L'ipercolesterolemia è un noto fattore di rischio cardiovascolare ed è un obiettivo comune di trattamento. Nei pazienti a basso rischio cardiovascolare, e/o in prevenzione primaria che rifiutano l'assunzione di agenti ipolipemizzanti o nei pazienti intolleranti alle statine, l'uso di integratori alimentari può essere aggiunto allo stile di vita per ottenere una riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo. Numerosi sono gli integratori alimentari disponibili; molti di questi sono in grado di agire contemporaneamente su diversi parametri metabolici, quali il colesterolo, ed emodinamici, quali la malattia venosa, aumentando quindi la compliance al trattamento da parte del paziente.

L'obiettivo specifico di questo studio, che fa parte di un progetto più ampio di valutazione dell'efficacia e sicurezza di diversi nutraceutici su parametri metabolici ed emodinamici, è quello di paragonare l'efficacia di integratori alimentari sul metabolismo lipidico e sui sintomi e segni clinici associati alla malattia venosa ed alla qualità di vita. Il primo di questi studi coinvolge 123 pazienti ambulatoriali affetti da malattia venosa cronica (MVC) e ipercolesterolemia che non abbiano assunto negli ultimi tre mesi farmaci e/o nutraceutici e/o integratori alimentari per il trattamento dell'ipercolesterolemia e/o della MVC. I pazienti eleggibili vengono randomizzati secondo lo schema a blocchi permutati 1:1:1 ed assegnati ad uno dei tre bracci di trattamento: A (Armolid plus, efarma), B (Colven, PhytoActiva Srl), C (placebo). Nel 2019 sono state effettuate le visite al basale e le visite di controllo a tre mesi come da protocollo. Dei 42 pazienti che hanno firmato il consenso informato, 16 non sono stati arruolati per la mancata adesione ai criteri di inclusione e/o di esclusione. Sono stati quindi arruolati 26 pazienti, di cui 3 non hanno svolto la visita V2 per problemi personali ad effettuare la visita di follow up (drop out). Le analisi sono state pertanto svolte su n. 23 pazienti. I dati mostrano una riduzione significativa del colesterolo totale nel gruppo randomizzato a gruppo A ($p=0,0071$) rispetto al gruppo C e nel 169/388 gruppo randomizzato a B ($p=0,0133$) rispetto al gruppo C. I due gruppi A e B non differiscono significativamente tra di loro per colesterolo totale. Per la variabile LDL, i dati sono speculari. Vi è una riduzione significativa dei valori di LDL nel gruppo randomizzato a gruppo A ($p=0,0107$) rispetto a C e nel gruppo randomizzato a gruppo B ($p=0,0149$) rispetto a C. I due gruppi A e B non differiscono significativamente tra di loro per LDL. Nel corso dello studio, 6 pazienti hanno presentato eventi avversi: di questi 2 non relati alle molecole dello studio (interventi minori programmati). Il presente progetto permetterà di ampliare le conoscenze sull'uso dei nutraceutici per migliorare il profilo lipidico e la qualità di vita nei pazienti con malattia venosa cronica, e di aumentare la consapevolezza sull'efficacia e sicurezza dei due integratori alimentari oggetto di studio.

Le malattie cardiovascolari (CV), in particolare scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, angina pectoris, fibrillazione atriale, malattia coronarica e cardiopatia valvolare, rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione mondiale, in entrambi i sessi, e la loro incidenza è destinata ad aumentare nei prossimi decenni. L'attuale sistema di prevenzione, basato sulla stratificazione del rischio non è capace di stimare in maniera ottimale il rischio, sottostimandolo in popolazioni ad alto rischio CV e sovrastimando il medesimo in popolazioni a basso rischio CV, e inoltre non tiene conto del diverso impatto che i fattori di rischio CV e le risposte ai trattamenti farmacologici, hanno nei due sessi. Tutto ciò impone la ricerca di nuovi parametri con un valore prognostico forte, anche basato sulle differenze di genere. Negli ultimi anni, lo studio della funzione endoteliale e della elasticità vascolare e nuovi biomarkers hanno dimostrato la possibilità di predire il rischio cardiovascolare futuro indipendentemente dai classici fattori di rischio, sia in prevenzione primaria sia secondaria nella popolazione generale e nei pazienti con malattie CV, pur non rivelando ancora differenze di genere nel determinismo dell'importanza prognostica anche di questi nuovi fattori di rischio. Inoltre, se la riabilitazione cardio-metabolica si è dimostrata capace di ridurre l'incidenza di eventi CV, non è ancora noto l'impatto che una stratificazione del rischio elaborata utilizzando anche i nuovi parametri suddetti possa avere sulla risposta alla riabilitazione. Lo studio, di tipo osservazionale longitudinale prospettico, prevede l'arruolamento di un minimo di 100 e fino a un massimo di 200 soggetti/pazienti anno, di ambo i sessi, età 18-80 anni, diagnosi di malattia CV (in particolare scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, angina pectoris, fibrillazione atriale, malattia coronarica e cardiopatia valvolare, etc.) o presenza di malattia dismetabolica (metabolismo glucidico o lipidico) afferenti all' IRCCS San Raffaele Pisana. Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione mondiale, in entrambi i sessi, con crescente incidenza. L'attuale sistema di prevenzione e valutazione del rischio di CV non tiene conto dell'impatto differenziale che i fattori di rischio e le risposte ai trattamenti farmacologici hanno nei due sessi. La ricerca di parametri innovativi ad alto valore prognostico, anche basati sulle differenze di genere, è perciò di primaria importanza. Negli ultimi anni lo studio della funzione endoteliale e della elasticità vascolare e nuovi biomarkers hanno dimostrato la possibilità di predire il rischio cardiovascolare futuro indipendentemente dai classici fattori di rischio, pur non rivelando ancora differenze di genere nel determinismo della importanza prognostica anche di questi nuovi fattori di rischio. Obiettivi primari dello studio:

- valutare prospetticamente la rilevanza di parametri innovativi di rischio CV;
- valutare l'effetto dell'esercizio fisico in pazienti con aumentato rischio e/o malattie CV;
- valutare il rischio di insorgenza di eventi CV futuri in pazienti con aumentato rischio CV e/o malattie CV;
- identificare il ruolo di fattori di rischio emergenti (fattori psicoambientali, qualità di vita, umore) e/o di indici precoci di aterosclerosi (stiffness e funzionalità vascolare, microalbuminuria e nuovi biomarcatori) in pazienti a basso rischio CV.

Obiettivi secondari:

- valutare la concordanza di diverse carte del rischio CV (SCORE e carta del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) in una popolazione di soggetti a basso rischio;
- valutare prospetticamente l'effetto dell'aderenza alle diverse strategie di prevenzione e/o di intervento (educazionali e/o terapeutiche) riabilitativo.

Il presente studio osservazionale è volto a valutare parametri innovativi di rischio CV in pazienti con aumentato rischio CV e/o malattie CV. I pazienti vengono sottoposti a una valutazione basale del rischio individuale di eventi CV (morte, infarto del miocardio o ictus) per mezzo di carte del rischio CV validate (carta SCORE e carta del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità), e a una valutazione dei fattori di rischio emergenti (fattori psico-ambientali, valutazione della qualità di vita (mediante WHOQOL test), valutazione dello stato cognitivo (mediante MMSE test), valutazione dello stato dell'umore (mediante GDS test) e valutazione dei disturbi del desiderio

sessuale (Hypoactive Sexual Desire Disorder - IIEF). Inoltre i pazienti sono sottoposti a una valutazione della funzionalità e morfologia del cuore (ecocardiogramma), alla registrazione grafica dell'attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma) e suo monitoraggio nelle 24 ore (ECG Holter delle 24 ore con valutazione di Heart Rate Variability), degli indici precoci di aterosclerosi (stiffness vascolare, valutazione della velocità dell'onda di polso e della pressione aortica centrale, mediante devices dedicati, quali il Complior e lo Sphygmocor), della funzione endoteliale (mediante EndoPAT, pletismografia e/o metodica ecografica), di parametri basali (peso, altezza, circonferenza vita e fianchi e misurazione della pressione arteriosa). Infine i pazienti sono sottoposti ad un prelievo di sangue (due aliquote di sangue saranno trasferite in bio-banca) e alla raccolta delle urine. Tutti i pazienti sono sottoposti ad un ecocardiogramma Doppler, colorDoppler con valutazione di parametri emergenti di contrattilità locoregionale e di flusso intracardiaco e ad un test da sforzo con, quando appropriato, uno studio del consumo di ossigeno. I soggetti con aumentato rischio cardiovascolare ed i pazienti con malattie cardiovascolari e/o metaboliche vengono sottoposti, a discrezione del medico, a prova da sforzo con o senza consumo di ossigeno, ecocardiogramma, ecoDoppler vascolare, monitoraggio ambulatoriale dell'ECG o della Pressione Arteriosa, TC cardiaca, RMN cardiaca. Le suddette valutazioni vengono ripetute annualmente durante il follow-up. I pazienti vengono quindi inclusi in un programma di riabilitazione cardiometabolica che include dieta individualizzata ed esercizio fisico commisurato alle capacità funzionali. Ad ogni visita annuale, atta a valutare eventi e stato di salute, viene effettuato il calcolo del rischio cardiovascolare. Il periodo di reclutamento previsto è di 48 mesi ed il follow-up minimo per ciascun soggetto/paziente è di dieci anni. Lo studio ha un'immediata trasferibilità per il Servizio Sanitario, in quanto ha lo scopo di valutare il ruolo e l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali ed emergenti nel calcolo del rischio cardiovascolare globale. La valutazione di fattori di rischio emergenti ed indici subclinici di aterosclerosi ha lo scopo di meglio caratterizzare la prognosi cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco, pazienti anziani o in altri sottogruppi "fragili". La valutazione più accurata del rischio di morbidity individuale permette di ottimizzare le strategie di prevenzione ed intervento, con importanti ripercussioni di tipo socioeconomico.

Effetti di diverse modalità di training fisico sulla variabilità a breve termine della pressione arteriosa

L'eccessiva variabilità della pressione arteriosa nelle 24/h è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e ad una più alta incidenza di danno d'organo nei pazienti ipertesi. L'esercizio fisico è utile presidio da utilizzare nella prevenzione e trattamento dell'ipertensione arteriosa, da solo o in associazione ai farmaci anti-ipertensivi. E' noto, infatti, che diverse modalità di esercizio riducono la pressione arteriosa sistolica e diastolica di circa 5-10 mmHg. Ci sono pochi dati, invece, riguardo gli effetti dell'esercizio fisico sulla variabilità pressoria. Nell'unico trial sinora eseguito sull'argomento, il training aerobico, effettuato per 8-12 settimane, determinava una riduzione dei valori pressori in pazienti ipertesi in trattamento farmacologico, ma non modificava la variabilità pressoria delle 24/h. In un recente lavoro prodotto dal gruppo di ricercatori, sono stati confrontati gli effetti in acuto prodotti sulla variabilità pressoria 24/h da tre differenti modalità di esercizio: aerobico continuo, interval training ed esercizio combinato (quest'ultimo comprendente training aerobico ed esercizi di resistenza). Nelle 24/h successive ad una singola sessione di esercizio la pressione arteriosa sistolica e diastolica diminuiva in modo simile nei tre diversi tipi di esercizio rispetto al pre-training. Viceversa la variabilità pressoria presentava una risposta eterogenea, aumentando nell'interval training, rimanendo immodificata nel training aerobico e riducendosi nell'esercizio combinato. In generale lo studio si propone di espandere le conoscenze riguardo gli effetti dell'esercizio fisico sulla variabilità della pressione arteriosa 24/h al fine di individuare la modalità di esercizio più idonea in pazienti ipertesi già trattati farmacologicamente. Più in dettaglio, l'obiettivo del presente studio è quello di confrontare gli effetti a medio termine (3 mesi) sulla variabilità pressoria delle 24/h, di 2 modalità di esercizio: training aerobico e training combinato (aerobico + esercizi di resistenza). L'ipotesi dello studio è che l'associazione degli esercizi di

resistenza, coinvolgenti diversi gruppi muscolari, ed attività aerobica per un periodo di 3 mesi, sia più efficace della sola attività aerobica a nel ridurre la variabilità pressoria delle 24/h. L'endpoint primario è il confronto fra i cambiamenti (post-training vs pre-training) della variabilità pressoria sistolica delle 24/h nei 2 gruppi. Endpoint secondari sono i cambiamenti ottenuti della variabilità sistolica diurna e notturna, e della variabilità pressoria diastolica. In considerazione di questi risultati molto preliminari, è possibile ipotizzare che un programma di training fisico in un paziente iperteso, possa sortire effetti diversi in rapporto al tipo di attività fisica svolta. Tuttavia non vi è comunque ad oggi dimostrazione che i risultati ottenuti in acuto, dopo una singola seduta di training, si mantengano a medio-lungo termine durante un programma di training fisico della durata di mesi. Complessivamente sono stati arruolati 56 pazienti di sesso maschile con ipertensione arteriosa. I valori della pressione sistolica e diastolica delle 24 ore si sono ridotti significativamente in entrambi i gruppi.

Effetto del training dei muscoli respiratori in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca

La valutazione della capacità funzionale in soggetti con recente intervento cardio-chirurgico che entrano in un programma di riabilitazione cardiologica di fase I, "intensiva", è tradizionalmente affidato al test del cammino di 6 minuti (6mwt), che viene eseguito una prima volta al momento del ricovero in riabilitazione ed una seconda volta alla fine del ciclo intensivo, che avviene mediamente dopo 3 settimane. Il miglioramento ottenuto dall'intervento riabilitativo è stimato attraverso l'incremento della distanza percorsa al 6mwt (finale-iniziale) ed il cambiamento nell'auto-percezione della fatica alla fine del test, valutato attraverso la scala di Borg modificata. Il test del cammino, comunque, presenta alcune importanti limitazioni: in soggetti giovani, la distanza percorsa al primo 6mwt effettuato all'ingresso, è spesso già corrispondente al valore teorico per età e genere e non si osservano significativi incrementi nel test eseguito dopo 3 settimane. Il 6mwt può individuare un certo grado di limitazione funzionale ma non consente di discriminare il contributo relativo delle diverse componenti (funzione respiratoria, cardiaca). Recenti data pubblicati in pazienti post-cardiochirurgici dimostrano che in tali soggetti la limitazione funzionale è in parte ascrivibile alle modificazioni della meccanica respiratoria indotte dalla stessa toracotomia. E' pertanto probabile che un intervento riabilitativo mirato a migliorare la meccanica respiratoria e ridurre lo stress dei muscoli respiratori possa avere effetti benefici contribuendo a migliorare la capacità funzionale dei pazienti post-cardiochirurgici. Al fine di valutare le alterazioni della meccanica respiratoria in corso di esercizio ed il loro miglioramento alla fine dell'intervento riabilitativo, si è pensato di effettuare la misurazione degli scambi gassosi durante l'esecuzione del 6mwt. Il test del cammino di sei minuti (6mwt) è diffusamente utilizzato in ambito riabilitativo (cardiologico- pneumologico) per valutare: 1) il grado di limitazione funzionale dei pazienti con recente evento acuto; 2) il miglioramento ottenuto in tali pazienti, attraverso un programma di riabilitazione cardiologica. Integrando il 6mwt con l'analisi dei gas respiratori è possibile valutare quale sia il contributo delle diverse componenti (funzione respiratoria, cardiaca) nel determinare la limitazione della capacità funzionale. In particolare, l'analisi dei gas respiratori durante l'esecuzione del walking test. L'obiettivo dello studio è di effettuare un confronto fra 2 tipi di intervento riabilitativo: intervento tradizionale: training aerobico vs intervento combinato (training aerobico + training muscoli respiratori). L'ipotesi dello studio è che l'intervento combinato determini un significativo miglioramento della meccanica respiratoria ed all'efficienza ventilatoria rispetto al solo training aerobico e che questo si traduca in una migliore performance al 6mwt. Lo studio ha arruolato di 27 pazienti con i seguenti requisiti: recente intervento cardochirurgico (< 10 giorni), stabilità clinica, età (> 70 anni).

Criteri di esclusione: versamento pleurico e/o pericardico clinicamente significativo (Sat <90%- PA<90mmHg e sintomi di bassa gittata); bradicardia sintomatica, fibrillazione atriale con elevata frequenza ventricolare (>110 bpm); problemi ortopedici/neurologici limitanti la deambulazione e, pertanto, l'esecuzione del 6mwt; eccessiva mobilità sternale. La popolazione arruolata è stata suddivisa in 2 gruppi: 1) gruppo training aerobico tradizionale: cyclette/pedaliera/pedana a basso

carico (50-60% FCT max) 2 volte al giorno per un totale di 2 ore; 2) gruppo training combinato: training aerobico per 1 h al giorno; training muscoli respiratori.

I pazienti hanno eseguito dapprima il 6mwt tradizionale lungo un corridoio del reparto di cardiologia con valutazione di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, e saturazione di O₂ basale ed alla fine del test. Successivamente, hanno eseguito un test di 6 minuti in pedana. In partenza la pedana è stata avviata alla velocità di 1 km/h. La velocità è stata quindi modulata durante il corso del test in rapporto alla volontà del paziente. L'analisi dei gas respiratori è stata effettuata durante il test in pedana. Sono stati valutati i seguenti parametri: L'analisi VO₂ a riposo, massimo valore ottenuto durante il test e dopo 1 minuto di recupero; VE/CO₂ basale, massimo valore ottenuto durante il test e dopo 1 minuto di recupero; PETCO₂: basale, massimo valore ottenuto durante il test e dopo 1 minuto di recupero; Frequenza respiratoria: basale, massimo valore ottenuto durante il test e dopo 1 minuto di recupero I 2 test del cammino effettuati al momento del ricovero ed in dimissione (3 settimane).

L'aggiunta di esercizi respirati al normale training fisico dei pazienti in fase di riabilitazione post chirurgica, migliora i parametri ventilatori durante il 6MWT e la funzione del ventricolo destro.

Utilizzazione del "Cycle Medical Personal Trainer" in pazienti affetti da insufficienza cardiaca: confronto con programmi di allenamento standard

L'aumento dell'età media della popolazione, la prevalenza di malattie a decorso cronico, e i relativi conseguenti aumenti dei costi hanno portato la società ad affrontare nuove sfide nella medicina clinica e riabilitativa. Un approccio particolarmente promettente è quello di investire su metodi innovativi e tecnologicamente all'avanguardia che personalizzino la gestione terapeutica dei pazienti, con un conseguente decisivo risparmio di risorse umane ed economiche. Concetti e metodi avanzati propri dei campi della medicina, dell'ingegneria e della matematica possono essere sinergicamente ed interattivamente utilizzati al fine di fornire nuove prospettive cliniche per una medicina personalizzata. Ricerca di tipo interdisciplinare, sviluppo ed innovazione tecnologica sono alla base di chi si pone in maniera coordinata l'obiettivo di sviluppare nuove proposte tecnologiche nel management e nel trattamento di pazienti con patologie croniche invalidanti quali l'insufficienza cardiaca cronica (ChronicHeartFailure - CHF) e di valorizzare i propri risultati attraverso pubblicazioni scientifiche e nuovi brevetti. Questo è il caso della richiesta di brevetto P1) relativa all'innovativo "Cycle-Medical Personal Trainer", del lavoro a rivista R1 (under review), dei relativi interventi a meeting nazionali e internazionali C1-C4, e delle recenti tesi T1-T3, svolte in collaborazione tra la IRCCS Pisana (UO di Riabilitazione Cardiologica e del Dipartimento di Scienze Motorie e Internistiche) e il Dipartimento di Ingegneria Elettronica dell'Università di Roma Tor Vergata. La logica di intervento alla base è mirata, dettagliata, ed al contempo efficacemente basata sulle evidenze cliniche e scientifiche. Ciascuna delle due Unità coinvolte dispone di laboratori attrezzati e strumentazione ampiamente operativa e idonea alle attività di ricerca impiegate e ai test effettuati. Punto cardine della sopradetta ricerca è l'innovativo "Cycle-medical Personal Trainer" che, al contrario dei ciclo-ergometri tradizionali, è in grado di "somministrare la dose efficace e sicura" di esercizio aerobico in maniera individualizzata, concorrendo al miglioramento di "outcomes" prognostici, quali la modulazione autonoma cardiaca ed altri parametri clinici, quali la capacità funzionale. Idea chiave è il non utilizzo di metodi invasivi e costosi o indiretti e complessi quali metodi di analisi del lattato o metodi di misurazione dei gas di scambio, ma l'analisi della HRV (Heart Rate Variability - HRV) misurata durante la specifica sessione di training riabilitativo, contingentemente al momento della sessione stessa di training. In questo contesto non è richiesta la conoscenza a priori delle caratteristiche del paziente che effettua il training riabilitativo al ciclo-ergometro, se non per il grado di severità del quadro clinico - dato questo utilizzato per generare i riferimenti preliminari di frequenza cardiaca (HR) da aggiornarsi sulla base della HRV misurata. A tal riguardo, tecniche di analisi parametriche e nonparametriche per l'analisi in frequenza della HRV sono utilizzate per individuare in modo preciso durante la specifica sessione di training i cambiamenti delle diverse componenti dello spettro di frequenza

della HRV e stimare accuratamente la relativa densità spettrale di potenza. Ulteriori punti di forza dell'approccio utilizzato riguardano la possibilità di individuare nuovi parametri "dinamici" (sulla base della resistenza di carico del ciclo-ergometro e della HR registrate durante le sessioni di training riabilitativo) che possano essere impiegati: i) come conferma a posteriori di classificazione a livello della specifica patologia e di sotto-classificazione a livello del grado di severità clinica della malattia; ii) come marcatori di efficacia del training fisico e dei miglioramenti a lungo termine da esso indotti. Infine potenziali ricadute del progetto includono l'utilizzo della metodologia proposta per valutare l'efficacia addizionale di specifiche terapie farmacologiche.

La HRV valutata in condizioni di riposo (clinostatismo-ortostatismo) rappresenta un indice clinico della modulazione simpato-vagale esercitata dal sistema nervoso autonomo sull'attività del nodo senoatriale. Il training fisico di tipo aerobico si è mostrato in grado di migliorare la HRV nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, rivestendo un ruolo prognostico positivo. Tuttavia una questione chiave ancora sussiste riguardo la "dose ottimale" (nel senso di efficace e sicura) di attività fisica da "prescrivere" al singolo paziente, al fine di ottenere i massimi miglioramenti della HRV e di altri importanti indicatori prognostici (VO₂ max, VE/VCO₂ slope etc.). La possibilità di monitorare la HRV "on line" durante lo svolgimento del training stesso appare come un utile e decisivo strumento a tale scopo. Nessuno studio ha affrontato e sperimentato la possibilità di definire programmi di training riabilitativo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica sulla base della HRV monitorata "on line" nel corso del training riabilitativo stesso, durante il quale si verificano variazioni della HRV dovute alla modulazione sia di origine neurovegetativa che meccanica dell'attività del nodo senoatriale. E' da ricordare che, per pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, l'esercizio fisico è considerato un elemento fondamentale delle strategie terapeutiche. Il proposito innovativo e tecnologicamente all'avanguardia del presente progetto consiste nel passaggio, per pazienti con CHF, dal classico esercizio al ciclo-ergometro programmato in base alla HR (basato su indicazioni generali stabilite a priori) ad un esercizio completamente automatizzato e personalizzato eseguito sulla base della HRV e delle sue modificazioni, all'interno di ogni singola sessione di training riabilitativo e con il progredire del training riabilitativo stesso. Il fine è quello di favorire la divulgazione delle più avanzate tecnologie di allenamento nell'ambito della terapia riabilitativa in patologie croniche che possano ottenere benefici dall'attività fisica regolare, nonché nell'ambito più vasto della prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari e del fitness.

Le attività più recenti svolte, che seguono la preliminare validazione del metodo sul segnale di HR acquisito mediante cardiocrografo con il metodo standard basato sul segnale (QRS) acquisito direttamente mediante una derivazione elettrocardiografica, sono oggetto dei sopramenzionati prodotti della ricerca R1 e T1-T3.

- Validazione della soglia anaerobica ventilatoria valutata con il metodo impiegato dal sistema "cycle-medical personal trainer" mediante concomitante misurazioni delle concentrazioni di lattato ematico e degli scambi gassosi durante esercizi al cicloergometro.
- Ottenimento di dati da programmi di training riabilitativo basati sulle modificazioni della HRV valutata durante le sessioni di training riabilitativo e acquisizione di parametri che rappresentano indicatori di "outcomes" in pazienti affetti da insufficienza cardiaca in fase di stabilità clinica.

In avanzato stato di sviluppo, oggetto di due tesi (Laurea Magistrale in Mechatronics Engineering e Laura in Engineering Sciences), sono i seguenti prodotti:

- Una nuova interfaccia web di comunicazione tra device e paziente per la visualizzazione sintetica dei parametri riabilitativi della sessione di training riabilitativo.
- Un sistema di trasmissione dati - da remoto - al personale medico interessato, con report dettagliato della seduta di riabilitazione e dei parametri riabilitativi della sessione stessa.
- Un sistema automatico che gestisca la comunicazione algoritmo-paziente.
- L'estrapolazione del solo generatore di riferimenti di HR dal "CycleMedical Personal Trainer" al fine di ottenere un generatore di riferimenti interfacciabile con tablet da

utilizzare su qualsiasi device di training controllato in HR in ambienti esterni alla struttura medica di riferimento (in telemedicina).

Correlazione inversa tra la variabilità sistolica della pressione arteriosa e lo strain longitudinale del ventricolo sinistro in pazienti con malattia di Parkinson e disfunzione autonoma

Sono stati arruolati 20 pazienti con malattia di Parkinson e disfunzione autonoma e 15 pazienti di età simile con ipertensione arteriosa. Tutti i pazienti hanno effettuato Holter delle 24 ore ed un ecocardiogramma con determinazione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro, il doppler tissutale per valutazione dell'onda S. Lo strain longitudinale del ventricolo sinistro era ridotto (17.6 vs 22.8; $p = 0.04$) nei pazienti con Parkinson rispetto a quelli con ipertensione. I pazienti con Parkinson presentavano una correlazione inversa fra lo strain longitudinale e la variabilità sistolica delle 24 ore.

Nei pazienti con Parkinson lo strain sembra essere un parametro che permette la diagnosi precoce della disfunzione ventricolare sinistra.

AREA DI RICERCA DISABILITÀ DELLO SVILUPPO

Sebbene individui con disabilità intellettive abbiano generalmente diverse limitazioni fisiche e motorie (Shumway-Cook & Woollacott, 1985), è per loro possibile partecipare in molte forme di attività sportiva e ricreativa. Tuttavia, questi pazienti hanno generalmente un basso livello di attività fisica rispetto ai pari età sani, mostrando un più basso valore di consumo di ossigeno, limitazioni aerobiche funzionali, e una peggiore ventilazione. In più, molti individui affetti, ad esempio da sindrome di Down sono sovrappeso o obesi, con un'ipotonia muscolare diffusa (Dodd & Shields, 2005; Foley et al., 2014), una limitazione della coordinazione motoria e dell'equilibrio, e conseguenti alterazioni motorie e del cammino dovute anche ad aumentata lassità legamentosa (Galli et al., 2008). In particolare, Caselli et al. (1991) hanno riportato che il cammino in giovani e adolescenti con sindrome di Down è caratterizzato da eccessiva extra rotazione delle anche, aumentata flessione del ginocchio e valgismo, rotazione esterna della tibia. Inoltre, si è osservata una marcata pronazione del piede con implicazioni sulla stabilità posturale della locomozione. Al contrario, gli individui con disabilità intellettive che scelgono di praticare attività sportiva hanno maggiori probabilità di alterare il loro stato di composizione corporea (Li et al., 2015), aiutando a migliorare la propria salute generale e diminuendo la probabilità di insorgenza di altri disturbi cardiovascolari e patologie come il diabete (Crawford et al., 2015). L'attività sportiva a sua volta promuove la fiducia in sé stessi e l'indipendenza, e pur non essendo queste direttamente connesse allo stato di salute, sono entrambi fattori importanti per la qualità della vita (Rimmer et al., 2004). Ad oggi non vi è evidenza scientifica su quali siano gli effetti dell'attività sportiva sulla biomeccanica del cammino e sul controllo motorio e posturale in pazienti affetti da disabilità intellettive, e in particolare se tali effetti siano riconducibili ad un ripristino, anche parziale, delle funzionalità tipiche dell'individuo sano. Si può ipotizzare che la biomeccanica della deambulazione sia positivamente influenzata dall'esposizione alla pratica agonistica, ma tale ipotesi deve essere supportata da evidenze quantitative. Lo scopo di questo studio è quello di valutare in modo quantitativo e multifattoriale gli effetti dell'attività sportiva di alto livello protratta nel tempo sulla biomeccanica del cammino in pazienti affetti da disabilità intellettive. In particolare, si confronteranno le caratteristiche di un gruppo di soggetti affetti da disabilità intellettive partecipanti alle competizioni Special Olympics rispetto a un gruppo di controllo, allineato per età e tipo di patologia, di soggetti non praticanti attività sportiva, i cui dati vengono di routine raccolti dai laboratori clinici interessati. Si intende verificare se la regolare attività fisica migliori le performance motorie, in particolare il cammino, anche nelle persone con disabilità intellettiva. L'attività fisica regolare, fattore stimolante la plasticità cerebrale, può rappresentare un elemento importante anche per le persone con disabilità intellettiva. Un miglioramento dei parametri del cammino e della

coordinazione motoria può rappresentare un risultato ancor più significativo in questi pazienti, potendo anche assumere valenza riabilitativa, oltre che ricreativa. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico e retrospettivo di coorte con lo scopo di investigare l'effetto funzionale e motorio indotto dall'esposizione prolungata all'attività fisica di alto livello. Si prevede, in base alla disponibilità e alla disciplina degli atleti, di valutare un numero pari o superiore a 40 partecipanti ai campionati Special Olympics e ad attività agonistiche affetti da disabilità intellettiva (sindrome di Down). Le prove di gait analysis degli atleti saranno confrontate con un Gruppo di Controllo (CG) costituito da soggetti di simile età e grado di disabilità, non impegnati in attività agonistiche. Risultati ottenuti Alla fine del 2019 sono state ottenute valutazioni complete di 35 atleti e di 35 controlli sedentari con sindrome di Down. Sono state eseguite l'analisi quantitativa del cammino (Gait Analysis) in condizioni standard, con prove di evitamento di ostacoli (dual-task) e l'analisi posturale in entrambi i gruppi. Le valutazioni sono state effettuate da osservatori in cieco rispetto al gruppo.

Analisi qualitativa e quantitativa del movimento nelle disabilità dello sviluppo e nell'adulto in trattamento riabilitativo

La deambulazione rappresenta una funzione motoria fondamentale nell'essere umano e patologie primitive dell'apparato locomotore o neurologiche, di entità tale da consentire ancora la deambulazione, causano comunque vari gradi di disturbo del controllo motorio. Anche problematiche non primitivamente legate al controllo motorio, in particolare disabilità intellettiva o sindromi genetiche possono riflettersi sul cammino, determinandone alterazioni, di variabile significato clinico. L'analisi computerizzata del movimento eseguita nel Laboratorio di Gait Analysis consente una valutazione quantitativa multifattoriale integrata del cammino in termini di cinematica (angoli, velocità, accelerazioni, ecc.), dinamica (forze, momenti e potenze), elettromiografia di superficie e ripresa video. Nel laboratorio di Gait Analysis dell'IRCCS San Raffaele Pisana sono stati finora eseguiti più di 10.000 esami, in bambini e adulti con disturbi specifici del controllo motorio o con disabilità dello sviluppo, sia a scopo clinico (valutazione funzionale pre e post interventi riabilitativi, chirurgici, tossina...) che per ricerca (PCI, S. di Down, m. di Parkinson negli adulti) con numerose pubblicazioni, tesi e presentazioni a convegni internazionali, anche in collaborazione con altri Centri di Ricerca. Questi stessi pazienti, nel corso delle loro valutazioni e/o terapie riabilitative sono stati seguiti con approccio multidisciplinare, con l'acquisizione nella loro cartella clinica informatizzata, della storia clinica, e delle altre valutazioni mediche (visite, EEG, RMN, RX) e dello sviluppo (in particolare QI). La rivalutazione longitudinale, in periodi temporali fino a 20 anni di followup, dei dati di gait analysis delle diverse patologie dei pazienti valutati, può evidenziare elementi che potrebbero essere predittivi dell'evoluzione clinica di pazienti con la stessa patologia, fornendo quindi nuovi elementi per una valutazione precoce e accurata dei disturbi del controllo motorio e per la loro gestione clinica. Obiettivo del progetto è la valutazione retrospettiva di gruppi di pazienti seguiti negli ultimi 20 anni per evidenziare eventuali dati di analisi del cammino predittori dell'outcome clinico, sia motorio che dello sviluppo globale. Il rilevamento di dati del cammino predittivi dell'outcome clinico per una più precisa indicazione clinica e riabilitativa. Analisi dei dati del cammino dal database del laboratorio e correlazione con i dati clinici dei pazienti seguiti e sottoposti a Gait Analysis presso l'IRCCS San Raffaele Pisana. Evidenza di pattern deambulatori predittivi dell'outcome delle varie patologie, sulla base della loro storia clinica naturale e dei diversi tipi di trattamenti riabilitativi per un miglioramento delle indicazioni terapeutiche e riabilitative. Evidenza di pattern motori tipici di specifiche disabilità dello sviluppo, in caso di sindromi genetiche, in assenza di patologia motoria primaria.

AREA DI RICERCA EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Ricerca e validazione di indicatori in grado di migliorare la prescrizione farmacologica e la presa in carico complessiva delle persone in età geriatrica

Con il processo di invecchiamento si assiste ad una riduzione (fisiologica o patologica) delle riserve funzionali di organi e apparati esponendo l'individuo ad un aumentato rischio di malattia e di perdita funzionale. Quando l'organismo si trova in una condizione di vulnerabilità e di rischio che lo espongono ad un equilibrio instabile di fronte ad eventi negativi si parla di "fragilità".

La fragilità è uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute [Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Determinants of frailty J Am Med Dir Assoc. 2010 Jun;11(5):356-64]. È una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza allo stress, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse, correlata a pluripatologia, disabilità, rischio di istituzionalizzazione mortalità.

Il concetto di fragilità sposta l'ottica da un approccio al paziente anziano centrato sulla malattia o sull'organo, ad una visione più integrata e olistica della salute, considerando e comprendendo tutte le sfere che caratterizzano il soggetto.

Il concetto di fragilità implica la necessità di potenziare la ricerca scientifica con l'obiettivo di diffondere la cultura di "come invecchiare bene".

In accordo al National Institute of Aging, riconoscere le caratteristiche biologiche età-correlate della fragilità è importante per comprendere le sue determinanti fisiopatologiche. L'identificazione di marcatori biologici permette una rivelazione della fragilità in fase precoce, quando vi sono maggiori possibilità di prevenzione.

L'obiettivo primario del presente progetto è l'identificazione di marcatori biologici che permettano una prevenzione primaria e secondaria dei soggetti fragili.

Si intende creare un profilo personalizzato del paziente in prospettiva di una appropriata prevenzione e presa in carico da parte del SSN.

A1) Studio sull'appropriatezza della prescrizione di farmaci generici vs farmaci branded nella malattia di Parkinson.

I preparati generici di levodopa possono differire dal farmaco originatore (branded) per biodisponibilità o caratteristiche farmacocinetiche diverse. Queste differenze possono indurre un improvviso e significativo peggioramento dei sintomi parkinsoniani, pertanto è di fondamentale importanza chiarire le caratteristiche farmacologiche dei farmaci generici e la risposta clinica dei pazienti ad essi al fine di ottimizzare il loro uso. Mentre sono attualmente disponibili numerosi preparati generici di levodopa/ arbidopa e levodopa/benserazide (LBD), in Italia non sono disponibili studi di equivalenza farmacocinetica (PK) e di equivalenza terapeutica con levodopa generici. La mancanza di dati su formulazioni generiche è un fattore critico per il loro uso limitato in Italia e spesso porta i pazienti a rifiutare la versione generica del farmaco.

TABLE I—Distribution of study participants (N.84) according to individual, clinical, and personality parameters.

Variable	
Participants features	
Age (x±SD) years	68.8±9.3
Gender (%) males	47 (56.0%)
Disease features	
UPDRS (x±SD) units	43.3±7.2
Barthel (x±SD) units	64.8±5.1
WHO-5 (x±SD) units	52.6±19.9
HADS TOT (x±SD) units	15.0±7.1
Personality traits	
Dispositional optimism	
LOT-R (x±SD) units	21.9±11.3
Locus of control	
LOC-int (x±SD) units	23.6±5.6
LOC-ext (x±SD) units	28.6±7.8
Sense of Coherence	
SOC (x±SD) units	54.4±7.8

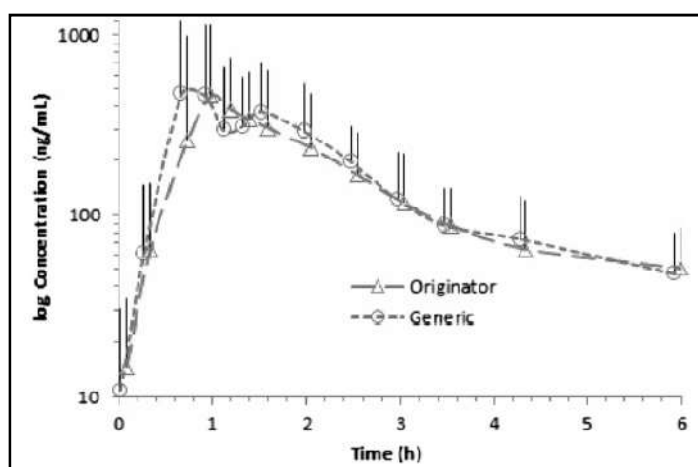


FIGURE 2 Levodopa concentration-time (0.5–6 hours) semilogarithmic plot after administration of single oral doses of originator (levodopa/benserazide 100/25 mg tablets) and after the generic formulation. Time-points and bars represent the average of 14 individuals and the standard deviation, respectively

I dati clinici hanno mostrato una riduzione di 0,49 e 1,54 nei punteggi medi della UPDRS III (Scala unificata del Parkinson), rispettivamente per LDB e il Madopar. È stato dimostrato che il trattamento con LDB non è inferiore al trattamento con il Madopar.

I risultati di questo studio aumentano le conoscenze sulle formulazioni generiche della levodopa nel trattamento della malattia di Parkinson e incoraggiano i pazienti nell'accettazione dell'utilizzo del farmaco generico rispetto al farmaco generatore.

A2) Studio pilota su pazienti con periodi on/off nella malattia di Parkinson. Studio pilota effettuato su 151 pazienti, ammessi consecutivamente presso l'IRCCS San Raffaele Pisana, che hanno ricevuto L-DOPA per almeno un anno.

Il trattamento con L-DOPA è efficace nella maggior parte dei casi, ma almeno nel 50% dei pazienti determina già dopo 2 anni la comparsa delle complicanze, cosiddette, tardive della Malattia di Parkinson, cioè del fenomeno on-off. Lo studio pilota ha concluso che le problematiche di off nelle prime ore del mattino sono comuni ai pazienti trattati con L-DOPA: 97 soggetti dello studio (il 64,2%) presentavano problemi di fluttuazioni on/off al risveglio al mattino dopo un anno di trattamento. I periodi off diminuivano dopo un'ora dal risveglio.

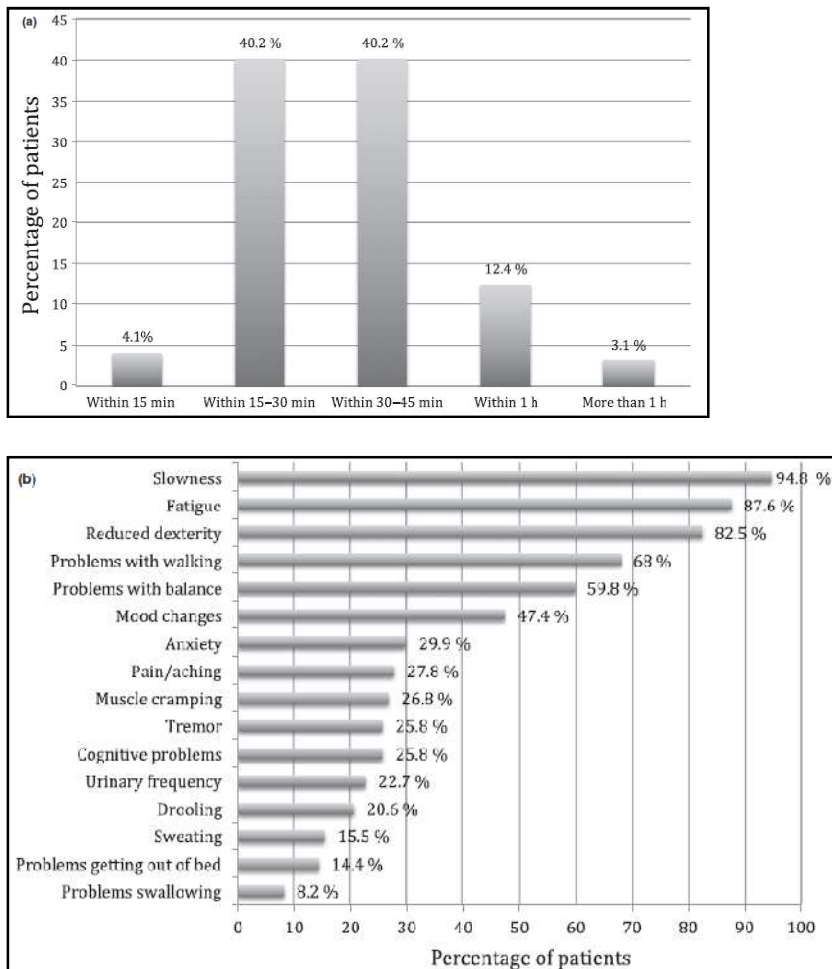


Figure 1 (a and b.) Time to ON in patients with motor fluctuations (n = 97). (a) Time to ON following the first morning dose of levodopa. (b) Symptoms experienced while waiting to turn ON.

A3) Studio cross sectional in una popolazione community based di pazienti affetti da malattia di Parkinson.

I tratti di personalità stanno acquisendo sempre più maggiore interesse nel campo delle disabilità perché possono influenzare la compliance del paziente affetto da malattia cronica.

La malattia di Parkinson è una condizione disabilitante che determina stress e che richiede l'utilizzo di specifiche strategie di coping e piani di riabilitazione.

Tre costrutti psicologici sono stati indagati nello specifico: *Ottimismo disposizionale* misurato con il Life Orientation Test (LOT-R); *Locus of Control interno ed esterno* misurato con il LOC-int e LOC-ext; *Senso di Coerenza* misurato con la versione italiana del SOC.

Ottimismo disposizionale e *Senso di coerenza* sono costrutti predittivi importanti per la valutazione della Qualità di vita e del distress emozionale. Il test LOC è il più adatto per la valutazione dei problemi motori.

TABLE II.—Correlation of personality traits with disease features in PD participants (r Pearson).

	Dispositional Optimism LOT	Locus of Control INT	Locus of Control EXT	Sense of Coherence
UPDRS	0.120	0.067	0.234 (*)	0.026
Barthel	-0.126	-0.100	-0.280 (**)	-0.075
WHO-5	0.209(*)	0.102	-0.345 (**)	0.373 (**)
HADS TOT	-0.153	-0.214	0.440 (**)	-0.444 (**)

*<0.05; **<0.01.

Risulta pertanto importante l'implementazione dei tre costrutti indagati nei protocolli clinici riabilitativi e di ricerca nei pazienti affetti da malattia di Parkinson.

B) Appropriately use of medical devices (balloons and stents) coated with Paclitaxel in patients undergoing angioplasty.

Commento allo studio di meta-analisi di Katsanos et al. 2018 (DOI: 10.1161/JAHA.118.011245).

Nella meta-analisi (Katsanos et al. 2018) non è stato riscontrato un più elevato rischio di morte in pazienti con questi dispositivi a distanza di un anno dalla loro introduzione. Dopo un periodo più lungo, 2 e 5 anni, il rischio di morte aumentava.

La revisione di tale studio ha dimostrato la possibilità che i risultati della meta-analisi (Katsanos et al. 2018) siano influenzati da un certo grado di distorsione della selezione dei lavori. Questa distorsione solleva dubbi sul reale aumento della mortalità (per tutte le cause) nei pazienti trattati con questi dispositivi.

Come raccomandato dalla FDA sono necessarie ulteriori ricerche ed è necessaria l'estensione della durata del follow-up anche in quegli studi con follow up ad un solo anno.

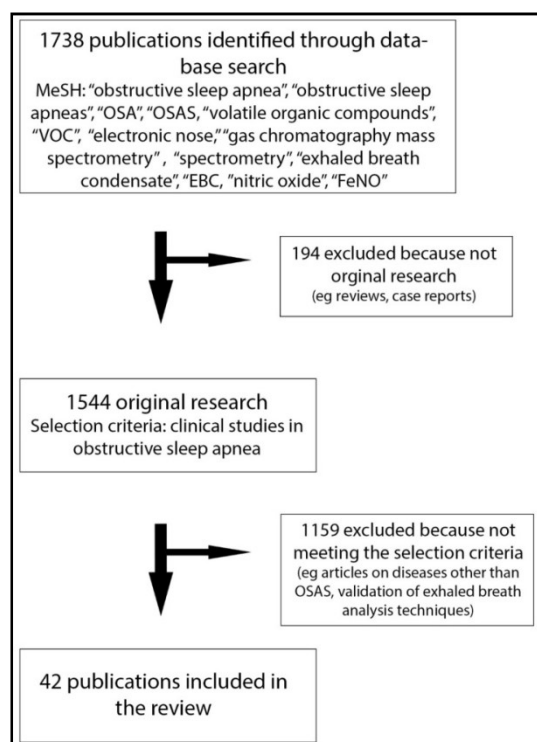
C) Analisi dell'esalato respiratorio in pazienti con Sindrome da apnee notturne (OSAS).

La sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) rappresenta un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari, metabolici e neurologici. La polisomnografia è il gold standard per la diagnosi, tuttavia è costosa, richiede molto tempo e non è adatta per un uso diffuso. L'analisi dell'esalato respiratorio è una tecnica innovativa, non invasiva, in grado di fornire informazioni clinicamente rilevanti sull'OSAS.

La review delinea le prove disponibili sul ruolo dell'analisi dell'esalato respiratorio nell'OSAS, tenendo conto del livello di aderenza delle tecniche agli standard tecnici recentemente proposti.

L'analisi dell'esalato respiratorio ha un ruolo promettente nella comprensione dei meccanismi alla base dell'OSAS e ha dimostrato una rilevanza clinica nell'identificare le persone colpite dalla malattia, nel valutare la risposta al trattamento e, potenzialmente, nel monitorare l'aderenza del paziente alla ventilazione meccanica.

Figura 1. Fasi del processo di revisione



D) Delphi consensus project: Early management della BPCO

Vi è una mancanza di consenso sulla strategia migliore da adottare per una diagnosi precoce ed appropriata, per il trattamento e il follow-up per i pazienti con BPCO. Mediante un Delphi consensus project è stata analizzata la possibilità di un Early management della BPCO in Italia,

attraverso l'analisi delle risposte a due questionari completati da 207 pneumologi (40%), su 515 pneumologi contattati, nel periodo compreso tra Novembre 2016-Ottobre 2017.

L' early management della BPCO non è un approccio diffuso e, sebbene vi siano dati limitati sugli effetti della gestione precoce della malattia sugli esiti a lungo termine, gli esperti italiani sono fiduciosi dell'efficacia clinica di questo approccio. La cessazione del fumo dovrebbe essere il primo passo del trattamento seguito dall'utilizzo e l'adeguato dosaggio dei broncodilatatori nella prevenzione e nel miglioramento del declino funzionale. Infine, il gruppo di esperti ha ritenuto il ruolo dello specialista è cruciale nella gestione precoce dei pazienti con BPCO.

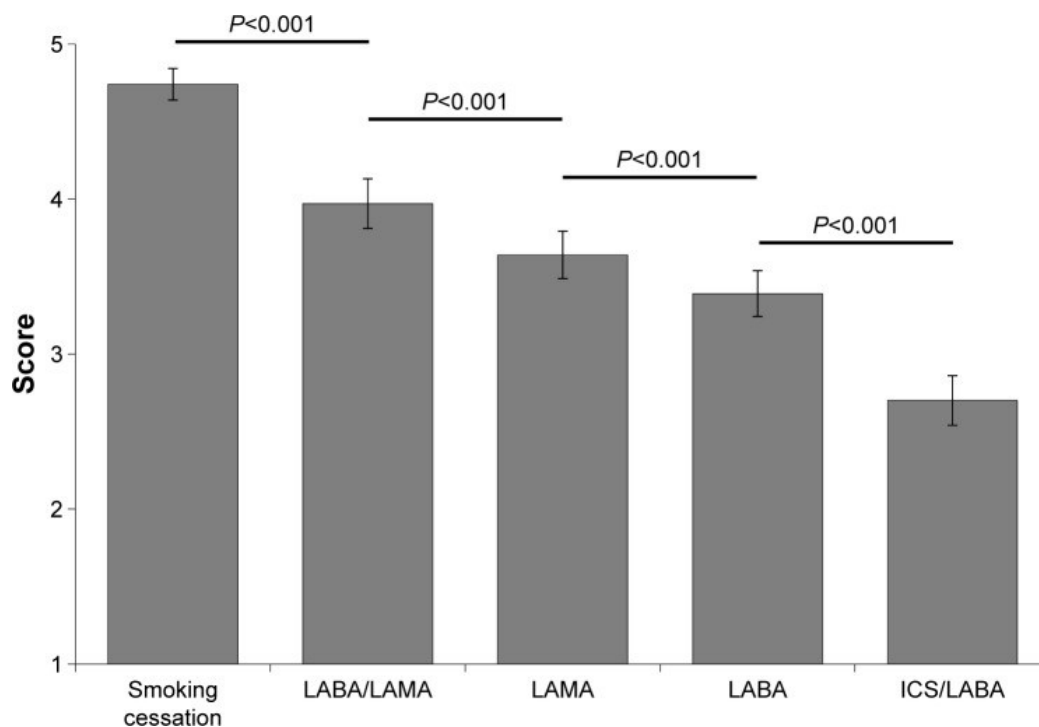


Figura 1. Intervalli di confidenza nei differenti approcci utilizzati used nell' early management della BPCO per ridurre il declino funzionale. Abbreviazioni: ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist.

In una popolazione sempre più anziana è necessario identificare l'eventuale fragilità della persona in fase precoce. La fragilità è una delle principali cause di morte negli anziani.

La creazione di un profilo personalizzato di un soggetto potenzialmente fragile ne permette sia la prevenzione che l'individuazione precoce con conseguenti benefici sulla salute e qualità di vita del paziente nonché sui costi del SSN.

Identificazione precoce del rischio di decadimento cognitivo (CI) in pazienti con BPCO in un contesto multidominio di riabilitazione polmonare

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) causa limitazione cronica del flusso aereo, dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse, difficoltà con le attività quotidiane, infezioni e (ri)ospedalizzazione [Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019]. La BPCO è una malattia multisistemica, con effetti non limitati solo al polmone e presenza di comorbidità. L'incidenza della BPCO nella popolazione generale è costantemente in aumento e con una popolazione che invecchia sempre più, si prevede che questo numero sia destinato ad aumentare. La BPCO è maggiormente diffusa nei soggetti di età superiore ai 65 anni. L'insorgenza della malattia è complessa; molteplici cause, oltre il fumo, contribuiscono al suo sviluppo, quali ad esempio esposizioni ambientali, cambiamenti degenerativi legati all'età e fattori genetici. Nei soggetti con età > ai 65 anni la BPCO è il risultato di diverse interazioni geniche (GxG) e/o gene-ambiente (GxE) che si sono verificate nel corso della loro vita.

Oltre alle comorbidità, problemi psicologici e neuropsicologici, frequenti nella BPCO, possono influenzare l'esito della riabilitazione polmonare. Uno studio prospettico fondamentale, pubblicato nel 2014, in individui con età ≥ 70 anni ha associato la BPCO ad un aumentato rischio di MCI (mild cognitive impairment) sia amnesico (a-MCI) che non amnesico (NA-MCI). Lo studio ha evidenziato un rischio maggiore di a-MCI/NA-MCI in individui con durata della BPCO superiore a 5 anni [Singh et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. JAMA Neurol.2014,71, 581-588]. Questi dati mettono in luce l'importanza della BPCO come fattore di rischio per a-MCI o NA-MCI evidenziando la necessità di un intervento precoce per prevenire o ritardare l'insorgenza e/o la progressione dell'MCI. Numerosi studi dopo il 2014 hanno confermato l'associazione tra MCI e BPCO.

Ricerche precedenti suggeriscono che la presenza di un'alterata funzione polmonare può essere collegata ad una compromissione cognitiva (Cognitive Impairment, CI) [Yohannes et al., 2017]. Uno studio recente ha dimostrato in una popolazione di 14.184 individui, seguiti per oltre 23 anni, che le malattie polmonari, e in particolare l'insufficienza respiratoria e la Broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), sono associate ad un maggiore rischio di CI [Lutsey et al., 2019]. Inoltre, lo studio ha mostrato che bassi valori di FEV1 (Volume Espiratorio forzato in 1 secondo) sono associati ad un aumentato rischio di demenza e di decadimento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) indipendentemente dall'abitudine al fumo [Lutsey et al., 2019].

La BPCO è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica) e del parenchima polmonare (enfisema). La BPCO è associata con l'inalazione di sostanze nocive, soprattutto fumo di tabacco, e si manifesta con tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo. Può indurre importanti effetti sistemici ed essere associata a differenti comorbidità legate alla cronicità ed all'invecchiamento.

La BPCO è una malattia multisistemica che causa una limitazione cronica del flusso d'aria ed effetti sistemici [GOLD, 2020].

La diagnosi di BPCO si basa sulla presenza di sintomi respiratori e/o esposizione a fattori di rischio e sulla dimostrazione dell'ostruzione mediante test di funzione respiratoria. La presenza di un rapporto fra volume espiratorio massimo per secondo e capacità vitale (FEV1/VC) che rimane inferiore ai limiti di norma anche dopo somministrazione di un broncodilatatore è criterio sufficiente per confermare il sospetto clinico di malattia. Il rapporto FEV1/FVC $<70\%$, frequentemente utilizzato come limite inferiore di normalità genera una sottovalutazione della malattia (falsi negativi) nei soggetti di età <50 anni e una sopravvalutazione (falsi positivi) nei soggetti di età >50 anni [GOLD, 2020].

Le cause principali della BPCO sono il fumo e l'inquinamento ambientale, che agiscono attraverso l'interazione con il patrimonio genetico [GOLD, 2020]. Il CI è associato ad uno stadio di BPCO grave e ne aumenta la mortalità [Kakkerla et al., 2018]. Finora non sono state proposte spiegazioni adeguate per l'associazione osservata tra la BPCO e il CI. La BPCO è associata ad un invecchiamento prematuro caratterizzato da un processo cronico infiammatorio [Muñoz-Espín et al., 2014], una condizione che può avere un ruolo nell'insorgenza del CI. Infatti la BPCO mostra diverse caratteristiche di invecchiamento condivise con il CI, compreso il danno ossidativo al DNA. Tuttavia, non è chiaro se la BPCO e il CI sono causalmente correlati o se questo collegamento è il risultato di fattori di rischio condivisi, come l'invecchiamento, il fumo e/o l'inattività fisica. L'associazione tra BPCO e CI è significativa anche dopo la correzione per comorbidità (per esempio cardiovascolare) e altre co-variate (ipossiemia e ipercapnia).

La riabilitazione respiratoria (RR) ha dimostrato di essere la più efficace strategia terapeutica per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. È il trattamento più appropriato per la maggior parte dei pazienti con BPCO. Per tutti i gradi di gravità della malattia sono stati osservati miglioramenti nella capacità funzionale da sforzo e nella qualità di vita legata alla salute. La RR inoltre aumenta la partecipazione ad attività fisiche e sociali, sebbene le evidenze siano solide soprattutto per i pazienti con malattia da moderata a grave. I benefici della RR sono presenti anche in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica [Wouters et al., 2017].

Integrata nel trattamento individuale del paziente, la RR ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione sociale e ridurre il consumo di risorse sanitarie attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della malattia [Wouters et al., 2017].

In letteratura 5 studi sono stati condotti su pazienti con BPCO sottoposti a RR [Cleutjens et al., 2018; Pierobon et al., 2018; Cleutjens et al., 2014; Cleutjens et al., 2016; Pierobon et al., 2017] ma tra questi solo uno studio ha dimostrato che il CI diminuisce l'aderenza alle terapie farmacologiche e non farmacologiche [Pierobon et al., 2017]. Comunque mentre è ben noto che un punteggio di MMSE $\leq 23/24$ è predittivo di una minore aderenza alla terapia inalante, non è stato studiato l'impatto del CI sugli outcome come della RR [Baird et al., 2017].

Dati suggeriscono che pazienti BPCO con MMSE $\leq 23/24$, quando sottoposti al test del Cammino (6MWT) percorrono meno metri rispetto a coloro che hanno un punteggio MMSE >24 [Ozyemisci-Taskiran et al., 2015; Yazar et al., 2018]. Diversamente Cleutjens et al. (2018) non hanno riportato differenze.

Tuttavia altri lavori hanno dimostrato che i partecipanti ai programmi di RR mostrano un miglioramento nei test cognitivi [Emery et al., 1998; Kozora et al., 2002; Toshima et al., 1990; Pereira et al., 2011].

Al meglio delle nostre conoscenze, non esiste una letteratura scientifica che descriva contemporaneamente le associazioni tra CI e la risposta alla RR in pazienti con la BPCO e/o insufficienza respiratoria cronica.

I pazienti con insufficienza respiratoria cronica e/o BPCO, e con decadimento cognitivo (CI), rispondono meno alla riabilitazione respiratoria (RR) in termini di outcome rispetto a coloro che non mostrano decadimento cognitivo.

I risultati saranno importanti alla luce di un approccio personalizzato in accordo alla cosiddetta "P4 medicine" (predittiva, preventiva, personalizzata e partecipatoria) per la quale si sta proponendo la trasformazione in P5 con l'introduzione degli aspetti psico-cognitivi, con il proposito di promuovere l'empowerment del paziente, la sua qualità di vita e renderlo più responsabile del proprio processo di cura [Hood et al., 2011; Gorini and Pravettoni, 2011].

Lo studio si prefigge di perseguire i seguenti obiettivi:

Obiettivo primario:

- Studiare se e in che misura il CI in pazienti con insufficienza respiratoria cronica e/o BPCO influisca sugli outcome della riabilitazione polmonare, analizzando i parametri funzionali e respiratori estratti dalle cartelle cliniche riabilitative di tali pazienti.

Obiettivi secondari

- Indagare le caratteristiche cliniche, demografiche e di qualità di vita dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica e/o BPCO con compromissione cognitiva.
- Validare i parametri psico-cognitivi (P5) come marker di risposta alla RR.

Una individuazione precoce di CI in pazienti con BPCO anche se documentata in letteratura non è ancora nella prassi clinica. Una identificazione precoce potrebbe permettere il suo rallentamento verso forme più gravi di deterioramento cognitivo e permetterebbe un approccio personalizzato a questi pazienti.

Tutti i pazienti ammessi consecutivamente presso l'Unità di Riabilitazione Respiratoria del IRCCS San Raffaele Pisana dal gennaio 2012 al dicembre 2019.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di BPCO e/o Insufficienza respiratoria cronica
- Pazienti ai quali sia stato somministrato il Mini Mental State Examination (MMSE)

Negli ultimi anni sta assumendo sempre più importanza la Real Life, ossia l'osservazione dei dati provenienti dalle cartelle cliniche dei pazienti, alla base della Real Word Evidence (RWE), una medicina basata sull'evidenza. La raccolta dei real word data (RWD) non coinvolge, non influisce e non modifica la normale assistenza clinica al paziente, inclusa la scelta del trattamento.

La RWE può contribuire alla comprensione dei benefici e dei rischi per i pazienti durante l'utilizzo di farmaci specifici senza le rigide regole degli studi clinici controllati.

In questo studio sono raccolti pertanto i dati provenienti dalle cartelle cliniche riabilitative dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica e/o BPCO, afferenti all' Unità di Riabilitazione Respiratoria, dell'IRCCS San Raffaele Pisana, negli anni 2012-2019.

La banca dati a disposizione è analizzata ed organizzata in base a:

- a) Diagnosi del paziente
- b) Caratteristiche demografiche del paziente: età, sesso, scolarità, stato civile, presenza di un caregiver
- c) Presenza di comorbidità
- d) Livello cognitivo (punteggio MMSE)
- e) Parametri funzionali e respiratori: test del cammino (6MWT); scala Borg e Medical Research Council (MRC) per la valutazione della dispnea; scala Barthel per la valutazione del livello di indipendenza nelle attività della vita quotidiana.
- f) Qualità di vita: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) e Mageri Respiratory Failure-26 (MRF-26), per la valutazione della qualità di vita legata allo stato di salute.

Nel periodo compreso tra Gennaio 2012 e Dicembre 2019, 1476 pazienti, ammessi presso l'Unità di Riabilitazione Respiratoria dell' IRCCS San Raffaele Pisana, rispettavano i criteri di inclusione per la partecipazione allo studio retrospettivo.

642 pazienti (43.5%) hanno un punteggio al MMSE inferiore a 23.86 [Tabella 1]. In accordo ai dati di letteratura [Ozyemisci-Taskiran et al., 2015; Yazar et al., 2018], questi pazienti camminano meno rispetto a coloro con $MMSE \geq 23.86$ [Tabella 2]. Osservando le prestazioni dei pazienti in studio nelle attività della vita quotidiana (indice di Barthel), lo stesso gruppo presenta una compromissione severa a livello di autonomia rispetto al gruppo con $MMSE \geq 23.86$ [Tabella 2].

Sono in corso di valutazione le ulteriori analisi relative alla risposta alla riabilitazione.

Table 1. Caratteristiche demografiche e cliniche del gruppo di pazienti in studio

	Patients n = 1476
Males	765 (51.8%)
Females	711 (48.2%)
Age	75.15±8.58
Years of Education	7.66±3.72
Marital Status	
<i>single</i>	150(10.2%)
<i>married</i>	678 (45.9%)
<i>divorced/widow</i>	648 (43.9%)
Nuclear family	1.91±0.89
Occupational Status	
<i>retired</i>	1393 (94.4%)
<i>active</i>	82(5.6%)
<i>missing</i>	1
Diagnosis	
<i>COPD</i>	853 (59.1%)
<i>Chronic Respiratory Failure</i>	603 (40.9%)
Days after symptom onset	11.51±9.67
Comorbidity	1476 (100%)
MMSE	23.74±4.28
<i>MMSE score <23.86</i>	642 (43.5%)
<i>MMSE score ≥23.86</i>	834 (56.5%)
6MWD (meters)	65.67±83.77
MRC dyspnea grade	4.27±0.55
Borg grade	8.25±0.97
MRF-26	72.23±15.27
Barthel	55.77±25.47

Table 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in studio suddivisi nei due sottogruppi con MMSE score <23.86 e MMSE score ≥23.86.

	MMSE score <23.86	MMSE score ≥23.86
--	-----------------------------	--------------------------

	(642 patients)	(834 patients)
MMSE	19.78±3.14	26.79±1.83
Gender		
<i>male</i>	322 (50.2%)	443 (53.1%)
<i>female</i>	320 (49.8%)	391 (46.9%)
Age	77.7±7.88	73.19±8.58
Years of Education***	6.8±3.34	8.32±3.86
Marital Status		
<i>single</i>	51 (7.9%)	99 (11.9%)
<i>married</i>	283 (44.1%)	395 (47.4%)
<i>divorced/widow</i>	308 (48.0%)	340 (40.8%)
Nuclear family	1.93±0.9	1.90±0.9
Occupational Status***		
<i>retired</i>	624(97.2%)	769 (92.3%)
<i>active</i>	18 (2.0%)	64 (7.7%)
<i>missing</i>		1
Diagnosis		
<i>COPD</i>	269 (41.9%)	334 (40.0%)
<i>Chronic Respiratory Failure</i>	373 (58.1%)	500 (60.0%)
6MWD (meters) ***	45.54±72.68	81.20±88.36
MRC dyspnea grade	4.32±0.59	4.22±0.51
Borg grade	8.44±0.92	8.11±0.98
MRF-26	74.95±15.25	70.23±14.99
Barthel***	48.56±24.86 (severe)	61.33±24.54 (moderate)

*p<0.0001 according to *t* test

La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. La BPCO negli anziani è spesso associata con diverse comorbidità. La compromissione cognitiva è una delle caratteristiche più comuni nei pazienti con BPCO, ed è associata alla gravità della BPCO e alla comorbidità. La compromissione cognitiva associata alla BPCO aumenta i requisiti di assistenza nei diversi aspetti della vita quotidiana, nell'aderenza al trattamento, ed nella autogestione una diagnosi precoce di CI potrebbe orientare il trattamento di questi pazienti con benefici verso il paziente stesso e minor impatto economico per il SSN.

Studio di impatto di un intervento psicologico in pazienti affetti da BPCO: valutazione della qualità di vita e potenziali benefici sulla risposta riabilitativa (IMPROVE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03470025

Le Malattie Respiratorie costituiscono la terza causa di morte dopo i tumori e le malattie cardiocircolatorie (NCDs, malattie non trasmissibili). Tra queste patologie la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva – BPCO- rappresenta l'entità nosologica più frequente, che si stima arriverà ad essere entro il 2030 la seconda causa di morte nel mondo, dopo cardiopatia e ictus [European Lung Foundation, 2012].

La BPCO è una malattia respiratoria progressiva, non completamente reversibile e altamente invalidante che compromette la qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti [Vermeire, 2002]. Provoca una persistente ostruzione delle vie aeree e i sintomi respiratori più comuni comprendono la dispnea, la tosse e/o la produzione di espettorato. Tale condizione rende difficile la respirazione ed è dovuta alla somma degli insulti che si verificano nei polmoni nel corso degli anni, principalmente a causa del fumo di sigaretta. Tende ad essere progressiva e si associa ad un'importante risposta infiammatoria cronica delle vie aeree in seguito ad una malattia infettiva o all'esposizione a particelle, fumi e vapori irritanti (riacutizzazioni di BPCO) [GOLD, 2017].

L'impatto economico della BPCO sul PIL italiano è di circa 9 miliardi di euro; in Italia è la causa del 50% circa delle morti per malattie respiratorie, la mortalità è quasi 3 volte maggiore nel sesso maschile [<https://www.erswhitebook.org/>].

Un'approfondita e recente indagine, "La BPCO: le conoscenze, i vissuti, l'impatto sulla qualità di vita", condotta in cinque Paesi europei dalla GfK Eurisko - Gesellschaft für Konsumforschung, Society for Consumer Research - ha evidenziato il grave impatto della malattia sulla qualità della vita: la BPCO influenza la vita in generale nel 75% dei casi, il lavoro e le attività quotidiane nel 66%, la vita sociale, le relazioni e la vita familiare nel 56% e la vita di coppia nel 51% [<http://www.tecnomedicina.it/gfk-eurisko>].

La terapia farmacologica per la BPCO è utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute. Ad oggi, tuttavia, non vi è alcuna evidenza conclusiva di studi clinici che i farmaci disponibili per la BPCO possano modificare il declino a lungo termine della funzione polmonare. In tale contesto, la riabilitazione polmonare svolge un ruolo cruciale, dimostrando di essere la strategia terapeutica più efficace per migliorare la dispnea, lo stato di salute, la tolleranza all'esercizio fisico e per ridurre i ricoveri ospedalieri tra i pazienti con precedente recente riacutizzazione [GOLD 2017].

Pertanto l'approccio alla riabilitazione del paziente cronico e complesso, come anche il paziente affetto da BPCO, si basa su una medicina orientata alla persona caratterizzata da un approccio olistico nella presa in carico del paziente nelle sue componenti biologica, fisica, psicologica, sociale e spirituale. L'obiettivo è inoltre quello di costruire un'alleanza terapeutica basata su fiducia, empatia, partecipazione e comprensione rispondente ai bisogni individuali del singolo paziente. Questo approccio è in accordo alla moderna teoria della Medicina P6: Predittiva, Personalizzata, Preventiva, Partecipatoria, Psico-cognitiva, Pubblica/Population-based [Hood & Friend, 2011; Gorini & Pravettoni, 2011; Ozdemir & Knoppers, 2013; Bragazzi, 2013]. Secondo tale prospettiva, il paziente diventa gradualmente consapevole del proprio stile di vita, comprendendo come le sue decisioni possano influenzare il suo stato di salute. Variabili psicologiche e personali influenzano l'esito clinico in termini di qualità della vita (QoL), contribuendo a preservare la vitalità e la soddisfazione percepita dal paziente.

Sir William Osler ha detto: "Il buon medico tratta la malattia; il grande medico tratta il paziente portatore di malattia." In accordo con Ippocrate "È molto più importante sapere quale persona ha la malattia rispetto a quale malattia ha la persona".

I pazienti affetti da BPCO soffrono frequentemente di depressione ed ansia e mostrano una ridotta qualità della vita, aspetti considerati come fattori di rischio per le riacutizzazioni e le ri-ospedalizzazioni [Huber MB, et al., 2015]. Inoltre, l'impatto della malattia sullo stato psicologico si manifesta anche con una riduzione dell'aspettativa di vita [Wagena EJ, et al., 2005; Baraniak A, et al., 2011].

La BPCO, quindi, non solo deteriora gli aspetti funzionali e biologici dell'organismo del paziente ma influenza anche la sua vita familiare, relazionale e sociale. In questo contesto si colloca l'importanza di attuare programmi di Riabilitazione Respiratoria globali e multidisciplinari volti a ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale e promuovere la qualità di vita di tali soggetti. La Riabilitazione Respiratoria multidisciplinare si colloca all'interno dei 9 domini di outcomes evidenziati nel BES 2015 in cui la salute è definita: "...dimensione essenziale del benessere individuale che incide su tutte le dimensioni della vita delle persone e in tutte le sue diverse fasi, modificando le condizioni di vita e condizionando i comportamenti, le relazioni sociali, le opportunità e le prospettive dei singoli e, spesso, delle loro famiglie" [www.istat.it/it/files/2015/12/Rapporto_BES_2015.pdf].

Gli eventi quali lo stress psicologico e la depressione, possono alterare la funzione del sistema immunitario periferico e viceversa alterazioni del sistema immunitario periferico, come quelle che si verificano durante una malattia, possono influenzare il cervello, determinando modificazioni dell'umore, stati d'ansia e alterazioni cognitive. Secondo il concetto che lo stato mentale può influire sulla gravità di una malattia fisica in un dato momento, è stato riportato che la BPCO è una sorta di malattia "somatopsichica" [Chen et al., 2015].

“Il sintomo non è mai una entità fenomenica unica, ma l’effetto finale, non standardizzato, di un convergere di molteplici azioni e reazioni. Indica un’alterazione della normale sensazione di sé e del proprio corpo in relazione ad uno stato patologico, riferito dal paziente. Si differenzia dal segno che è invece un reperto obiettivo patologico riconosciuto dal medico all’esame obiettivo del paziente stesso. La malattia è sempre un linguaggio dell’uomo totale, una parola che vuole essere capita. Non esiste la malattia, ma "l'uomo malato" [Antonio Meneghetti, 2008].

Un intervento psicologico, basato sia sul supporto psicologico ed emotivo sia sulla psicoeducazione, potrebbe rivelarsi una chiave importante nel processo di promozione della qualità di vita di tali pazienti, aiutandoli a sviluppare una maggiore percezione, responsabilizzazione e consapevolezza del proprio stato di salute, nell’ambito di una malattia cronica complessa, quale è la BPCO. Inoltre tale intervento potrebbe risultare efficace nel mantenere la capacità funzionale di tali pazienti dopo il percorso di Riabilitazione Respiratoria.

Il punto di vista del paziente, attraverso le sue percezioni, credenze, emozioni, esperienze di vita quotidiana, è un nuovo parametro, che si affianca agli indicatori medico/clinici nella valutazione dell’esito di trattamenti, o di cambiamenti nello stato di salute e si rivela tanto più importante quanto più la pratica medica ed epidemiologica si trova di fronte a quadri clinici complessi, spesso composti da più patologie ad andamento cronico.

In accordo con un approccio multidisciplinare e personalizzato al paziente, obiettivo primario del presente studio è di valutare gli effetti di un intervento psicologico, condotto mediante colloqui clinici vis à vis e telefonici, su pazienti affetti da BPCO, volto al miglioramento del benessere e della qualità di vita di tali pazienti.

Inoltre tale intervento potrebbe risultare efficace nel mantenere la capacità funzionale di tali pazienti dopo il percorso di Riabilitazione Respiratoria (obiettivo secondario).

Attraverso il presente studio, ci si aspetta di poter ottenere:

1. Cambiamento della qualità della vita del paziente affetto da BPCO, valutato mediante i seguenti questionari: Short Form Health Survey General and Mental Health (SF-36); Mageri Foundation Respiratory Failure Questionnaire (MRF-26).
2. Mantenimento della capacità funzionale e respiratoria, valutato mediante i seguenti: il test del cammino (Six Minute Walking Test); The Medical Research Council; The Borg scale; The Barthel scale.
3. Cambiamento dello stato psicologico e dell'uso delle strategie di coping del paziente, valutati mediante i seguenti test: Beck Depression Inventory - BDI-II; State-Trait Anxiety Inventory – STAI-Y; Brief COPE.

Il progetto sposta l’attenzione clinica e di ricerca verso terapie dirette ai pazienti e di medicina personalizzata. Un intervento psicologico focalizzato sul supporto psicologico e sulla psicoeducazione nei pazienti con BPCO è una possibile chiave per migliorare la loro QdV, per alleviare l'ansia-depressione e per portare questi soggetti a mostrare una maggiore consapevolezza del loro stato di salute. Il miglioramento della QdV e dello stato psicologico è chiaramente significativo, dal momento che gli interventi che migliorano la gestione del proprio stato emotivo nei pazienti con BPCO sono correlati ad un'alta assistenza sanitaria.

La popolazione in studio consiste di uomini e donne, arruolati presso l’Unità Operativa di Riabilitazione Respiratoria, dell’IRCCS San Raffaele Pisana, secondo specifici criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi clinica di BPCO
- Punteggio Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 26
- Six Minute Walking Test ≥ 90 metri
- Rilascio del consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

- Comorbidità che influenzino la funzionalità polmonare;
- Delta Six Minute Walking Distance < 60 metri dopo le tre settimane di Riabilitazione Respiratoria.

Lo studio, condotto in un setting di Real Life e della durata complessiva di 12 mesi, è articolato secondo le seguenti quattro fasi: 1) Selezione e arruolamento dei soggetti partecipanti (previsione arruolamento di 36 soggetti); 2) Valutazione Pre Intervento IMPROVE; 3) Intervento IMPROVE; 4) Valutazione Post Intervento IMPROVE.

Intervento IMPROVE (6 mesi)

L'intervento psicologico dello studio IMPROVE è effettuato dopo il periodo di Riabilitazione Respiratoria e condotto da uno Psicologo Psicoterapeuta mediante colloqui clinici individuali, sia vis à vis che telefonicamente, a seconda del gruppo cui il soggetto è assegnato.

Tale intervento, personalizzato per ogni paziente a seconda delle specifiche esigenze e da quanto emerso dai test psicodiagnostici somministrati in fase di ricovero, si basa sul supporto psicologico ed emotivo e sulla psicoeducazione e ha come obiettivo quello di promuovere una maggiore percezione, responsabilizzazione e consapevolezza dello stato di salute del soggetto affetto da BPCO nella gestione della sua malattia cronica.

- per il Face-Telephone Group sono previsti 10 colloqui clinici vis à vis (della durata di 45-60 minuti) e 10 colloqui telefonici (della durata 30 minuti), con cadenza quindicinale alternata. Per gli incontri vis à vis i pazienti sono invitati a recarsi presso l'IRCCS;

- per il Telephone Group sono previsti 10 colloqui telefonici (della durata di 30 minuti) con cadenza quindicinale;

- il Control Group non segue alcun tipo di intervento psicologico ed è richiamato per le valutazioni, relative allo stato psicologico e della qualità di vita, come previste dal protocollo dello studio IMPROVE.

Alla fine dei 6 mesi (rilevazione T2, dopo 6 mesi di trattamento) tutti i soggetti partecipanti allo studio IMPROVE sono contattati telefonicamente e invitati a tornare presso l'Unità Operativa di Riabilitazione Respiratoria per una nuova valutazione del loro stato di salute (rilevazione di parametri respiratori e funzionali), della qualità di vita e dello stato psicologico mediante gli specifici test e questionari.

La dimensione del presente studio (n=30) non è stata dettata da considerazioni statistiche, ma risulta essere propedeutica e sufficiente per lo studio successivo.

L'obiettivo tuttavia è stato quello di arruolare un numero maggiore di soggetti in previsione di un'uscita anticipata dallo studio, drop-out, pari al 15%.

Hanno aderito allo Studio IMPROVE, previa firma del consenso informato, 36 soggetti e hanno completato lo studio 31 di essi.

Tutti i soggetti in studio (N=36) sono stati assegnati, in modo casuale, ai tre diversi gruppi di trattamento, in accordo al protocollo IMPROVE (randomizzazione a blocchi di 6).

- Face-Telephone Group (F-TPI). I soggetti inclusi in questo gruppo, dopo le quattro settimane di Riabilitazione Respiratoria, hanno ricevuto un intervento psicologico della durata di sei mesi. I colloqui clinici si sono focalizzati sui diversi aspetti di vita dei singoli soggetti: la loro storia biografica, storia familiare, le loro relazioni con i caregivers e con le altre figure significative, le loro attività ed i loro interessi quotidiani. Si è lavorato in parte sull'esplorazione del mondo onirico e principalmente sul significato che la malattia, con relativi vissuti dolorosi, ha nella loro vita e sulla promozione di strategie di coping più funzionali per la gestione di questa.

-Telephone Group (TPI). I soggetti inclusi in questo gruppo, dopo le quattro settimane di Riabilitazione Respiratoria, hanno ricevuto per 6 mesi un intervento psicologico di tipo telefonico. Tali colloqui clinici si sono focalizzati esclusivamente sul significato che la malattia ha nella loro vita quotidiana, con relativi vissuti dolorosi, e sulla promozione di strategie di coping più funzionali per la gestione della loro situazione di vita.

- Control Group (CTRL). I soggetti inclusi in questo gruppo, dopo le quattro settimane di Riabilitazione Respiratoria, hanno continuato a seguire le indicazioni terapeutiche standard ricevute alla dimissione dall'U.O di riabilitazione polmonare. Il gruppo di controllo non ha seguito alcun tipo di percorso psicologico ed è stato ricontattato dopo sei e nove mesi, come previsto dal protocollo dello studio IMPROVE.

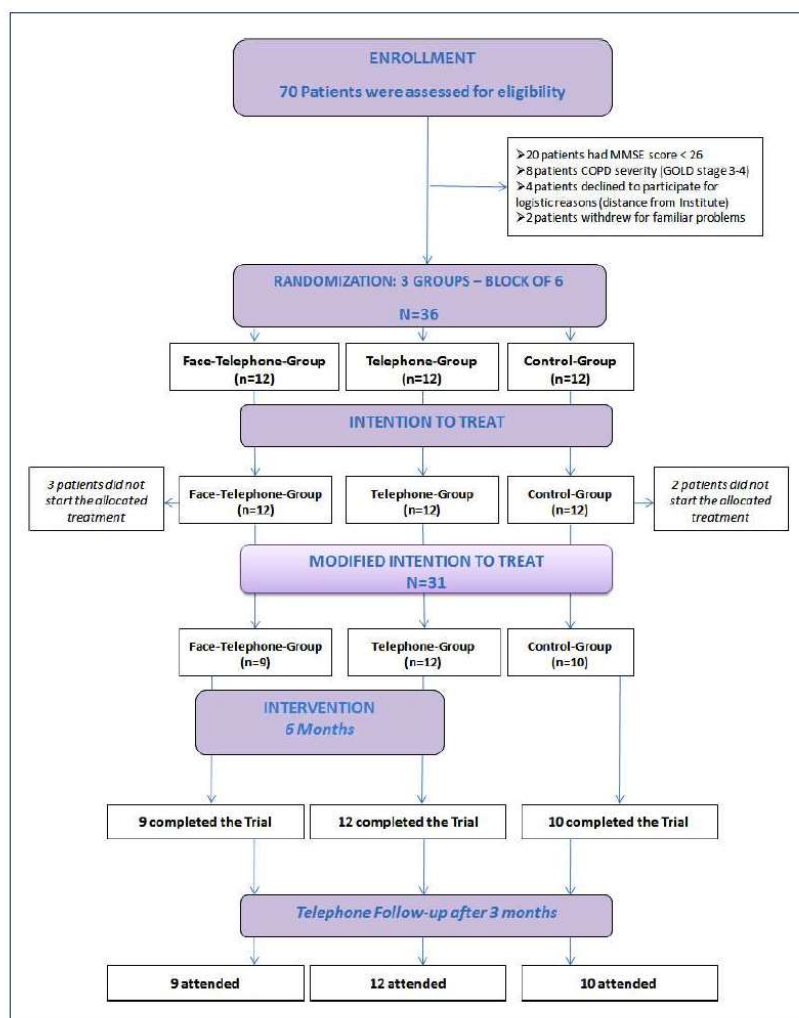
Tutti i soggetti che hanno completato lo studio IMPROVE (N=31) sono stati, pertanto, invitati, dopo sei mesi dalla dimissione, presso l'IRCCS per ripetere le valutazioni sulla qualità di vita e sullo stato psicologico, mediante la compilazione di specifici test psicometrici.

Brief COPE, per l'esplorazione delle strategie di coping dei soggetti, ovvero le modalità con cui essi tendono generalmente a rispondere alle situazioni stressanti.

Nelle stessa sede è stata inoltre indagata la capacità funzionale dei soggetti mediante il test del cammino (Six Minute Walking Test – 6MWT) allo scopo di valutare in quale dei tre gruppi di studio i benefici della riabilitazione polmonare erano stati maggiormente conservati.

Infine, a distanza di altri tre mesi, tutti i soggetti che hanno partecipato e completato lo studio IMPROVE (n=31), sono stati ricontattati telefonicamente, come previsto dal protocollo, ed intervistati, mediante apposito test (MRF-26), sul l'impatto della malattia respiratoria sulla loro qualità di vita.

Nella flowchart che segue è stato rappresentato l'andamento complessivo dello studio IMPROVE, dalla fase iniziale di selezione alla fase finale di follow-up.



In accordo con Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001. Epub 2011 Oct 12.

Sono stati arruolati complessivamente 36 pazienti e allocati, secondo una randomizzazione a blocchi di 6, nei tre gruppi previsti dal protocollo IMPROVE: il Face-Telephone Group (F-TPI; n=12), il Telephone Group (TPI; n=12) e il Control Group (CTRL; n=12).

Le variabili demografiche, epidemiologiche e cliniche di tutti i pazienti, stratificati nei tre gruppi in studio, prima dell'inizio dello studio IMPROVE, non presentavano differenze statisticamente significative, a supporto che la randomizzazione è avvenuta in modo corretto.

Tutti pazienti hanno diagnosi clinica di BPCO (grado 1-2 GOLD) e hanno effettuato un percorso di riabilitazione polmonare presso l'IRCCS San Raffaele Pisana della durata di 4 settimane. L'età media dei 36 pazienti è di 71.64±7.71 anni, con il 55,6 % di donne, un livello di scolarità medio-alto di 11.50 anni (±3.82), con un livello cognitivo ampiamente conservato (MMSE > di 27). Il BMI è di 27.71 (±7.35) mostrando un discreto livello di sovrappeso, con un 30% di pazienti obesi [WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int>]. Il ≈ 50% dei pazienti riporta una storia da ex fumatore, il 31,4 % è attualmente fumatore e l' 11 % fa uso di bevande alcoliche. Il 64% vive con un caregiver.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei 36 soggetti al baseline, durante il percorso di Riabilitazione Polmonare, stratificati per i tre gruppi di trattamento (Control Group: CTRL; Telephone Group: TPI; Face-Telephone Group: F-TPI).

<i>Demographic and Epidemiological variables</i>	CTRL (N=12)	TPI (N=12)	F-TPI (N=12)	<i>p</i>
Gender				
<i>Males</i>	7 (58.33%)	3 (25.0%)	6 (50%)	<i>ns</i>
<i>Females</i>	5 (41.67%)	9 (75.0%)	6 (50%)	
Age (years)	73.17± 8.43	73.83±5.17	67.92±8.27	<i>ns</i>
Years of education	10.58±4.74	11.33±2.46	12.58±3.96	<i>ns</i>
Marital status				
<i>Married</i>	4 (33.33%)	5 (41.67%)	4 (33.33%)	<i>ns</i>
<i>Widow/Single/Divorced</i>	8 (66.67%)	7 (58.33%)	8 (66.67%)	
Occupational status				
<i>Retired</i>	8 (66.67%)	11 (91.67%)	8 (66.67%)	<i>ns</i>
<i>Employed</i>	4 (33.33%)	1 (8.33%)	4 (33.33%)	
Smoking habit				
<i>Non-smoker</i>	2 (16.67%)	2 (16.67%)	3 (25.0%)	<i>ns</i>
<i>Current smoker</i>	3 (25.0%)	2 (16.67%)	6 (50.0%)	
<i>Ex-smoker</i>	7 (58.33%)	8 (66.67%)	3 (25.0%)	
Drinking habit				
<i>No</i>	5 (62.5%)	5 (55.56%)	6 (60.0%)	<i>ns</i>
<i>Yes</i>	3 (37.5%)	4 (44.44%)	4 (40.0%)	
Presence of a caregiver				
<i>Yes</i>	6 (50.0%)	9 (75.25%)	8 (66.67%)	<i>ns</i>
<i>No</i>	6 (50.0%)	3 (25.00%)	4 (33.33%)	
<hr/> <i>Clinical parameters</i> <hr/>				
Body Mass Index	26.95±5.93	28.02±7.00	25.77±7.43	<i>ns</i>
Obesity (new BMI≥30)	4 (33.33%)	3 (25.0%)	2 (16.67%)	<i>ns</i>
MMSE	27.83±1.64	27.67±1.44	27.50±1.51	<i>ns</i>
BDI-II	12.8±7.37	16.70±9.33	18.26±12.20	<i>ns</i>
CIRS severity	1.55±0.19	1.58±0.19	1.55±0.17	<i>ns</i>
6MWD (meters)	135.8±83.61	133.3±72.53	151.7±79.98	<i>ns</i>
BORG grade	7.67±0.89	7.42±0.79	7.42±0.79	<i>ns</i>
MRF-26	52.24±18.95	56.73±14.02	56.39±22.82	<i>ns</i>
Barthel index	74.17±21.14	72.25±22.72	75.58±26.60	<i>ns</i>
MRC dyspnea grade	4.17±0.72	4.25±0.62	3.92±0.90	<i>ns</i>
Brass	11.08±2.78	11.17±3.6	10.50±5.52	<i>ns</i>
Conley	1.17±1.27	1.75±1.76	1.17±1.75	<i>ns</i>
Norton	17.92±2.02	17.25±2.56	16.92±2.87	<i>ns</i>
NRS	0.0	0.25±0.87	0.25±0.62	<i>ns</i>

* Media±Deviazione standard

Dopo le quattro settimane di riabilitazione tutti i pazienti hanno mostrato benefici a livello respiratorio e funzionale. Nello specifico, nel test del cammino (6MWT), tutti i pazienti hanno

guadagnato più del 15% e sono da considerarsi responders alla riabilitazione respiratoria, mostrando anche un miglioramento del 25% nei valori del Mageri Respiratory Failure - MRF26.

La tabella 2 mostra le caratteristiche respiratorie e funzionali dei 36 soggetti, prima e dopo le 4 settimane di Riabilitazione Polmonare, prima dell'inizio dello studio IMPROVE.

Tabella 2. Caratteristiche respiratorie e funzionali dei 36 soggetti, prima e dopo le 4 settimane di Riabilitazione Polmonare (PR), prima dell'inizio dello studio IMPROVE. I soggetti sono stratificati per i tre gruppi di trattamento (Control Group: CTRL; Telephone Group: TPI; Face-Telephone Group: F-TPI); Δ = valore alla dimissione – valore basale al ricovero .

	CTRL (N=12)	TPI (N=12)	F-TPI (N=12)	<i>T test p values</i>	
				<i>TPI vs CTRL</i>	<i>F-TPI vs CTRL</i>
6-MWD (meters)					
<i>Before PR</i>	135.8±83.61	133.3±72.53	151.7±79.98		
<i>After PR</i>	264.2±69.47	240.0±84.64	275.0±79.94		
Δ	128.3±66.03	106.7±63.01	123.3±53.99	<i>ns</i>	<i>ns</i>
MRF-26					
<i>Before PR</i>	52.24±18.95	56.73±14.02	56.39±22.82		
<i>After PR</i>	34.92±17.77	37.82±20.21	32.30±24.54		
Δ	-17.32±17.02**	-18.91±25.17*	-23.08±27.20*	<i>ns</i>	<i>ns</i>
BORG					
<i>Before PR</i>	7.67±0.89	7.42±0.79	7.42±0.79		
<i>After PR</i>	3.5±1.0	3.83±1.34	3.75±1.29		
Δ	-4.17±1.34	-3.64±1.29	-3.68±1.16	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Barthel Index					
<i>Before PR</i>	74.17±21.14	72.25±22.72	75.58±26.60		
<i>After PR</i>	92.0±9.56	94.58±8.71	91.0±14.67		
Δ	17.83±18.61	19.33±20.91	15.42±17.73	<i>ns</i>	<i>ns</i>
MRC					
<i>Before PR</i>	4.17±0.72	4.25±0.62	3.92±0.90		
<i>After PR</i>	3.0±0.95	2.91±0.67	2.42±1.00		
Δ	-1.17±0.94	-1.33±0.78	-1.50±0.90	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Brass	11.08±2.78	11.17±3.6	10.50±5.52	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Conley	1.17±1.27	1.75±1.76	1.17±1.75	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Norton					
<i>Before PR</i>	17.92±2.02	17.25±2.56	16.92±2.87		
<i>After PR</i>	18.0±2.63	19.42±0.90	18.92±1.24		
Δ	0.08±3.61	2.17±2.12	2.0±1.81	<i>ns</i>	<i>ns</i>
NRS					
<i>Before PR</i>	0.0	0.25±0.87	0.25±0.62		
<i>After PR</i>	0.92±1.73	0.25±0.87	0.25±0.87		
Δ	0.92±1.73	0.0	0±0.85	<i>ns</i>	<i>ns</i>

*Paired T Test: in grassetto sono evidenziati i valori dei Δ statisticamente significativi ($p < 0.005$)

Alla fine delle 4 settimane di riabilitazione ci sono stati 5 drop-out. Pertanto i pazienti che hanno iniziato e completato lo studio IMPROVE erano così ripartiti: 10 nel gruppo CTRL, 12 nel gruppo TPI, 9 nel gruppo F-TPI (come già riportato in Flowchart).

Alla fine dei 6 mesi previsti dallo studio IMPROVE, sia i due gruppi di pazienti trattati che il gruppo di controllo, hanno effettuato, come da protocollo, le seguenti valutazioni: di qualità di vita, dello stato psicologico e della capacità funzionale, mediante gli specifici test e scale di valutazione.

Di seguito sono riportati i dati relativi alle singole valutazioni.

I valori del Mageri Respiratory Failure – MRF-26, che valuta l' insufficienza respiratoria cronica e l'impatto della malattia respiratoria sulla qualità di vita dei pazienti con BPCO, aumentano nel gruppo di controllo e diminuiscono nei due gruppi di trattati, evidenziando in questi due gruppi sperimentali un miglioramento nella percezione della propria salute (tabella 3).

Tabella 3. Dati MRF-26 dei soggetti in studio (N=31), dopo la Riabilitazione Polmonare (PR) e dopo i 6 mesi dello studio IMPROVE, stratificati per i tre gruppi di trattamento. Sono riportati i valori Δ : $\Delta 1$ = valore alla dimissione – valore basale al ricovero; $\Delta 2$ = valore dopo i 6 mesi – valore alla dimissione.

	CTRL (N=10)	TPI (N=12)	F-TPI (N=9)	Anova p values [¥]	
				TPI vs CTRL	F-TPI vs CTRL
MRF-26					
After PR	34.92±17.77	37.82±20.21	32.30±24.54		
After 6 months	43.46±16.32	32.37±20.25	20.94±21.77		
$\Delta 1$	-17.32±17.02**	-18.91±25.17*	-23.08±27.20*	ns	ns
$\Delta 2$	10.0±13.60*	-5.44±3.46***	-12.39± 10.67**	0.003	p<0.0001

*Paired T Test: in grassetto sono evidenziati i valori dei Δ statisticamente significativi (p<0.005)

¥ Anova univariata con correzione di Bonferroni

Relativamente allo Short Form Health Survey General and Mental Health - SF-36, questionario che valuta la percezione soggettiva dell'individuo del proprio stato di benessere e di attività, in 8 domini di salute (Attività fisica; Limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica e limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo; Dolore fisico; Percezione dello stato di salute generale; Vitalità; Attività sociali; Salute mentale) sono emersi i risultati presentati in Tabella 4.

Di tutti i domini, Limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica rappresenta il dominio in cui i pazienti dei due gruppi sperimentali hanno ottenuto maggiori benefici dopo i sei mesi di trattamento: il T-PI risulta rispetto al CTRL migliorato di 5,2 volte; Il F-TPI risulta rispetto al CTRL migliorato di 4,04 volte. Tutti gli altri domini non evidenziano differenze statisticamente significative.

Relativamente al Quality Of Life Enjoyment And Satisfaction Questionnaire - Q-LES-Q, che esplora 5 aree della vita quotidiana dell'individuo (salute fisica, sensazioni soggettive, attività nel tempo libero, rapporti sociali, attività generali), nella dimensione relativa alle sensazioni soggettive/emozioni, il T-PI risulta rispetto al CTRL migliorato di almeno 4 volte; Il F-TPI risulta rispetto al CTRL migliorato di almeno 3 volte. Nelle restanti aree non si evidenziano differenze statisticamente significative (Tabella 5).

Tabella 4. Valutazione della Qualità di Vita: dati SF-36, prima dello studio e dopo 6 mesi, stratificati per i tre gruppi di trattamento.

	CTRL			Telephone Group			Face-Telephone Group		
	Before	6 Months	Δ	Before	6 Months	Δ	Before	6 Months	Δ
Attività fisica	45.00±25.93	38.50±27.08	-6.50±20.01	37.08±22.61	52.50±27.43	-15.42±20.28*	46.67±31.62	53.89±31.50	7.22±16.42
Limitazioni salute fisica	15.00±21.08	22.50±38.10	7.56±37.03	2.08±7.22	41.67±40.36	39.58±40.53**	5.56±16.67	36.11±39.75	30.56±32.54*
Dolore fisico	49.00±29.23	51.00±28.85	2.0±13.98	45.00±27.14	55.83±28.43	10.83±29.68	56.67±26.46	62.22±23.86	5.56±23.51
Salute generale	37.00±19.46	36.50±18.86	-0.50±22.78	30.42±19.71	31.67±13.54	1.25±23.66	43.33±30.31	48.33±25.12	5.0±14.79
Vitalità	48.00±29.74	51.00±28.16	3.0±17.95	41.67±18.13	49.58±22.31	7.97±27.97	54.44±16.85	67.78±25.39	13.33±16.39
Attività sociali	55.00±29.58	56.26±25.85	1.25±17.13	44.79±24.69	47.92±29.11	3.12±41.67	47.22±27.79	56.94±28.03	9.72±29.83
Limitazioni stato emotivo	46.67±45.00	40.00±40.97	-6.67±26.29	22.22±41.03	55.56±43.42	33.33±66.67	40.74±40.06	60.37±36.84	19.63±34.50
Salute mentale	61.67±24.63	57.33±27.67	-4.34±26.96	49.33±30.33	54.67±25.14	5.34±36.72	52.00±23.78	54.00±21.60	2.00±20.98
Cambiamento stato di salute	3.58±1.24	2.58±1.00	-1.00±1.03	4.22±0.83	2.89±1.26	-1.42±0.99***	3.30±1.17	3.00±1.33	-0.30±2.09

*Paired T Test: in grassetto sono evidenziati i valori dei Δ statisticamente significativi (p<0.005); ¥ Test ANOVA con correzione di Bonferroni. Non ci sono differenze significative tra gruppi

Tabella 5. Valutazione della Qualità di Vita: dati Q-Les-Q, prima dello studio e dopo 6 mesi, stratificati per i tre gruppi di trattamento.

	CTRL			Telephone Group			Face-Telephone Group		
	Before	6 Months	Δ	Before	6 Months	Δ	Before	6 Months	Δ
Salute fisica	42.40±16.52	37.40±21.38	-5.0±15.1	46.83±9.63	57.92±16.75	11.08±15.2	51.33±29.53	62.33±27.73	11.0±16.0
Emozioni*	66.30±26.14	58.10±29.01	-8.2±10.3*	53.58±19.28	68.50±19.34	16.92±10.6**	54.11±26.27	66.67±22.46	12.56±11.3*
Passatempo	63.30±24.41	58.80±23.62	-4.5±7.47	49.75±23.70	64.25±20.73	14.50±11.4	52.33±22.49	64.33±20.76	12.0±28.2
Rapporti sociali	72.30±16.72	62.70±21.22	-9.6±16.9	60.92±25.04	71.00±19.52	10.08±15.9	68.55±20.11	68.44±19.92	-0.11±15.4
Attività generali	51.80±14.40	45.50±20.75	-6.30±18.5	50.17±13.33	55.17±16.86	5.0±16.4	53.33±20.24	56.55±19.58	3.22±14.1
Soddisfazione farmaceutica	3.30±1.16	3.20±0.63	-0.1±1.1	3.17±1.27	3.92±1.0	0.75±1.21	3.33±0.87	3.78±0.98	0.44±1.0
Appagamento generale	3.20±1.13	2.80±0.63	-0.4±1.17	3.00±0.85	3.58±1.0	0.58±0.67	3.00±1.32	3.22±1.39	0.22±1.1

*Paired T Test: in grassetto sono evidenziati i valori dei Δ statisticamente significativi ($p < 0.005$); * Test ANOVA con correzione di Bonferroni: TPI vs CTRL $p = 0.001$ F-TPI vs CTRL $p = 0.034$

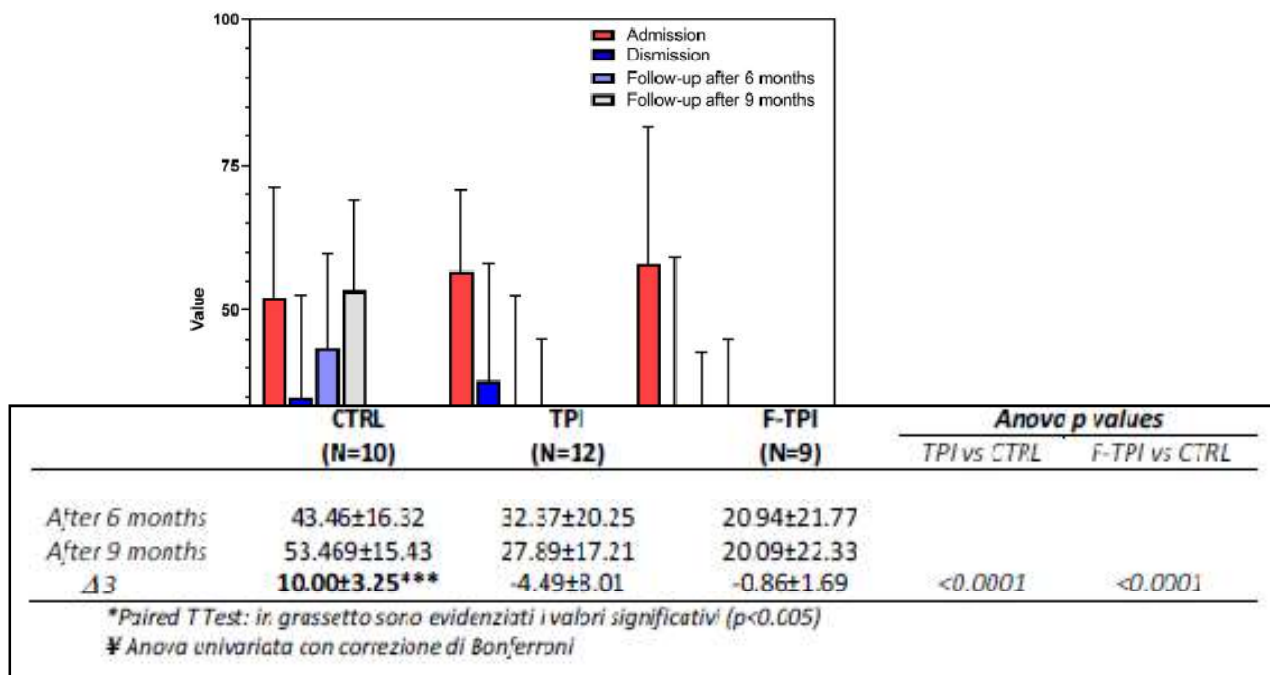
A distanza di tre mesi dalla fine dello Studio IMPROVE, è stata effettuata la risomministrazione telefonica del Maugeri Respiratory Failure, per una rivalutazione dell' insufficienza respiratoria cronica e dell'impatto della malattia respiratoria sulla qualità di vita dei pazienti con BPCO entrati nello studio. Mentre il gruppo di controllo mostra un peggioramento, statisticamente significativo, della qualità di vita legata alla malattia respiratoria, i pazienti di entrambi i gruppi sperimentali hanno mantenuto i benefici della riabilitazione integrata con un intervento psicologico, come proposto dallo studio IMPROVE.

Follow-up: Dati MRF-26 ($\Delta 3 =$ valori dopo 6 mesi -valori al Follow-up dopo 3 mesi dalla fine dello studio)

	CTRL (N=10)	TPI (N=12)	F-TPI (N=9)	Anova p values	
				TPI vs CTRL	F-TPI vs CTRL
After 6 months	43.46±16.32	32.37±20.25	20.94±21.77		
After 9 months	53.469±15.43	27.89±17.21	20.09±22.33		
$\Delta 3$	10.00±3.25***	-4.49±8.01	-0.86±1.69	<0.0001	<0.0001

*Paired T Test: in grassetto sono evidenziati i valori significativi ($p < 0.005$)
 ‡ Anova univariata con correzione di Bonferroni

Valori di MRF-26 all'inizio della RR, dopo 4 settimane, alla fine dello studio IMPROVE (dopo 6 mesi) e al Follow up.



La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. Nondimeno, il numero di reparti ospedalieri di riabilitazione respiratoria e di posti letto continua a diminuire senza alternative organizzative coerenti. Gli strumenti riportati dalle linee guida della Regione Lazio per la riabilitazione respiratoria comprendono 6MWT, Borg, MRC, MRF26 e BMI. La ricerca vuole fornire agli specialisti nuovi strumenti in grado di valutare ampiamente lo stato globale e il profilo specifico dei pazienti, supportando scelte cliniche e decisioni riabilitative con strategie predittive. L'effettiva possibilità di ridurre le esacerbazioni e le riospedalizzazioni è di fondamentale importanza per la sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dei costi sempre maggiori in una popolazione che invecchia sempre più.

Promozione della qualità di vita e dell'aderenza terapeutica dei pazienti affetti da malattie respiratorie croniche: personalizzazione dei percorsi riabilitativi

Le malattie respiratorie croniche, severi quadri patologici che includono malattie croniche delle vie aeree e delle altre strutture polmonari, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità, di cui se ne prevede un trend sempre più in crescita nei prossimi anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che attualmente circa 300 milioni di persone soffrano di asma, 80 milioni di broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), altri per le conseguenze di BPCO lievi, riniti allergiche e altre patologie respiratorie croniche [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1603&area=gard&menu=vuoto]. Nel loro complesso le malattie respiratorie causano il 17% di tutte le morti. In Italia rappresentano la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e neoplasie, con un trend in crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1603&area=gard&menu=vuoto].

Tali patologie insorgono a causa dell'azione di più fattori di rischio: ambientali (fumo attivo e passivo di sigaretta, esposizione occupazionale, inquinamento atmosferico outdoor/indoor, condizioni socio-economiche, alimentazione, infezioni, errati stili di vita) e individuali (predisposizione genetica, familiarità, obesità).

La BPCO, l'asma, le allergie respiratorie, le malattie professionali polmonari, la sindrome da apnee notturne (OSAS) e l'ipertensione polmonare sono prevenibili.

Nonostante esistano efficaci misure di prevenzione, le malattie respiratorie croniche sono sottovalutate, sottodiagnosticate e sottotrattate, compromettendo in modo severo la qualità della vita di coloro che ne sono portatori. Hanno un impatto rilevante sul grado di soddisfazione della vita di tali soggetti e comportano un elevato rischio di distress psicologico, depressione, ansia ed altri disturbi psichici. Tale sintomatologia influenza la risposta psicologica alla malattia e pertanto deve essere attentamente individuata e diagnosticata per una adeguata gestione della relazione terapeutica e del complesso percorso di cura di questi pazienti.

In pazienti con BPCO è stata documentata una prevalenza tre volte superiore di disturbi psichici rispetto alla popolazione generale, doppia nelle donne rispetto agli. Disturbi psichici clinicamente significativi sono stati riscontrati in circa la metà di un gruppo di 116 pazienti candidati a trapianto polmonare [Craven J. Psychiatric aspects of lung transplantation: the Toronto Lung Transplant Group. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 759–7646]. Il profilo di personalità, la presenza di distress psicologico e di depressione possono influenzare in modo indipendente la prognosi dei pazienti affetti da malattie respiratorie croniche terminali: nei soggetti con BPCO la presenza di sintomatologia depressiva è risultata essere associata ad un maggior tasso di riacutizzazioni e riospedalizzazioni e ad una maggiore mortalità entro un anno [Xu W, Collet JP, Shapiro S, et al. Independent Effect of Depression and Anxiety on Chronic obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 913–920]. In uno studio longitudinale effettuato su soggetti affetti da BPCO, la mortalità a 4 anni risultava influenzata in maniera indipendente dalla presenza di distress psicologico e dalla difficoltà di accettazione della malattia [Ashutosh K, Haldipur C, Boucher ML. Clinical and Personality Profiles and Survival in Patients With COPD. *Chest* 1997; 111: 95-98].

Si osserva infine che la BPCO ha anche un impatto sulla figura del caregiver. Uno studio ha evidenziato che la qualità della vita dei pazienti con BPCO e dei loro caregiver diminuisce al progredire della disabilità e della dipendenza del paziente [Miravittles M. et al., Caregivers' burden in patients with COPD, International Journal of COPD, February 2015].

La promozione di una maggiore consapevolezza della patologia respiratoria cronica consentirebbe un intervento terapeutico e riabilitativo migliore specialmente durante le prime fasi della malattia, rallentandone il corso e migliorando la qualità della vita sia dei pazienti che dei loro caregiver. Aumentare la consapevolezza di tali pazienti sulla gravità e la cronicità della loro malattia e sulle sue conseguenze permetterebbe di migliorare il loro ruolo decisionale nel generale processo di cura di sé determinando anche una maggiore comunicazione e collaborazione con i diversi professionisti della salute. Nei pazienti con BPCO, una migliore conoscenza della malattia aumenta il numero di diagnosi e facilita l'invio dei pazienti verso percorsi di cura più adeguati per la loro patologia. La peculiarità della BPCO è che, pur essendo progressivamente invalidante, la maggior parte dei pazienti non sviluppa consapevolezza della malattia: anche nelle fasi più avanzate la terminalità viene considerata un incidente. [EFA books on Minimum Standards of Care for COPD Patients in Europe, 2014].

È pertanto opportuno sviluppare e promuovere il patient empowerment, forme di responsabilizzazione e di coinvolgimento attivo del paziente nel proprio processo di cura di modo che possa acquisire gli strumenti per autogestirsi e collaborare in forma proattiva con i caregiver e i clinici che lo hanno in carico. Il soggetto in cura non è passivo ma deve essere messo in grado di partecipare in modo consapevole e aderire al piano terapeutico proposto [M. Robin Di Matteo. Social support and Patient Adherence to medical treatment: A meta-analysis. Health Psychology 2004, Vol 23 no 2 207-218].

Tale processo si inserisce nel più ampio contesto della qualità di vita del paziente con malattia respiratoria cronica. Il concetto di qualità di vita (QoL) pone al centro del processo di cura il punto di vista del paziente, la sua soggettività e le sue scelte relativamente alla gestione della malattia e relativi percorsi di cura. Nell'ambito di quadri clinici complessi e ad andamento cronico, la valutazione della qualità di vita rappresenta un parametro fondamentale, sia nella pratica clinica che epidemiologica, che si affianca alla valutazione degli indicatori medico/clinici, completando il profilo clinico del singolo paziente [Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. Res Dev Disabil 1995; 16:51-74. Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. Soc Sci Med 1999; 48:1507-15].

Tale concetto afferisce ai bisogni, alle credenze, agli stati emotivi, ai vissuti e alle esperienze di vita quotidiana di un soggetto e al suo generale benessere, in un'ottica classica di salute intesa come stato caratterizzato da un completo benessere fisico, mentale e sociale, e non semplicemente dall'assenza di malattia o infermità [The World Organization Quality of Life Assessment (WHO-QOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995; 41:1403-9].

La consapevolezza della malattia tuttavia è strettamente legata a un corretto supporto educativo alla cui base diventa necessaria un'attenta analisi dei bisogni del paziente. Tali analisi permetterebbe di esplorare in modo più approfondito il modo di intendere e di interpretare la malattia, in una visione più globale, restituendo la centralità al paziente [Colombo et al. Approccio palliativo nella Insufficienza respiratoria cronica avanzata, Centro Universitario Interdipartimentale per le cure palliative, su <http://www.fondazione.luvi.org/centrouniversitario/wp-content/uploads/2014/01/Gruppo-di-lavoro-insuff-cronica-avanzata.pdf>].

La conoscenza dei bisogni del paziente affetto da patologia respiratoria cronica consentirebbe di acquisire dati qualitativi utili a individuare ipotesi di possibili personalizzazioni di percorsi riabilitativi.

Il progetto è volto alla promozione della qualità di vita dei pazienti affetti da malattie respiratorie croniche mediante il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

1. sviluppo e promozione di una reale compliance ed aderenza terapeutica al percorso riabilitativo, attraverso l'analisi dei bisogni e l'empowerment del paziente;

2. sviluppo e promozione di percorsi di riabilitazione personalizzati, attraverso la raccolta sia di dati real word (alla base della Real Word Evidence) che di dati di QoL (Quality of Life);
3. formazione mirata per una gestione ottimale dei pazienti con malattie respiratorie croniche, secondo una cultura di ascolto attivo del paziente.

Negli ultimi anni sta assumendo sempre più importanza la Real Life, ossia l'osservazione dei dati provenienti dalle cartelle cliniche dei pazienti, alla base della Real Word Evidence (RWE), una medicina basata sull'evidenza. La raccolta dei real word dati non coinvolge, non influisce e non modifica l'attività clinica assistenziale.

Da questo studio, ci si aspetta di riuscire ad perseguire:

- Miglioramento nel management dei percorsi riabilitativi dei pazienti con malattie respiratorie in una prospettiva di Real Word Evidence.
- Individuazione di dati QoL per la costruzione di profili di aderenza terapeutica e riabilitativa dei pazienti.
- Personalizzazione dei percorsi riabilitativi, in un'ottica di una medicina narrativa.

La maggior parte dei pazienti con malattia cronica spesso non aderisce in modo adeguato al piano terapeutico prescritto e ciò porta ad effetti deleteri sia sul piano clinico che economico perché ne derivano il prolungarsi della malattia, l'aumento del numero di assenze dal posto di lavoro, l'aumento del numero delle ospedalizzazioni ed una generale compromissione della qualità di vita. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti cronici che hanno partecipato attivamente a programmi di educazione presentano una riduzione significativa della comparsa di complicanze e un miglioramento dello stato di salute e dell'aderenza alla terapia. Ai fini dell'empowerment del paziente è importante che egli stesso sviluppi adeguate competenze riguardo alla sua malattia e che tutto il sistema assistenziale sia riorganizzato in modo da porlo al centro del percorso di cura. La partecipazione attiva nel proprio processo di cura implica che il soggetto diventi "competente", consapevole e responsabile del proprio stato di salute e del proprio progetto di vita.

Il progetto si articola in diversi WorkPackages (WP):

- ✓ WP1-Studio retrospettivo volto alla creazione di un "data base", qualitativo e quantitativo, volto all'individuazione di specifiche modalità di risposta del paziente al trattamento riabilitativo - Approccio Real Word Evidence.
- ✓ WP2-Studio-pilota interventistico non farmacologico volto alla rilevazione dell'impatto della malattia cronica respiratoria sulla qualità di vita del paziente.
- ✓ WP3- Studio-pilota interventistico non farmacologico volto all'analisi dei vissuti di malattia e della loro influenza nelle modalità di aderenza al percorso riabilitativo.
- ✓ WP4 – Estensione dello studio ad altre malattie croniche (neuro)degenerative.

Nell'ambito del più ampio progetto volto alla costruzione di profili di aderenza terapeutica e riabilitativa dei pazienti con malattie respiratorie croniche, in un gruppo di 70 pazienti con BPCO, è stato analizzato il ruolo del polimorfismo FKBP5 rs4713916 e la sua correlazione con la risposta alla riabilitazione polmonare.

I pazienti BPCO portatori della variante GA, in tale polimorfismo, mostravano dopo 4 settimane di riabilitazione, una migliore risposta in termini di funzionalità polmonare (6MWD e FEV1) associata anche ad un migliore stato psicologico.

Nello specifico i pazienti FKBP5 rs4713916 GA, rispetto ai pazienti FKBP5 rs4713916 GG, mostrano le seguenti caratteristiche (Figura 1):

1) Migliori prestazioni cognitive, 2) Maggiore grado di indipendenza sia nelle attività quotidiane che nell'uso di strumenti, 3) Migliore qualità di vita, sia prima che dopo la riabilitazione, 4) Assenza di umore depresso e sintomi di ansia, 5) Assenza di familiarità per disturbi psichiatrici, 6) Migliore capacità di far fronte a situazioni stressanti, utilizzando strategie di coping adattive 7) Una tendenza a usare meno farmaci per il SNC.

Recentemente, un nuovo studio (Triest et al., 2019) ha descritto la presenza di uno specifico cluster di comorbidità "psicologica" correlato alla BPCO non presente nella corrispondente popolazione di controllo. Questo cluster rispetto alla caratterizzazione clinica, si distingue per la presenza di disturbi dell'umore ed una peggiore QoL.

Nel gruppo da di pazienti BPCO esaminato per il polimorfismo FKBP5 rs4713916, i pazienti FKBP5 rs4713916 GA sembrano non rientrare nel cluster di comorbidità "psicologico". Al contrario i pazienti FKBP5 rs4713916 GG possono rientrare nel cluster di comorbidità "psicologica", caratterizzato da condizioni psicologiche degne di attenzione clinica, rappresentando un sottogruppo importante di pazienti cronici per i quali studiare programmi di riabilitazione mirati.

Table 1. Socio-Demographic characteristics of the study population (N=70) stratified according to FKBP5 rs4713916 genotype (GG or GA).

Characteristics	GG (N=57)	GA (N=13)	p
Gender			
Male	40.35%	53.85%	
Female	59.65%	46.15%	NS
Age	72.66±8.6	74.76±6.4	NS
Education (years)	9.21±4.3	7.0±2.3	NS
Marital Status			
Married/partner	50%	61.54%	
Widower	35.09%	15.38%	
Unmarried	3.51%	7.69%	NS
Separated/divorce	12.28%	15.38%	
Smoking Habit			
Current smoker	16.33%	15.38%	
Ex-smoker	73.47%	76.92%	
Non-smoker	10.20%	7.69%	NS
Living situation			
Caregiver Presence	73.69%	76.92%	
None	26.32%	23.08%	NS
Current occupation			
Employed	18.74%	0	
Housewife	10.42%	23.08%	
Retired	70.83%	76.92%	NS
LTOT	33.3%	30.77%	NS
ICS therapy	100%	100%	NS
BMI	27.95±8.5	28.83±9.5	NS
CIRS			
Severity	1.614± 0.242	1.531± 0.192	
Comorbidity	2.449± 1.444	2.889± 1.054	NS
Comorbidity			
Number x Patients	3.593± 1.807	3.100±1.595	NS
Comorbidity			
Circulatory System Diseases (ICD-9-CM 390-459)	44 (77.2%)	10 (76.9%)	NS
Endocrine, Nutritional, Metabolic, and Immunity Disorders (240-279)	24 (42.1%)	6 (38.5%)	NS
Genitourinary System Diseases (580-629)	7 (12.3%)	2 (15.4%)	NS
Neoplasms	3 (5.3%)	1 (7.7%)	NS

* Data are expressed as mean±SD or percentage.

Table 2. Cognitive characteristics of the study population (N=70) stratified according to *FKBP5* rs4713916 genotype (GG, GA).

Characteristics	GG (N=57)	GA (N=13)	p
MMSE			
Adjusted scores	25.81±2.37	26.32±3.36	NS [†]
Score range			
30	0	0	
23.9-30	48 (84.2%)	10 (76.9%)	NS ^{††}
≤23.8	9 (15.4%)	3 (23.1%)	
MoCA*			
Adjusted scores	22.77±4.45	26.34±3.57	0.0094 [†]
ES=0 (0→17.362)	9 (17.4%)	0	
ES=1 (17.363→19.500)	6 (11.5%)	1 (7.7%)	
ES=2 (19.501→21.562)	4 (7.1%)	0	0.0361 ^{††}
ES=3 (21.563→23.361)	14 (26.9%)	1 (7.7%)	
ES=4 (>23.361)	19 (36.5%)	11 (84.6%)	
ROCF *			
Direct copy	26.97±6.79	28.56±10.58	NS [†]
ES=0 (≤28.87)	28 (53.8%)	3 (25%)	
ES=1 (28.88 → 30.04)	7 (13.5%)	0	
ES=2 (30.05 → 31.21)	1 (1.9%)	3 (25%)	0.0055 ^{††}
ES=3 (31.22 → 32.40)	0	0	
ES=4 (>32.41)	16 (30.8%)	6 (50%)	
Delayed copy	13.32±5.77	12.75±7.0	NS [†]
ES=0 (<9.46)	11 (21.2%)	4 (33.3%)	
ES=1 (9.47 → 11.22)	7 (13.5%)	0	
ES=2 (11.23 → 12.98)	7 (13.5%)	4 (33.3%)	NS ^{††}
ES=3 (12.99 → 14.73)	7 (13.5%)	0	
ES=4 (≥14.74)	20 (38.5%)	4 (33.3%)	

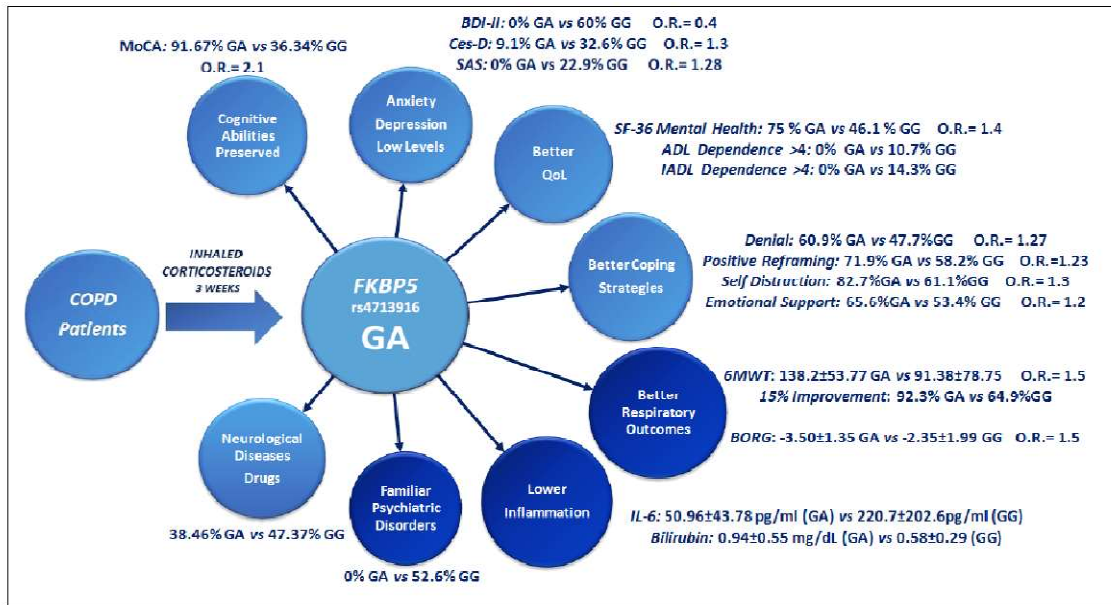
Data are expressed either as mean±SD, or number of patients (percentage). Adjusted scores are classified into five equivalent scores (ES). * 5 GG carriers refused MoCA and ROCF questionnaires; 1 GA carrier refused ROCF questionnaire. † Unpaired T Test. †† Analysis of contingency table: Chi-square.

Table 3. Quality of life characteristics of the study population (N=70) stratified according to *FKBP5* rs4713916 genotype (GG, GA), before and after Respiratory Rehabilitation.

Characteristics	GG (N=57)			GA (N=13)		
	Before PR	After PR	Δ	Before PR	After PR	Δ
SF-36						
General Health	73.21±12.49			74.42±7.42		
Mental Health	61.64±8.79			67.67±9.26*		
ADL	5.15±1.72	5.21±1.45	0.06±2.0	5.15±1.72	5.61±0.96	-0.46±0.88
Degree of Dependence**						
none	65.95%	75%		75%	77.78%	
1	2.13%	0		0	0	
2-3	10.64%	14.28%		8.33%	22.22%	
>3	21.28%	10.72%		16.67%	0	
IADL	5.04±2.64	5.97±2.54	0.93±1.02	5.82±1.47	5.88±1.96	0.06±0.18
Degree of Dependence ***						
none	36.17%	57.14%		45.45%	50%	
1	17.02%	17.81%		18.18%	12.5%	
2-4	29.79%	10.71%		36.37%	37.5%	
>4	17.02%	14.28%		0	0	
MRF-26						
Total score	71.84±16.43	52.23±18.94	19.60±22.32	71.79±13.60	45.73±18.68	26.07±13.01
Daily Activities	76.05±20.63	56.33±20.68	-19.73±25.72	78.63±18.75	46.15±19.23	-32.48±14.28
Disability Perceived	67.87±15.78	47.39±21.12	-20.47±24.52	64.96±16.95	45.30±20.51	-19.66±15.44
General Health	3.81±1.38	2.90±1.74	-0.90±1.45	3.50±1.51	2.38±1.60	-1.12±1.25

Data are expressed as mean±SD or percentage * p = 0.0455; ** p < 0.001 Between before and after PR in GA patients; *** p = 0.0025 Between before and after PR in GG patients; p = 0.003 at basal level between GG and GA patients; p < 0.001 after rehabilitation between GG and GA.

Figure 1. Schematic representation of the influence of the GA genotype on clinical, cognitive, and psychological features of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation. Previously published data [23] are reported in darker color.



Diversi casi di patologia respiratoria correlati ad abitudini di vita e situazioni di vita particolari (fumo di tabacco e cattiva qualità dell'aria) potrebbero essere prevenuti. Si stima che il 60% della BPCO nell'UE sia attribuibile al fumo, insieme con l'85% del cancro del polmone e il 10% di altre malattie delle vie aeree inferiori. Questi dati suggeriscono che i costi diretti per l'assistenza sanitaria delle malattie respiratorie attribuibili al fumo potrebbero ammontare a circa 27.4 miliardi di Euro, cifra che rappresenta circa la metà della spesa, stimata, da devolvere per l'assistenza sanitaria [https://docplayer.it/4890755-L-impatto-economico-delle-malattie-respiratorie.html].

Un lavoro terapeutico svolto in equipe multidimensionale, volto alla promozione dell'empowerment di tale tipologia di pazienti, con una consequenziale adozione di più corretti stili di vita (es. cessazione dipendenza dal fumo), in un'ottica più ampia di qualità di vita, integrato in percorsi personalizzati di riabilitazione, potrebbe portare ad una riduzione delle riacutizzazioni e ri-ospedalizzazioni e ad una riduzione sia sui costi diretti, indiretti che sul DALY (proiezioni di attesa di vita perduta corretta per la disabilità - DALY) perduta nei Paesi dell'EU [https://docplayer.it/4890755-L-impatto-economico-delle-malattie-respiratorie.html].

La conciliazione di una ottimale assistenza sanitaria, che tenga conto dei reali bisogni dei pazienti cronici e dei loro vissuti di malattia, con una spesa pubblica sostenibile potrebbe avvenire prevenendo le malattie respiratorie nei limiti del possibile, assicurando una diagnosi il più possibile precoce, con strumenti standardizzati, e percorsi terapeutici e riabilitativi tempestivi ed appropriati, in grado di prevenire o ritardare l'invalidità, trattando i malati cronici sul territorio e in rete, in un'ottica sempre più reale di qualità di vita.

Studio dei fattori psicologici e neuropsicologici e loro impatto su aderenza terapeutica, prognosi e qualità di vita in pazienti con malattie cardiovascolari: fattori di rischio, di protezione e implicazioni terapeutiche

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione mondiale e la loro incidenza è destinata ad aumentare nei prossimi decenni. Nel caso delle patologie cardiovascolari sono presenti fattori di rischio di diversa natura; alcuni non sono modificabili, mentre altri hanno ampi margini di cambiamento. A tal fine, hanno ricevuto sempre

più attenzione nell'ambito della ricerca scientifica i fattori di rischio modificabili collegati allo stile di vita poco salutare (dieta irregolare, scarsa attività fisica, abuso di sostanze alcoliche, tabagismo, stress). Di conseguenza, vi è un crescente riconoscimento dell'importanza dei fattori psicologici nelle patologie cardiovascolari, data la loro associazione con i comportamenti di rischio e l'impatto negativo sulla prognosi e sulla qualità di vita.

Numerose ricerche hanno messo in evidenza il ruolo della depressione come fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari e fattore predittivo di cattiva prognosi. Altamente correlati ai disturbi depressivi sono i disturbi d'ansia, particolarmente comuni tra gli individui affetti da malattia cardiovascolare. Nonostante l'impatto di questa variabile sia stato meno studiato rispetto a quello della depressione, diverse sono le evidenze empiriche che dimostrano come i disturbi d'ansia possano costituire un fattore predittivo di cattiva prognosi sia a seguito di un evento acuto che nei pazienti cronici.

Inoltre, è ben nota l'associazione tra fattori psicologici (ansia, depressione, non accettazione della patologia cardiaca) e scarsa aderenza ai farmaci nei pazienti cardiovascolari. Ciò è di notevole importanza nel caso dei pazienti cronici che, in conseguenza delle numerose ricadute e dei molteplici ricoveri ospedalieri, risultano meno propensi all'alleanza terapeutica, che è anche un fattore predittivo di cattiva prognosi.

Per tutte queste ragioni, le Linee Guida Internazionali sulla Riabilitazione Cardiaca e le linee guida italiane di cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari suggeriscono una valutazione multidimensionale volta all'individuazione non solo dei deficit ma anche delle risorse psicologiche e cognitive del paziente cardiovascolare.

Un'area di ricerca in espansione riguarda lo studio dei fattori cognitivi come fattore di rischio delle malattie cardiovascolari. I pazienti cardiovascolari sono a elevato rischio di disturbi neuropsicologici, come dimostrato nel Maastricht Study (Zhou et al. 2019). Il deficit cognitivo rappresenta un problema rilevante, predittivo di mortalità e disabilità, nei pazienti con malattie cardiovascolari, tanto da far sì che negli anni si sia introdotto il concetto di demenza "cardiaca" o demenza "circolatoria".

Per questi motivi, il presente studio è volto ad esaminare in maniera trasversale e longitudinale i fattori psicologici e cognitivi in una popolazione selezionata di pazienti con diagnosi di malattia cardiovascolare. Lo studio prevede l'arruolamento di un minimo di 50 e fino a un massimo di 200 soggetti di controllo/pazienti anno, di ambo i sessi, età 18-80 anni, con diagnosi di malattia cardiovascolare (scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, angina pectoris, fibrillazione atriale, malattia coronarica e cardiopatia valvolare, etc.) in assenza di altre malattie gravi (es tumori), afferenti al Dipartimento di Scienze Internistiche dell'IRCCS San Raffaele Pisana, seguiti longitudinalmente per 12 anni.

La prima ipotesi testata è quella di una maggiore prevalenza nei pazienti con diagnosi di malattia cardiovascolare rispetto ai soggetti di controllo dei fattori psicologici riportati dalla letteratura come associati alle patologie cardiovascolari. In particolare ci si aspetta una maggiore prevalenza nel primo gruppo di ansia, depressione, rabbia, ritiro sociale e minori livelli di benessere soggettivo.

Si vuol testare l'ipotesi secondo la quale il gruppo di pazienti con malattia cardiovascolare presenti una maggiore prevalenza di sintomi cognitivi descritti in letteratura come associati a ridotta funzionalità sottocorticale (rallentamento ideomotorio, deficit nelle funzioni esecutive, disturbi dell'attenzione e del ragionamento complesso) ma si esplora anche -senza ipotesi a priori- l'eventuale presenza di differenze tra i pattern neuropsicologici confrontando le patologie cardiache tra loro.

Si ipotizza inoltre che depressione, ansia e deficit cognitivi siano predittori significativi di scarsa prognosi, scarsa compliance farmacologica e peggiore qualità di vita nei pazienti con malattia cardiovascolare.

Si vuol testare l'ipotesi secondo la quale pazienti con malattia cardiovascolare acuta e cronica differiscano tra loro per pattern comportamentali e neuropsicologici. L'ipotesi è che ci sia nel secondo gruppo una maggiore prevalenza di ansia, depressione, ritiro sociale e minori livelli di

benessere soggettivo. Si esplora senza ipotesi a priori l'eventuale presenza di differenze tra i pattern neuropsicologici tra i gruppi.

Vengono inoltre confrontati i profili psicologici all'interno di sottogruppi di età e genere, ipotizzando -come da letteratura- una maggiore prevalenza di ansia e depressione nei sottogruppi "fragili" (soprattutto gli anziani e coloro con deterioramento cognitivo) e nelle donne in quanto più longeve ed esposte a maggior rischio di demenza e correlati disturbi comportamentali.

Si testa infine l'ipotesi di una possibile correlazione tra indici di funzionalità cardiaca e funzioni cognitive e sintomi psicologici, controversa attualmente in letteratura.

Il presente studio osservazionale si compone di una parte trasversale e una longitudinale-prospettica, e a sua volta di una parte hypothesis-driven e di una parte esplorativa.

Il primo obiettivo consiste nel valutare i fattori psicologici e cognitivi confrontando un gruppo di pazienti affetti da patologie cardiovascolari con un gruppo di controllo, ovvero non affetto da patologie di tipo cardiovascolare né di altra natura. L'ipotesi da testare è quella di una maggiore prevalenza nel primo gruppo dei fattori psicologici e neuropsicologici riportati dalla letteratura come associati alle patologie cardiovascolari.

Il secondo obiettivo consiste nel confrontare i profili psicologici e cognitivi di pazienti affetti da diverse forme di patologia cardiovascolare, distinguendo fra diagnosi di malattia acuta e di malattia di tipo cronico. Vengono effettuati confronti dei profili psicologici e neuropsicologici per sottogruppi di età e genere. Si provvede così alla sottotipizzazione di pazienti "ad alto rischio" di vulnerabilità psicologica e cognitiva ("frailty"). Lo scopo è l'identificazione di un fenotipo di paziente cardiovascolare "fragile".

Il terzo obiettivo consiste nel valutare l'impatto dei fattori psicologici e cognitivi sulla aderenza farmacologica e sulla qualità di vita. Si ipotizza che depressione, ansia e deficit cognitivi siano predittori significativi di scarsa compliance farmacologica e peggiore qualità di vita nei pazienti con malattie cardiovascolari.

Il quarto obiettivo consiste nel valutare longitudinalmente l'impatto dei fattori di rischio sulla prognosi, a medio e lungo termine. Si ipotizza una relazione diretta tra ansia, depressione e peggiore prognosi nei pazienti con malattie cardiovascolari.

Il quinto obiettivo consiste nel valutare longitudinalmente, in un sottogruppo di pazienti che accetteranno di sottoporsi a un ciclo di sedute psicoterapeutiche, l'effetto di un intervento psicologico a breve termine sul miglioramento della compliance farmacologica (laddove presente scarsa compliance al baseline) e della qualità di vita. Tale parte dello studio è da considerarsi esplorativa ed ha come finalità quella di fornire risultati preliminari da approfondire in un ulteriore studio.

Ci si aspetta pertanto di poter:

1. Identificare il ruolo di fattori di rischio emergenti (fattori psicologici, sintomi cognitivi anche sotto-soglia) sugli outcomes cardiovascolari, aderenza farmacologica e qualità di vita.
2. Identificare il fenotipo di paziente cardiovascolare "fragile". Ci si aspetta, in base ai dati di letteratura esistente, che il paziente "fragile" sia anziano, affetto da patologia cardiaca cronica, affetto da comorbidità, con ridotta funzione cardiaca, deficit cognitivo e disturbi comportamentali.
3. Valutare prospetticamente l'andamento dei fattori di rischio psicologici e cognitivi nel tempo.
4. Definire prospetticamente il ruolo e l'importanza della associazione dei fattori di rischio tradizionali ed emergenti nella progressione delle malattie cardiovascolari.
5. Implementare il dialogo fra diversi specialisti (medici di medicina generale, internisti, cardiologi e psicologi) al fine di ottimizzare le strategie di prevenzione e/o intervento nei pazienti con malattia cardiovascolare ad aumentato rischio di demenza e disturbi comportamentali.

Il presente studio osservazionale è volto a valutare parametri innovativi di rischio in pazienti con malattia cardiovascolare.

Al momento, per nostra conoscenza, non vi è alcuno studio volto ad investigare gli specifici pattern cognitivi e psicologici delle malattie cardiovascolari, e l'impatto dei disturbi cognitivi su qualità di vita e prognosi a lungo termine.

I risultati del presente studio contribuiranno alla conoscenza dei fattori di rischio/protettivi psicologici e cognitivi delle patologie cardiovascolari, al fine di attuare interventi volti a migliorare l'aderenza terapeutica, la qualità di vita e la prognosi dei pazienti.

In particolare, lo studio fornirà dati sulla fenomenologia dei pattern comportamentali e neuropsicologici nelle diverse diagnosi di malattia cardiovascolare, e sui loro effetti a lungo termine sugli outcomes.

Lo studio si propone anche di fornire risultati preliminari sull'effetto di un ciclo di sedute di supporto psicologico in pazienti selezionati, al fine di migliorarne l'aderenza farmacologica, la qualità di vita e la prognosi.

Infine, la significatività di questo studio risiede nella possibilità di fornire tali dati nel lungo termine, laddove gli studi finora disponibili in letteratura sono limitati dalla scarsa durata del follow up.

I pazienti vengono sottoposti a una valutazione basale della aderenza terapeutica (Indice di Moriski), della qualità di vita (World Health Organization Quality of Life assessment -WHOQOL test), della depressione (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS), dell'ansia (State-Trait Anxiety Inventory -STAI), della rabbia (State-Trait Anger Expression Inventory -STAXI), dei sintomi comportamentali e neuropsichiatrici (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire -NPI (da sottoporre al caregiver se disponibile)); della consapevolezza di malattia (Clinical Insight Rating Scale -CIRS).

I pazienti vengono inoltre sottoposti a uno screening dello stato cognitivo (Mini Mental State Examination -MMSE) e a una valutazione neuropsicologica completa (Mental Deterioration Battery -MDB).

I pazienti sono sottoposti a scan della aorta addominale e vascolare periferico (Ecografo con modulo di analisi vascolare), a valutazione della funzionalità cardiaca (Ecocardiografo per frazione di eiezione), della saturazione (saturimetro), ad elettrocardiogramma, e a valutazione della capacità funzionale (Test da sforzo).

Infine i pazienti sono sottoposti ad un prelievo di sangue (due aliquote di sangue saranno trasferite in bio-banca) e alla raccolta delle urine.

I pazienti vengono quindi inclusi in un programma di riabilitazione psicologica.

Le suddette valutazioni vengono ripetute annualmente durante il follow-up. Ad ogni visita annuale, atta a valutare eventi e stato di salute, viene effettuato il calcolo del rischio cardiovascolare, la capacità funzionale ed i parametri di funzionalità ventricolare oltre alle valutazioni neuropsicologiche, comportamentali e dei parametri ematochimici.

Il periodo di reclutamento previsto è di 48 mesi ed il follow-up minimo per ciascun soggetto/paziente è di dieci anni.

RICERCA TRASLAZIONALE

Laboratorio di Brain Connectivity

Studio della connettività cerebrale in condizioni fisiologiche e patologiche

Il progetto ha l'obiettivo specifico di individuare dei marcatori neurofisiologici che riflettano lo stato cerebrale che possa identificare alterazioni della plasticità corticale attraverso investigazioni con tecniche elettrofisiologiche (TMS-EEG ed EEG a riposo). Vengono studiate le possibili patologie di cui l'IRCCS San Raffaele Pisana (o tutte le strutture che vogliono essere coinvolte) si occupa. Sono utilizzate anche registrazioni EEG prima e dopo riabilitazione motoria o cognitiva, e potrebbero essere utili per lo scopo del progetto anche registrazioni riguardanti apprendimento o compiti etici. L'obiettivo di questo progetto è la valutazione dei network cerebrali per lo studio della connettività funzionale, strutturale ed effettiva. L'attività è specificatamente rivolta alla valutazione delle modulazioni dei network cerebrali dovuti a patologie neurodegenerative e non (come ad esempio in pazienti affetti da Alzheimer, epilessia, sclerosi, Parkinson, Stroke, ...) come anche al trattamento terapeutico e di riabilitazione motoria o cognitiva (ad esempio in Alzheimer, Stroke, ...). Le

metodiche di acquisizione utilizzate sono: dati elettroencefalografici (EEG), dati di risonanza magnetica (MRI), registrazioni simultanee di dati elettroencefalografici e stimolazione elettrica e magnetica (EEG-TMS, EEGtDCS, EEG-tACS). Le maggiori innovazioni apportate a questo progetto consistono prima di tutto nell'approccio multimodale alla patologia e nella integrazione tra dati di origini diverse, come quelli già elencati, ma anche dati provenienti da test neuropsicologici e clinici che permettono una correlazione con le valutazioni neurofisiologiche per seguire il paziente durante la progressione della malattia o il recupero funzionale e cognitivo, attraverso nuovi approcci di riabilitazione (come quelli legati a compiti cognitivi e stimolazioni magnetiche ed elettriche, mirati allo specifico recupero cognitivo di determinate aree cerebrali). Ci si aspetta di poter individuare marcatori neurofisiologici che riflettano lo stato cerebrale che possa identificare alterazioni della plasticità corticale attraverso investigazioni con tecniche elettrofisiologiche:

- Modulazioni EEG nelle bande di frequenza di interesse (delta, theta, alpha 1, alpha 2, beta 1, beta 2, gamma);
- Impatto delle stimolazioni NIBS sui meccanismi di plasticità cerebrale nel recupero funzionale e nel decorso patologico e fisiologico;
- Indici di predizione delle patologie e miglioramento ed efficacia delle metodiche di neuroriabilitazione.

L'utilizzo di moderne tecniche di analisi permette sia le valutazioni delle sorgenti corticali cerebrali, la loro interazione funzionale e le loro interconnessioni strutturali, sia lo sviluppo e l'implementazione di nuovi algoritmi di calcolo basati su applicazioni d'avanguardia della teoria dei grafi.

L'attività elettrica cerebrale è stata registrata tramite EEG (0,3-100 Hz passa-banda, frequenza di campionamento: 512 Hz) da 32 elettrodi posizionati secondo Sistema Internazionale 10-20 aumentato durante le condizioni di riposo ad occhi chiusi e aperti (5 minuti ciascuno). Per monitorare i movimenti degli occhi, è stato acquisito elettroculogramma orizzontale e verticale (0,3-70 Hz passa-banda). Per eliminare le interferenze causate da artefatti di origine oculare, muscolare, cardiaca ed altri tipi di rumore, l'EEG è stato frammentato in epoche da 2-s e sono stati utilizzati due processi: i dati sono stati rivisti per eliminare manualmente le epoche con forme d'onda aberranti; la rilevazione degli artefatti è stata completata con un algoritmo per l'analisi delle componenti indipendenti (ICA) sviluppato in EEGLAB. Sono stati presi in considerazione gli spezzoni privi di artefatti per le successive analisi. Le bande di frequenza di interesse sono delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa 1 (8-10,5 Hz), alfa 2 (10,5-13 Hz), beta1 (13-20 Hz), beta2 (20-30 Hz) e gamma (30-40 Hz). Analisi di potenza delle sorgenti EEG I dati EEG sono stati normalizzati ed è stata calcolata la densità di corrente di attivazione delle sorgenti corticali su 6239 voxels usando standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA), disponibile come pacchetto di software gratuito. Tale metodo si basa sulla risoluzione del problema inverso, ricostruendo la distribuzione corticale delle sorgenti di attività elettrica neuronale in maniera tridimensionale, partendo dai dati EEG. Data la bassa risoluzione spaziale insita del metodo, sono state ricostruite 12 regioni cerebrali di interesse (centrale, frontale, occipitale, temporale e limbica nell'emisfero destro e sinistro), basandosi sull'atlante di Talairach. Analisi di connettività funzionale delle sorgenti cerebrali La connettività cerebrale è stata calcolata con il software eLORETA su 84 regioni di interesse definite in base alle 42 aree di Brodmann, per gli emisferi destro e sinistro. Attraverso le 84 regioni di interesse di eLORETA, è stata calcolata la Lagged Linear Coherence con il metodo "all nearest voxels" tra tutte le possibili coppie di regioni di interesse. I valori di connettività calcolati per ogni banda di frequenza e per ogni soggetto, sono stati usati come peso del grafo calcolato con la teoria dei grafi. Sono state utilizzate innovative misure di analisi dei network cerebrali per studiarne la connettività e seguirne la sua modulazione successiva al trattamento riabilitativo. Per ogni partecipante ed in ogni banda di frequenza sono stati calcolati almeno i seguenti parametri sulle sorgenti di attivazione cerebrale:

- Characteristic path length (L): rappresenta una misura di integrazione cerebrale ed è data dalla media del più breve path tra ogni coppia di nodi connessi.

- Clustering coefficient (C): rappresenta una misura di segregazione cerebrale quantificata come la tendenza del network a formare cluster.
- Small-worldness (S): è calcolato il rapporto tra C ed L normalizzati.

E' stata effettuata l'analisi parametrica. Le variabili continue sono state descritte come media \pm deviazione standard, mentre le variabili di categoria sono state riportate usando frequenza e valore percentuale. Le medie delle misure sono state analizzate separatamente attraverso misure ripetute di ANOVA testando differenti fattori sperimentali. Sono state calcolate correlazioni specifiche tra indici comportamentali e neurofisiologici. Il progetto prevede di individuare marcatori neurofisiologici che riflettano lo stato cerebrale che possa identificare alterazioni della plasticità corticale attraverso investigazioni con tecniche elettrofisiologiche:

- Modulazioni EEG nelle bande di frequenza di interesse (delta, theta, alpha 1, alpha 2, beta 1, beta 2, gamma);
- Impatto delle stimolazioni NIBS sui meccanismi di plasticità cerebrale nel recupero funzionale e nel decorso patologico e fisiologico
- Indici di predizione delle patologie e miglioramento ed efficacia delle metodiche di neuroriabilitazione.

PUBBLICAZIONI

Area di Ricerca Riabilitazione Cardiovascolare, Telemedicina e e-Health

Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC.

European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):196-213.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with heart failure (HF) and associated with considerable morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of T2DM, with evidence of several new glucose-lowering medications showing either neutral or beneficial cardiovascular effects. However, some of these agents have safety characteristics with strong practical implications in HF [i.e. dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), and sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) inhibitors]. Regarding safety of DPP-4 inhibitors, saxagliptin is not recommended in HF because of a greater risk of HF hospitalisation. There is no compelling evidence of excess HF risk with the other DPP-4 inhibitors. GLP-1 RAs have an overall neutral effect on HF outcomes. However, a signal of harm suggested in two small trials of liraglutide in patients with reduced ejection fraction indicates that their role remains to be defined in established HF. SGLT-2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin) have shown a consistent reduction in the risk of HF hospitalisation regardless of baseline cardiovascular risk or history of HF. Accordingly, SGLT-2 inhibitors could be recommended to prevent HF hospitalisation in patients with T2DM and established cardiovascular disease or with multiple risk factors. The recently completed trial with dapagliflozin has shown a significant reduction in cardiovascular mortality and HF events in patients with HF and reduced ejection fraction, with or without T2DM. Several ongoing trials will assess whether the results observed with dapagliflozin could be extended to other SGLT-2 inhibitors in the treatment of HF, with either preserved or reduced ejection fraction, regardless of the presence of T2DM. This position paper aims to summarise relevant clinical trial evidence concerning the role and safety of new glucose-lowering therapies in patients with HF.

Rosano GMC, Spoletini I, Vitale C.

Who approves/pays for additional monitoring?

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M64-M67.

Major considerations in the provision of healthcare are availability, affordability, accessibility, and appropriateness, especially in the setting of heart failure where disease burden is growing, developments have been rapid and newer biomarkers, diagnostic and imaging techniques, monitoring systems, devices, procedures, and drugs have all been developed in a relatively short period of time. Many monitoring and diagnostic systems have been developed but the disproportionate cost of conducting trials of their effectiveness has limited their uptake. There are added complexities, in that the utilization of doctors for the supervision of the monitoring results may be optimal in one setting and not in another because of differences in the characteristics of organization of healthcare provision, making even interpretation of the trials we have had, still difficult to interpret. New technologies are continuously changing the approach to healthcare and will reshape the structure of the healthcare systems in the future. Mobile technologies can empower patients and carers by giving them more control over their health and social care needs and reducing their dependence on healthcare professionals for monitoring their health, but a significant problem is the integration of the multitude of monitored parameters with clinical data and the recognition of

intervention thresholds. Digital technology can help, but we need to prove its cost/efficacy and how it will be paid for. Governments in many European countries and worldwide are trying to establish frameworks that promote the convergence of standards and regulations for telemedicine solutions and yet simultaneously health authorities are closely scrutinizing healthcare spending, with the objective of reducing and optimizing expenditure in the provision of health services. There are multiple factors to be considered for the reimbursement models associated with the implementation of physiological monitoring yet it remains a challenge in cash-strapped health systems.

Ponikowski P, Spoletini I, Coats AJS, Piepoli MF, Rosano GMC.

Heart rate and blood pressure monitoring in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M13-M16.

It has been long known that incessant tachycardia and severe hypertension can cause heart failure (HF). In recent years, it has also been recognized that more modest elevations in either heart rate (HR) or blood pressure (BP), if sustained, can be a risk factor both for the development of HF and for mortality in patients with established HF. Heart rate and BP are thus both modifiable risk factors in the setting of HF. What is less clear is the question whether routine systematic monitoring of these simple physiological parameters to a target value can offer clinical benefits. Measuring these parameters clinically during patient review is recommended in HF management in most HF guidelines, both in the acute and chronic phases of the disease. More sophisticated systems now allow long-term automatic or remote monitoring of HR and BP and whether this more detailed patient information can improve clinical outcomes will require prospective RCTs to evaluate. In addition, analysis of patterns of both HR and BP variability can give insights into autonomic function, which is also frequently abnormal in HF. This window into autonomic dysfunction in our HF patients can also provide further independent prognostic information and may in itself be target for future interventional therapies. This article, developed during a consensus meeting of the Heart Failure Association of the ESC concerning the role of physiological monitoring in the complex multi-morbid HF patient, highlights the importance of repeated assessment of HR and BP in HF, and reviews gaps in our knowledge and potential future directions.

Spoletini I, Coats AJS, Senni M, Rosano GMC.

Monitoring of biomarkers in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M5-M8.

The role of biomarkers is increasingly recognized in heart failure (HF) management, for diagnosis, prognostication, and screening of high-risk patients. Beyond natriuretic peptides and troponins, the utility of novel, emerging biomarkers is less established. This document reflects the key points of a Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) consensus meeting on biomarker monitoring in HF.

Rosano GMC, Seferović PM.

Physiological monitoring in the complex multi-morbid heart failure patient - Introduction.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M1-M4.

Repeated physiological monitoring of comorbidities in heart failure (HF) is pivotal. This document introduces the main challenges related to physiological monitoring in the complex multimorbid HF patient, arising during an ESC consensus meeting on this topic.

Drexel H1, Coats AJS2, Spoletini I3, Bilato C4, Mollace V5, Filardi PP6, Rosano GMC3.

ESC position paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barriers to be overcome.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Dec 24. [Epub ahead of print]

Benefits and safety on statins have been well established over 20 years of research. Despite this, the vast majority of patients are not adequately treated and do not achieve the low-density lipoprotein cholesterol target levels. This is mainly due to poor adherence, which is associated with dangerous and sometimes fatal outcomes. To increase adherence and prevent worse outcomes, a combination therapy with lower dosage of statins and new lipid lowering drugs may be used. However, the implementation of new lipid lowering drugs in European countries is still at the beginning. For these reasons, aim of this position paper is to give an up-to-date indication from the European Society of Cardiology in order to discuss the barriers towards statins adherence and new lipid lowering drugs implementation in Europe.

Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simić D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group.

Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):92-102.

This study aimed to assess age- and sex-related differences in management and 1-year risk for all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure (HF) patients.

Of 16 354 patients included in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry, 9428 chronic HF patients were analysed [median age: 66 years; 28.5% women; mean left ventricular ejection fraction (LVEF) 37%]. Rates of use of guideline-directed medical therapy (GDMT) were high (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists: 85.7%, 88.7% and 58.8%, respectively). Crude GDMT utilization rates were lower in women than in men (all differences: $P \leq 0.001$), and GDMT use became lower with ageing in both sexes, at baseline and at 1-year follow-up. Sex was not an independent predictor of GDMT prescription; however, age >75 years was a significant predictor of GDMT underutilization. Rates of all-cause mortality were lower in women than in men (7.1% vs. 8.7%; $P = 0.015$), as were rates of all-cause hospitalization (21.9% vs. 27.3%; $P < 0.001$) and there were no differences in causes of death. All-cause mortality and all-cause hospitalization increased with greater age in both sexes. Sex was not an independent predictor of 1-year all-cause mortality (restricted to patients with LVEF $\leq 45\%$). Mortality risk was significantly lower in patients of younger age, compared to patients aged >75 years.

There was a decline in GDMT use with advanced age in both sexes. Sex was not an independent predictor of GDMT or adverse outcomes. However, age >75 years independently predicted lower GDMT use and higher all-cause mortality in patients with LVEF $\leq 45\%$.

Polovina M, Lund LH, Đikić D, Petrović-Đorđević I, Krljanac G, Milinković I, Veljić I, Piepoli MF, Rosano GMC, Ristić AD, Ašanin M, Seferović PM.

Type 2 diabetes increases the long-term risk of heart failure and mortality in patients with atrial fibrillation.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):113-125.

Impact of type 2 diabetes mellitus (T2DM) on non-thromboembolic outcomes in atrial fibrillation (AF) is insufficiently explored. This prospective cohort study of AF patients aimed (i) to analyse the association between T2DM and heart failure (HF) events (including new-onset HF), and all-cause and cardiovascular mortality, (ii) to assess the impact of baseline T2DM treatment on outcomes, and (iii) to explore characteristics of new-onset HF phenotypes in relation to T2DM status.

Of 1803 AF patients (515/1288, with/without prior HF), 389 (22%) had T2DM at baseline. After 5 years of median follow-up, T2DM patients had an 85% greater risk of HF events [adjusted hazard

ratio (aHR) 1.85; 95% confidence interval (CI) 1.51-2.28; $P < 0.001$], including a 45% increased risk for new-onset HF (1.45; 1.17-2.28; $P = 0.015$). T2DM conferred a 56% higher all-cause (1.56, 1.22-2.01; $P = 0.003$) and a 48% higher cardiovascular mortality (1.48; 1.34-1.93; $P = 0.007$). Fine-Gray analysis, with mortality as a competing risk, confirmed greater HF risk among T2DM patients. All risks were highest among insulin-treated patients. The prevalence of new-onset HF phenotypes was as follows: 67% preserved ejection fraction (HFpEF), 20% mid-range ejection fraction (HFmrEF) and 13% reduced ejection fraction (HFrEF). On time-dependent Cox regression, adjusted for baseline characteristics and an interim acute coronary event, T2DM increased aHRs for new-onset HFpEF (2.38; 1.30-4.58; $P < 0.001$) and the combined HFmrEF/HFrEF (1.77; 1.11-3.62; $P = 0.017$).

Atrial fibrillation patients with T2DM have independently increased risk of new-onset/recurrent HF events, cardiovascular and all-cause mortality, particularly when insulin-treated. The prevailing phenotype of new-onset HF was HFpEF; T2DM conferred higher risk of both HFpEF and HFmrEF/HFrEF.

Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S.

Hyperkalemia and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors dose therapy in heart failure with reduced ejection fraction.

Card Fail Rev. 2019 Nov 4;5(3):130-132.

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) are known to improve outcomes in patients who have heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). To reduce mortality in these patients, RAASi should be uptitrated to the maximally tolerated dose. However, RAASi may also cause hyperkalemia. As a result of this side-effect, doses of RAASi are reduced, discontinued and seldom reinstated. Thus, the therapeutic target needed in these patients is often not reached because of hyperkalemia. Also, submaximal dosing of RAASi may be a result of symptomatic hypotension, syncope, hypoperfusion, reduced kidney function and other factors. The reduction of RAASi dose leads to adverse outcomes, such as an increased risk of mortality. Management of these side-effects is pivotal to maximise the use of RAASi in HFrEF, particularly in high-risk patients.

Cice G.

Renal insufficiency in acute heart failure: old habits we need to let go?

Eur Heart J Suppl. 2019 Mar;21(Suppl B):B38-B42. Epub 2019 Mar 29.

Heartfailure and renalinsufficiency often coexist in the same patient. Customarily, this condition is described as 'cardio-renal syndrome'. In this situation mortality increases significantly as the renal dysfunction worsen. Treating these patients is challenging, due to their instability (congestion needs to be controlled, while maintaining, or not worsening, organ perfusion), making in-hospital and mid-term mortality hard to improve. Congestion represent the key characteristic of this syndrome, and its treatment is far from been standardized, considering that the condition represent, still, the first cause of re-hospitalization for these patients. Present treatment should be modified, because barely accounts for renal physiology and is responsible for 'resistance to diuretics', which eventually becomes iatrogenic, and *non* 'sodium-dependent' hyponatraemia. It is then important to emphasize the importance of the 'sequential nephron blockade', to decrease the number of 'non-responder' to diuretics, and the possible role of the 'acquaretics'.

Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ.

Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1299-1305.

Heartfailure (HF) and frailty are two distinct yet commonly associated conditions. The interplay between the two conditions is complex, due to overlaps in underlying mechanisms, symptoms and prognosis. The assessment of frailty in patients with HF is crucial, as it is associated with both unfavourable outcomes and reduced access and tolerance to treatments. However, to date a consensus definition of frailty in patients with HF remains lacking and the need for a validated assessment score, for identifying those HF patients with frailty, is high and timely. This positionpaper proposes a new definition of frailty for use by healthcare professionals in the setting of HF and creates a foundation for the design of a tailored and validated score for this common condition.

Doehner W, Mazighi M, Hofmann BM, Lautsch D, Hindricks G, Bohula EA, Byrne RA, Camm AJ, Casadei B, Caso V, Cognard C, Diener HC, Endres M, Goldstein P, Halliday A, Hopewell JC, Jovanovic DR, Kobayashi A, Kostrubiec M, Krajina A, Landmesser U, Markus HS, Ntaios G, Pezzella FR, Ribo M, Rosano GM, Rubiera M, Sharma M, Touyz RM, Widimsky P.

Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: a consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table.

Eur J Prev Cardiol. 2019 Sep 30:2047487319873460. [Epub ahead of print]

Comprehensive stroke care is an interdisciplinary challenge. Close collaboration of cardiologists and stroke physicians is critical to ensure optimum utilisation of short- and long-term care and preventive measures in patients with stroke. Risk factor management is an important strategy that requires cardiologic involvement for primary and secondary stroke prevention. Treatment of stroke generally is led by stroke physicians, yet cardiologists need to be integrated care providers in stroke units to address all cardiovascular aspects of acute stroke care, including arrhythmia management, blood pressure control, elevated levels of cardiac troponins, valvular disease/endocarditis, and the general management of cardiovascular comorbidities. Despite substantial progress in stroke research and clinical care has been achieved, relevant gaps in clinical evidence remain and cause uncertainties in best practice for treatment and prevention of stroke. The Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology together with the European Society of Cardiology Council on Stroke in cooperation with the European Stroke Organisation and partners from related scientific societies, regulatory authorities and industry conveyed a two-day workshop to discuss current and emerging concepts and apparent gaps in stroke care, including risk factor management, acute diagnostics, treatments and complications, and operational/logistic issues for health care systems and integrated networks. Joint initiatives of cardiologists and stroke physicians are needed in research and clinical care to target unresolved interdisciplinary problems and to promote the best possible outcomes for patients with stroke.

Gorabi AM, Hajighasemi S, Kiaie N, Rosano GMC, Sathyapalan T, Al-Rasadi K, Sahebkar A.

Anti-fibrotic effects of curcumin and some of its analogues in the heart.

Heart Fail Rev. 2019 Sep 11. [Epub ahead of print]

Cardiac fibrosis stems from the changes in the expression of fibrotic genes in cardiac fibroblasts (CFs) in response to the tissue damage induced by various cardiovascular diseases (CVDs) leading to their transformation into active myofibroblasts, which produce high amounts of extracellular matrix (ECM) proteins leading, in turn, to excessive deposition of ECM in cardiac tissue. The excessive accumulation of ECM elements causes heart stiffness, tissue scarring, electrical conduction disruption and finally cardiac dysfunction and heart failure. Curcumin (Cur; also known as diferuloylmethane) is a polyphenol compound extracted from rhizomes of *Curcuma longa* with an influence on an extensive spectrum of biological phenomena including cell proliferation, differentiation, inflammation, pathogenesis, chemoprevention, apoptosis, angiogenesis and cardiac pathological changes. Cumulative evidence has suggested a beneficial role for Cur in improving

disrupted cardiac function developed by cardiac fibrosis by establishing a balance between degradation and synthesis of ECM components. There are various molecular mechanisms contributing to the development of cardiac fibrosis. We presented a review of Cur effects on cardiac fibrosis and the discovered underlying mechanisms by them Cur interact to establish its cardio-protective effects.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group.

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.

Drexel H, Rosano GMC, Lewis BS, Huber K, Vonbank A, Dopheide JF, Mader A, Niessner A, Savarese G, Wassmann S, Agewall S.

The age of RCT's 3 important aspects of RCT's in cardiovascular pharmacotherapy with examples from lipid and diabetes trials.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Jul 12 [Epub ahead of print]

Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC.

Trimetazidine in cardiovascular medicine.

Int J Cardiol. 2019 Oct 15;293:39-44.

Abnormalities of myocardial energy metabolism appear as a common background of the two major cardiac disorders: ischemic heart disease (IHD) and heart failure (HF). Myocardial ischemia has been recently conceived as a multifaceted syndrome that can be precipitated by a number of mechanisms including metabolic abnormalities. HF is a progressive disorder characterised by a complex interaction of haemodynamic, neurohormonal and metabolic disturbances. HF may further promote metabolic changes, generating a vicious cycle. Thus, targeting cardiac metabolism in IHD patients may prevent the deterioration of left ventricular function, stopping the progression to HF. For these reasons, several studies have explored the potential benefits of trimetazidine (TMZ), an inhibitor of free fatty acids oxidation that shifts cardiac and muscle metabolism to glucose utilization. Because of its mechanism of action, TMZ has been found to provide a cardioprotective effect in patients with angina, diabetes mellitus, and left ventricular (LV) dysfunction, and those undergoing revascularization procedures, without relevant side effects. In addition, the lack of interference with heart rate, arterial pressure, and most of frequent comorbidities, makes TMZ an attractive option for patients and clinicians as well. The impact of TMZ on long term mortality and morbidity in ischemic syndromes and in heart failure need to be conclusively confirmed in properly designed RCT.

Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC, Sinagra G, Dahlström U, Savarese G.

Sex-Based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications.

JACC Heart Fail. 2019 Jun;7(6):505-515.

This study assessed sex-related differences in a large cohort of unselected patients with heart failure (HF) across the ejection fraction (EF) spectrum.

Females are under-represented in randomized clinical trials. Potential sex-related differences in HF may question the generalizability of trials.

In the Swedish Heart Failure Registry population multivariate Cox and logistic regression models were fitted to investigate differences in prognosis, prognostic predictors, and treatments across males and females.

Of 42,987 patients, 37% were females (55% with HF with preserved EF [HFpEF], 39% with HF with mid-range EF [HFmrEF], and 29% with HF with reduced EF [HFrEF]). Females were older and more symptomatic and more likely to have hypertension and kidney disease but less likely to have diabetes and ischemic heart disease. After adjustments, females were more likely to use beta-blockers and digoxin but less likely to receive HF device therapy. Crude mortality/HF hospitalization rates for HFpEF (hazard ratio [HR]: 1.16) and HFmrEF (HR: 1.14) were significantly higher in females but lower in females with HFrEF (HR: 0.95). After adjustments, the risk was significantly lower in females regardless of EF (HR: 0.80 in HFrEF, HR: 0.91 in HFmrEF, and HR: 0.93 in HFpEF). The main sex-related differences in prognostic predictors concerned diabetes in HFrEF and anemia in HFmrEF.

Males and females with HF showed different characteristics across the EF spectrum. Males reported a lower crude risk of mortality/morbidity in HFpEF and HFmrEF but higher risk of HFrEF, although after adjustments, prognosis was better in females regardless of EF. The observed sex-related differences highlight the need for an adequate representation of females in HF randomized controlled trials to improve generalizability.

Rosano GMC.

Clinical case: heart failure and ischaemic heart disease.

Eur Heart J Suppl. 2019 Apr;21(Suppl C):C42-C44.

Lainscak M, Rosano GMC.

Cancer cachexia: an orphan with a future.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Feb;10(1):3-5.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA.

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.

Kardiol Pol. 2019;77(3):245-326.

Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson LGayat E, Grapsa J, Harjola VP, Manka R, Nihoyannopoulos P, Filardi PP, Vrettou R, Anker SD, Filippatos G, Mebazaa A, Metra M, Piepoli M, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Seferovic P.

Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):181-195.

Acute heart failure is one of the main diagnostic and therapeutic challenges in clinical practice due to a non-specific clinical manifestation and the urgent need for timely and tailored management at the same time. In this position statement, the Heart Failure Association aims to systematize the use of various imaging methods in accordance with the timeline of acute heart failure care proposed in the recent guidelines of the European Society of Cardiology. During the first hours of admission the point-of-care focused cardiac and lung ultrasound examination is an invaluable tool for rapid differential diagnosis of acute dyspnoea, which is highly feasible and relatively easy to learn. Several portable and stationary imaging modalities are being increasingly used for the evaluation of cardiac structure and function, haemodynamic and volume status, precipitating myocardial ischaemia or valvular abnormalities, and systemic and pulmonary congestion. This paper emphasizes the central role of the full echocardiographic examination in the identification of heart failure aetiology, severity of cardiac dysfunction, indications for specific heart failure therapy, and risk stratification. Correct evaluation of cardiac filling pressures and accurate prognostication may

help to prevent unscheduled short-term readmission. Alternative advanced imaging modalities should be considered to assist patient management in the pre- and post-discharge phase, including cardiac magnetic resonance, computed tomography, nuclear studies, and coronary angiography. The Heart Failure Association addresses this paper to the wide spectrum of acute care and heart failure specialists, highlighting the value of all available imaging techniques at specific stages and in common clinical scenarios of acute heart failure.

Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S.

Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate.

Eur Heart J Suppl. 2019 Feb;21(Suppl A):A28-A33. Epub 2019 Feb 26.

Hyperkalaemia is a life-threatening condition, resulting from decreased renal function or dysfunctional homeostatic mechanisms, often affecting patients with cardiovascular (CV) disease. Drugs such as renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) are known to improve outcomes in CV patients but can also cause drug-induced hyperkalaemia. New therapeutic options exist to enhance potassium excretion in these patients. To this aim, we reviewed pharmacological properties and available data on patiromer and sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalaemia. These agents have been shown in randomized trials to significantly reduce serum potassium in patients with hyperkalaemia on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Additional research should focus on their long-term effects/safety profiles and drug-drug interactions.

Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, Sessa M, Scavone C, Berrino L, Rosano GMC, Capuano A2 Rossi F.

Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation?

Heart Fail Rev. 2020 Mar;25(2):367-380.

Atrial fibrillation (AF) is a significant cause of morbidity and mortality as well as a public health burden considering the high costs of AF-related hospitalizations. Pre-clinical and clinical evidence showed a potential role of the renin angiotensin system (RAS) in the etiopathogenesis of AF. Among RAS mediators, angiotensin II (AII) and angiotensin 1-7 (A1-7) have been mostly investigated in AF. Specifically, the stimulation of the pathway mediated by AII or the inhibition of the pathway mediated by A1-7 may participate in inducing and sustaining AF. In this review, we summarize the evidence showing that both RAS pathways may balance the onset of AF through different biological mechanisms involving inflammation, epicardial adipose tissue (EAT) accumulation, and electrical cardiac remodeling. EAT is a predictor for AF as it may induce its onset through direct (infiltration of epicardial adipocytes into the underlying atrial myocardium) and indirect (release of inflammatory adipokines, the stimulation of oxidative stress, macrophage phenotype switching, and AF triggers) mechanisms. Classic RAS blockers such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin receptor blockers (ARB) may prevent AF by affecting the accumulation of the EAT, representing a useful therapeutic strategy for preventing AF especially in patients with heart failure and known left ventricular dysfunction. Further studies are necessary to prove this benefit in patients with other cardiovascular diseases. Finally, the possibility of using the A1-7 or ACE2 analogues, to enlarge current therapeutic options for AF, may represent an important field of research.

Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, Cascini S, Roberto G, Corrao G, Vitale C, Lucenteforte E, Mugelli A, Davoli M.

Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy.

Ther Adv Drug Saf. 2019 Apr 5;10:2042098619838138. eCollection 2019.

In a globally aging population, chronic conditions with a high impact on healthcare costs and quality of life, such as osteoporosis and associated fractures, are a matter of concern. For osteoporosis, several drug treatments are available, but evidence on adverse cardiovascular and cerebrovascular (CCV) events, and in particular the risk of atrial fibrillation (AF), related to anti-osteoporotic drug use is inconclusive. The objective of this study was to evaluate the association between the use of bisphosphonates (BPs), strontium ranelate (SR), and other anti-osteoporosis drugs and the risk of AF and CCV events in a large cohort of patients affected by CCV diseases. Based on a cohort of patients aged 65 years and over, discharged from the hospitals of five large Italian areas after a CCV event between 2008 and 2011, two nested case-control studies were conducted. Cases were patients with a subsequent hospital admission for AF or CCV; four controls for each case were randomly selected and matched by age group, sex and follow-up time. A total of three exposure measures were tested: ever use, adherence and recency of use. In the conditional logistic regression models, patients not treated with any anti-osteoporotic medication were considered as the reference category. The initial cohort accounted for 657,246 patients. Neither BPs nor SR use was associated with an increased risk of AF regardless of the adherence and recency of use. Overall BP and SR use was associated with a slightly increased risk of CCV; however, results reversed when considering higher adherence: odds ratio (OR) 0.81, 95% confidence interval (CI) 0.71-0.92 for BPs and OR 0.71, 95% CI 0.52-0.97 for SR. BPs do not increase cardiovascular risk and can be prescribed to elderly patients for osteoporosis treatment. However, patients with pre-existing cerebrovascular/cardiovascular conditions should be carefully monitored.

Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL, Pinto F, Balla C, Ferrari R.

Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications.

Int J Cardiol. 2019 May 15;283:55-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.008. Epub 2018 Dec 4.

The cornerstone of the treatment of patients affected by stable angina is based on drugs administration classified as first (beta-blockers, calcium channel blockers, short acting nitrates) or second line treatment (long-acting nitrates, ivabradine, nicorandil, ranolazine and trimetazidine). However, few data on comparison between different classes of drugs justify that one class of drugs is superior to another.

We performed a systematic review of the literature following PRISMA guidelines.

Inclusion criteria: i) paper published in English; ii) diagnosis of stable coronary disease; iii) randomized clinical trial; iv) comparison of two anti-angina drugs; v) a sample size >100 patients; vi) a follow-up lasting at least 2 weeks; vii) paper published after 1999, when a meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina of Heidenreich et al. was published.

Outcome: to establish whether the categorization in first and second line antianginal treatment is scientifically supported.

Eleven trials fulfilled inclusion criteria. The results show that there is a paucity of data comparing the efficacy of antianginal agents. The little data available show that there are not compounds superior to others in terms of improvement in exercise test duration, frequency of anginal attacks, need for sub-lingual nitroglycerin.

The categorization of antianginal drug in first and second line is not confirmed.

Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J, Fox K.

Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment.

Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):190-194.

Chronic stable angina is the most prevalent symptom of ischaemic heart disease and its management is a priority. Current guidelines recommend pharmacological therapy with drugs classified as being first line (beta blockers, calcium channel blockers, short acting nitrates) or second line (long-acting nitrates, ivabradine, nicorandil, ranolazine, and trimetazidine). Second line drugs are indicated for patients who have contraindications to first line agents, do not tolerate them or remain symptomatic. Evidence that one drug is superior to another has been questioned. Between January and March 2018, we performed a systematic review of articles written in English over the past 50 years English-written articles in Medline and Embase following preferred reporting items and the Cochrane collaboration approach. We included double blind randomized studies comparing parallel groups on treatment of angina in patients with stable coronary artery disease, with a sample size of, at least, 100 patients (50 patients per group), with a minimum follow-up of 1 week and an outcome measured on exercise testing, duration of exercise being the preferred outcome. Thirteen studies fulfilled our criteria. Nine studies involved between 100 and 300 patients, (2818 in total) and a further four enrolled greater than 300 patients. Evidence of equivalence was demonstrated for the use of beta-blockers (atenolol), calcium antagonists (amlodipine, nifedipine), and channel inhibitor (ivabradine) in three of these studies. Taken all together, in none of the studies was there evidence that one drug was superior to another in the treatment of angina or to prolong total exercise duration. There is a paucity of data comparing the efficacy of anti-anginal agents. The little available evidence shows that no anti-anginal drug is superior to another and equivalence has been shown only for three classes of drugs. Guidelines draw conclusions not from evidence but from clinical beliefs.

Bueno H, de Graeff P, Richard-Lordereau I, Emmerich J, Fox KA, Friedman CP, Gaudin C, El-Gazayerly A, Goldman S, Hemmrich M, Henderson RA, Himmelmann A, Irs A, Jackson N, James SK, Katus H, Laslop A, Laws I, Mehran R, Ong S, Prasad K, Roffi M, Rosano GM, Rose M, Sinnaeve PR, Stough WG, Thygesen K, Van de Werf F, Varin C, Verheugt FW, de Los Angeles Alonso García M.

Report of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table regulatory workshop update of the evaluation of new agents for the treatment of acute coronary syndrome: Executive summary.

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019 Dec;8(8):745-754.

Regulatory authorities interpret the results of randomized controlled trials according to published principles. The European Medicines Agency (EMA) is planning a revision of the 2000 and 2003 guidance documents on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) to achieve consistency with current knowledge in the field. This manuscript summarizes the key output from a collaborative workshop, organized by the Cardiovascular Round Table and the European Affairs Committee of the European Society of Cardiology, involving clinicians, academic researchers, trialists, European and US regulators, and pharmaceutical industry researchers. Specific questions in four key areas were selected as priorities for changes in regulatory guidance: patient selection, endpoints, methodologic issues and issues related to the research for novel agents. Patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI (NSTEMI) should be studied separately for therapies aimed at the specific pathophysiology of either condition, particularly for treatment of the acute phase, but can be studied together for other treatments, especially long-term therapy. Unstable angina patients should be excluded from acute phase ACS trials. In general, cardiovascular death and reinfarction are recommended for primary efficacy endpoints; other endpoints may be considered if specifically relevant for the therapy under study. New agents or interventions should be tested against a background of evidence-based therapy with expanded follow-up for safety assessment. In conclusion, new guidance documents for randomized controlled trials in ACS should consider changes regarding patient and endpoint selection and definitions, and trial designs. Specific requirements for the evaluation of novel pharmacological therapies need further clarification.

Russo P, Rosano GMC, Favato G, Staniscia T, Romano F.

Cost-effectiveness of direct acting oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications: limits and concerns of economic evaluations.

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019 Aug;20(8):500-503

Economic evaluations have a widespread application in many areas of clinical research and play a key role in the clinical decision-making process. However, economic analyses have been sometimes used to produce new 'evidence' that is not adequately tested in the target population. This is the case of data arising from a systematic review of clinical trials evaluating the use of direct acting oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Taking into account this example, here we discuss the concerns raised by the improper interpretation of the results. Our conclusions are three-fold. Data from economic analyses should not be shifted to a clinical recommendation. Simulation models should not be used to generate new 'evidence' that is not supported by experimental data and is misleading. Clinical judgment is therefore pivotal to interpret results emerging from economic analyses.

Tamargo J, Rosano G.

Low-quality of some generic medicinal products represents a matter for growing concern.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Sep 10. [Epub ahead of print]

Generic medicinal products (GMPs) are low-priced copies of off-patent medicines that reduce healthcare costs and broaden access to healthcare. Thus, healthcare authorities, professionals and providers, recommend their use. In recent years, the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) approved hundreds of GMPs based on specific bioequivalent trials. The question is whether the brand-name drugs and GMPs or the different GMPs similar in purity, efficacy and safety.

We have reviewed the progressive increasing recalls and warning letters of cardiovascular GMPs issued recently by the FDA/EMA. Both Agencies found numerous irregularities in the purity, safety, effectiveness and current good manufacturing practices in some GMPs widely used in cardiovascular therapy. This evidence and the recent identification of nitrosamine impurities classified as probable human carcinogens in several angiotensin receptor blockers confirm that the presence of low-quality/substandard GMPs represents a serious public health problem with significant impact on national clinical and economic burden.

A global strategy that unifies the efforts of all the stakeholders, including drug manufacturers, healthcare providers, Governments, health professionals, patients and judicial systems are needed to protect the drug chain supply and ensure that only high-quality GMPs are available for use.

Stolfo D, Uijl A, Benson L, Schrage B, Fudim M, Asselbergs F, Koudstaal S, Sinagra G, Dahlström U, Rosano G, Savarese G.

Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):103-112.

Beta-blockers reduce mortality and morbidity in heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF). However, patients older than 80 years are poorly represented in randomized controlled trials. We assessed the association between beta-blocker use and outcomes in HFrEF patients aged ≥ 80 years.

We included patients with an ejection fraction $< 40\%$ and aged ≥ 80 years from the Swedish HF Registry. The association between beta-blocker use, all-cause mortality and cardiovascular (CV) mortality/HF hospitalization was assessed by Cox proportional hazard models in a 1:1 propensity score-matched cohort. To assess consistency, the same analyses were performed in a positive control

cohort with age <80 years. A negative control outcome analysis was run using hospitalization for cancer as endpoint. Of 6562 patients aged ≥ 80 years, 5640 (86%) received beta-blockers. In the matched cohort including 1732 patients, beta-blocker use was associated with a significant reduction in the risk of all-cause mortality [hazard ratio (HR) 0.89, 95% confidence interval (CI) 0.79-0.99]. Reduction in CV mortality/HF hospitalization was not significant (HR 0.94, 95% CI 0.85-1.05) due to the lack of association with HF hospitalization, whereas CV death was significantly reduced. After adjustment rather than matching for the propensity score in the overall cohort, beta-blocker use was associated with reduced risk of all outcomes. In patients aged <80 years, use of beta-blockers was associated with reduced risk of all-cause death (HR 0.79, 95% CI 0.68-0.92) and of the composite outcome (HR 0.88, 95% CI 0.77-0.99). In HFrEF patients ≥ 80 years of age, use of beta-blockers was high and was associated with improved all-cause and CV survival.

Sultana J, Giorgianni F, Rea F, Lucenteforte E, Lombardi N, Mugelli A, Vannacci A, Liperoti R, Kirchmayer U, Vitale C, Chinellato A, Roberto G, Corrao G, Trifirò G.

All-cause mortality and antipsychotic use among elderly persons with high baseline cardiovascular and cerebrovascular risk: a multi-center retrospective cohort study in Italy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Feb;15(2):179-188.

Little is known about the comparative risk of death with atypical or conventional antipsychotics (APs) among persons with cardiovascular or cerebrovascular disease (CCD).

A cohort study was conducted using five Italian claims databases. New atypical AP users with CCD aged ≥ 65 (reference) were matched to new conventional AP users. Mortality per 100 person-years (PYs) and hazard ratios (HR), estimated using Cox models, were reported. Incidence and risk of death were estimated for persons having drug-drug interactions. Outcome occurrence was evaluated 180 days after AP initiation.

Overall 24,711 and 27,051 elderly new conventional and atypical AP users were identified. The mortality rate was 51.3 and 38.5 deaths per 100 PYs for conventional and atypical AP users. Mortality risk was 1.33 (95%CI: 1.27-1.39) for conventional APs. There was no increased mortality risk with single drug-drug interactions (DDIs) vs. no DDI. AP users with ≥ 1 DDI had a 29% higher mortality risk compared to no DDI in the first 90 days of treatment (HR: 1.29 (95% CI: 1.00-1.67)). Conventional APs had a higher risk of death than atypical APs among elderly persons with CCD. Having ≥ 1 DDI was associated with an increased risk of death.

Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Böhm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group.

Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure.

J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 10;74(23):2893-2904.

Moderate and moderately severe renal impairment are common in patients with heart failure and reduced ejection fraction, but whether beta-blockers are effective is unclear, leading to underuse of life-saving therapy.:

This study sought to investigate patient prognosis and the efficacy of beta-blockers according to renal function using estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Analysis of 16,740 individual patients with left ventricular ejection fraction <50% from 10 double-blind, placebo-controlled trials was performed. The authors report all-cause mortality on an intention-to-treat basis, adjusted for baseline covariates and stratified by heart rhythm.

Median eGFR at baseline was 63 (interquartile range: 50 to 77) ml/min/1.73 m²; 4,584 patients (27.4%) had eGFR 45 to 59 ml/min/1.73 m², and 2,286 (13.7%) 30 to 44 ml/min/1.73 m². Over a median follow-up of 1.3 years, eGFR was independently associated with mortality, with a 12%

higher risk of death for every 10 ml/min/1.73 m² lower eGFR (95% confidence interval [CI]: 10% to 15%; p < 0.001). In 13,861 patients in sinus rhythm, beta-blockers reduced mortality versus placebo; adjusted hazard ratio (HR): 0.73 for eGFR 45 to 59 ml/min/1.73 m² (95% CI: 0.62 to 0.86; p < 0.001) and 0.71 for eGFR 30 to 44 ml/min/1.73 m² (95% CI: 0.58 to 0.87; p = 0.001). The authors observed no deterioration in renal function over time in patients with moderate or moderately severe renal impairment, no difference in adverse events comparing beta-blockers with placebo, and higher mortality in patients with worsening renal function on follow-up. Due to exclusion criteria, there were insufficient patients with severe renal dysfunction (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) to draw conclusions. In 2,879 patients with atrial fibrillation, there was no reduction in mortality with beta-blockers at any level of eGFR.

Patients with heart failure, left ventricular ejection fraction <50% and sinus rhythm should receive beta-blocker therapy even with moderate or moderately severe renal dysfunction.

Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ.

The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):137-155.

The vast majority of acute heart failure episodes are characterized by increasing symptoms and signs of congestion with volume overload. The goal of therapy in those patients is the relief of congestion through achieving a state of euvolaemia, mainly through the use of diuretic therapy. The appropriate use of diuretics however remains challenging, especially when worsening renal function, diuretic resistance and electrolyte disturbances occur. This position paper focuses on the use of diuretics in heart failure with congestion. The manuscript addresses frequently encountered challenges, such as (i) evaluation of congestion and clinical euvolaemia, (ii) assessment of diuretic response/resistance in the treatment of acute heart failure, (iii) an approach towards stepped pharmacologic diuretic strategies, based upon diuretic response, and (iv) management of common electrolyte disturbances. Recommendations are made in line with available guidelines, evidence and expert opinion.

Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD.

Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Feb;10(1):22-34.

Cachexia has significant impact on the patients' quality of life and prognosis. It is frequently observed in patients with cancer, especially in advanced stages, but prevalence data for the overall population are lacking. Good quality estimates of cancer cachexia in general and for each of the major cancer types would be highly relevant for potential treatment development efforts in this field. Both the USA and European Union (EU) have implemented special clinical development rules for such rare disorders what are called 'orphan diseases'. The cut-off level for a disease to be considered an orphan disease in the USA is 200 000 people (0.06% of the population) and EU is 5 per 10 000 people (0.05% of the population).

For this systematic review, we searched at PubMed (from inception to 31 January 2018) to identify clinical studies that assessed the prevalence of cachexia in cancer patients at risk. Studies reporting the prevalence of either cancer cachexia or wasting disease in the top-10 cancer types and 4 other selected cancer types known to be particularly commonly complicated by cachexia were included in this analysis (i.e. prostate cancer, breast cancer, colorectal cancer, melanoma, endometrial cancer, thyroid cancer, urinary bladder cancer, non-hodgkin lymphoma, lung cancer, kidney and renal pelvis cancer, head and neck cancer, gastric cancer, liver cancer, and pancreatic cancer). We calculated the current burden of cancer cachexia, disease by disease, in the USA and in the EU and compared them

to the current guidelines for the definition of orphan disease status. We estimate that in 2014 in the USA, a total of 527 100 patients (16.5 subjects per 10 000 people of the total population), and in 2013 in the EU, a total of 800 300 patients (15.8 subjects per 10 000 people of the total population) suffered from cancer cachexia (of any kind). In the 14 separately analysed cancer types, the prevalence of cancer cachexia in the USA ranged between 11 300 (0.4/10 000, gastric cancer) and 92 000 patients (2.9/10 000, lung cancer) and in the EU between 14 300 (0.3/10 000, melanoma of the skin) and 150 100 (3.0/10 000, colorectal cancer).

The absolute number of patients affected by cancer cachexia in each cancer group is lower than the defined thresholds for orphan diseases in the USA and EU. Cancer cachexia in each subgroup separately should be considered an orphan disease.

Stefil M, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Coats AJS, Flather M.

New horizons in management of heart failure in older patients.

Age Ageing. 2019 Dec 1;49(1):16-19.

Heart failure has a high prevalence in older populations, is a common and growing cause for hospital admission and carries a high risk of morbidity and mortality. Important co-morbidities in older patients with heart failure include atrial fibrillation, renal impairment, hypertension and anaemia. Diagnosing and managing heart failure in older patients are complicated due to atypical presentations, co-morbidities and a relative lack of evidence for commonly used treatments in younger patients. The growing epidemic of heart failure is also under-recognised and resourced in most health systems. Despite potential differences, we recommend that the basic approach to manage heart failure patients with an ejection fraction (EF) of <40% should be the same in older and younger. These treatments need to be started at low doses and titrated slowly along with the management of co-morbidities. Older patients with EF 40-49% can be treated in a similar manner to those with <40%, while the treatment of those with EF \geq 50% is pragmatic in nature based on symptom control and management of co-morbidities although the evidence base for these recommendations is lacking. Overall management must be holistic and continuous based on the patient's social circumstances and ongoing needs. Finally, there is an urgent need for more research, evidence and resources directed towards older populations with heart failure to improve their care and the quality of life.

von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD.

Ethical guidelines for publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle: update 2019.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Oct;10(5):1143-1145.

This article details an updated version of the principles of ethical authorship and publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle (JCSM) and its two daughter journals JCSM Rapid Communication and JCSM Clinical Reports. We request of all author sending to the journal a paper for consideration that at the time of submission to JCSM, the corresponding author, on behalf of all co-authors, needs to certify adherence to these principles. The principles are as follows: all authors listed on a manuscript considered for publication have approved its submission and (if accepted) approve publication in JCSM as provided; each named author has made a material and independent contribution to the work submitted for publication; no person who has a right to be recognized as author has been omitted from the list of authors on the submitted manuscript; the submitted work is original and is neither under consideration elsewhere nor that it has been published previously in whole or in part other than in abstract form; all authors certify that the submitted work is original and does not contain excessive overlap with prior or contemporaneous publication elsewhere, and where the publication reports on cohorts, trials, or data that have been reported on before the facts need to be acknowledged and these other publications must be referenced; all original research work has been approved by the relevant bodies such as institutional review boards or ethics committees;

all relevant conflicts of interest, financial or otherwise, that may affect the authors' ability to present data objectively, and relevant sources of funding of the research in question have been duly declared in the manuscript; the manuscript in its published form will be maintained on the servers of JCSM as a valid publication only as long as all statements in the guidelines on ethical publishing remain true. If any of the aforementioned statements ceases to be true, the authors have a duty to notify as soon as possible the Editors of JCSM, JCSM Rapid Communication, and JCSM Clinical Reports, respectively, so that the available information regarding the published article can be updated and/or the manuscript can be withdrawn.

Bauer J, Morley JE, Schols AMW, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD.

Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Oct;10(5):956-961.

The term sarcopenia was introduced in 1988. The original definition was a "muscle loss" of the appendicular muscle mass in the older people as measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA). In 2010, the definition was altered to be low muscle mass together with low muscle function and this was agreed upon as reported in a number of consensus papers. The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders supports the recommendations of more recent consensus conferences, i.e. that rapid screening, such as with the SARC-F questionnaire, should be utilized with a formal diagnosis being made by measuring grip strength or chair stand together with DXA estimation of appendicular muscle mass (indexed for height²). Assessments of the utility of ultrasound and creatine dilution techniques are ongoing. Use of ultrasound may not be easily reproducible. Primary sarcopenia is aging associated (mediated) loss of muscle mass. Secondary sarcopenia (or disease-related sarcopenia) has predominantly focused on loss of muscle mass without the emphasis on muscle function. Diseases that can cause muscle wasting (i.e. secondary sarcopenia) include malignant cancer, COPD, heart failure, and renal failure and others. Management of sarcopenia should consist of resistance exercise in combination with a protein intake of 1 to 1.5 g/kg/day. There is insufficient evidence that vitamin D and anabolic steroids are beneficial. These recommendations apply to both primary (age-related) sarcopenia and secondary (disease related) sarcopenia. Secondary sarcopenia also needs appropriate treatment of the underlying disease. It is important that primary care health professionals become aware of and make the diagnosis of age-related and disease-related sarcopenia. It is important to address the risk factors for sarcopenia, particularly low physical activity and sedentary behavior in the general population, using a life-long approach. There is a need for more clinical research into the appropriate measurement for muscle mass and the management of sarcopenia. Accordingly, this position statement provides recommendations on the management of sarcopenia and how to progress the knowledge and recognition of sarcopenia.

Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian S, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY; ExTraMATCH II Collaboration.

Impact of Exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis.

J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 2;73(12):1430-1443.

Previous systematic reviews have indicated that exercise-based cardiac rehabilitation (ExCR) for patients with heart failure (HF) has a beneficial effect on health-related quality-of-life (HRQoL) and exercise capacity. However, there is uncertainty regarding potential differential effects of ExCR across HF patient subgroups.

The authors sought to undertake an individual participant data (IPD) meta-analysis to: 1) assess the impact of ExCR on HRQoL and exercise capacity in patients with HF; and 2) investigate differential effects of ExCR according to a range of patient characteristics: age, sex, ethnicity, New York Heart Association functional class, ischemic etiology, ejection fraction, and exercise capacity.

A single dataset was produced, comprising randomized trials where ExCR (delivered for 3 weeks or more) was compared with a no exercise control group. Each trial provided IPD on HRQoL or exercise capacity (or both), with follow-up of 6 months or more. One- and 2-stage meta-analysis models were used to investigate the effect of ExCR overall and the interactions between ExCR and participant characteristics.

IPD was obtained from 13 trials for 3,990 patients, predominantly (97%) with reduced ejection fraction HF. Compared with the control group, there was a statistically significant difference in favor of ExCR for HRQoL and exercise capacity. At 12-month follow-up, improvements were seen in 6-min walk test (mean 21.0 m; 95% confidence interval: 1.57 to 40.4 m; $p = 0.034$) and Minnesota Living With HF score (mean improvement 5.9; 95% confidence interval: 1.0 to 10.9; $p = 0.018$). No consistent evidence was found of differential intervention effects across patient subgroups.

These results, based on an IPD meta-analysis of randomized trials, confirm the benefit of ExCR on HRQoL and exercise capacity and support the Class I recommendation of current international clinical guidelines that ExCR should be offered to all HF patients. (Exercise Training for Chronic Heart Failure [ExTraMATCH II]: protocol for an individual participant data meta-analysis; PROSPERO: international database of systematic reviews CRD42014007170).

Coats ASJ.

From the muscle hypothesis to a muscle solution?

ESC Heart Fail. 2019 Apr;6(2):239-240.

Caminiti G, Mancuso A, Raposo AF, Fossati C, Selli S, Volterrani M.

Different exercise modalities exert opposite acute effects on short-term blood pressure variability in male patients with hypertension.

Eur J Prev Cardiol. 2019 Jul;26(10):1028-1031.

The aim of this study was to compare the acute effects produced by a single bout of three different exercise modalities on short-term blood pressure variability.

The study enrolled 21 sedentary male patients with hypertension and a mean age of 63 ± 7.2 years. Blood pressure variability was evaluated through ambulatory blood pressure monitoring that was performed twice: during an ordinary daily activity and after an exercise session lasting 60 minutes. Patients were divided into three groups according to the different exercise modality performed during the session: aerobic continuous training, interval training or combined training including aerobic and resistance training.

Twenty-four-hour systolic blood pressure variability increased in the interval training group, was unchanged in the aerobic continuous training group and decreased in the combined training group (intergroup $P = 0.03$). Daytime systolic blood pressure variability increased in the interval training and aerobic continuous training groups while it decreased in the combined training group (intergroup $P = 0.0006$). Twenty-four-hour diastolic blood pressure variability decreased in the aerobic continuous training and combined training groups while it increased in the interval training group (intergroup $P = 0.002$).

Different training modalities have similar hypotensive action but exert different acute effects on blood pressure variability. Combined training seems to be the most suitable training modality for sedentary men with hypertension.

Coats AJS.

Drug dosing for heart failure: does sex or size matter?

Coats AJS.

When is an implantable cardioverter-defibrillator controversial?

Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1504-1506.

Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simić D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group.

Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HF AEP Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):92-102.

This study aimed to assess age- and sex-related differences in management and 1-year risk for all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure (HF) patients.

Of 16 354 patients included in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry, 9428 chronic HF patients were analysed [median age: 66 years; 28.5% women; mean left ventricular ejection fraction (LVEF) 37%]. Rates of use of guideline-directed medical therapy (GDMT) were high (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists: 85.7%, 88.7% and 58.8%, respectively). Crude GDMT utilization rates were lower in women than in men (all differences: $P \leq 0.001$), and GDMT use became lower with ageing in both sexes, at baseline and at 1-year follow-up. Sex was not an independent predictor of GDMT prescription; however, age >75 years was a significant predictor of GDMT underutilization. Rates of all-cause mortality were lower in women than in men (7.1% vs. 8.7%; $P = 0.015$), as were rates of all-cause hospitalization (21.9% vs. 27.3%; $P < 0.001$) and there were no differences in causes of death. All-cause mortality and all-cause hospitalization increased with greater age in both sexes. Sex was not an independent predictor of 1-year all-cause mortality (restricted to patients with $LVEF \leq 45\%$). Mortality risk was significantly lower in patients of younger age, compared to patients aged >75 years.

There was a decline in GDMT use with advanced age in both sexes. Sex was not an independent predictor of GDMT or adverse outcomes. However, age >75 years independently predicted lower GDMT use and higher all-cause mortality in patients with $LVEF \leq 45\%$.

Piepoli MF, Binno S, Coats AJS, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, Jaarsma T, Lund L, Niederseer D, Orso F, Villani GQ, Agostoni P, Volterrani M, Seferovic P; Committee on Exercise Physiology & Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey.

Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1142-1148.

Exercise training programmes (ETPs) are a crucial component in cardiac rehabilitation in heart failure (HF) patients. The Exercise Training in HF (ExTraHF) survey has reported poor implementation of ETPs in countries affiliated to the European Society of Cardiology (ESC). The aim of the present sub-analysis was to investigate the regional variations in the implementation of ETPs for HF patients.

The study was designed as a web-based survey of cardiac units, divided into five areas, according to the geographical location of the countries surveyed. Overall, 172 centres replied to the survey, in charge of 78 514 patients, differentiated in 52 Northern ($n = 15\ 040$), 48 Southern ($n = 27\ 127$), 34 Western ($n = 11\ 769$), 24 Eastern European ($n = 12\ 748$), and 14 extra-European centres ($n = 11\ 830$). Greater ETP implementation was observed in Western (76%) and Northern (63%) regions, whereas lower rates were seen in Southern (58%), Eastern European (50%) and extra-European (36%) regions. The leading barrier was the lack of resources in all (83-65%) but Western region (37%)

where patients were enrolled in dedicated settings and specialized units (75%). In 40% of centres, non-inclusion of ETP in the national or local guideline pathway accounted for the lack of ETP implementation.

Exercise training programmes are poorly implemented in the ESC affiliated countries, mainly because of the lack of resources and/or national and local guidelines. The linkage with dedicated cardiac rehabilitation centres (as in the Western region) or the model of local rehabilitation services adopted in Northern countries may be considered as options to overcome these gaps.

Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimović R, Miličić D, Milinković I, Noutsias M, Oto A, Oto Ö, Pavlović SU, Piepoli MF, Ristić AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Ašanin M, Seferović JP, Ruschitzka F, Čelutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschöpe C.

Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):553-576.

Cardiomyopathies are a heterogeneous group of heart muscle diseases and an important cause of heart failure (HF). Current knowledge on incidence, pathophysiology and natural history of HF in cardiomyopathies is limited, and distinct features of their therapeutic responses have not been systematically addressed. Therefore, this position paper focuses on epidemiology, pathophysiology, natural history and latest developments in treatment of HF in patients with dilated (DCM), hypertrophic (HCM) and restrictive (RCM) cardiomyopathies. In DCM, HF with reduced ejection fraction (HFrEF) has high incidence and prevalence and represents the most frequent cause of death, despite improvements in treatment. In addition, advanced HF in DCM is one of the leading indications for heart transplantation. In HCM, HF with preserved ejection (HFpEF) affects most patients with obstructive, and ~10% of patients with non-obstructive HCM. A timely treatment is important, since development of advanced HF, although rare in HCM, portends a poor prognosis. In RCM, HFpEF is common, while HFrEF occurs later and more frequently in amyloidosis or iron overload/haemochromatosis. Irrespective of RCM aetiology, HF is a harbinger of a poor outcome. Recent advances in our understanding of the mechanisms underlying the development of HF in cardiomyopathies have significant implications for therapeutic decision-making. In addition, new aetiology-specific treatment options (e.g. enzyme replacement therapy, transthyretin stabilizers, immunoadsorption, immunotherapy, etc.) have shown a potential to improve outcomes. Still, causative therapies of many cardiomyopathies are lacking, highlighting the need for the development of effective strategies to prevent and treat HF in cardiomyopathies.

Seferović PM, Polovina MM, Coats AJ.

Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M): M40-M43. Epub 2019 Dec 31.

Heart failure (HF) is the prevailing cause of morbidity and mortality in patients with dilated non-ischaemic cardiomyopathy (DCM) and DCM is one of several causes of HF, with several distinct epidemiological and clinical features which may have important implications for its management and prognosis. This article reviews cardiovascular monitoring of specific characteristics of HF in DCM. DCM is defined as ventricular dilatation and systolic dysfunction in the absence of abnormal loading conditions or significant coronary artery disease, the predominant phenotypes of being HFmrEF or HFrEF. DCM accounts for ~40% of all cardiomyopathies but its true prevalence among patients with HFrEF is difficult to ascertain with certainty. Compared with patients with other HF aetiologies, individuals with DCM tend to be younger, more likely male and less likely to have associated comorbidities. A genetic aetiology of DCM is deemed responsible for ~40% of cases.

Confirmation of a specific genetic background is clinically relevant (e.g. Duchene or Becker muscular dystrophies, lamin A/C mutation), because those patients may be at a high risk of progressive left ventricular dysfunction or conduction system disease and sudden death, prompting early prophylaxis with an implantable cardioverter defibrillator. However, in most instances, HF in DCM has a multifactorial aetiology, with multiple factors needing to be systematically evaluated and/or monitored, since correction of reversible causes or (e.g. tachycardia-induced cardiomyopathy, alcohol intoxication, iron-overload, cancer therapies etc.) or targeting specific pathophysiological causes could lead to an improvement in clinical status. The treatment of DCM encompasses HF-related pharmacological and device therapies, and aetiology-specific treatments. At present, options for aetiology-related therapies are limited, and their effectiveness mostly requires confirmation from larger scale randomized trials. Whether outcomes of patients with HF in DCM differ from those with other HF aetiologies is unresolved. DCM is attributable for >40% of patients receiving mechanical circulatory support for advanced HF and it is the leading indication for heart transplantation. More aetiology-specific information is needed both in the evaluation and treatment of dilated cardiomyopathy.

Coats AJS

Ageing, demographics, and heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L4-L7. Epub 2019 Dec 23.

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome resulting from structural or functional cardiac disorders. In the developed world, HF is primarily a disorder of the elderly. It is one that is accompanied by many non-cardiac comorbidities that affect treatments given, the patient's response and treatment tolerance and outcomes. Even the pathophysiological mechanisms of HF change as we look at older patient populations. Younger HF patients typically have ischaemic heart disease and HF with reduced ejection fraction (HFrEF), whereas older patients have more hypertension HF with preserved ejection fraction (HFpEF). The prevalence of HF has progressively increased for many years and rises even more steeply with age. The outcomes of older especially HFpEF patients have not progressed as much younger HFrEF cohorts. We need more studies specifically recruiting older HF patients with more comorbidities, to guide real-world practice, and we need more assessment of patient-reported outcomes and quality of life rather than just mortality effects. The management of elderly patients with HF requires a more holistic approach recognizing individual needs and necessary support mechanisms and our future trials need to guide us more in achieving these gains.

Polovina MM, Coats A, Seferovic P.

Is left atrium the best kept secret of the heart? Left atrial dilatation and cardiovascular outcomes.

Heart. 2019 Dec;105(24):1848-1849.

Coats AJS.

Heart failure management of the elderly patient: focus on frailty, sarcopaenia, cachexia, and dementia: conclusions.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L36-L38. Epub 2019 Dec 23.

With the ageing of populations heart failure is becoming more common and more complex. It is affecting ever older patients and the number of prevalent comorbidities is rising. Even as we continue to gain success in large-scale clinical trials with more effective therapies so our patients are becoming more complex. One of the biggest challenges is the effect of age. Frailty, comorbidity, sarcopaenia, cachexia, polypharmacy, and cognitive decline are all challenging our patients as never before and these challenges will be difficult for cash strapped health care systems to manage. For

these reasons, the Heart Failure Association brought together a panel of experts to debate and review this complex area, championing the need for us to establish better ways of caring for the patients of the future.

Coats AJS.

Monitoring for sleep-disordered breathing in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M36-M39. Epub 2019 Dec 31.

Sleep-disordered breathing (SDB) is extremely common in heart failure (HF) and it carries with it adverse symptoms and impaired survival. Sleep-disordered breathing has two main types; obstructive sleep apnoea (OSA) and central sleep apnoea (CSA), which can overlap. The differentiation between CSA and OSA is important and is recommended in recent HF guidelines, by recommending a formal sleep study. The reason is that for OSA the main therapy is a positive pressure airway mask, whereas for patients with HFrEF and CSA this mask therapy actually increases cardiovascular mortality, and therefore alternative therapies are required, such as implantable phrenic nerve stimulation to improve sleep and related daytime symptoms attributable to the CSA. This article discusses the detection, screening, and monitoring of SDB in HF patients.

Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators.

Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1338-1352.

Classification of acute heart failure (AHF) patients into four clinical profiles defined by evidence of congestion and perfusion is advocated by the 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines. Based on the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry, we compared differences in baseline characteristics, in-hospital management and outcomes among congestion/perfusion profiles using this classification.

We included 7865 AHF patients classified at admission as: 'dry-warm' (9.9%), 'wet-warm' (69.9%), 'wet-cold' (19.8%) and 'dry-cold' (0.4%). These groups differed significantly in terms of baseline characteristics, in-hospital management and outcomes. In-hospital mortality was 2.0% in 'dry-warm', 3.8% in 'wet-warm', 9.1% in 'dry-cold' and 12.1% in 'wet-cold' patients. Based on clinical classification at admission, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for 1-year mortality were: 'wet-warm' vs. 'dry-warm' 1.78 (1.43-2.21) and 'wet-cold' vs. 'wet-warm' 1.33 (1.19-1.48). For profiles resulting from discharge classification, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for 1-year mortality were: 'wet-warm' vs. 'dry-warm' 1.46 (1.31-1.63) and 'wet-cold' vs. 'wet-warm' 2.20 (1.89-2.56). Among patients discharged alive, 30.9% had residual congestion, and these patients had higher 1-year mortality compared to patients discharged without congestion (28.0 vs. 18.5%). Tricuspid regurgitation, diabetes, anaemia and high New York Heart Association class were independently associated with higher risk of congestion at discharge, while beta-blockers at admission, de novo heart failure, or any cardiovascular procedure during hospitalization were associated with lower risk of residual congestion.

Classification based on congestion/perfusion status provides clinically relevant information at hospital admission and discharge. A better understanding of the clinical course of the two entities could play an important role towards the implementation of targeted strategies that may improve outcomes.

Piepoli MF, Binno S, Coats AJS, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, Jaarsma T, Lund L, Niederseer D, Orso F, Villani GQ, Agostoni P, Volterrani M, Seferovic P; Committee on Exercise Physiology & Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey.

Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1142-1148.

Exercise training programmes (ETPs) are a crucial component in cardiac rehabilitation in heart failure (HF) patients. The Exercise Training in HF (ExTraHF) survey has reported poor implementation of ETPs in countries affiliated to the European Society of Cardiology (ESC). The aim of the present sub-analysis was to investigate the regional variations in the implementation of ETPs for HF patients.

The study was designed as a web-based survey of cardiac units, divided into five areas, according to the geographical location of the countries surveyed. Overall, 172 centres replied to the survey, in charge of 78 514 patients, differentiated in 52 Northern (n = 15 040), 48 Southern (n = 27 127), 34 Western (n = 11 769), 24 Eastern European (n = 12 748), and 14 extra-European centres (n = 11 830). Greater ETP implementation was observed in Western (76%) and Northern (63%) regions, whereas lower rates were seen in Southern (58%), Eastern European (50%) and extra-European (36%) regions. The leading barrier was the lack of resources in all (83-65%) but Western region (37%) where patients were enrolled in dedicated settings and specialized units (75%). In 40% of centres, non-inclusion of ETP in the national or local guideline pathway accounted for the lack of ETP implementation.

Exercise training programmes are poorly implemented in the ESC affiliated countries, mainly because of the lack of resources and/or national and local guidelines. The linkage with dedicated cardiac rehabilitation centres (as in the Western region) or the model of local rehabilitation services adopted in Northern countries may be considered as options to overcome these gaps.

Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimović R, Miličić D, Milinković I, Noutsias M, Oto A, Oto Ö, Pavlović SU, Piepoli MF, Ristić AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Ašanin M, Seferović JP, Ruschitzka F, Čelutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschöpe C.

Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):553-576.

Cardiomyopathies are a heterogeneous group of heart muscle diseases and an important cause of heart failure (HF). Current knowledge on incidence, pathophysiology and natural history of HF in cardiomyopathies is limited, and distinct features of their therapeutic responses have not been systematically addressed. Therefore, this position paper focuses on epidemiology, pathophysiology, natural history and latest developments in treatment of HF in patients with dilated (DCM), hypertrophic (HCM) and restrictive (RCM) cardiomyopathies. In DCM, HF with reduced ejection fraction (HFrEF) has high incidence and prevalence and represents the most frequent cause of death, despite improvements in treatment. In addition, advanced HF in DCM is one of the leading indications for heart transplantation. In HCM, HF with preserved ejection (HFpEF) affects most patients with obstructive, and ~10% of patients with non-obstructive HCM. A timely treatment is important, since development of advanced HF, although rare in HCM, portends a poor prognosis. In RCM, HFpEF is common, while HFrEF occurs later and more frequently in amyloidosis or iron overload/haemochromatosis. Irrespective of RCM aetiology, HF is a harbinger of a poor outcome. Recent advances in our understanding of the mechanisms underlying the development of HF in cardiomyopathies have significant implications for therapeutic decision-making. In addition, new aetiology-specific treatment options (e.g. enzyme replacement therapy, transthyretin stabilizers, immunoadsorption, immunotherapy, etc.) have shown a potential to improve outcomes. Still,

causative therapies of many cardiomyopathies are lacking, highlighting the need for the development of effective strategies to prevent and treat HF in cardiomyopathies.

Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS.

Heart failure in dilated non-ischaeamic cardiomyopathy.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M40-M43. Epub 2019 Dec 31.

Heart failure (HF) is the prevailing cause of morbidity and mortality in patients with dilated non-ischaeamic cardiomyopathy (DCM) and DCM is one of several causes of HF, with several distinct epidemiological and clinical features which may have important implications for its management and prognosis. This article reviews cardiovascular monitoring of specific characteristics of HF in DCM. DCM is defined as ventricular dilatation and systolic dysfunction in the absence of abnormal loading conditions or significant coronary artery disease, the predominant phenotypes of being HFmrEF or HFrEF. DCM accounts for ~40% of all cardiomyopathies but its true prevalence among patients with HFrEF is difficult to ascertain with certainty. Compared with patients with other HF aetiologies, individuals with DCM tend to be younger, more likely male and less likely to have associated comorbidities. A genetic aetiology of DCM is deemed responsible for ~40% of cases. Confirmation of a specific genetic background is clinically relevant (e.g. Duchene or Backer muscular dystrophies, lamin A/C mutation), because those patients may be at a high risk of progressive left ventricular dysfunction or conduction system disease and sudden death, prompting early prophylaxis with an implantable cardioverter defibrillator. However, in most instances, HF in DCM has a multifactorial aetiology, with multiple factors needing to be systematically evaluated and/or monitored, since correction of reversible causes or (e.g. tachycardia-induced cardiomyopathy, alcohol intoxication, iron-overload, cancer therapies etc.) or targeting specific pathophysiological causes could lead to an improvement in clinical status. The treatment of DCM encompasses HF-related pharmacological and device therapies, and aetiology-specific treatments. At present, options for aetiology-related therapies are limited, and their effectiveness mostly requires confirmation from larger scale randomized trials. Whether outcomes of patients with HF in DCM differ from those with other HF aetiologies is unresolved. DCM is attributable for >40% of patients receiving mechanical circulatory support for advanced HF and it is the leading indication for heart transplantation. More aetiology-specific information is needed both in the evaluation and treatment of dilated cardiomyopathy.

Coats AJS.

Ageing, demographics, and heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L4-L7. Epub 2019 Dec 23.

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome resulting from structural or functional cardiac disorders. In the developed world, HF is primarily a disorder of the elderly. It is one that is accompanied by many non-cardiac comorbidities that affect treatments given, the patient's response and treatment tolerance and outcomes. Even the pathophysiological mechanisms of HF change as we look at older patient populations. Younger HF patients typically have ischaemic heart disease and HF with reduced ejection fraction (HF_rEF), whereas older patients have more hypertension HF with preserved ejection fraction (HF_pEF). The prevalence of HF has progressively increased for many years and rises even more steeply with age. The outcomes of older especially HF_pEF patients have not progressed as much younger HF_rEF cohorts. We need more studies specifically recruiting older HF patients with more comorbidities, to guide real-world practice, and we need more assessment of patient-reported outcomes and quality of life rather than just mortality effects. The management of elderly patients with HF requires a more holistic approach recognizing individual needs and necessary support mechanisms and our future trials need to guide us more in achieving these gains.

Coats AJS.

Heart failure management of the elderly patient: focus on frailty, sarcopaenia, cachexia, and dementia: conclusions.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl L):L36-L38. Epub 2019 Dec 23.

With the ageing of populations heart failure is becoming more common and more complex. It is affecting ever older patients and the number of prevalent comorbidities is rising. Even as we continue to gain success in large-scale clinical trials with more effective therapies so our patients are becoming more complex. One of the biggest challenges is the effect of age. Frailty, comorbidity, sarcopaenia, cachexia, polypharmacy, and cognitive decline are all challenging our patients as never before and these challenges will be difficult for cash strapped health care systems to manage. For these reasons, the Heart Failure Association brought together a panel of experts to debate and review this complex area, championing the need for us to establish better ways of caring for the patients of the future.

Coats AJS.

Monitoring for sleep-disordered breathing in heart failure.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M36-M39. Epub 2019 Dec 31.

Sleep-disordered breathing (SDB) is extremely common in heart failure (HF) and it carries with it adverse symptoms and impaired survival. Sleep-disordered breathing has two main types; obstructive sleep apnoea (OSA) and central sleep apnoea (CSA), which can overlap. The differentiation between CSA and OSA is important and is recommended in recent HF guidelines, by recommending a formal sleep study. The reason is that for OSA the main therapy is a positive pressure airway mask, whereas for patients with HFrEF and CSA this mask therapy actually increases cardiovascular mortality, and therefore alternative therapies are required, such as implantable phrenic nerve stimulation to improve sleep and related daytime symptoms attributable to the CSA. This article discusses the detection, screening, and monitoring of SDB in HF patients.

Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators.

Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1338-1352.

Classification of acute heart failure (AHF) patients into four clinical profiles defined by evidence of congestion and perfusion is advocated by the 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines. Based on the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry, we compared differences in baseline characteristics, in-hospital management and outcomes among congestion/perfusion profiles using this classification.

We included 7865 AHF patients classified at admission as: 'dry-warm' (9.9%), 'wet-warm' (69.9%), 'wet-cold' (19.8%) and 'dry-cold' (0.4%). These groups differed significantly in terms of baseline characteristics, in-hospital management and outcomes. In-hospital mortality was 2.0% in 'dry-warm', 3.8% in 'wet-warm', 9.1% in 'dry-cold' and 12.1% in 'wet-cold' patients. Based on clinical classification at admission, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for 1-year mortality were: 'wet-warm' vs. 'dry-warm' 1.78 (1.43-2.21) and 'wet-cold' vs. 'wet-warm' 1.33 (1.19-1.48). For profiles resulting from discharge classification, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for 1-year mortality were: 'wet-warm' vs. 'dry-warm' 1.46 (1.31-1.63) and 'wet-cold' vs. 'wet-warm' 2.20 (1.89-2.56). Among patients discharged alive, 30.9% had residual congestion, and these patients had higher 1-year mortality compared to patients discharged without congestion (28.0 vs.

18.5%). Tricuspid regurgitation, diabetes, anaemia and high New York Heart Association class were independently associated with higher risk of congestion at discharge, while beta-blockers at admission, de novo heart failure, or any cardiovascular procedure during hospitalization were associated with lower risk of residual congestion.

Classification based on congestion/perfusion status provides clinically relevant information at hospital admission and discharge. A better understanding of the clinical course of the two entities could play an important role towards the implementation of targeted strategies that may improve outcomes.

Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC.

Trimetazidine in cardiovascular medicine.

Int J Cardiol. 2019 Oct 15;293:39-44.

Abnormalities of myocardial energy metabolism appear as a common background of the two major cardiac disorders: ischemic heart disease (IHD) and heart failure (HF). Myocardial ischemia has been recently conceived as a multifaceted syndrome that can be precipitated by a number of mechanisms including metabolic abnormalities. HF is a progressive disorder characterised by a complex interaction of haemodynamic, neurohormonal and metabolic disturbances. HF may further promote metabolic changes, generating a vicious cycle. Thus, targeting cardiac metabolism in IHD patients may prevent the deterioration of left ventricular function, stopping the progression to HF. For these reasons, several studies have explored the potential benefits of trimetazidine (TMZ), an inhibitor of free fatty acids oxidation that shifts cardiac and muscle metabolism to glucose utilization. Because of its mechanism of action, TMZ has been found to provide a cardioprotective effect in patients with angina, diabetes mellitus, and left ventricular (LV) dysfunction, and those undergoing revascularization procedures, without relevant side effects. In addition, the lack of interference with heart rate, arterial pressure, and most of frequent comorbidities, makes TMZ an attractive option for patients and clinicians as well. The impact of TMZ on long term mortality and morbidity in ischemic syndromes and in heart failure need to be conclusively confirmed in properly designed RCT.

Coats AJS.

Figures of the Heart Failure Association (HFA): Prof. Dr. Jelena Čelutkienė, HFA Board Member (2016-2020) and co-coordinator of the Imaging Study Group of the HFA Diagnosis Committee.

Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1487-1489.

Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, Kaski JC, Savarese G, Rosano GMC, Borghi C, Kjeldsen K, Torp-Pedersen C, Schmidt TA, Lewis BS, Drexel H, Tamargo J, Atar D, Agewall S, Niessner A.

Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Jul 1;5(3):171-180.

Oral anticoagulation in patients presenting with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 (CHA2DS2-VASc of 2 in women) remains a challenging approach in clinical practice. Therapeutic decisions need to balance the individual benefit of reducing thromboembolic risk against the potential harm due to an increase in bleeding risk in this intermediate risk patient population. Within the current opinion statement of the European Society of Cardiology working group of cardiovascular pharmacotherapy and the European Society of Cardiology council on stroke the currently available evidence on the anti-thrombotic management in patients presenting with a

CHA2DS2-VASc of 1 is summarized. Easily applicable tools for a personalized refinement of the individual thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 that guide clinicians through the question whether to anticoagulate or not are provided.

Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, Backs J, Bauersachs J, Burkhoff D, Bonow RO, Chopra VK, de Boer RA, de Windt L, Hamdani N, Hasenfuss G, Heymans S, Hulot JS, Konstam M, Lee RT, Linke WA, Lunde IG, Lyon AR, Maack C, Mann DL, Mebazaa A, Mentz RJ, Nihoyannopoulos P, Papp Z, Parissis J, Pedrazzini T, Rosano G, Rouleau J, Seferovic PM, Shah AM, Starling RC, Tocchetti CG, Trochu JN, Thum T, Zannad F, Brutsaert DL, Segers VF, De Keulenaer GW.

The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification.

Eur Heart J. 2019 Jul 1;40(26):2155-2163.

Randomized clinical trials initially used heart failure (HF) patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) to select study populations with high risk to enhance statistical power. However, this use of LVEF in clinical trials has led to oversimplification of the scientific view of a complex syndrome. Descriptive terms such as 'HF_rEF' (HF with reduced LVEF), 'HF_pEF' (HF with preserved LVEF), and more recently 'HF_mrEF' (HF with mid-range LVEF), assigned on arbitrary LVEF cut-off points, have gradually arisen as separate diseases, implying distinct pathophysiologies. In this article, based on pathophysiological reasoning, we challenge the paradigm of classifying HF according to LVEF. Instead, we propose that HF is a heterogeneous syndrome in which disease progression is associated with a dynamic evolution of functional and structural changes leading to unique disease trajectories creating a spectrum of phenotypes with overlapping and distinct characteristics. Moreover, we argue that by recognizing the spectral nature of the disease a novel stratification will arise from new technologies and scientific insights that will shape the design of future trials based on deeper understanding beyond the LVEF construct alone.

Iellamo F, Lucini D, Volterrani M, Casasco M, Salvati A, Gianfelici A, Di Gianfrancesco A, Urso A, Manzi V.

Autonomic nervous system responses to strength training in top-level weight lifters.

Physiol Rep. 2019 Oct;7(20):e14233.

In athletes, spectral analysis of HR variability (HRV) has been shown capable to detect the adaptational changes in sympatho-vagal control attending physical training. So far, studies investigated autonomic nervous system (ANS) changes occurring with endurance training, whereas adaptations to markedly different exercise modes, for example, strength training, have never been investigated. We assessed the changes in cardiac ANS parameters during long-term training in weight lifters of the Italian team preparing for the European Championship, where athletes competed for obtaining the pass for Olympic Games. We investigated nine athletes. Subject trained 3 sessions/day, 6 days a week. The intensity of strength exercises varied from 70% to 95% 1 RM. Training load (TL) was calculated as: volume (min) × intensity (%1RM). All ANS parameters were significantly and highly correlated on an individual basis to the dose of exercise with a second-order regression model (r^2 ranged from 0.96 to 0.99; $P < 0.001$). The low-frequency (LF) component of HRV and LF/HF ratio showed an initial increase with the progression of TL and then a decrease, resembling a bell-shaped curve with a minimum at the highest TL. The high-frequency (HF) component of HRV and R-R interval showed a reciprocal pattern, with an initial decrease with progression of TL followed by an increase, resembling an U-shaped curve with a maximum at the highest TL. These adaptations were at the opposite to those previously reported in endurance athletes. These results suggest that in Olympic weight lifters, ANS adaptations to training are dose-related on individual basis and that ANS adaptations are mainly sport-specific.

Coats AJS1.

Targeting breathlessness in heart failure.

ESC Heart Fail. 2019 Dec;6(6):1103-1104.

Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Filardi PP, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC.

Response letter to Dr. William's letter to the editor entitled "The CARVIVA HF trial - Is the devil in the detail?" published August 2018.

Int J Cardiol. 2019 Aug 1;288:114.

Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, Calabrò Md P, Cacciotti L, Vitale C, Massaro R, Volterrani M, Rosano G.

Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment.

Am J Cardiol. 2019 Jan 15;123(2):233-238.

High-dose statin (HDS) therapy is recommended to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); however, some patients are unable to tolerate the associated side effects. Nutraceuticals have shown efficacy in lowering LDL-C. The aim of this study was to evaluate whether the combination of low-dose statin (LDS) plus ezetimibe (EZE) or LDS plus nutraceutical (Armolipid Plus [ALP] containing red yeast rice, policosanol, and berberine) can lead to a higher proportion of high-risk patients achieving target LDL-C. A secondary objective was to assess the efficacy of triple combination LDS + EZE + ALP in resistant patients (LDL-C >70 mg/dl). A randomized, prospective, parallel-group, single-blind study was conducted in patients with coronary artery disease (n = 100) who had undergone percutaneous coronary intervention in the preceding 12 months, were HDS-intolerant, and were not at LDL-C target (<70 mg/dl) with LDS alone. Patients received either LDS + EZE or LDS + ALP. Of the 100 patients, 33 patients (66%) treated with LDS + EZE and 31 patients (62%) treated with LDS + ALP achieved target LDL-C after 3 months, which was maintained at 6 months. Patients who did not achieve the therapeutic goal received a triple combination of LDS + EZE + ALP for a further 3 months. At 6 months, 28 of 36 patients (78%) achieved LDL-C target. Overall, 92% of patients enrolled in this study were at target LDL-C at 6 months. No patients in any group experienced major side effects. In conclusion, in HDS-intolerant coronary artery disease patients, the combination of LDS plus EZE and/or ALP represents a valuable therapeutic option allowing most patients to reach target LDL-C within 3 to 6 months.

Volterrani M, Spoletini I, Angermann C, Rosano G, Coats AJ.

Implantable devices for heart failure monitoring: the CardioMEMS™ system.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M50-M53. Epub 2019 Dec 31.

Several devices have been developed for heart failure (HF) treatment and monitoring. Among device-based monitoring tools, CardioMEMS™ has received growing research attention. This document reflects the key points of an ESC consensus meeting on implantable devices for monitoring in HF, with a particular focus on CardioMEMS™.

Volterrani M, Sposato B.

Remote monitoring and telemedicine.

Eur Heart J Suppl. 2019 Dec;21(Suppl M):M54-M56. Epub 2019 Dec 31.

Telemedicine and remote monitoring represent more than the communication of health data via a 'remote connection'. Modern systems can be stand-alone and can be equipped with the ability to acquire and summarize data in order to inform the patient, carer or health care giver. The information can be held locally or be shared with a health care centre. Contemporary telemedicine and telemonitoring solutions have shifted their focus, trying to work on a system which is

ubiquitous, efficient and sustainable. Along with devices that collect and elaborate data, a new generation of plug and play sensors has also come to life, which with standardization can lower management costs and make introduction into practice more feasible. Multiple trials (TIM-HF, TEN-HMS and BEAT.HF) have reported varying outcomes, depending on the monitoring system and the background health care process. A special mention is necessary for home tele-rehabilitation programmes for patients with heart failure. Despite the progress obstacles remain, including adequate training, data ownership and handling and applicability to larger populations. This article will review contemporary advances in this area.

Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS.

Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1169-1186.

The European Society of Cardiology (ESC) has published a series of guidelines on heart failure (HF) over the last 25 years, most recently in 2016. Given the amount of new information that has become available since then, the Heart Failure Association (HFA) of the ESC recognized the need to review and summarise recent developments in a consensus document. Here we report from the HFA workshop that was held in January 2019 in Frankfurt, Germany. This expert consensus report is neither a guideline update nor a position statement, but rather a summary and consensus view in the form of consensus recommendations. The report describes how these guidance statements are supported by evidence, it makes some practical comments, and it highlights new research areas and how progress might change the clinical management of HF. We have avoided re-interpretation of information already considered in the 2016 ESC/HFA guidelines. Specific new recommendations have been made based on the evidence from major trials published since 2016, including sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus, MitraClip for functional mitral regurgitation, atrial fibrillation ablation in HF, tafamidis in cardiac transthyretin amyloidosis, rivaroxaban in HF, implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic HF, and telemedicine for HF. In addition, new trial evidence from smaller trials and updated meta-analyses have given us the chance to provide refined recommendations in selected other areas. Further, new trial evidence is due in many of these areas and others over the next 2 years, in time for the planned 2021 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ.

Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1299-1305.

Heart failure (HF) and frailty are two distinct yet commonly associated conditions. The interplay between the two conditions is complex, due to overlaps in underlying mechanisms, symptoms and prognosis. The assessment of frailty in patients with HF is crucial, as it is associated with both unfavourable outcomes and reduced access and tolerance to treatments. However, to date a consensus definition of frailty in patients with HF remains lacking and the need for a validated assessment score, for identifying those HF patients with frailty, is high and timely. This position paper proposes a new definition of frailty for use by healthcare professionals in the setting of HF and creates a foundation for the design of a tailored and validated score for this common condition.

Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ.

Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure.

Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1299-1305.

Heart failure (HF) and frailty are two distinct yet commonly associated conditions. The interplay between the two conditions is complex, due to overlaps in underlying mechanisms, symptoms and prognosis. The assessment of frailty in patients with HF is crucial, as it is associated with both unfavourable outcomes and reduced access and tolerance to treatments. However, to date a consensus definition of frailty in patients with HF remains lacking and the need for a validated assessment score, for identifying those HF patients with frailty, is high and timely. This position paper proposes a new definition of frailty for use by healthcare professionals in the setting of HF and creates a foundation for the design of a tailored and validated score for this common condition.

Savarese G, Reiner MF, Uijl A, D'Amario D, Agewall S, Atar D, Baumgartner , Borghi C, De Carlo M, Drexel H, Kaski JC, Kjeldsen KP, Kucher N, Lund LH, Niessner A, Semb AG, Schmidt TA, Sulzgruber P, Tamargo J, Vitale C, Wassmann S, Aboyans V, Lewis BS.

Antithrombotic therapy and major adverse limb events in patients with chronic lower extremity arterial disease: systematic review and meta-analysis from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy in Collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases.

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Apr 1;6(2):86-93.

The role and selection of antithrombotic therapy to improve limb outcomes in chronic lower extremity artery disease (LEAD) is still debated. We conducted a meta-analysis to examine the efficacy and safety of antithrombotic and more intense antithrombotic therapy on limb outcomes and limb salvage in patients with chronic LEAD.

Study inclusion criteria were: enrolment of patients with LEAD, randomized allocation to more vs. less intense antithrombotic therapy [more vs. less intense single-antiplatelet therapy (SAPT); dual-antiplatelet therapy vs. SAPT; dual antithrombotic therapy vs. SAPT or oral anticoagulant]; enrolment of ≥ 200 patients; reporting of at least one of following outcomes: limb amputation or revascularization. Seven randomized studies enrolling 30 447 patients were included. Over a median follow-up of 24 months, more vs. less intense antithrombotic therapy or placebo significantly reduced the risk of limb revascularization [relative risk (RR) 0.89, 95% confidence interval (CI) 0.83-0.94] and limb amputation (RR 0.63, 95% CI 0.46-0.86), as well as stroke (RR 0.82, 95% CI 0.70-0.97). There was no statistically significant effect on the risk of myocardial infarction (RR 0.98, 95% CI 0.87-1.11), all-cause (RR 0.93, 95% CI 0.86-1.01), and cardiovascular death (RR 0.97, 95% CI 0.86-1.08). Risk of major bleeding increased (RR 1.23, 95% CI 1.04-1.44).

In patients with LEAD, more intense antithrombotic therapy reduces the risk of limb amputation and revascularization as well as stroke with an increase in the risk of bleeding events.

Adamopoulos S, Corrà U, Laoutaris ID, Pistono M, Agostoni PG, Coats AJS, Crespo Leiro MG, Cornelis J, Davos CH, Filippatos G, Lund LH, Jaarsma T, Ruschitzka F, Seferovic PM, Schmid JP, Volterrani M, Piepoli MF.

Exercise training in patients with ventricular assist devices: a review of the evidence and practical advice. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training and the Committee of Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019 Jan;21(1):3-13.

Exercise training (ET) and secondary prevention measures in cardiovascular disease aim to stimulate early physical activity and to facilitate recovery and improve health behaviours. ET has also been proposed for heart failure patients with a ventricular assist device (VAD), to help recovery in the

patient's functional capacity. However, the existing evidence in support of ET in these patients remains limited. After a review of current knowledge on the causes of the persistence of limitation in exercise capacity in VAD recipients, and concerning the benefit of ET in VAD patients, the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology has developed the present document to provide practical advice on implementing ET. This includes appropriate screening to avoid complications and then starting with early mobilisation, ET prescription is individualised to meet the patient's needs. Finally, gaps in our knowledge are discussed.

Zago M, Federolf PA, Levy SR, Condoluci C, Galli M.

Down Syndrome: gait pattern alterations in posture space kinematics.

IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019 Aug;27(8):1589-1596.

Gait characteristics in Down syndrome (DS) are documented in terms of discrete kinematic variables. However, such features are strictly interrelated and reflect neurological and developmental delays. A phenotypical, quantitative assessment of how multi-joint walking patterns are activated and controlled during gait would enhance the understanding of locomotor mechanisms in such patients. We adopted an analysis framework based on principal component analysis: the gait kinematics of 221 patients aged 6-45 were expressed in terms of a reduced set of one-dimensional movement components. Their time course during the gait cycle was described by score vectors, here called principal positions; its second time derivative, called principal acceleration, characterized the activity of the neuromuscular controller on each component. Outcomes were compared to an age-matched group of 49 healthy individuals. After controlling for the effect of walking speed, we observed that the main alterations in gait patterns emerged in the fourth component which is mostly devoted to stability management (group differences, $p < 0.001$). Rather, the main sagittal-plane locomotor patterns showed only subtle differences from the control group. Using statistical parametrical mapping, we found when (step-to-step transitions) and how (interrelated joints motion) the fourth movement deviated from normal: in particular, an excessive hip adduction and trunk inclination during the transition between single and double support phases. These findings match the neurological and sensorimotor trait of DS and suggest the promotion of targeted rehabilitative interventions. Furthermore, this paper opens to the adoption of principal positions and principal accelerations to investigate the neuromuscular control of movement patterns during locomotion.

Pau M, Condoluci C, Zago M, Galli M.

Men and women with Down syndrome exhibit different kinematic (but not spatio-temporal) gait patterns.

J Intellect Disabil Res. 2019 Jan;63(1):64-71.

Gait phenotypes are well documented in people with Down syndrome (pwDS), but sex-related differences are still unexplored. This study investigated the existence of possible differences in spatio-temporal and kinematic parameters of gait between men and women with DS using quantitative three-dimensional gait analysis.

Gait patterns of 117 pwDS (53 F, 64 M) who underwent a computerised gait analysis from 2002 to 2017 were retrospectively analysed to obtain spatio-temporal gait parameters and kinematics in the sagittal plane at hip, knee and ankle joints, as well as foot progression.

Overall, when considered as a single group, the gait patterns found for pwDS confirmed the findings of previous studies. However, when analysed by sex, our data revealed that women with DS exhibit a larger hip flexion at late stance (42% to 54% of the gait cycle) and reduced knee flexion at the beginning of the swing phase (61% to 69% of the gait cycle). In contrast, men are characterised by larger foot extra-rotation angles through most of the stance phase (from 0% to 55% of the gait cycle) and at the end of the swing phase (92% to 99% of the gait cycle). No differences between men and women with DS were found concerning ankle dorsi- plantar-flexion or in all spatio-temporal parameters normalised by individuals' anthropometry, excluding cadence (higher in women).

The findings of the present study highlight the need to investigate gait dysfunctions in pwDS by taking their sex into consideration. Such an approach may be useful not only in gaining a better understanding of the pathophysiology of gait disturbances associated with DS but also in supporting a better orientation of rehabilitative treatments.

Pilloni G, Pau M, Costici F, Condoluci C, Galli M.

Use of 3D gait analysis as predictor of Achilles tendon lengthening surgery outcomes in children with cerebral palsy.

Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Apr;55(2):250-257.

In children with spastic cerebral palsy (CP), the treatment of equinus foot with Achilles tendon lengthening (ATL) surgery is associated with high incidence of overcorrection, which may result in crouch gait.

We aimed to assess if gait pattern in preoperative time could be a predictor of the surgery outcome.

It is a cross-sectional retrospective study.

Setting: Movement Analysis Lab of IRCCS San Raffaele Pisana Hospital in Rome (Italy).

Eighteen children (mean age 9.6 ± 4.7 years) with spastic diplegia CP who underwent bilateral ATL surgery to correct equinus foot were involved.

Participants underwent 3D gait analysis before and approximately 12 months after surgery. Primary measures were spatiotemporal, kinematic (summarized by Gait Variable Scores, GVSs) and kinetic parameters. The gait patterns for each leg was defined from kinematic data, using a quantitative classification: plantar flexor knee extension (PFKE) index. The CP group was split into true equinus and jump gait.

The equinus foot was successfully corrected as demonstrated by the improvement of GVS ankle dorsi-plantarflexion. However, there was a high rate of overcorrection in the true equinus, characterized by increases in knee flexion-extension GVS (8.7° pre vs. 16.7° post $P < 0.05$) and knee flexion angle at initial contact (5.2° vs. 20.6° $P < 0.05$) and by a decrease in the maximum ankle power generated at push-off (1.49 vs. 0.83 W/kg $P < 0.05$).

Assessment of motor phenotype in preoperative time are good predictors of the results of ATL surgery. In children with true equinus gait, the increase of knee flexion subsequent to ATL is an early indicator that this technique will lead to crouch gait. These results show the influence of true equinus and jump gait patterns on the outcomes of the ATL.

Therefore, we propose that this approach could have clinical value to evaluate and prescribe rehabilitation in children with CP disease, proposing different solutions depending on motor phenotype.

Galli M, Cimolin V, Stella G, De Pandis MF, Ancillao A, Condoluci C.

Quantitative assessment of drawing tests in children with dyslexia and dysgraphia.

Hum Mov Sci. 2019 Jun;65. pii: S0167-9457(18)300 17-24.

Drawing tests in children diagnosed with dyslexia and dysgraphia were quantitatively compared. Fourteen children with dysgraphia, 19 with dyslexia and 13 normally developing were asked to copy 3 figures: a circle, a square and a cross. An optoelectronic system allowed the acquisition of the drawing track in three-dimensions. The participants' head position and upper limb movements were measured as well. A set of parameters including movement duration, velocity, length of the trace, Range of Motion of the upper limb, was computed and compared among the 3 groups. Children with dyslexia traced the circle faster than the other groups. In the cross test, dyslexic participants showed a reduced execution time and increased velocity while drawing the horizontal line. Children with dyslexia were also faster in drawing certain sides of square with respect to the other groups.

Zago M, Condoluci C, Pau M, Galli M.

Sex differences in the gait kinematics of patients with Down syndrome: A preliminary report.

J Rehabil Med. 2019 Feb 1;51(2):144-146.

Sex-specific medicine requires understanding of the specific therapeutic needs and patho-physiology of men and women. In these terms, we investigated sex-related differences in the gait kinematics of patients with Down syndrome.

It's a retrospective observational cohort study.

A sample of 230 patients (103 females) aged 7-50 years underwent a standard gait-analysis test from 2000 to 2015.

Spatiotemporal gait parameters and synthetic indexes were computed as Gait Profile Score (GPS) and pelvis/lower limbs as Gait Variable Scores.

Although speed, normalized step width, %stance and %swing were similar, in female patients step length was shorter and GPS was higher than in male patients, with no significant effect of age, speed and body mass index. Sex-specific features were found at the pelvis, hip and knee level (sagittal plane), and at the ankle level (transverse plane).

Overall, in people with Down syndrome, the gait function of females tends to be more impaired than in males, with the exception of foot progression. Therapists should consider these differences when evaluating the severity of gait impairment and designing rehabilitation strategies.

Zago M, Corsi C, Condoluci C, Galli M.

Kinetic-based indexes for the functional evaluation of gait in diplegic children: a preliminary report.

Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2019 Oct;22(13):1043-1046.

We evaluated the feasibility of a set of indexes based on ground reaction forces to discriminate between the degree of severity of spastic diplegia, identified via Gross Motor Function Classification System (GMFCS). A stepwise discriminant ordinal regression analysis performed on a sample of 58 children returned a subset of variables related to the ratio between braking and propulsive vertical forces and anteroposterior timings. Rather, parameters concerning bilateral symmetry were poorly discriminating. The relative simplicity of the selected indexes allows for their easy implementation on existing gait analysis applications for screening purposes.

Cimolin V, Condoluci C, Costici PF, Galli M.

A proposal for a kinetic summary measure: the Gait Kinetic Index.

Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2019 Jan;22(1):94-99.

A new summary index for kinetic gait data is proposed (Gait Kinetic Index - GKI), BASED on six kinetic selected variables: hip, knee and ankle moments and powers on the sagittal plane. This method was applied on a control group (CG) of 18 subjects and on 57 patients with diplegic Cerebral Palsy (CP). CP showed statistical different GKI value in comparison with CG. The same is for the sub GKI with the exclusion of GKI Knee Power. The GKI seems to be a promising tool useful to measure extensively the gait pathology taking into consideration kinetic aspects of gait pattern.

Zago M, Esposito F, Bertozzi F, Tritto B, Rampichini S, Galvani C, Galli M, Sforza C.

Kinematic effects of repeated turns while running.

Eur J Sport Sci. 2019 Sep;19(8):1072-1081.

In team sports, non-contact ACL and MCL injuries occur during abrupt changes of direction, like turns or cutting manoeuvres. Fatigue affects dynamic neuromuscular control and increases knee injury risk. This study analysed how lower limb joints and centre-of-mass kinematics are affected throughout a high-intensity running protocol involving repeated 180°-turns. Twenty young men (18-23 years, BMI: 20.8-24.4 kg m⁻²) completed a 5-m shuttle running trial lasting 5 min at an average

speed of 75% of their maximum aerobic speed. During the test, cardio-metabolic parameters were obtained, together with joints and centre-of-mass kinematics, using a motion capture system. Kinematic data were compared between the first and the last minute of exercise. Perceived exercise intensity ranged from "hard" to "maximum exertion" and post-exercise lactate concentration ranged from 5.4 to 15.5 mM. The repetition of 180°-turns induced a substantial reduction of hip (-60%, $p < .001$, large effect) and knee flexion (-40%, $p = .003$, medium-to-large effect), and an increase of hip adduction and internal rotation (+25-30%, $p < .05$, medium-to-large effect). Since such movements are factors increasing the likelihood of non-contact knee injuries, we concluded that the prolonged repetition of turns may expose participants to increased risk of ligament failure. Prevention programmes should include discipline-specific neuromuscular training especially in late practices.

Grazzi L, Tassorelli C, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group.

Correction to: Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial.

J Headache Pain. 2019 Jan 7;20(1):1.

Curr Med Res Opin. 2019 Sep;35(9):1545-1554.

Real-world insights on the management of migraine patients: an Italian nationwide study.

Agostoni E, Barbanti P, Frediani F, Trifirò G, Burgio L, di Nola L, Pegoraro V, Pulimeno S, Cepparulo M.

Understanding migraine management using data from a sample of patients representative of the Italian general adult population. Methods: Retrospective analysis on IQVIA Italian Longitudinal Patient Database. Two cohorts were created. (a) The triptan user cohort included patients with triptan prescriptions between November 2015 and October 2016. Migraine days were estimated counting triptan and indometacin/caffeine/prochlorperazine (ICP) pills prescribed during the 6 months following first triptan prescription. Patients were categorized as having episodic (EM) or chronic (CM) migraine based on the number of migraine days following International Classification of Headache Disorders criteria. (b) The migraine preventive treatment (MPT) user cohort included patients with MPT prescriptions during the period June 2016-May 2017. MPTs considered included beta-blockers, calcium-channel blockers, antiepileptics, antidepressants and antiserotonergics. Migraine days experienced by MPTs users were estimated counting triptan and ICP pills prescribed during the 6 months following the most recent MPT prescription, while the number of MPT switches was estimated based on MPT prescriptions during the previous two years. Results: There were 9461 patients with triptan prescriptions to treat migraine acute attacks, which accounted yearly for 0.8% of general adult population. CM patients accounted for 3% of triptan users. There were 2004 patients prescribed with MPTs, which accounted for 0.16% of general adult population. Overall, among MPT users, 291 (15%) were still experiencing at least four migraine days/month, with this proportion increasing with the increase in the number of MPT switches. Conclusions: Results from this study suggest an unmet need in the management of migraine: too many patients did not receive MPTs, with this potentially due to several reasons requiring further investigations. Furthermore, even among patients receiving MPTs, disease control level with now available drugs seems to be sub-optimal.

Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazzi L, Leone M, Martelletti P, Pini LA, Prudenzeno MP, Sarchielli P, Tedeschi G, Russo A; Italian chronic migraine group.

Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review.

Chronic migraine is a disabling condition that is currently underdiagnosed and undertreated. In this narrative review, we discuss the future of chronic migraine management in relation to recent progress in evidence-based pharmacological treatment.

Patients with chronic migraine require prophylactic therapy to reduce the frequency of migraine attacks, but the only currently available evidence-based prophylactic treatment options for chronic migraine are topiramate and onabotulinumtoxinA. Improved prophylactic therapy is needed to reduce the high burden of chronic migraine in Italy. Monoclonal antibodies that target the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway of migraine pathogenesis have been specifically developed for the prophylactic treatment of chronic migraine. These anti-CGRP/R monoclonal antibodies have demonstrated good efficacy and excellent tolerability in phase II and III clinical trials, and offer new hope to patients who are currently not taking any prophylactic therapy or not benefitting from their current treatment.

Treatment of chronic migraine is a dynamic and rapidly advancing area of research. New developments in this field have the potential to improve the diagnosis and provide more individualised treatments for this condition. Establishing a culture of prevention is essential for reducing the personal, social and economic burden of chronic migraine.

Barbanti P, Guadagni F, De Marchis ML, Ialongo C, Egeo G, Fofi L, Aurilia C, Lovero D, Della-Morte D, Ferroni P, Palmirotta R.

Dopamine-beta-hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication overuse in patients with chronic migraine.

Neurol Sci. 2019 Aug;40(8):1717-1724.

Dopamine-beta-hydroxylase (DBH) enzyme activity is modulated at the genetic level by the presence of several polymorphisms. Among these, the 19-bp insertion/deletion (I/D) polymorphism (rs72393728/rs141116007) was investigated in several genetic association studies for its correlation with the susceptibility to develop episodic migraine, but conflicting results were achieved. In the present study we analyzed this genetic variant in a carefully characterized population of migraineurs encompassing both episodic and chronic migraine (with and without medication overuse) with the aim to perform a replication study and verify any possible correlation with migraine endophenotypes. Genotyping of the DBH 19-bp I/D polymorphism was performed on 400 migraine patients and 204 healthy individuals. The associations between genotypic frequencies and the clinical and sociodemographic features of migraineurs were then investigated. The DBH 19-bp I/D polymorphism did not correlate with migraine susceptibility or most clinical variables, with the exception of a statistically significant correlation within the subgroup of patients affected by chronic migraine where the individuals carrying the deleted (D) allele were significantly more prone to abuse in analgesics. As a result of this finding, the DBH 19-bp I/D polymorphism does not influence migraine susceptibility, but it might contribute to the development of medication overuse in patient with chronic migraine.

Ferroni P, Barbanti P, Spila A, Fratangeli F, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Guadagni F.

Circulating biomarkers in migraine: new opportunities for Precision Medicine.

Curr Med Chem. 2019;26(34):6191-6206.

Migraine is the most common neurological disorder and the second most disabling human condition, whose pathogenesis is favored by a combination of genetic, epigenetic, and environmental factors. In recent years, several efforts have been made to identify reliable biomarker(s) useful to monitor disease activity and/or ascertain the response to a specific treatment.

To review the current evidence on the potential biological markers associated with migraine.

A structured search of peer-reviewed research literature was performed by searching major publications databases up to December 2017.

Several circulating biomarkers have been proposed as diagnostic or therapeutic tools in migraine, mostly related to migraine's inflammatory pathophysiological aspects. Nonetheless, their detection is still a challenge for the scientific community, reflecting, at least in part, disease complexity and clinical diagnostic limitations. At the present time, calcitonin gene-related peptide (CGRP) represents probably the most promising candidate as a diagnostic and/or therapeutic biomarker, as its plasma levels are elevated during migraine attack and decrease during successful treatment. Other molecules (including some neuropeptides, cytokines, adipokines, or vascular activation markers) despite promising, do not possess the sufficient prerequisites to be considered as migraine biomarkers.

The characterization of migraine-specific biomarkers would be fundamental in a perspective of precision medicine, enabling risk assessment and tailored treatments. However, speculating on the clinical validity of migraine biomarkers may be premature and controlled clinical trials are presently needed to investigate both the diagnostic and therapeutic value of these biomarkers in migraine.

Ferroni P, Barbanti P.

Biomarkers in Migraine Headache: Prognostic and Therapeutic Implications.

Curr Med Chem. 2019;26(34):6188-6190.

Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L.

Erenumab: from scientific evidence to clinical practice-the first Italian real-life data.

Neurol Sci. 2019 May;40(Suppl 1):177-179.

Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G.

Does the migraine attack start in the cortex and is the cortex critical in the migraine process?

Neurol Sci. 2019 May;40(Suppl 1):31-37.

Migraine is a pure human neurovascular disorder with no reliable corresponding animal model. The cerebral cortex (CC) has long been discussed as a crucial element of its complex mechanism. The present review considers the state of the art of experimental evidence on the involvement of CC in migraine. An ample series of research data points to a role of CC in the migraine process, also at the beginning of the attack, especially in the form with aura. However, in spite of several CC, peculiarities emerged in experimental settings, the enigma on their significance (cause or consequence of the disease?) remains. All in all, we believe that pure clinical observations and reasoning, i.e., its exclusive human nature and the precipitating role of stress, are still the most persuasive cues supporting the CC involvement in migraine.

Barbanti P, Egeo G, Mitsikostas DD.

Trigeminal-Targeted treatments in migraine: is 60% the magic number?

Headache. 2019 Oct;59(9):1659-1661.

Trigeminal-targeted treatments (TTTs), the most specific and selective therapeutic migraine approach to date, are effective in approximately 60% of patients regardless of treatment type or mechanism, at least if used alone. Sixty percent is also the proportion of migraineurs who develop migraine-like episodes following experimental intravenous administration of trigeminal neuropeptides and roughly 60% is the percentage of patients with a unilateral migraine tracing the area of cutaneous distribution of the trigeminal ophthalmic branch. Hence, mechanisms other than the trigeminovascular activation are probably involved in the 40% of migraineurs who do not respond to TTTs. A closer cooperation between clinical and basic neuroscientists is needed to explore migraine models because only a careful appraisal of migraine endophenotypes may help to unravel their underlying multifaceted pathophysiological machinery

Barbanti P, Grazzi L, Egeo G.

Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents.

Expert Opin Pharmacother. 2019 Mar;20(4):455-463.

Migraine is increasingly recognized as an extremely burdensome and disabling disorder in both children and adolescents. A proper treatment plan is needed to improve the quality of life of both children and families as well as to minimize the risk of disease progression.

This review focuses on the current pharmacotherapy for acute migraine in pediatric populations, taking into account specific considerations for those drugs tested in randomized, placebo-controlled trials (RCTs).

A large number of RCTs have documented the efficacy, tolerability, and safety of different compounds. Triptans appears more effective than placebo but results are variable and inconsistent. Almotriptan and rizatriptan are effective as oral formulations, as well as sumatriptan and zolmitriptan as both oral and nasal spray formulations. Adding non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reinforces triptan's effectiveness. Furthermore, small RCTs have documented both the efficacy of ibuprofen and the ineffectiveness of acetaminophen. Naproxen, ketoprofen, diclofenac, and indomethacin - NSAIDs effective in acute migraines in adults - should be tested also in pediatric subjects. Furthermore, the authors suggest that dopamine receptor antagonists should be considered in cases of severe migraines. Lastly, better designed RCTs are needed to fine-tune current therapeutic resources.

Tinazzi M, Gandolfi M, Ceravolo R, Capecci M, Andrenelli E, Ceravolo MG, Bonanni L, Onofri M, Vitale M, Catalan M, Polverino P, Bertolotti C, Mazzucchi S, Giannoni S, Smania N, Tamburini S, Vacca L, Stocchi F, Radicati FG, Artusi CA, Zibetti M, Lopiano L, Fasano A, Geroin C.

Postural abnormalities in Parkinson's Disease: an epidemiological and clinical multicenter study.

Mov Disord Clin Pract. 2019 Jun 29;6(7):576-585.

The overall frequency of postural abnormalities (PA) in Parkinson's disease (PD) is unknown. We evaluated the overall prevalence of PA and assessed the association with demographic and clinical variables.

For this multicenter, cross-sectional study, consecutive PD outpatients attending 7 tertiary Italian centers were enrolled. Patients were evaluated and compared for the presence of isolated PA such as camptocormia, Pisa syndrome, and anterocollis and for combined forms (ie, camptocormia + Pisa syndrome) together with demographic and clinical variables.

Of the total 811 PD patients enrolled, 174 (21.5%; 95% confidence interval [CI], 18.6%-24.3%) presented PA, 144 of which had isolated PA and 30 had combined PA. The prevalence of camptocormia was 11.2% (95% CI, 9%-13.3%), Pisa syndrome 8% (95% CI, 6.2%-9.9%), and anterocollis 6.5% (95% CI, 4.9%-8.3%). Patients with PA were more often male and older with longer disease duration, more advanced disease stage, more severe PD symptoms, a bradykinetic/rigid phenotype, and poorer quality of life. They were initially treated with levodopa, and more likely to be treated with a combination of levodopa and dopamine agonist, took a higher daily levodopa equivalent daily dose, and had more comorbidities. Falls and back pain were more frequent in PD patients with PA than in those without PA. Multiple logistic regression models confirmed an association between PA and male gender, older age, Hoehn and Yahr stage, and total Unified Parkinson's Disease Rating Scale score.

PA are frequent and disabling complications in PD, especially in the advanced disease stages.

Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith

I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofrij M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G33, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F.

What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons.

Neurobiol Aging. 2020 Jan;85:58-73. Epub 2019 Sep 19.

Electrophysiology provides a real-time readout of neural functions and network capability in different brain states, on temporal (fractions of milliseconds) and spatial (micro, meso, and macro) scales unmet by other methodologies. However, current international guidelines do not endorse the use of electroencephalographic (EEG)/magnetoencephalographic (MEG) biomarkers in clinical trials performed in patients with Alzheimer's disease (AD), despite a surge in recent validated evidence. This position paper of the ISTAART Electrophysiology Professional Interest Area endorses consolidated and translational electrophysiological techniques applied to both experimental animal models of AD and patients, to probe the effects of AD neuropathology (i.e., brain amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration) on neurophysiological mechanisms underpinning neural excitation/inhibition and neurotransmission as well as brain network dynamics, synchronization, and functional connectivity, reflecting thalamocortical and corticocortical residual capacity. Converging evidence shows relationships between abnormalities in EEG/MEG markers and cognitive deficits in groups of AD patients at different disease stages. The supporting evidence for the application of electrophysiology in AD clinical research as well as drug discovery pathways warrants an international initiative to include the use of EEG/MEG biomarkers in the main multicentric projects planned in AD patients, to produce conclusive findings challenging the present regulatory requirements and guidelines for AD studies.

Brusa L, Ponzo V, Stefani A, Ceravolo R, Palermo G, Agrò EF, Viselli F, Altavista MC, Iani C, Stocchi F, Stanzione P, Vitale C.

Extended release levodopa at bedtime as a treatment for nocturia in Parkinson's disease: An open label study.

J Neurol Sci. 2020 Mar 15;410:116625. Epub 2019 Dec 16.

Bladder dysfunction may cause disabling symptoms in Parkinson's disease (PD) patients. The majority patients' experience symptoms as urinary urgency and nocturia suggest overactive bladder. This seems to be due to an altered brain-bladder relationship because of alteration in fronto-basal ganglia D1-dopaminergic circuit that normally suppresses micturition-reflex. Previous studies demonstrated beneficial effect of D1/D2 dopamine-receptors chronic-stimulation on detrusor overactivity of PD-patients. The present study was aimed to evaluate possible effect of extended-release (ER) Levodopa administered at bed-time on both nocturia and nocturia-related quality-of-life (NQoL) in PD-patients. 106 PD-patients (Hoehn and Yahr >1 and <4, mean age 66 years, 59 females and 47 males) were enrolled by 7 Movement Disorders out-patients clinics. Patients undergo to International Prostatic Symptoms Scale-IPSS, including 1-item about nocturia (item 7), and to Nocturia Quality of Life-NQoL questionnaire, at baseline and after two-months of Extended-Release L-dopa (L-dopa/carbidopa or L-dopa benserazide) treatment at bed-time. Statistical analysis showed significant improvement on both total IPSS, item 7 and NQoL scores following two-months ER L-dopa-treatment. Δ IPSS score inversely correlated with disease duration. This results support previous evidence of pathophysiological involvement of dopaminergic transmission on bladder dysfunction in PD.

Balestrino R, Hurtado-Gonzalez CA, Stocchi F, Radicati FG, Chaudhuri KR, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P; PDCS European Study Group.

Applications of the European Parkinson's Disease Association sponsored Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS).

NPJ Parkinsons Dis. 2019 Nov 27;5:26. eCollection 2019.

This study was addressed to determine the presence of Parkinson disease (PD) manifestations, their distribution according to motor subtypes, and the relationships with health-related quality of life (QoL) using the recently validated European Parkinson's Disease Association sponsored Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS). Frequency of symptoms was determined by the scores of items (present if >0). Using ROC analysis and Youden method, MDS-UPDRS motor subtypes were projected on the PDCS to achieve a comparable classification based on the PDCS scores. The same method was used to estimate severity levels from other measures in the study. The association between the PDCS and QoL (PDQ-39) was analyzed by correlation and multiple linear regression. The sample consisted of 776 PD patients. We found that the frequency of PD manifestations with PDCS and MDS-UPDRS were overlapping, the average difference between scales being 5.5% only. Using the MDS-UPDRS subtyping, 215 patients (27.7%) were assigned as Tremor Dominant (TD), 60 (7.7%) Indeterminate, and 501 (64.6%) Postural Instability and Gait Difficulty (PIGD) in this cohort. With this classification as criterion, the analogous PDCS-based ratio provided these cut-off values: TD subtype, ≥ 1.06 ; Indeterminate, < 1.06 but > 0.65 ; and PIGD, < 0.65 . The agreement between the two scales on this classification was substantial (87.6%; kappa = 0.69). PDCS total score cut-offs for PD severity were: 23/24 for mild/moderate and 41/42 for moderate/severe. Moderate to high correlations ($r = 0.35-0.80$) between PDCS and PDQ-39 were obtained, and the four PDCS domains showed a significant independent influence on QoL. The conclusions are: (1) the PDCS assessed the frequency of PD symptoms analogous to the MDS-UPDRS; (2) motor subtypes and severity levels can be determined with the PDCS; (3) a significant association between PDCS and QoL scores exists.

Stocchi F, Coletti C, Bonassi S, Radicati FG, Vacca L.

Early-morning OFF and levodopa dose failures in patients with Parkinson's disease attending a routine clinical appointment using Time-to-ON Questionnaire.

Eur J Neurol. 2019 May;26(5):821-826.

In patients with Parkinson's disease (PD) with motor fluctuations, total daily OFF time is comprised of both end-of-dose time and the time taken to turn ON with medication. However, little is known about the impact of delays in ON time.

This was a single-visit pilot study of fluctuating patients with PD attending a routine appointment. During a single visit, adult patients with idiopathic PD who were treated with levodopa for at least 1 year completed a questionnaire evaluating the time waiting for ON and the symptoms experienced while waiting to turn ON. Patients then completed a 5-day home time-to-ON diary, where they documented how long it took to turn ON following their first morning dose of levodopa in 5-min increments.

A total of 151 consecutive patients completed the study survey, of whom 97 (64.2%) experienced motor fluctuations. Of the patients experiencing motor fluctuations, 54 (56%) reported delays in ON time (latency >30 min) following their first morning dose of levodopa. Half (51%) reported that they had experienced delayed ON at least once in the previous week and 21% reported having delayed ON during all seven mornings of the previous week. In addition, 10% of patients reported having dose failures on four or more mornings during the previous week. The most common symptoms experienced while waiting for ON were slowness (94.8%), fatigue (87.6%), reduced dexterity (82.5%), problems in walking (66.0%) and problems with balance (59.8%).

Early-morning OFF problems such as delays in time to ON and dose failures are common in levodopa-treated patients with PD.

Leroy C, Bourriez JL, Dujardin K, Molae-Ardekani B, Babiloni C, Deplanque D, Ponchel A, Hennion S, Plomhause L, Devanne H, Deguil J, Payoux P, Blin O, Méligne D, Micallef J, Chauveau N, Lanteaume L, Vervueren C, Guimont F, Thalamas C, Cassé-Perrot C, Rouby F, Bordet R, Derambure P; PharmaCog Consortium.

A 15-day course of donepezil modulates spectral EEG dynamics related to target auditory stimuli in young, healthy adult volunteers.

Clin Neurophysiol. 2019 May;130(5):863-875.

The aim of the study is to identify possible electroencephalographic (EEG) markers of donepezil's effect on cortical activity in young, healthy adult volunteers at the group level.

Thirty subjects were administered a daily dose of either 5mg donepezil or placebo for 15 days in a double-blind, randomized, cross-over trial. The electroencephalogram during an auditory oddball paradigm was recorded from 58 scalp electrodes. Current source density (CSD) transformations were applied to EEG epochs. The event-related potential (ERP), inter-trial coherence (ITC: the phase consistency of the EEG spectrum) and event-related spectral perturbation (ERSP: the EEG power spectrum relative to the baseline) were calculated for the target (oddball) stimuli.

The donepezil and placebo conditions differed in terms of the changes in delta/theta/alpha/beta ITC and ERSP in various regions of the scalp (especially the frontal electrodes) but not in terms of latency and amplitude of the P300-ERP component.

Our results suggest that ITC and ERSP analyses can provide EEG markers of donepezil's effects in young, healthy, adult volunteers at a group level.

Novel EEG markers could be useful to assess the therapeutic potential of drug candidates in Alzheimer's disease in healthy volunteers prior to the initiation of Phase II/III clinical studies in patients.

Scarpina F, Cau N, Cimolin V, Galli M, Priano L, Mauro A.

Defective Tool Embodiment in body representation of individuals affected by Parkinson's Disease: a preliminary study.

Front Psychol. 2019 Jan 7;9:2489. eCollection 2018.

When efficiently used for action, tools become part of the body, with effect on the spatial-temporal movement parameters and body size perception. Until now, no previous investigation has been reported about tool embodiment in Parkinson's disease (PD), which is a neurological disease characterized by several sensory and motor symptoms affecting body and action. We enrolled 14 individuals affected by PD and 18 healthy individuals as controls. We studied the spatial-temporal parameters on self-paced free pointing movement task, via an optoelectronic system, before and after a short training in which a 27-cm long rod was used to point toward a far target. Moreover, we investigated changes in estimation of arm length through the Tactile Estimation Task. After the tool-use training, controls showed changes in spatial-temporal parameters: they were slower to perform movements and reported a higher value of deceleration than the baseline. However, such a difference did not emerge in the PD individuals. In the Tactile Discrimination Task, no difference emerged before and after the tool-use training in both groups. Our results were suggestive of possible difficulties of the tool embodiment process in PD. We discussed our results in relation to aberrant multisensory integration as well as in terms of the effect of PD sensory and motor symptoms on body schema plasticity. The present study points at a novel way to conceive PD sensory motor signs and symptoms in terms of their effect on individuals' body representation.

Torti M, Bravi D, Vacca L, Stocchi F.

Are all dopamine agonists essentially the same?

Drugs. 2019 May;79(7):693-703.

Dopamine agonists (DAs) represent an excellent treatment option for patients with Parkinson's disease, in both the early and advanced stages of the disease, improving motor symptoms, lowering the incidence of motor complications, and addressing several non-motor symptoms. Indeed, each of these compounds have different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, resulting in a unique efficacy and safety profile. Comorbidities, prominent non-motor symptoms and individual

subjects' clinical characteristics should guide the choice of a specific DA, allowing better management of the patient by optimizing the DA benefit/risk ratio. In this article we discuss brain distribution of dopamine receptors and their role in each of the dopaminergic pathways, the pharmacological profile of non-ergoline DAs and class-related adverse effects, as reported from post-marketing studies.

Warren Olanow C, Torti M, Kieburtz K, Leinonen M, Vacca L, Grassini P, Heller A, Heller E, Stocchi F.

Continuous versus intermittent oral administration of levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A pharmacokinetics, safety, and efficacy study.

Mov Disord. 2019 Mar;34(3):425-429.

Laboratory and clinical evidence indicate that continuous delivery of levodopa is associated with reduced motor complications compared to standard intermittent levodopa.

The aim of the study is to assess the pharmacokinetics and efficacy of continuous oral delivery of l-dopa/carbidopa in PD patients with motor fluctuations.

Eighteen PD patients with motor fluctuations were enrolled in an open-label study comparing pharmacokinetics and efficacy measures between standard intermittent oral l-dopa/carbidopa and "continuous" oral l-dopa/carbidopa. Continuous treatment was operationally defined as sips of an l-dopa dispersion at 5- to 10-minute intervals. On day 1, patients received their usual oral l-dopa/carbidopa doses. On day 2, patients received l-dopa/carbidopa dose by "continuous" oral administration. On day 3, patients received a single dose of oral l-dopa/carbidopa followed by continuous administration of l-dopa/carbidopa. Each study period was 8 hours, and the total l-dopa/carbidopa dose administered was the same on each day. Analyses of variability were primarily-based samples drawn between 4 and 8 hours when subjects were in a relative steady state.

There was less variability in plasma l-dopa concentration with continuous versus intermittent oral l-dopa/carbidopa treatment (fluctuation index was 0.99 ± 0.09 vs. 1.38 ± 0.12 [$P < 0.001$] and coefficient of variation was 0.35 ± 0.03 vs. 0.49 ± 0.04 [$P < 0.001$]). Mean OFF time was decreased by 43% ($P < 0.001$) with continuous oral l-dopa therapy. No safety or tolerability issues were observed.

Continuous oral delivery of l-dopa/carbidopa was associated with less plasma variability and reduced off time in comparison to standard intermittent oral l-dopa/carbidopa therapy. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society.

Torti M, Alessandrini J, Bravi D, Casali M, Grassini P, Fossati C, Ialongo C, Onofri M, Radicati FG, Vacca L, Bonassi S, Stocchi F.

Clinical and pharmacokinetics equivalence of multiple doses of levodopa benserazide generic formulation vs the originator (Madopar).

Br J Clin Pharmacol. 2019 Nov;85(11):2605-2613.

While several generic preparations of levodopa/carbidopa and levodopa/benserazide (LDB) are currently available, pharmacokinetic (PK) equivalence and therapeutic equivalence studies with levodopa generics are not available in Italy. Lack of data on generic formulations is a critical factor for their limited use in this country and often lead patients to refuse the generic version of the branded drug.

An experimental, 2-centre, randomized, double-blind, 2-sequence, noninferiority cross-over study was designed to evaluate both the PK equivalence and clinical equivalence of multiple doses of the generic preparation of LDB, Teva Italia, compared to the originator (Madopar). Forty-three out-patients with a diagnosis of idiopathic Parkinson's disease on LDB, were recruited and randomly assigned to 1 of 2 study sequences: generic-originator or originator-generic. Clinical evaluations were performed at the end of each study period. A PK study with an LDB fixed dose (100 + 25 mg) was performed in a subpopulation of 14 subjects.

Clinical data showed a reduction of 0.49 and 1.54 in the mean UPDRS III scores for the LDB and the originator, respectively. The 95% CIs [-2.21: 0.11] of the mean difference original vs LDB are smaller than the clinically significant difference of 3 UPDRS III points, supporting the conclusion that the treatment with LDB is not inferior to the originator. No statistically significant differences were found with respect to area under the curve to last dose, half-life, maximum concentration, time to maximum concentration and last observed concentration.

These findings prove the therapeutic clinical equivalence as well the PK equivalence of the generic LDB and the originator (Madopar).

Franciotti R, Falasca NW, Arnaldi D, Famà F, Babiloni C, Onofrij M, Nobili FM, Bonanni L.

Cortical network topology in prodromal and mild dementia due to Alzheimer's Disease: Graph Theory applied to resting state EEG.

Brain Topogr. 2019 Jan;32(1):127-141.

Graph theory analysis on resting state electroencephalographic rhythms disclosed topological properties of cerebral network. In Alzheimer's disease (AD) patients, this approach showed mixed results. Granger causality matrices were used as input to the graph theory allowing to estimate the strength and the direction of information transfer between electrode pairs. The number of edges (degree), the number of inward edges (in-degree), of outgoing edges (out-degree) were statistically compared among healthy controls, patients with mild cognitive impairment due to AD (AD-MCI) and AD patients with mild dementia (ADD) to evaluate if degree abnormality could involve low and/or high degree vertices, the so called hubs, in both prodromal and over dementia stage. Clustering coefficient and local efficiency were evaluated as measures of network segregation, path length and global efficiency as measures of integration, the assortativity coefficient as a measure of resilience. Degree, in-degree and out-degree values were lower in AD-MCI and ADD than the control group for non-hubs and hubs vertices. The number of edges was preserved for frontal electrodes, where patients' groups showed an additional hub in F3. Clustering coefficient was lower in ADD compared with AD-MCI in the right occipital electrode, and it was positively correlated with mini mental state examination. Local and global efficiency values were lower in patients' than control groups. Our results show that the topology of the network is altered in AD patients also in its prodromal stage, begins with the reduction of the number of edges and the loss of the local and global efficiency.

Babiloni C, Del Percio C, Pascarelli MT, Lizio R, Noce G, Lopez S, Rizzo M, Ferri R, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Salvetti M, Cipollini V, Franciotti R, Onofrij M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Aarsland D, Parnetti L, Farotti L, Marizzoni M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Hampel H, Frisoni GB, De Pandis MF, Bonanni L.

Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases.

Neurobiol Aging. 2019 May;77:112-127.

Previous evidence has shown different resting-state eyes-closed electroencephalographic delta (<4 Hz) and alpha (8-10.5 Hz) source connectivity in subjects with dementia due to Alzheimer's (ADD) and Lewy body (DLB) diseases. The present study tested if the same differences may be observed in the prodromal stages of mild cognitive impairment (MCI). Here, clinical and resting-state eyes-closed electroencephalographic data in age-, gender-, and education-matched 30 ADMCI, 23 DLBMCI, and 30 healthy elderly (Nold) subjects were available in our international archive. Mini-Mental State Evaluation (MMSE) score was matched in the ADMCI and DLBMCI groups. The eLORETA freeware estimated delta and alpha source connectivity by the tool called lagged

linear connectivity (LLC). Area under receiver operating characteristic curve (AUROCC) indexed the classification accuracy among individuals. Results showed that widespread interhemispheric and intrahemispheric LLC solutions in alpha sources were abnormally lower in both MCI groups compared with the Nold group, but with no differences were found between the 2 MCI groups. AUROCCs of LLC solutions in alpha sources exhibited significant accuracies (0.72-0.75) in the discrimination of Nold versus ADMCI-DLBMCI individuals, but not between the 2 MCI groups. These findings disclose similar abnormalities in ADMCI and DLBMCI patients as revealed by alpha source connectivity. It can be speculated that source connectivity mostly reflects common cholinergic impairment in prodromal state of both AD and DLB, before a substantial dopaminergic derangement in the dementia stage of DLB.

Arippa F, Pau M, Cimolin V, Stocchi F, Goffredo M, Franceschini M, Condoluci C, Depandis MF, Galli M.

A novel summary kinematic index for postural characterization in subjects with Parkinson's disease.

Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Oct 15. [Epub ahead of print]

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurological disorder characterized, among other symptoms, by a significant modified posture. Although a detailed assessment of postural abnormalities can be performed using quantitative movement analysis, the output of such procedure might be not suitable for a routine clinical use due to its intrinsic complexity. However, synthetic measures may facilitate the interpretation of kinematic data for physicians and thus make such tools fully exploitable in daily practice.

According to these considerations, the aim of the present study is to propose a new summary index, the Postural Profile Score, PPS (together with its constituent variables: Postural Variable Scores, PVSs), which can characterize the postural kinematic biomechanical profile of an individual; this approach was then applied to a cohort of individuals with PD.

It's a controlled observational study.

Setting: Movement Analysis Lab, IRCCS San Raffaele Pisana Hospital, Rome (ITALY).

Forty-five individuals with PD in mild to severe disability stage, of mean age 65.9 (SD 8.3) years and 21 healthy control age-matched (CG) were tested using an optoelectronic system during bipedal quiet standing.

Twelve joint angles of trunk and of lower limbs, considered representative of the whole-body posture according to Davis protocol, were acquired and the root mean square (RMS) difference between them and those of the unaffected participants (PVSs) were computed. Then, the PPS was calculated as a combination of the selected PVSs. The existence of possible differences between people with PD and controls for PPS and PVSs was assessed using MANOVA test. UPDRS III score was also considered in order to assess existence of correlation between synthetic indexes and Clinical scales values.

Significant differences in PPS were detected between PD and CG (8.59° vs. 6.11° , $p < 0.001$) and in some of the considered PVS (Trunk Sagittal, Trunk Frontal, Trunk Transversal, Hip flexion-extension, Hip abdo-adduction and Knee flexion-extension). Significant positive correlations were found between Clinical scales Vs trunk and ankle orientation.

PPS could represent a reliable summary index of global postural abnormalities in people with PD, and in particular some PVSs appear more suitable to describe the deviation from a physiologic postural pattern. The results demonstrate that the posture in the patient with PD is modified compared to the control group. In particular, the trunk is the body district which mainly characterizes the alteration of the posture as documented by its PVSs values and their correlation with clinical evaluation scales. In conclusion, this study evidences the interest to measure the position of the trunk in order to characterize the postural kinematic position in individuals with PD.

PPS could be a useful tool for the characterization of postural phenotype in subjects with Parkinson's disease and could provide indications for specific rehabilitation protocols.

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Catania V, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Bonanni L, Franciotti R, Onofri M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Fraioli L, Parnetti L, Farotti L, Pievani M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, De Pandis MF.

Levodopa may affect cortical excitability in Parkinson's disease patients with cognitive deficits as revealed by reduced activity of cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms.

Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:9-20.

We hypothesized that dopamine neuromodulation might affect cortical excitability in Parkinson's disease (PD) patients set in quiet wakefulness, as revealed by resting state eyes-closed electroencephalographic (rsEEG) rhythms at alpha frequencies (8-12 Hz). Clinical and rsEEG rhythms in PD with dementia (N = 35), PD with mild cognitive impairment (N = 50), PD with normal cognition (N = 35), and normal (N = 50) older adults were available from an international archive. Cortical rsEEG sources were estimated by exact low-resolution brain electromagnetic tomography. Compared with the normal older group, the PD groups showed reduced occipital alpha sources and increased widespread delta (<4 Hz) sources. Widespread frontal and temporal alpha sources exhibited an increase in PD with dementia compared with PD with mild cognitive impairment and PD with normal cognition groups, as function of dopamine depletion severity, typically greater in the former than the latter groups. A daily dose of levodopa induced a widespread reduction in cortical delta and alpha sources in a subgroup of 13 PD patients under standard chronic dopaminergic regimen. In PD patients in quiet wakefulness, alpha cortical source activations may reflect an excitatory effect of dopamine neuromodulation.

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Catania V, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Bonanni L, Franciotti R, Onofri M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Fraioli L, Parnetti L, Farotti L, Pievani M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, De Pandis MF.

Levodopa may affect cortical excitability in Parkinson's disease patients with cognitive deficits as revealed by reduced activity of cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms.

Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:9-20. Epub 2018 Aug 30.

We hypothesized that dopamine neuromodulation might affect cortical excitability in Parkinson's disease (PD) patients set in quiet wakefulness, as revealed by resting state eyes-closed electroencephalographic (rsEEG) rhythms at alpha frequencies (8-12 Hz). Clinical and rsEEG rhythms in PD with dementia (N = 35), PD with mild cognitive impairment (N = 50), PD with normal cognition (N = 35), and normal (N = 50) older adults were available from an international archive. Cortical rsEEG sources were estimated by exact low-resolution brain electromagnetic tomography. Compared with the normal older group, the PD groups showed reduced occipital alpha sources and increased widespread delta (<4 Hz) sources. Widespread frontal and temporal alpha sources exhibited an increase in PD with dementia compared with PD with mild cognitive impairment and PD with normal cognition groups, as function of dopamine depletion severity, typically greater in the former than the latter groups. A daily dose of levodopa induced a widespread reduction in cortical delta and alpha sources in a subgroup of 13 PD patients under standard chronic dopaminergic regimen. In PD patients in quiet wakefulness, alpha cortical source activations may reflect an excitatory effect of dopamine neuromodulation.

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Catania V, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Bonanni L, Franciotti R, Onofri M, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Fraioli L, Parnetti L, Farotti L, Pievani M, D'Antonio F, De Lena C, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener G, Emek-Savaş DD, Triggiani AI, Taylor JP, McKeith I, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, De Pandis MF.

Levodopa may affect cortical excitability in Parkinson's disease patients with cognitive deficits as revealed by reduced activity of cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms.

Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:9-20. Epub 2018 Aug 30.

We hypothesized that dopamine neuromodulation might affect cortical excitability in Parkinson's disease (PD) patients set in quiet wakefulness, as revealed by resting state eyes-closed electroencephalographic (rsEEG) rhythms at alpha frequencies (8-12 Hz). Clinical and rsEEG rhythms in PD with dementia (N = 35), PD with mild cognitive impairment (N = 50), PD with normal cognition (N = 35), and normal (N = 50) older adults were available from an international archive. Cortical rsEEG sources were estimated by exact low-resolution brain electromagnetic tomography. Compared with the normal older group, the PD groups showed reduced occipital alpha sources and increased widespread delta (<4 Hz) sources. Widespread frontal and temporal alpha sources exhibited an increase in PD with dementia compared with PD with mild cognitive impairment and PD with normal cognition groups, as function of dopamine depletion severity, typically greater in the former than the latter groups. A daily dose of levodopa induced a widespread reduction in cortical delta and alpha sources in a subgroup of 13 PD patients under standard chronic dopaminergic regimen. In PD patients in quiet wakefulness, alpha cortical source activations may reflect an excitatory effect of dopamine neuromodulation.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):37-48. doi: 10.3233/JAD-180321.

Plasma A β 42 as a biomarker of prodromal Alzheimer's Disease progression in patients with amnesic mild cognitive impairment: evidence from the PharmaCog/E-ADNI Study.

Albani D, Marizzoni M, Ferrari C, Fusco F, Boeri L, Raimondi I, Jovicich J, Babiloni C, Soricelli A, Lizio R, Galluzzi S, Cavaliere L, Didic M, Schönknecht P, Molinuevo JL, Nobili F, Parnetti L, Payoux P, Bocchio L, Salvatore M, Rossini PM, Tsolaki M, Visser PJ, Richardson JC, Wiltfang J, Bordet R, Blin O, Forloni G, Frisoni GB; PharmaCog Consortium.

It is an open issue whether blood biomarkers serve to diagnose Alzheimer's disease (AD) or monitor its progression over time from prodromal stages. Here, we addressed this question starting from data of the European FP7 IMI-PharmaCog/E-ADNI longitudinal study in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients including biological, clinical, neuropsychological (e.g., ADAS-Cog13), neuroimaging, and electroencephalographic measures. PharmaCog/E-ADNI patients were classified as "positive" (i.e., "prodromal AD" n = 76) or "negative" (n = 52) based on a diagnostic cut-off of A β 42/P-tau in cerebrospinal fluid as well as APOE ϵ 4 genotype. Blood was sampled at baseline and at two follow-ups (12 and 18 months), when plasma amyloid peptide 42 and 40 (A β 42, A β 40) and apolipoprotein J (clusterin, CLU) were assessed. Linear Mixed Models found no significant differences in plasma molecules between the "positive" (i.e., prodromal AD) and "negative" groups at baseline. In contrast, plasma A β 42 showed a greater reduction over time in the prodromal AD than the "negative" aMCI group (p = 0.048), while CLU and A β 40 increased, but similarly in the two groups. Furthermore, plasma A β 42 correlated with the ADAS-Cog13 score both in aMCI patients as a whole and the prodromal AD group alone. Finally, CLU correlated with the ADAS-Cog13 only in the whole aMCI group, and no association with ADAS-Cog13 was found for A β 40. In conclusion, plasma A β 42 showed disease progression-related features in aMCI patients with prodromal AD.

Del Percio C, Franzetti M, De Matti AJ, Noce G, Lizio R, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Rizzo M, Triggiani AI, Stocchi F, Limatola C, Babiloni C.

Football players do not show "Neural Efficiency" in cortical activity related to visuospatial information processing during football scenes: an EEG mapping study.

Front Psychol. 2019 Apr 26;10:890. eCollection 2019.

This study tested the hypothesis of cortical neural efficiency (i.e., reduced brain activation in experts) in the visuospatial information processing related to football (soccer) scenes in football players. Electroencephalographic data were recorded from 56 scalp electrodes in 13 football players and eight matched non-players during the observation of 70 videos with football actions lasting 2.5 s each. During these videos, the central fixation target changed color from red to blue or vice versa. The videos were watched two times. One time, the subjects were asked to estimate the distance between players during each action (FOOTBALL condition, visuospatial). Another time, they had to estimate if the fixation target was colored for a longer time in red or blue color (CONTROL condition, non-visuospatial). The order of the two conditions was pseudo-randomized across the subjects. Cortical activity was estimated as the percent reduction in power of scalp alpha rhythms (about 8-12 Hz) during the videos compared with a pre-video baseline (event-related desynchronization, ERD). In the FOOTBALL condition, a prominent and bilateral parietal alpha ERD (i.e., cortical activation) was greater in the football players than non-players ($p < 0.05$) in contrast with the neural efficiency hypothesis. In the CONTROL condition, no significant alpha ERD difference was observed. No difference in behavioral response time and accuracy was found between the two groups in any condition. In conclusion, a prominent parietal cortical activity related to visuospatial processes during football scenes was greater in the football players over controls in contrast with the neural efficiency hypothesis.

Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F; PDCS European Study Group

Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale.

Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288

A composite instrument able to rapidly and reliably assess the most relevant motor and non-motor afflictions suffered by Parkinson's disease (PD) patients in a real world clinic setting is an unmet need. The recently validated PD Composite Scale (PDCS) was designed to fulfil this gap as a quick, comprehensive PD assessment. The objective of this study was extensive evaluation of the PDCS's clinimetric properties using a large international sample.

This was a cross-sectional study in which the PDCS, the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and the Clinical Impression of Severity Index for PD were applied. Basic clinimetric attributes of the PDCS were analysed.

In total, 776 PD patients were included. The PDCS total score showed negligible floor and ceiling effects. Three factors (54.5% of the variance) were identified: factor 1 included motor impairment, fluctuations and disability; factor 2, non-motor symptoms; and factor 3, tremor and complications of therapy. Cronbach's alpha was from 0.66 to 0.79. Inter-rater reliability showed weighted kappa values from 0.79 to 0.98 for items and intraclass correlation coefficient values from 0.95 (Disability) to 0.99 (Motor and total score). The Bland-Altman method, however, showed irregular concordance. PDCS standard error of measurement and convergent validity with equivalent constructs of other measures were satisfactory (≥ 0.70). PDCS scores significantly differed by Hoehn and Yahr stage.

Overall, in line with previous findings, the PDCS is a feasible, acceptable, valid, reliable and precise instrument for quickly and comprehensively assessing PD patients.

Marizzoni M, Ferrari C, Jovicich J, Albani D, Babiloni C, Cavaliere L, Didic M, Forloni G, Galluzzi S, Hoffmann KT, Molinuevo JL, Nobili F, Parnetti L, Payoux P, Ribaldi F, Rossini PM,

Schönknecht P, Salvatore M, Soricelli A, Hensch T, Tsolaki M, Visser PJ, Wiltfang J, Richardson JC, Bordet R, Blin O, Frisoni G; PharmaCog Consortium.

Predicting and tracking short term disease progression in amnesic mild cognitive impairment patients with prodromal Alzheimer's Disease: structural brain biomarkers.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):3-14.

Early Alzheimer's disease (AD) detection using cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers has been recommended as enrichment strategy for trials involving mild cognitive impairment (MCI) patients. To model a prodromal AD trial for identifying MRI structural biomarkers to improve subject selection and to be used as surrogate outcomes of disease progression.

APOE ϵ 4 specific CSF A β 42/P-tau cut-offs were used to identify MCI with prodromal AD (A β 42/P-tau positive) in the WP5-PharmaCog (E-ADNI) cohort. Linear mixed models were performed 1) with baseline structural biomarker, time, and biomarker \times time interaction as factors to predict longitudinal changes in ADAS-cog13, 2) with A β 42/P-tau status, time, and A β 42/P-tau status \times time interaction as factors to explain the longitudinal changes in MRI measures, and 3) to compute sample size estimation for a trial implemented with the selected biomarkers.

Only baseline lateral ventricle volume was able to identify a subgroup of prodromal AD patients who declined faster (interaction, $p = 0.003$). Lateral ventricle volume and medial temporal lobe measures were the biomarkers most sensitive to disease progression (interaction, $p \leq 0.042$). Enrichment through ventricular volume reduced the sample size that a clinical trial would require from 13 to 76%, depending on structural outcome variable. The biomarker needing the lowest sample size was the hippocampal subfield GC-ML-DG (granule cells of molecular layer of the dentate gyrus) ($n = 82$ per arm to demonstrate a 20% atrophy reduction).

MRI structural biomarkers can enrich prodromal AD with fast progressors and significantly decrease group size in clinical trials of disease modifying drugs.

Jovicich J, Babiloni C, Ferrari C, Marizzoni M, Moretti DV, Del Percio C, Lizio R, Lopez S, Galluzzi S, Albani D, Cavaliere L, Minati L, Didic M, Fiedler U, Forloni G, Hensch T, Molinuevo JL, Bartrés Faz D, Nobili F, Orlandi D, Parnetti L, Farotti L, Costa C, Payoux P, Rossini PM, Marra C, Schönknecht P, Soricelli A, Noce G Salvatore M, Tsolaki M, Visser PJ, Richardson JC, Wiltfang J, Bordet R25, Blin O, Frisoniand GB; the PharmaCog Consortium.

Two-year longitudinal monitoring of amnesic Mild Cognitive Impairment patients with prodromal Alzheimer's Disease using topographical biomarkers derived from functional magnetic resonance imaging and electroencephalographic activity.

J Alzheimers Dis. 2019;69(1):15-35.

Auditory "oddball" event-related potentials (aoERPs), resting state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) connectivity, and electroencephalographic (rsEEG) rhythms were tested as longitudinal functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease (AD). Data were collected at baseline and four follow-ups at 6, 12, 18, and 24 months in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients classified in two groups: "positive" (i.e., "prodromal AD"; $n=81$) or "negative" ($n=63$) based on a diagnostic marker of AD derived from cerebrospinal samples (A β 42/P-tau ratio). A linear mixed model design was used to test functional biomarkers for Group, Time, and Group \times Time effects adjusted by nuisance covariates (only data until conversion to dementia was used). Functional biomarkers that showed significant Group effects ("positive" versus "negative", $p < 0.05$) regardless of Time were 1) reduced rsfMRI connectivity in both the default mode network (DMN) and the posterior cingulate cortex (PCC), both also giving significant Time effects (connectivity decay regardless of Group); 2) increased rsEEG source activity at delta (<4 Hz) and theta (4-8Hz) rhythms and decreased source activity at low-frequency alpha (8-10.5Hz) rhythms; and 3) reduced parietal and posterior cingulate source activities of aoERPs. Time \times Group effects showed differential functional biomarker progression between groups: 1) increased rsfMRI connectivity in the left parietal cortex of the DMN nodes, consistent with compensatory effects and

2) increased limbic source activity at theta rhythms. These findings represent the first longitudinal characterization of functional biomarkers of prodromal AD relative to "negative" aMCI patients based on 5 serial recording sessions over 2 years.

Tinazzi M, Gandolfi M, Artusi CA, Lanzafame R, Zanolin E, Ceravolo R, Capecci M, Andrenelli E, Ceravolo MG, Bonanni L, Onofrij M, Telese R, Bertolotti C, Polverino P, Manganotti P, Mazzucchi S, Giannoni S, Vacca L, Stocchi F, Casali M, Zibetti M, Lopiano L, Fasano A, Geroin C.

Validity of the Wall Goniometer as a screening tool to detect postural abnormalities in Parkinson's Disease.

Parkinsonism Relat Disord. 2019 Dec;69:159-165.

Software-based measurements of postural abnormalities in Parkinson's disease (PD) are the gold standard but may be time-consuming and not always feasible in clinical practice. Wall goniometer (WG) is an easier, quicker, and inexpensive instrument for screening patients with postural abnormalities, but no studies have investigated its validity so far. The aim of this study was to investigate the validity of the WG to measure postural abnormalities.

A total of 283 consecutive PD outpatients with $\geq 5^\circ$ forward trunk, lateral trunk or forward neck bending (FTB, LTB, FNB, respectively) were recruited from seven centers for movement disorders. Postural abnormalities were measured in lateral and posterior view using a freeware program (gold standard) and the WG. Both angles were expressed in degrees ($^\circ$). Sensitivity and specificity for the diagnosis of camptocormia, Pisa syndrome, and anterocollis were assessed.

WG showed good to excellent agreement (intraclass correlation coefficient from 0.80 to 0.98) compared to the gold standard. Bland-Altman plots showed a mean difference between the methods from -7.4° to 0.4° with limits of agreements from -17.7° to 9.5° . Sensitivity was 100% for the diagnosis of Pisa syndrome, 95.74% for anterocollis, 76.67% for upper camptocormia, and 63.64% for lower camptocormia. Specificity was 59.57% for Pisa syndrome, 71.43% for anterocollis, 89.80% for upper camptocormia, and 100% for lower camptocormia. Overall, the WG underestimated measurements, especially in lower camptocormia with an average of -8.7° (90% of cases).

WG is a valid tool for screening Pisa syndrome and anterocollis, but approximately 10° more should be added for camptocormia.

Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Porcelli S, Albani D, Politis A, Papadimitriou GN, Di Nicola M, Janiri L, Colombo R, Martinotti G, Bellomo A, Vieta E, Bonassi S, Frustaci A, Ducci G, Landi S, Boccia S, Serretti A.

Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease.

Mol Biol Rep. Epub 2019 Oct 8.

Serotonergic system is one of the most important neurotransmission systems investigated in the field of psychiatry. Extensive evidence reveals how alterations of this system, and especially of the SLC6A4 gene, may be associated with psychiatric disorders. In this study we aimed to evaluate the pleiotropic nature of SLC6A4 alterations and their association with the overall risk of brain diseases rather than disorder-specific. SLC6A4 variants, namely 5HTTLPR, STin2, rs2066713, rs25531, rs4251417, rs6354 and rs7224199 were investigated in 4 independent cohorts of subjects with specific psychiatric disorders, including Alcohol dependence disorder (ALC), Alzheimer disease (ALZ), Schizophrenia (SCZ) and Bipolar disorder (BPD). Other variables (biochemical parameters and Psychiatric scales scores) were also tested for association. SLC6A4 polymorphisms are not associated with the risk of developing major psychiatric disorders (SCZ and BPD); however some signals were detected in ALC (HTTLPR $pd = 9.25 \times 10^{-03}$, $pr = 7.24 \times 10^{-03}$; rs2066713 $pd = 6.35 \times 10^{-08}$; rs25531 $pd = 2.95 \times 10^{-02}$; rs4251417 $pd = 2.46 \times 10^{-03}$), and ALZ (rs6354 $pr = 1.22 \times$

10-02; rs7224199 $pd = 1.00 \times 10^{-08}$, $pr = 2.65 \times 10^{-02}$) cohorts. Some associations were also observed on exploratory analyses. Our findings did not reveal any major influence on SCZ and BPD development; On the other hand, some alteration of the SLC6A4 sequence were associated with an increased risk of ALC and ALZ disorders, suggesting common pathways. The results of this study should be carefully interpreted since it suffers of some inherent limitations (e.g. cohort size, slight ethnic heterogeneity). Further analyses may provide better detail on the molecular processes behind SLC6A4 alterations.

Borg JJ, Melchiorri D, Sepodes B, Caramella CM, Tomino C, Micallef B, Serracino-Inglott A, Nistico R.

Optimising bench science to withstand regulatory scrutiny

Pharmacol Res. 2019 Jan;139:491-493.

The EU commission has on numerous occasions acknowledged that SMEs and research spinoffs are an intellectual driving force within the EU. The EU commission has also provided numerous funding initiatives to foster academic pursuit per se as well as state of the art research having a commercial/commercialisation prospect. However, translation of bench science to the clinic is a huge endeavour [1,2], where academics are seldom prepared for the challenges they face when taking laboratory findings to commercialisation (this would include also patent application and status) [1,3]. Furthermore, a proportion of drug discovery efforts fall through at the Regulatory approval process stage, and, although “unquantifiable”, it is assumed that during negotiations between academic spinoffs and start-ups with angel investors and the pharmaceutical industry, a devaluation of the academic work might occur. One of the reasons might be that academic efforts and scientific data generated do not withstand regulatory scrutiny. This aspect is not surprising since there is an un-heightened awareness of pharmaceutical regulatory concepts within academia. Every investment made by research funding bodies should in principle be contributing towards sustainable innovation and therefore, the fact that data generated in academia is many times considered exploratory, intrigued us and as a consequence here we will share our regulatory experiences (since we have academic backgrounds but have taken on roles within regulatory bodies) to help raise awareness within academia of certain concepts that would help academic efforts withstand regulatory scrutiny. This will hopefully be of added value to bench science carried out by academia, in order to avoid that pharmaceutical industries re-do drug development process. Over the years we have learned several lessons related to specific processes and these are presented concisely for convenience. These might be of considerable interest to academia and academic spinoffs to take on board when moving forward with their research and product developments. We have also compiled a reading list of select texts and useful webpages (see Supplemental material) to give further context to lessons presented.

Disabil Rehabil. 2019 Oct 7;1-10.

Effect of physical therapy interventions on spatiotemporal gait parameters in children with Cerebral Palsy: A systematic review

Corsi C, Santos M, Moreira RFC, Dos Santos AN, de Campos AC, Galli M, Rocha NACF.

The aim of the study is to investigate the effect of physical therapy interventions on spatiotemporal gait parameters in children with cerebral palsy. Six databases were searched: PubMed, Embase, Web of Science, Science Direct, Lilacs, and Scopus. Two independent reviewers worked on primary study selection based on titles, abstracts, and full text reading. We included randomized controlled trials investigating the role of therapeutic interventions on gait kinematics in children with cerebral palsy. The independent reviewers extracted information about study population, intervention type, main outcomes, and methodological quality according to PEDro Scale. The body of evidence was synthesized through GRADE. Twenty-six studies were found addressing the following treatment categories: functional electrical stimulation, transcranial stimulation, gait training, muscular

strengthening, vibratory platform training, and serial casting. A moderate level of evidence was identified for vibratory platform training, gait training, transcranial stimulation (positive effect), and isolated muscle strengthening (negative effect) in relation to gait velocity. Electrical stimulation showed a moderate level of evidence regarding stride length. The evidence for other outcomes was of low or very low quality. Vibratory platform, gait training, electrical stimulation, and transcranial stimulation were effective to improve spatiotemporal gait parameters, especially velocity in children with cerebral palsy. Implication for rehabilitation Improvement and maintenance of gait of children with cerebral palsy is a great challenge to rehabilitation professionals Vibratory platform, gait training, electrical stimulation, and transcranial stimulation improve gait parameters. Isolated strength training was not effective to improve gait parameters in Cerebral Palsy. Long-term effect of most techniques on gait parameters until unclear.

Pellicciari L , Paci M, Geri T, Piscitelli D, Baccini M

Mobilization of the contralateral limb in slump position: effects on knee extension in healthy adult subjects.

Acta Biomed. 2019 Sep 6;90(3):245-252.

In the acute phase of neuropathic pain due to nerve root disorders, the neurodynamic approach proposes the mobilization of the contralateral limb to decrease the pain and increase the range of motion in the affected limb. The aim of this study was to evaluate the effect of the contralateral knee mobilization on the ipsilateral knee extension range of motion in Slump position in healthy adult subjects.

Thirty-eight healthy subjects underwent a placebo, control and experimental manoeuvres that included a passive contralateral knee mobilization into extension. The knee, hip and cervical angles and distance between glabella and femoral condyle achieved in Slump test position were measured with an optoelectronic motion analysis system before and after each manoeuvre.

Experimental manoeuvre produced a statistically significant increase of the knee extension ROM when compared to the control ($p=.017$) and placebo ($p=.007$) manoeuvres. A significant increase of the hip angle and distance between glabella and femoral condyle was detected after the experimental manoeuvres ($p<.001$), but not after the placebo and control manoeuvres.

The contralateral mobilization in Slump position increases the ipsilateral knee extension ROM. Further research is required to confirm that the knee increment ROM was due to the neural component.

Aprile I, Iacovelli C, Goffredo M, Cruciani A, Galli M, Simbolotti C, Pecchioli C, Padua L, Galafate D, Pournajaf S, Franceschini M.

Efficacy of end-effector Robot-Assisted Gait Training in subacute stroke patients: clinical and gait outcomes from a pilot Bi-Centre study

NeuroRehabilitation. 2019;45(2):201-212.

End-effector robots allow intensive gait training in stroke subjects and promote a successful rehabilitation. A comparison between conventional and end-effector Robot-Assisted Gait Training (RAGT) in subacute stroke patients is needed.

The aim of the study is to investigate the efficacy of end-effector RAGT in subacute stroke patients.

Twenty-six subacute stroke patients were divided into two group: 14 patients performed RAGT (RG); 12 patients performed conventional gait training (CG). Clinical assessment and gait analysis were performed at the beginning (T0) and at the end (T1) of the rehabilitation.

The RG revealed a significant improvement in body function, activities, participation scales, and in the distance measured with the 6 MWT. The affected lower limb's spasticity significantly decreased at T1. In gait analysis, RG showed significantly increases in many parameters. The CG significantly improved clinical assessments but showed no significant changes in gait parameters. Statistically

significant differences between RG and CG were found in MRC-HE, TCT, 10 MWT, 6 MWT, and TUG. No significant difference between groups was registered in gait kinematics.

Both rehabilitation treatments produce promising effects in subacute stroke patients. RAGT device offers a more intensive, controlled, and physiological gait training and significantly improved deambulation.

Capecchi M, Pournajaf S, Galafate D, Sale P, Le Pera D, Goffredo M, De Pandis MF, Andrenelli E, Pennacchioni M, Ceravolo MG, Franceschini M.

Clinical effects of robot-assisted gait training and treadmill training for Parkinson's Disease. A randomized controlled trial.

Ann Phys Rehabil Med . 2019 Sep;62(5):303-312.

Although gait disorders strongly contribute to perceived disability in people with Parkinson's disease, clinical trials have failed to identify which task-oriented gait training method can provide the best benefit. Freezing of gait remains one of the least investigated and most troublesome symptoms.

We aimed to compare the effects of robot-assisted gait training and treadmill training on endurance and gait capacity in people with Parkinson disease; the secondary aim was to compare the effect of the treatments in people with freezing and/or severe gait disability and assess changes in overall disease-related disability and quality of life.

Outpatients with Parkinson disease (Hoehn and Yahr stage \geq 2) were randomly assigned to receive 20 sessions of 45-min gait training assisted by an end-effector robotic device (G-EO System) or treadmill training. Outcome assessments were the 6-min walk test, Timed Up and Go test, Freezing of Gait Questionnaire, Unified Parkinson's Disease Rating Scales and Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39 administered before (T0) and after treatment (T1).

We included 96 individuals with Parkinson disease: 48 with robot-assisted gait training and 48 treadmill training. Both groups showed significant improvement in all outcomes. As compared with baseline, with robot-assisted gait training and treadmill training, endurance and gait capacity were enhanced by 18% and 12%, respectively, and motor symptoms and quality of life were improved by 17% and 15%. The maximum advantage was observed with the Freezing of Gait Questionnaire score, which decreased by 20% after either treatment. On post-hoc analysis, dependent walkers benefited more than independent walkers from any gait training, whereas freezers gained more from robot-assisted than treadmill training in terms of freezing reduction.

Repetitive intensive gait training is an effective treatment for people with Parkinson disease and can increase endurance and gait velocity, especially for those with severe walking disability. Advantages are greater with robot-assisted gait training than treadmill training for individuals with freezing of gait - related disability.

Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, Capobianco SV, Bai AV, Lai C, Pierro L, Rotundi M, Damiani C, Santilli V, Agostini F, Mangone M.

Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation.

Biores Open Access. 2019 Jul 3;8(1):101-110.

The survival rate of women after breast cancer has improved significantly worldwide. More attention should be paid to the rehabilitation intervention after surgery. Cancer rehabilitation helps breast cancer survivors maintain the highest possible physical, social, psychological, and vocational function in the limits that are imposed by the cancer and its treatments. The aim of our research was to determine the rehabilitative setting that promotes greater efficacy of the rehabilitation. A double-blind, randomized controlled trial with 45 patients enrolled was conducted. All participants were randomized into two groups: single rehabilitative training (N = 22) and group rehabilitative training (N = 23). Outcomes were assessed for each group before treatment (T0), after first 6 weeks of

rehabilitative treatment (T1), and after 3 months (T2). All patients underwent the same rehabilitation treatment, but the setting differed between single and group rehabilitative training, which included four to five patients each and evaluated using Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2), Working Alliance Inventory Patient form (WAIP), Disabilities of Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH), and visual analog scale (VAS). Two patients dropped out in the single treatment group. In the within-group analysis at the three evaluation times, on the VAS, a significant reduction in pain was reported and maintained at the follow-up, as was observed for the DASH and WAIP scales. In the between-group analysis WAIP and Bond scale scores differed significantly in favor of the single treatment. In the group treatment, the Psychopathic Deviate, Masculine/Feminine, and Social Discomfort scales of the MMPI-2 correlated with WAIP Tot at T1. There was an association between the Correction, Hysteria, Paranoid, and Schizophrenia MMPI-2 scales and Δ VAS T0T1 in the total sample. Proposing the same rehabilitative intervention in both breast cancer groups, our results showed significant reduction in pain and good functional recovery of the upper limb, which did not depend on the setting (single or group). However, with single rehabilitation treatment, patients developed a better therapeutic alliance and experienced a more comfortable environment.

Goffredo M, Guanziroli E, Pournajaf S, Gaffuri M, Gasperini G, Filoni S, Baratta S, Damiani C, Franceschini M, Molteni F, Italian EksoGait Study Group

Overground wearable powered Exoskeleton for gait training in subacute stroke subjects: clinical and gait assessments.

Eur J Phys Rehabil Med . 2019 Dec;55(6):710-721.

Wearable powered exoskeletons provide intensive overground gait training with patient's active participation: these features promote a successful active motor relearning of ambulation in stroke survivors.

The aim of this study was to investigate the feasibility and the clinical effects of an overground exoskeleton-assisted gait training (OEAGT) in subacute stroke patients.

This is a prospective, pilot pre-post, open label, non-randomized experimental study.

Four Italian neurological rehabilitation centers.

Forty-eight subacute stroke patients were enrolled. Two patients dropped out because of medical problems. Data analysis was conducted on 46 subjects (56.84±14.29 years; 27 male; 29 ischemic; 24 left hemiparesis).

Patients underwent 15±2 sessions (60 min/session, 3-5 times/week) of OEAGT. Clinical and gait assessments were performed at the beginning (T1) and at the end (T2) of the training period: modified Barthel Index (BI), modified Ashworth Scale at Hip (MAS-H), Knee (MAS-K), and Ankle (MAS-A) level, Motricity Index (MI), Trunk Control Test (TCT), Functional Ambulation Classification (FAC), Walking Handicap Scale (WHS), 10-Meter Walking Test (10MWT), 6-Minute Walking Test (6mWT), Timed Up-and-Go test (TUG). The Technology Acceptance Model (TAM) questionnaire evaluated the acceptance of OEAGT by patients. Data stratification was performed using the time post the acute event and the onset of rehabilitation treatment, and the MI at T1. Wilcoxon's test ($P<0.05$) was used.

All clinical scales significantly improved at T2; no statistically significant changes were reported for MAS-H, MAS-K, MAS-A. The 69.57% patients were able to walk at T1; 17.39% were not able to walk at T1 but regained ambulation at T2; and 13.04% were not able to walk at either T1 or T2. The ambulant patients showed a statistical improvement in speed measured during the 10MWT and in the distance covered over a time of 6 minutes (6mWT). The results from the TAM questionnaire showed that all subjects perceived the OEAGT positively. The data stratification analysis suggests that the OEAGT does not have any restriction of use.

The OEAGT improved the clinical and gait outcomes in subacute patients. Randomized studies on larger samples are needed to confirm these data and to assess the efficacy of OEAGT.

Gentile L, Coraci D, Pazzaglia C, Del Tedesco F, Erra C, Le Pera D, Padua L.
Ultrasound guidance increases diagnostic yield of needle EMG in plegic muscle.
Clin Neurophysiol . Epub 2019 Nov 9.

The aim of the study is to increase the specificity of motor unit potential (MUPs) detection by using ultrasound guided electromyography (USG-EMG) in patients with muscle plegia due to traumatic nerve lesions.

Forty-six patients with recent nerve trauma underwent baseline standard EMG (ST-EMG) evaluation with evidence of absent MUPs. In 41 of them, ST-EMG was repeated after 2-3 months (T1) and the patients were accordingly divided in two groups: ST-EMG+ (if MUPs were detected) or ST-EMG- (MUPs not detected). Then, ST-EMG- patients underwent muscle ultrasound evaluation (M-US) and, if isles of muscular contractility were found, they also had USG-EMG. The same protocol was repeated 4-6 months after baseline (T2).

At T1, 22/41 patients were ST-EMG+. While 19/41 were ST-EMG-; 9 of these patients had M-US consistent with residual muscular activity, for that reasons underwent USG-EMG with 7 of 9 demonstrating MUPs (at T2 all of these 7 patients resulted ST-EMG). In the other 2 patients, we found no MUPs at T1 but they became ST-EMG+ or USG-EMG positive at T2. The remaining 10 ST-EMG- patients had no EMG or US evidence of muscle contraction at T1, but at T2 2 of 10 became ST-EMG+ and 2 had USG-EMG showing MUPs. In the remaining 6 patients still M-US negative at T2, complete denervation was diagnosed. Concerning the 22 patients who were ST-EMG+ at T1, all but one showed increase of MUPs at T2.

In this study, we demonstrated the utility of US guidance when performing EMG evaluation in locating isles of muscular contractility in patients who have no detectable MUPs on EMG after nerve trauma.

USG-EMG significantly increases the specificity of needle EMG allowing earlier detection of MUPs.

Vollono V, Della Marca G, Testani E, Losurdo A, Viridis D, Ferraro D, Brunetti V, Rossini PM, Le Pera D, Mazza S, Valeriani M.

Abnormal circadian modification of a δ -Fiber pathway excitability in idiopathic restless legs syndrome.

Pain Res Manag . 2019 Nov 3;2019:5408732. eCollection 2019.

Restless legs syndrome (RLS) is characterized by unpleasant sensations generally localized to legs, associated with an urge to move. A likely pathogenetic mechanism is a central dopaminergic dysfunction. The exact role of pain system is unclear. The purpose of the study was to investigate the nociceptive pathways in idiopathic RLS patients. We enrolled 11 patients (mean age 53.2 ± 19.7 years; 7 men) suffering from severe, primary RLS. We recorded scalp laser-evoked potentials (LEPs) to stimulation of different sites (hands and feet) and during two different time conditions (daytime and nighttime). Finally, we compared the results with a matched control group of healthy subjects. The $A\delta$ responses obtained from patients did not differ from those recorded from control subjects. However, the N1 and the N2-P2 amplitudes' night/day ratios after foot stimulation were increased in patients, as compared to controls (N1: patients: $133.91 \pm 50.42\%$; controls: $83.74 \pm 34.45\%$; $p = 0.016$; $A\delta$ -N2-P2: patients: $119.15 \pm 15.56\%$; controls: $88.42 \pm 23.41\%$; $p = 0.003$). These results suggest that RLS patients present circadian modifications in the pain system, which are not present in healthy controls. Both sensory-discriminative and affective-emotional components of pain experience show parallel changes. This study confirms the structural integrity of $A\delta$ nociceptive system in idiopathic RLS, but it also suggests that RLS patients present circadian modifications in the pain system. These findings could potentially help clinicians and contribute to identify new therapeutic approaches.

Gison A, Bonassi S, Rizza F, Giaquinto S.

Comparison of three scales to evaluate personality traits in Parkinson's Disease: which one to use?

Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Apr;55(2):183-190.

Personality traits have gained interest in the field of disability and stress, because they may either prompt or deny compliance. They can also foster motivation and influence outcome. Parkinson disease (PD) is a disabling and stressful condition that requires coping strategies and rehabilitation plans. Three constructs and their relative scales have been a matter of investigation, namely dispositional optimism (DO), locus-of-control (LOC), and sense-of-coherence (SOC).

The present study compared the psychometric properties of three constructs in Parkinson's disease (PD). The health-related variables were: emotional distress (ED), quality of life (HR-QoL) and activities of daily living (ADL). The final objective was to provide guidance on scale selection to be implemented in clinical protocols.

It is a cross sectional study. Setting: Community-based general physicians. Participants were subjects with PD (N.=84) from community-based general physicians.

PD patients completed 3 self-report scales, namely Life Orientation Test-Revised (LOT-R, measuring Dispositional Optimism), Internal and External Locus Of Control (LOC-int. LOC-ext) and Sense of Coherence (SOC). All participants had magnetic resonance imaging. The MDS-UPDRS and the Barthel Scale were compiled by the investigator with the assistance of a caregiver.

LOC-ext was the only scale to be associated with PD severity and disability ($P<0.05$). A higher level of LOC-ext was also associated with a higher level of ED ($P<0.005$). LOT-R was inversely associated with ED. Subjects in the highest tertile had a 41% lower ED ($P<0.001$). SOC was also inversely associated with degree of ED. Subjects in the highest tertile have a 44% lower ED ($P<0.01$). Moreover, HR-QoL is associated with several parameters, but LOT-R is the one with the strongest association ($P<0.001$).

DO and SOC are predictive of important end-points, namely HR-QoL and ED. DO is even better under this respect. Conversely, those clinicians who are more interested in motor problems may find LOC more suitable. DO may be the most efficient construct to use in PD because of its favorable psychometric properties.

Clinical rehabilitation impact: DO, LOC and SOC are constructs to be implemented in both research and clinical PD protocols. It is recommended to implement these, because they have predictive value especially when HR-QoL and ED are studied.

Goffredo M, Mazzoleni S, Gison A, Infarinato F, Pournajaf S, Galafate D, Agosti M, Posteraro F, Franceschini M.

Kinematic parameters for tracking patient progress during upper limb robot-assisted rehabilitation: an observational study on subacute stroke subjects.

Appl Bionics Biomech . 2019 Oct 21;2019:4251089. eCollection 2019.

Upper limb robot-assisted therapy (RT) provides intensive, repetitive, and task-specific treatment, and its efficacy for stroke survivors is well established in literature. Biomechanical data from robotic devices has been widely employed for patient's assessment, but rarely it has been analysed for tracking patient progress during RT. The goal of this retrospective study is to analyse built-in kinematic data registered by a planar end-effector robot for assessing the time course of motor recovery and patient's workspace exploration skills. A comparison of subjects having mild and severe motor impairment has been also conducted. For that purpose, kinematic data recorded by a planar end-effector robot have been processed for investigating how motor performance in executing point-to-point trajectories with different directions changes during RT.

Observational retrospective study of 68 subacute stroke patients who conducted 20 daily sessions of upper limb RT with the InMotion 2.0 (Bionik Laboratories, USA): planar point-to-point reaching tasks with an "assist as needed" strategy. The following kinematic parameters (KPs) were computed

for each subject and for each point-to-point trajectory executed during RT: movement accuracy, movement speed, number of peak speed, and task completion time. The Wilcoxon signed-rank tests were used with clinical outcomes. The Friedman test and post hoc Conover's test (Bonferroni's correction) were applied to KPs. A secondary data analysis has been conducted by comparing patients having different severities of motor impairment. The level of significance was set at p value < 0.05 .

At the RT onset, the movements were less accurate and smoothed, and showed higher times of execution than those executed at the end of treatment. The analysis of the time course of KPs highlighted that RT seems to improve the motor function mainly in the first sessions of treatment: most KPs show significant intersession differences during the first 5/10 sessions. Afterwards, no further significant variations occurred. The ability to perform movements away from the body and from the hemiparetic side remains more challenging. The results obtained from the data stratification show significant differences between subjects with mild and severe motor impairment.

Significant improvements in motor performance were registered during the time course of upper limb RT in subacute stroke patients. The outcomes depend on movement direction and motor impairment and pave the way to optimize healthcare resources and to design patient-tailored rehabilitative protocols.

Russo P, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M.

Flavonoids and reduction of Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Curr Med Chem. 2019;26(39):7048-7058.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Cardiovascular Diseases (CV) Often Coexist. COPD and CVD are complex diseases characterized by a strict interaction between environment and genetic. The mechanisms linking these two diseases are complex, multifactorial and not entirely understood, influencing the therapeutic approach. COPD is characterized by several comorbidities, it hypothesized the treatment of cardiovascular co-morbidities that may reduce morbidity and mortality. Flavonoids are an important class of plant low molecular weight Secondary Metabolites (SMs). Convincing data from laboratory, epidemiological, and human clinical studies point the important effects on CVD risk prevention.

This review aims to provide up-to-date information on the ability of Flavonoids to reduce the CVD risk.

Current studies support the potential of Flavonoids to prevent the risk of CVD. Well-designed clinical studies are suggested to evaluate advantages and limits of Flavonoids for managing CVD comorbidity in COPD.

Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Cardaci V, Fini M, Macera L, Russo P, Maggi F.

Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: role of natural products against microbial pathogens.

Curr Med Chem. 2019 Dec 12. Online ahead of print.

The "microbiome" is the operative term to refer to a collection of all taxa constituting microbial communities, such as bacteria, archaea, fungi and protists (originally microbiota). The microbiome consists of the indigenous microbial communities and of the host environment that they inhabit. Actually, it has been shown that there is a close relationship between the microbiome and the human health and disease condition. Although, initially, lung was considered sterile, actually, the existence of a healthy lung microbiome is usually accepted. Lung microbiome changes are reported in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in its exacerbation. Viral and bacterial infections of the respiratory system are a major cause of COPD exacerbations (AECOPD) leading increased local and systemic inflammation. Detection rates of virus in AECOPD are variable between 25-62% according to detection method. Study of human airway and lung disease virome are quite recent and

still very limited. The purpose of this review is to summarize recent findings on the lung microbiome composition with a special emphasis to virome in the COPD and in AECOPD. Some drugs of natural origins active against resistant bacteria and virus are described.

Finamore P, Scarlata S, Cardaci V, Antonelli Incalzi R.

Exhaled breath analysis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a review of the literature.

Medicina (Kaunas). 2019 Aug 27;55(9):538.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) represents an independent risk factor for cardiovascular, metabolic and neurological events. Polysomnography is the gold-standard for the diagnosis, however is expensive and time-consuming and not suitable for widespread use. Breath analysis is an innovative, non-invasive technique, able to provide clinically relevant information about OSAS. This systematic review was aimed to outline available evidence on the role of exhaled breath analysis in OSAS, taking into account the techniques' level of adherence to the recently proposed technical standards. Articles reporting original data on exhaled breath analysis in OSAS were identified through a computerized and manual literature search and screened. Duplicate publications, case reports, case series, conference papers, expert opinions, comments, reviews and meta-analysis were excluded. Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) is higher in OSAS patients than controls, however its absolute value is within reported normal ranges. FeNO association with AHI is controversial, as well as its change after continuous positive airway pressure (C-PAP) therapy. Exhaled breath condensate (EBC) is acid in OSAS, cytokines and oxidative stress markers are elevated, they positively correlate with AHI and normalize after treatment. The analysis of volatile organic compounds (VOCs) by spectrometry or electronic nose is able to discriminate OSAS from healthy controls. The main technical issues regards the dilution of EBC and the lack of external validation in VOCs studies. Exhaled breath analysis has a promising role in the understanding of mechanisms underpinning OSAS and has demonstrated a clinical relevance in identifying individuals affected by the disease, in assessing the response to treatment and, potentially, to monitor patient's adherence to mechanical ventilation. Albeit the majority of the technical standards proposed by the ERS committee have been followed by existing papers, further work is needed to uniform the methodology.

Russo P, Lamonaca P, Milic M, Rojas E, Prinzi G, Cardaci V, Vitiello L, Proietti S, Santoro A, Tomino C, Fini M, Bonassi S.

Biomarkers of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: integrating clinical parameters with genomic profiling.

Mutat Res. 2019 Jul;843:111-117.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disease characterized by severe respiratory symptoms. COPD shows several hallmarks of aging, and an increased oxidative stress, which is responsible for different clinical and molecular COPD features, including an increased frequency of DNA damage. The current pharmacological treatment options for COPD are mostly symptomatic, and generally do not influence disease progression and survival. In this framework, pulmonary rehabilitation is the most effective therapeutic strategy to improve physical performance, reducing hospital readmissions and mortality. Response to rehabilitation may greatly differ among patients calling for a personalized treatment. In this paper we will investigate in a group of COPD patients those variables that may predict the response to a program of pulmonary rehabilitation, integrating clinical parameters with cellular and molecular measurements, offering the potential for more effective and individualized treatment options. A group of 89 consecutive COPD patients admitted to a 3-weeks Pulmonary Rehabilitation (PR) program were evaluated for clinical and biological parameters at baseline and after completion of PR. DNA fragmentation in cryopreserved lymphocytes was compared by visual scoring and using the Comet Assay IV analysis system. The comparison of DNA damage before and after PR showed a highly significant increase

from 19.6 ± 7.3 at admission to 21.8 ± 7.2 after three weeks of treatment, with a significant increase of 2.46 points ($p < 0.001$). Higher levels of DNA damage were observed in the group of non-responders and in those patients receiving oxygen therapy. The overall variation of %TI during treatment significantly correlated with the level of pCO₂ at admission and negatively with the level of IL-6 at admission. Measuring the frequency of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation may provide a meaningful biological marker of response and should be considered as additional diagnostic and prognostic criterion for personalized rehabilitation programs.

Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, Cardaci V, Fini M, Magnani M, Collacchi F, Provinciali M, Giacconi R, Bonassi S, Malavolta M.

FKBP5 rs4713916: a potential genetic predictor of interindividual different response to inhaled corticosteroids in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a real-life setting.

Int J Mol Sci. 2019 Apr 24;20(8):2024.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable, and manageable lung disease characterized by large heterogeneity in disease presentation and grades impairment. Inhaled corticosteroids (ICS) are commonly used to manage COPD/COPD-exacerbation. The patient's response is characterized by interindividual variability without disease progression/survival modification. We hypothesize that a therapeutic intervention may be more effective if single nucleotide polymorphisms (SNPs) are investigated. In 71 COPD patients under pulmonary rehabilitation, a small number of powerful SNPs, selected according to current literature, were analyzed; namely the glucocorticoid receptor gene NR3C1 (rs6190/rs6189/rs41423247), the glucocorticoid-induced transcript 1 gene (GLCCI1 rs37972), and the related co-chaperone FKBP5 gene (rs4713916). MDR1 rs2032582 was also evaluated. Lung function outcomes were assessed. A significant association with functional outcomes, namely FEV₁ (forced expiration volume/one second) and 6MWD (six-minutes walking distance), was found for rs4713916 and weakly for rs37972. The genotype rs4713916(GA) and, in a lesser extent, the genotype rs37972(TT), were more favorable than the wild-type. Our study supports a possible picture of pharmacogenomic control for COPD intervention. rs4713916 and, possibly, rs37972 may be useful predictors of clinical outcome. These results may help to tailor an optimal dose for individual COPD patients based on their genetic makeup.

Di Marco F, Balbo P, de Blasio F, Cardaci V, Crimi N, Girbino G, Pelaia G, Pirina P, Roversi P, Santus P, Scichilone N, Vatrella A, Pasqualetti P, Carone M.

Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi Consensus Project.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Feb 4;14:353-360.

There is a lack of consensus on the most appropriate early diagnostic strategy, criteria for early access to treatment and follow-up approach for patients with COPD.

A Delphi consensus project investigated the early management of COPD. We formulated two questionnaires for completion by pneumologists in Italy.

A total of 207 specialists completed questionnaire 1 and 184 of them questionnaire 2, between November 2016 and October 2017. Early diagnosis of COPD was considered uncommon for 93.2% of the expert panel. Regardless of the definition of "early diagnosis" - a diagnosis made before the clinical manifestation of the disease for most responders (60.4%) - experts were confident of the positive effects of early disease management, which they consider is effective in modifying the natural history of the disease. Lack of awareness of the disease was considered the first limiting factor to early COPD management for 78% of respondents. The most effective steps to reduce functional decline were considered to be smoking cessation, followed by long-acting β_2 -agonist

(LABA)/long-acting muscarinic antagonist (LAMA), LAMA, LABA, and finally inhaled corticosteroid/LABA ($P < 0.01$ for each paired comparison). Specialists considered it "inappropriate" for general practitioners to perform both the early diagnosis and therapy of COPD without the involvement of a specialist.

Early management of COPD is uncommon, and although data on the effects of early disease management on long-term outcomes are limited, Italian experts are confident of the clinical efficacy of this approach.

Russo P, Lococo F, Kisialiou A, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Tomino C, Fini M.

Pharmacological management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Focus on mutations - Part 1.

Curr Med Chem. 2019;26(10):1721-1733.

We report a comprehensive overview of current Chronic Obstructive Lung Disease (COPD) therapies and discuss the development of possible new pharmacological approaches based on "new" knowledge. Specifically, sensitivity/resistance to corticosteroids is evaluated with a special focus on the role of gene mutations in drug response.

Critically review the opportunities and the challenges occurring in the treatment of COPD.

Findings from "omics" trials should be used to learn more about biological targeted drugs, and to select more specific drugs matching patient's distinctive molecular profile. Specific markers of inflammation such as the percentage of eosinophils are important in determining sensitivity/resistance to corticosteroids. Specific gene variations (Single nucleotide polymorphisms: SNPs) may influence drug sensitivity or resistance. Clinicians working in a real-world need to have a suitable interpretation of molecular results together with a guideline for the treatment and recommendations. Far more translational research is required before new results from omics techniques can be applied in personalized medicine in realworld settings.

Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M, Russo P. **Recent Pat Anticancer Tobacco smoking: risk to develop addiction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and lung cancer.**

Drug Discov . 2019;14(1):39-52.

The morbidity and mortality associated with tobacco smoking is well established. Nicotine is the addictive component of tobacco. Nicotine, through the non-neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptor, induces cell proliferation, neo-angiogenesis, epithelial to mesenchymal transition, and inhibits drug-induced apoptosis.

To understand the genetic, molecular and cellular biology of addiction, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer.

The search for papers to be included in the review was performed during the months of July-September 2018 in the following databases: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Scopus (<http://www.scopus.com>), EMBASE (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>), and ISI Web of Knowledge (<http://apps.webofknowledge.com/>). The following searching terms: "nicotine", "nicotinic receptor", and "addiction" or "COPD" or "lung cancer" were used. Patents were retrieved in clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>). All papers written in English were evaluated. The reference list of retrieved articles was also reviewed to identify other eligible studies that were not indexed by the above-mentioned databases. New experimental data on the ability of nicotine to promote transformation of human bronchial epithelial cells, exposed for one hour to Benzo[a]pyrene-7,8-diol-9-10-epoxide, are reported.

Nicotinic receptors variants and nicotinic receptors upregulation are involved in addiction, chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer. Nicotine through $\alpha 7$ nicotinic receptor upregulation induces complete bronchial epithelial cells transformation.

Genetic studies highlight the involvement of nicotinic receptors variants in addiction, chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer. A future important step will be to translate these genetic findings to clinical practice. Interventions able to help smoking cessation in nicotine dependence subjects, under patent, are reported.

LINEA 3

Innovazione in medicina e riabilitazione

AREA DI RICERCA NEUROMOTORIA

Monitoraggio della terapia robotica dell'arto superiore in persone con disabilità da Ictus Cerebrale: analisi di parametri biomeccanici del robot

La compromissione funzionale dell'arto superiore si verifica in oltre l'85% dei sopravvissuti ad ictus, con un impatto significativo a lungo termine sulle attività di vita quotidiana (ADL), e sulle prestazioni lavorative. In questo contesto, la terapia assistita da robot (Robot-assisted Therapy - RT) fornisce un trattamento intensivo, ripetitivo, specifico, ed interattivo dell'arto superiore. Diversi RCT e review sistematiche hanno mostrato l'efficacia della RT degli arti superiori, associata alla terapia convenzionale, nel migliorare la funzione motoria nei pazienti con ictus, confrontandola con i trattamenti convenzionali. Tuttavia, nonostante il ruolo emergente della RT nella riabilitazione dell'ictus, il monitoraggio delle prestazioni del paziente durante il trattamento riabilitativo è ancora poco studiato, nonostante i dispositivi robotici possano registrare dati cinematici e di forza, che possono essere come misura di valutazione rapida e oggettiva per rilevare i cambiamenti nelle prestazioni del paziente dopo ogni seduta riabilitativa.

Si intende effettuare l'analisi dei dati cinematici acquisiti da un robot planare end-effector per la terapia dell'arto superiore in pazienti con ictus subacuto, al fine di rilevare cambiamenti nelle prestazioni motorie del paziente dopo ogni sessione di riabilitazione.

Il presente studio si prefigge di effettuare:

- L'analisi delle traiettorie point-to-point eseguite con il robot end-effector in diverse direzioni.
- Il calcolo di parametri cinematici appartenenti a diversi domini ICF e analisi delle variazioni tra le sedute riabilitative.

I risultati attesi riguardano gli andamenti temporali di un set di parametri cinematici caratteristici dell'esecuzione del gesto motorio durante l'utilizzo del robot end-effector.

Il progetto si pone come obiettivo il monitoraggio del trattamento riabilitativo mediante l'analisi di parametri quantitativi acquisiti dal robot. Tale studio è particolarmente innovativo nel contesto del SSN, dove la personalizzazione dei trattamenti permette di ottimizzare le risorse umane ed economiche della struttura riabilitativa.

Sono stati analizzati i dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito RT dell'arto superiore con il sistema InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Cambridge, MA, USA) per almeno 20 sedute. I dati biomeccanici strumentali relativi al movimento dell'end-effector del robot durante ogni singola seduta riabilitativa sono stati estratti dall'hard disk del robot. I seguenti assessment clinici sono stati estratti prima e dopo la RT: modified Barthel Index; Motricity Index arto superiore affetto. Tutti i dati sono stati resi anonimi. I seguenti parametri cinematici sono stati calcolati: accuratezza, velocità, numero di picchi del profilo di velocità, tempo di esecuzione del task. Le Quattro principali direzioni di movimento sono state analizzate separatamente.

Alla prima seduta di RT, i movimenti sono meno precisi e fluidi e mostrano tempi di esecuzione del gesto più alti rispetto ai movimenti eseguiti alla fine della terapia. Differenze significative dei parametri cinematici sono state evidenziate nelle prime 5/10 sessioni. Successivamente non ci sono variazioni significative.

Sviluppo, validazione e utilizzo di uno strumento di comunicazione per il superamento della barriera linguistica in ambito sanitario

Nella pratica clinica la relazione tra personale sanitario e paziente si basa su una comunicazione efficace. Mettendo da parte i casi in cui siano presenti neurolesioni tali da compromettere la capacità comunicativa di un essere umano (in questo caso paziente) e che, richiedono, quindi, adattamenti complessi per garantire uno scambio comunicativo; nello svolgimento del lavoro ci si

è trovati spesso ad affrontare una problematica apparentemente più banale ma non sempre superabile: la barriera linguistica.

Diversi studi hanno dimostrato che non conoscere la lingua del paese in cui si ci trova, soprattutto se in situazioni di “svantaggio”, porta all’isolamento sociale e alla chiusura.

Considerata la percentuale di persone provenienti da altri paesi che abitano l’Italia, non stupisce vedere come, negli ospedali, aumenti il numero di stranieri con bisogni sanitari. Il problema della comunicazione interculturale in ambito sanitario appare come un problema attuale e che necessita di strategie per essere superato.

Sono state vagliate le vari opzioni preesistenti ma nessuna è apparsa valida per il quesito che si è presentato: come può un paziente straniero che non conosce la lingua italiana e non parla nessuna delle lingue generalmente più conosciute e parlate, (inglese, francese, spagnolo, tedesco o le lingue del ceppo balcanico) riuscire a comunicare i proprio bisogni essenziali nel corso della degenza al personale sanitario in modo immediato e preciso?

Seppur la tecnologia stia al passo con le esigenze sopra descritte, nella concretezza del problema, i pazienti, spesso anziani e non propensi all’uso di dispositivi elettronici come smartphone o tablet, non hanno trovato in essa la soluzione, mentre, per ciò che riguarda le figure specializzate esistenti, i mediatori linguistico-culturali, non rispondono al criterio dell’immediatezza.

Parole e frasi molto raramente sono universali: lo sono semmai solo le onomatopee, e nemmeno tutte, perché anch’esse prendono le caratteristiche fonologiche della lingua cui appartengono. Già nella prosodia e nell’intonazione, invece, vi sono probabilmente alcuni meccanismi universali. Sono, invece, universali le espressioni facciali e le rappresentazioni degli oggetti se rappresentati in base a quello che si vede e non in base all’uso.

Da qui, l’idea dell’utilizzo di immagini rappresentative di oggetti, azioni (pittogrammi).

Oggetto dello studio: sviluppo, standardizzazione ed utilizzo di uno strumento di comunicazione efficace e tempestivo tra paziente straniero e personale sanitario di bisogni primari e/o di necessità anche con carattere d’urgenza durante il periodo del ricovero.

Obiettivi dello studio:

1. Sviluppo di uno strumento basato su pittogrammi che consenta di comunicare in maniera efficace e tempestiva con utenti stranieri che non conoscono la lingua italiana.
2. Validazione dello strumento con soggetti italiani di lingua italiana .
3. Validazione dello strumento con soggetti non italiani che parlano la lingua italiana.
4. Utilizzo dello strumento validato con soggetti non italiani che non parlano la lingua italiana.

Dallo studio ci si aspetta una diffusione del comunicatore sul territorio, soprattutto in strutture sanitarie riabilitative in particolare in Reparti di degenza.

E’ stato scelto un set di pittogrammi rappresentativi di situazioni più comuni in ambito sanitario e necessità ricorrenti dei pazienti afferenti all’IRCCS San Raffaele Pisana. Vengono racchiusi in un breve opuscolo di poche pagine che, idealmente, dovrebbe servire al paziente per comunicare il suo bisogno in modo immediato e chiaro. Sviluppo delle pagine in modo tale che il paziente possa esprimere: bisogni essenziali riguardanti le attività quotidiane, dolori fisici e bisogni sanitari con la possibilità di una comunicazione a doppio senso anche da parte del personale tramite il semplice gesto di indicare una figura.

Validazione:

Criteri di inclusione:

- ≥ 18 anni
- Conoscenza della lingua italiana

Criteri di esclusione:

- Presenza di deficit cognitivo-comportamentale
- Rifiuto o impossibilità a fornire il consenso informato
- Deficit di linguaggio
- Deficit visivi

La fase di validazione consiste nella somministrazione di un set di domande relative al significato ai pittogrammi. La validazione avviene con soggetti italiani di lingua italiana e con soggetti non

italiani che parlano la lingua italiana. Ogni pittogramma è valutato da almeno 100 soggetti. Successivamente alla fase di validazione, lo strumento sarà utilizzato con soggetti che non parlano la lingua italiana.

Nel corso del 2019 sono stati scelti i pittogrammi rappresentativi delle situazioni più comuni riscontrabili in ambito sanitario/riabilitativo; è stata decisa la forma e la grandezza dell'opuscolo e si è proceduto all'impaginazione e alla creazione di due prototipi da utilizzare durante la validazione. Il progetto ed il materiale sono stati presentati al Comitato Etico che ha espresso parere favorevole nel mese di giugno 2019. Dopo l'approvazione del CE è stato prodotto, stampato e organizzato il materiale necessario alla validazione dei pittogrammi. Il processo di validazione è iniziato con la somministrazione in parallelo a stranieri che parlano italiano ed a italiani. La somministrazione ha riguardato 10 italiani e 8 stranieri che parlano italiano, questi ultimi sono risultati la popolazione più difficile da reperire. In base a quanto osservato fino ad ora circa il 90% degli item risultano essere ben compresi. La popolazione straniera appare interessata a partecipare al progetto e sembra comprendere l'esigenza di uno strumento comunicativo semplice ed efficace.

La riabilitazione del cammino con esoscheletro indossabile EKSO: aspetti clinici e neuromuscolari

Il recupero del cammino è uno dei principali obiettivi della riabilitazione post-ictus e la terapia robotica ha mostrato dei risultati incoraggianti. Recentemente, un esoscheletro indossabile (Ekso™) è stato commercializzato per il riapprendimento assistito della locomozione. Tuttavia, la letteratura scientifica non presenta studi clinici sulla riabilitazione del cammino mediante esoscheletro. L'esoscheletro è un sistema robotico utile per la riabilitazione del ciclo del passo nei pazienti neurologici. Il dispositivo permette di guidare gli arti inferiori accompagnando il cammino con un pattern deambulatorio pre-impostato, fornendo un feedback propriocettivo al paziente.

I deficit della deambulazione nei pazienti post-ictus possono essere trattati con un training del passo con esoscheletro Ekso con beneficio, in termini di miglioramento del deficit di forza degli arti inferiori e dell'autonomia della marcia. Mentre l'obiettivo generale di questo tipo di trattamento è quello di ridurre più possibile le complicanze da immobilità dando una sensazione di verticalità tramite un sistema tecnologico avanzato di tipo robotico in grado di fare deambulare la persona solamente come esercizio. Il sistema robotica Ekso, essendo uno strumento di riabilitazione utile per mantenere la stazione eretta, favorisce quindi il metabolismo osseo, l'attività cardio-respiratoria, quella sfinterica, ecc.

Questo trattamento riabilitativo prevede la simulazione del cammino attraverso un esoscheletro indossabile EKSO (EKSO Bionics, Richmond, CA, US) ai fini di promuovere la prevenzione delle complicanze da immobilità.

Il presente progetto si prefigge di:

1. osservare eventuali modificazioni cliniche e strumentali nel gruppo che esegue una rieducazione del cammino col robot EKSO rispetto a chi esegue un trattamento tradizionale
2. individuare pattern specifici neuro-fisiologici elettromiografici (EMG) ed elettroencefalografici (EEG) al fine di individuare fattori prognostici rispetto al recupero del cammino.

Ci si aspetta che questo tipo di trattamento sia ben accettato e ben tollerato dai pazienti. Questo trattamento riabilitativo prevede la simulazione del cammino attraverso un esoscheletro indossabile EKSO ai fini di promuovere la prevenzione delle complicanze da immobilità di tipo metaboliche, cardio-respiratorie, ecc. Si presume che una riabilitazione robotica del cammino, trasmettendo un corretto schema del passo, comporti un riapprendimento motorio riattivando i processi di neuro plasticità cerebrale. Quindi, si ipotizza che il training deambulatorio attraverso l'esoscheletro sia un trattamento almeno equivalente a quello tradizionale over-ground. Ci si aspetta che i pazienti trattati con l'esoscheletro raggiungano uno schema del passo più corretto e di conseguenza una migliore gestione della deambulazione, probabilmente anche con i tempi di recupero funzionale più brevi, rispetto a chi segue un trattamento di tipo tradizionale.

Ekso è un esoscheletro indossabile robotizzato dotato di 4 motori per la mobilizzazione di anca e ginocchio che permette l'alzata, la seduta e la deambulazione. In Ekso ogni singolo passo è

innescato dal soggetto tramite il trasferimento di carico da un arto al controlaterale secondo una modalità personalizzata in fase di settaggio iniziale del dispositivo.

Possono essere reclutati, pazienti post-ictus con dopo il primo e singolo evento, sia in fase acuta che cronica. I soggetti sono eleggibili con l'età tra 18 e 80, senza deficit cognitivo, gravi patologie cardio-respiratorie e/o patologie ortopediche che limitino la deambulazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 15 sessioni (3 volte/settimana, durata 1 ora) di riabilitazione del cammino; il trattamento è stato eseguito in modo tradizionale se il soggetto è stato assegnato al gruppo di controllo oppure mediante trattamento con esoscheletro robotizzato indossabile (Ekso) se il soggetto è stato assegnato al gruppo sperimentale. Le funzioni e le strutture corporee, le attività e la partecipazione sono state valutate per ciascun soggetto all'inizio (t0), alla fine (t1) del periodo di training riabilitativo e a distanza di 3 mesi dalla fine del trattamento (t2). Sono state usate le seguenti scale cliniche: Modified Ashworth Scale (MAS), Motricity Index (MI); Trunk Control Test (TCT); Functional Ambulation Classification (FAC); 10-meter walking test (10mwt); 6-minute walking test (6mwt); Walking Handicap Scale (WHS); Time Up and Go (TUG). L'outcome primario scelto è la distanza percorsa durante il 6mwt. È stato utilizzato il test di Wilcoxon per campioni appaiati per rilevare variazioni significative ($p < 0.05$) tra t0 e t1.

Nel 2019, dei 136 pazienti totali illeggibili per lo studio e 62 pazienti reclutati, sono state condotte e completate le analisi su un campione complessivo di 47 pazienti post-ictus.

Tutte le scale cliniche sono significativamente migliorate alla fine del trattamento. I pazienti ambulanti hanno mostrato un miglioramento statistico della velocità misurata durante la 10mwt e della distanza percorsa durante la 6mwt. I risultati hanno mostrato che tutti i soggetti hanno percepito il trattamento positivamente. L'analisi della stratificazione dei dati ha rivelato che il trattamento robotico non ha alcuna restrizione d'uso.

L'esoscheletro è un ottimo strumento per la riabilitazione del cammino per i pazienti con l'esito di Ictus, integrando il trattamento riabilitativo tradizionale e riducendo i tempi di recupero. In fase sub-acuta, potrebbe essere inserito nel progetto riabilitativo già a breve termine, per pazienti senza deficit cognitivo, dato che non richiede la forza degli arti e potrebbe favorire il miglioramento dello schema del passo, intensificando il trattamento riabilitativo.

Riabilitazione robotica attivo-assistita degli arti superiori ed inferiori in pazienti in trattamento riabilitativo con esiti neuromotori

La capacità motoria è essenziale per eseguire le attività della vita quotidiana (ADL) nonché per la partecipazione alle attività sociali (attività del tempo libero e lavoro). I disturbi motori riducono significativamente la qualità della vita di un paziente comportando un importante impatto sulle ADL, sulle attività del tempo libero e sul lavoro. I deficit neuro-motori degli arti superiori ed inferiori, a seguito delle patologie neurologiche o ortopediche d'interesse riabilitativo, limitano specificamente l'autonomia dei soggetti affetti, richiedendo quindi cure continuative da parte di famiglie o servizi sociali e comportando un elevato costo per il SSN.

Oramai, nuove conoscenze sui processi di riorganizzazione funzionale che si verificano dopo una lesione cerebrale, sono confermate dalla neuroscienza e la neuro-plasticità è un concetto consolidato. Infatti, è stato mostrato che il recupero funzionale previene ulteriori perdite delle abilità residue e preserva la capacità di apprendimento di un task motorio [Tomassini et al. 2011]. L'esercizio motorio sembra svolgere un ruolo fondamentale nei processi di riorganizzazione neurale e indurre cambiamenti neuroplastici e recupero motorio. In questo contesto, il tipo della pratica motoria ha un ruolo ancora più determinante. La neuro-plasticità è esperienza-dipendente e per attivarsi richiede un training specifico, sufficientemente ripetitivo e intensivo e con una durata effettiva [Kleim and Jones 2008].

Negli ultimi anni la tecnologia si è diffusa in maniera esponenziale nell'area riabilitativa, proponendo un gran numero di sistemi e soluzioni di trattamento. Un aspetto di rilevante importanza nell'ambito della riabilitazione è rappresentato dalla possibilità di somministrare sessioni di allenamento standardizzate, misurabili, continue e ripetibili. Questi aspetti, infatti, consentono un

esatto intervento dal punto di vista dell'intensità dell'azione riabilitativa e della costanza delle caratteristiche fisiche e operative dell'esercizio motorio. Inoltre, l'utilizzo di soluzioni robotiche, integrate in ambienti virtuali e interfacce computerizzate, si è dimostrato efficace nel recupero delle funzionalità motorie degli arti superiori ed inferiori dopo un ictus, accelerando i tempi di recupero rispetto alla terapia convenzionale.

Gli strumenti di riabilitazione robotica, inoltre, permettono la valutazione oggettiva degli outcome del programma terapeutico fornendo marcatori biomeccanici e misurazioni oggettive delle prestazioni per pazienti in trattamento riabilitativo con esiti neuromotori. Questo produrrà un avanzamento delle conoscenze traslazionali e di base garantendo un'ottimizzazione della personalizzazione del piano riabilitativo individuale.

Il progetto si inserisce nel contesto della personalizzazione del trattamento riabilitativo del paziente e ha come obiettivo l'utilizzo di nuove tecnologie e nuovi metodi per la riabilitazione dei deficit neuro-motori di diverse patologie disabilitanti sia neurologiche che ortopediche al fine di massimizzare gli outcome clinici e minimizzare i tempi di recupero, nonché ritardare più possibile le fasi di grave disabilità nei soggetti con patologie croniche degenerative (quali la malattia di Parkinson, Sclerosi Multipla,..). Tale studio permetterà di offrire un trattamento riabilitativo mirato e personalizzabile attraverso nuove tecnologie (esoscheletri, robot end-effector, realtà virtuale,...) in base allo stato neuro-motorio del paziente per l'ottimizzazione del progetto riabilitativo.

Questo progetto si pone come obiettivo l'utilizzo dei sistemi robotici innovativi che permettono il recupero motorio degli arti superiori ed inferiori attraverso esercizi funzionali in modalità attiva-assistita. L'attività di ricerca clinica e biomedica con tali sistemi permette di:

- 1) implementare un programma riabilitativo innovativo che faccia uso di robotica personalizzata che possa essere applicata ai principali distretti motori;
- 2) valutare l'efficacia della terapia robotica con gli esoscheletri e gli end-effector sia per la riabilitazione degli arti superiori che degli arti inferiori;
- 3) monitorare il recupero motorio durante la terapia con l'obiettivo di personalizzare il trattamento ed ottimizzare l'utilizzo delle varie apparecchiature;
- 4) comprendere gli effetti della terapia riabilitativa con diversi tipi di sistemi (esoscheletri e end-effector) in base alle caratteristiche dei pazienti;
- 5) confrontare gli effetti dei vari sistemi robotici per la riabilitazione in un gruppo di pazienti con specifici criteri di inclusione ed esclusione;
- 6) riassumere l'utilità e l'efficacia clinica della riabilitazione degli arti superiore ed inferiori attraverso i device tecnologici;
- 7) fornire un riferimento evidence-based sulle soluzioni nuove presenti per integrare e intensificare l'offerta riabilitativa.

Al termine del progetto ci si aspetta di ottenere:

- un database di dati clinici e oggettivi estratti dalle valutazioni e dal sistema robotico utilizzato per la riabilitazione dei vari soggetti (sia degli arti superiori che inferiori) da parte dei soggetti con differenti patologie e caratteristiche, all'inizio (T0), qualora possibile durante (T1) e alla fine del trattamento (T2). Un follow-up a distanza di 3-6 mesi dalla fine del trattamento (T3) confermerebbe un'eventuale mantenimento o perdita dell'effetto ottenuto;
- una caratterizzazione delle patologie in base al deficit neuro-motorio e il quadro clinico del paziente;
- la valutazione dell'efficacia di terapie riabilitative innovative;
- l'introduzione e l'utilizzo in pratica clinica di nuove indicazioni per l'utilizzo mirato dei sistemi robotici per ogni patologia studiata.

Diversi sono gli approcci adottati negli ultimi 20 anni per favorire il recupero motorio, e fra questi il trattamento robotico si è dimostrato efficace per il recupero della forza muscolare e del controllo motorio, e quindi nel migliorare le funzioni ADL [Louie DR et al., 2016; Mehrholz et al., 2015]. In particolare, per l'arto inferiore, uno studio del 2017 [Mazzoleni S et al. 2017] effettuato su pazienti cronici post-ictus sottoposti a sessioni di sola riabilitazione robotica del cammino, ha mostrato

miglioramenti significativi nella performance motoria globale, nella resistenza durante il cammino, equilibrio e coordinazione, nella forza muscolare e nella spasticità.

Esistono in commercio differenti tipologie di robot per la riabilitazione. Studi clinici hanno evidenziato come l'esecuzione di movimenti simili a quelli eseguiti nella vita quotidiana sia particolarmente importante per un recupero motorio orientato al re-inserimento del paziente nel proprio ambiente familiare [Johnson MJ, 2006]. Per questo motivo robot che consentono di eseguire movimenti 3D dell'arto superiore e di camminare overground sono considerati come sistemi riabilitativi innovativi in grado di offrire al paziente una maggiore stimolazione del controllo motorio e informazioni multisensoriali sensoriali (visive, propriocettive, tattili e vestibolari). Tali sistemi mantengono una partecipazione attiva del paziente, che è in grado di eseguire i task motori anche in caso di impairment motorio grave.

Pertanto nell'ambito della riabilitazione della persona neurologica con esiti di disabilità, il recupero funzionale orientato a ADL, sia dell'arto superiore che degli arti inferiori, deve essere uno degli obiettivi principali dell'IRCCS. Tale argomento si inserisce in un contesto di più ampio respiro riguardo la sicurezza del paziente, il recupero dell'indipendenza e di un buon livello di qualità della vita, e l'active ageing.

Sono stati reclutati soggetti adulti con differenti patologie neurologiche/neurodegenerative e analizzati i dati sia clinici che strumentali acquisiti al fine di investigare sia l'effetto sia l'efficacia della riabilitazione attraverso vari dispositivi innovativi nei confronti di un approccio riabilitativo tradizionale oppure confrontando l'effetto di vari dispositivi tra di loro sui soggetti con le stesse caratteristiche cliniche.

STUDIO PROSPETTICO 1:

In questo studio follow-up randomizzato controllato, sono stati analizzati i dati di una popolazione di 48 soggetti con Ictus cerebrale in fase post-acuta e dopo la prima lesione monofocale ischemico o emorragico. I soggetti reclutati hanno eseguito la terapia dell'arto superiore utilizzando attraverso un sistema robotico di tipo end-effector planare per l'arto superiore tramite InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Cambridge, MA, USA) (gruppo sperimentale-EG) o una terapia di tipo tradizionale (gruppo di controllo-CG). hanno seguito un set di 30 sessioni (5 giorni / settimana per 6 settimane) di riabilitazione tradizionale dell'arto superiore. Le valutazioni cliniche sono state raccolte a T0 (basale), T1 (fine del trattamento) e T2 (follow-up a 6 mesi): parte dell'arto superiore della valutazione di Fugl-Meyer (FM-UL), Range di movimento passivo totale (pROM), Spalla in scala di Ashworth modificata (MAS-S) e gomito (MAS-E).

STUDIO RETROSPETTIVO 2:

Sono stati analizzati dati di cinematica registrati da un robot per riabilitazione dell'arto superiore al fine di rilevare cambiamenti nelle prestazioni motorie del paziente dopo ogni sessione di riabilitazione. Sono stati analizzati i dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito RT dell'arto superiore con il sistema InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Cambridge, MA, USA) per almeno 20 sedute. I dati biomeccanici strumentali relativi al movimento dell'end-effector del robot durante ogni singola seduta riabilitativa sono stati estratti dall'hard disk del robot. I seguenti assesement clinici sono stati estratti prima e dopo la RT: modified Barthel Index; Motricity Index arto superiore affetto. Tutti i dati sono stati resi anonimi. I seguenti parametri cinematici sono stati calcolati: accuratezza, velocità, numero di picchi del profilo di velocità, tempo di esecuzione del task. Le Quattro principali direzioni di movimento sono state analizzate separatamente.

STUDIO PROSPETTICO 3:

Uno studio pilota multicentrico non randomizzato per investigare la fattibilità e gli effetti clinici di un Gait training assistito da un esoscheletro indossabile over-ground (Ekso, Ekso Bionics, USA) in pazienti post-ictus in fase subacuta. Nel 2019, dei 136 pazienti totali illeggibili per lo studi, e 62 pazienti reclutati, sono state condotte e completate le analisi su un campione complessivo di 47 pazienti post-ictus (età media: 56.9 ± 14.1) in fase sub-acuta (distanza evento acuto inferiore a 6 mesi, tempo medio: 67 ± 48 giorni) che aveva completato il training deambulatorio attraverso l'esoscheletro associato alla riabilitazione tradizionale.

STUDIO PROSPETTICO 4:

Studio Randomizzato Controllato e multicentrico con l'obiettivo di osservare eventuali modificazioni cliniche e strumentali in pazienti con ictus che eseguono una rieducazione del cammino col robot EKSO rispetto a chi esegue un trattamento tradizionale. Sono stati analizzati i dati di 120 pazienti reclutati (di qui 25 reclutati all'IRCCS San Raffaele Pisana) con ictus subacuto: 60 pazienti hanno eseguito l'allenamento del cammino con un esoscheletro motorizzato indossabile fuori terra e 60 pazienti hanno eseguito la riabilitazione convenzionale del cammino. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 15 ± 2 sessioni, da 3 a 5 a settimana, ciascuna della durata di 60 minuti. In entrambi i gruppi, l'allenamento del cammino è stato combinato con la terapia convenzionale due volte a settimana per 45 giorni. I pazienti sono stati valutati all'inizio (T1) e alla fine (T2) del periodo di allenamento con le seguenti scale cliniche: Scala di Ashworth modificata dell'adduttore dell'anca (MAS-Hip), estensore del ginocchio (MAS-Knee) e flessore plantare della caviglia (MAS-caviglia); Indice di motricità dell'arto inferiore interessato (MI-AL); Trunk Control Test (TCT); Classificazione dell'ambulazione funzionale (FAC); Test di camminata di 10 metri (10MWT); Test di camminata di 6 minuti (6MWT); Barthel Index modificato (mBI) e Walking Handicap Scale (WHS). La distanza (m) coperta per un tempo di 6 minuti (6MWT) è stata considerata come il risultato principale.

STUDIO PROSPETTICO 5:

“TREADSTROKE” è un RCT multicentrico (con randomizzazione per ogni centro) sull'efficacia dell'esercizio robotico su treadmill associato a riabilitazione convenzionale per il recupero del cammino negli esiti di stroke”

Gli obiettivi di questo studio (che coinvolge 18 centri di riabilitazione Italiani) sono: verificare l'efficacia del trattamento robotico end effector ed esoscheletro versus il trattamento riabilitativo convenzionale nel recupero del cammino dopo stroke; verificare la eventuale diversa efficacia dei sistemi end effector ed esoscheletro nei diversi quadri di disabilità post ictus. L'IRCCS San Raffaele Pisana ha contribuito a questo progetto reclutando sia i pazienti in fase subacuta che in fase cronica.

STUDIO PROSPETTICO 6:

“ROBOTAS” è uno studio multicentrico osservazionale aperto di confronto fra dispositivi robotici (end-effector e esoscheletrici) per il recupero funzionale dell'arto superiore negli esiti di stroke.

Lo studio multicentrico (che coinvolge 18 centri di riabilitazione Italiani) ha come obiettivo la valutazione comparata della terapia robotica utilizzando robot esoscheletrici e robot end-effector, che tipicamente sono impiegati in clinica. Lo studio riguarderà sia pazienti post stroke subacuti che cronici e ha come obiettivo lo studio di come differenti tipologie di interazione tra robot e paziente possano influenzare l'efficacia della terapia robotica dell'arto superiore.

STUDIO PROSPETTICO 7:

Uno studio pilota controllato randomizzato e bi centrico sull'efficacia della riabilitazione del cammino mediante robot end-effector in pazienti con ictus subacuti. ha come obiettivo l'osservazione di eventuali modificazioni cliniche e strumentali (gait analysis) in pazienti con ictus subacuto che eseguono una rieducazione del cammino col robot GEO System rispetto a chi esegue un trattamento tradizionale. 26 pazienti con ictus subacuto ($58,81 \pm 11,38$ anni; 19 maschi; 19 ischemici; 14 emiparesi sinistra). 14 pazienti hanno eseguito RAGT (RG) di end-effector 3 volte a settimana, 20 sessioni; dodici pazienti hanno eseguito l'allenamento convenzionale del cammino (CG). La valutazione clinica e l'analisi del cammino 3D sono state eseguite all'inizio (T0) e alla fine (T1) del periodo di allenamento. Il test del grado firmato Wilcoxon è stato impiegato tra T0 e T1. I gruppi sono stati confrontati considerando l'aumento percentuale di ciascun risultato (test U di Mann Whitney).

STUDIO PROSPETTICO 8:

Questo RCT osservazionale pilota (eseguito da 3 centri partecipanti) ha lo scopo di studiare gli effetti, in termini di esiti clinici e di analisi del cammino, del gait training Robot Assistito di categoria Treadmill-based (t-RAGT) e quello Over-ground (o-RAGT), rispetto al gait training convenzionale nei soggetti con ictus. I soggetti reclutati sono stati divisi in tre gruppi, a seconda del

protocollo di gait training, come segue: 8 soggetti hanno seguito un training del passo con un t-RAGT (Geo-System, Reha Technology AG; Olten, CH) - Geo Group (GG) ; 8 soggetti si sono allenati al cammino con un esoscheletro o-RAGT (Ekso™, Ekso Bionics, USA) - Ekso Group (EG); 10 soggetti sono stati sottoposti all'addestramento convenzionale sull'andatura - Gruppo convenzionale (CG).

STUDIO PROSPETTICO 9:

L'obiettivo principale di questo studio RCT multicentrico è quello di confrontare gli effetti del Treadmill e del training Robot-Assistito sulla resistenza e la capacità della deambulazione nelle persone con malattia di Parkinson; lo scopo secondario è quello di confrontare l'effetto dei trattamenti nei sottogruppi con il Freezing del passo e/o grave disabilità del cammino e valutare i cambiamenti nella disabilità generale correlata alla malattia e nella qualità della vita. Per tale scopo, 96 pazienti affetti da morbo di Parkinson in regime Day Hospital/ambulatoriale (stadio di Hoehn & Yahr > 2) sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 20 sessioni di gait training di 45 minuti assistite da un dispositivo robotico (GEO-System) o dal Treadmill. I soggetti sono stati valutati tramite il 6MWT, Timed Up & Go test (TUG), questionario sul Freezing del passo (FOG-Questionnaire), scala di valutazione UPDRS e questionario sulla qualità della vita del morbo di Parkinson PDQ-39 prima (T0) e dopo il trattamento (T1).

I risultati ottenuti si riferiscono a ciascuno studio:

STUDIO PROSPETTICO 1:

A T1, l'analisi intra-gruppo ha mostrato un guadagno significativo di FM-UL sia in EG che in CG, mentre un miglioramento significativo in MAS-S, MAS-E e pROM è stato riscontrato solo in EG. A T2, un aumento significativo di MAS-S è stato rivelato solo nel CG. In FM-UL, pROM e MAS-E i miglioramenti ottenuti alla fine del trattamento sembrano essere mantenuti a 6 mesi di follow-up in entrambi i gruppi. L'analisi tra gruppi di valori FM-UL a T1 e T2 ha mostrato differenze significative a favore di EG.

STUDIO RETROSPETTIVO 2:

L'analisi dei dati demografici, clinici e strumentali di 68 pazienti con esiti da ictus in fase subacuta che hanno eseguito terapia robotica dell'arto superiore con il sistema InMotion2 sono stati elaborati. I risultati mostrano che alla prima seduta di trattamento, i movimenti sono meno precisi e fluidi e mostrano tempi di esecuzione del gesto più alti rispetto ai movimenti eseguiti alla fine della terapia. La terapia robotica sembra migliorare la funzione motoria principalmente nelle prime sessioni di trattamento: la maggior parte dei parametri mostra una significativa differenza inter-sessione durante le prime 5/10 sessioni. Successivamente, non si sono verificate ulteriori variazioni significative. L'esecuzione di movimenti lontano dal corpo e dal lato emiparetico rimane più impegnativa.

STUDIO PROSPETTICO 3:

Tutte le scale cliniche sono significativamente migliorate a T2; non sono stati segnalati cambiamenti statisticamente significativi per MAS-H, MAS-K, MAS-A. Il 69,57% dei pazienti era in grado di camminare a T1; il 17,39% non è stato in grado di camminare a T1 ma ha riguadagnato la deambulazione a T2; e il 13,04% non è stato in grado di camminare in T1 o T2. I pazienti ambulanti hanno mostrato un miglioramento statistico della velocità misurata durante la 10mwt e della distanza percorsa durante la 6mwt. I risultati del questionario TAM hanno mostrato che tutti i soggetti hanno percepito l'OEAGT positivamente. L'analisi della stratificazione dei dati ha rivelato che l'OEAGT non ha alcuna restrizione d'uso.

STUDIO PROSPETTICO 4:

I dati di 115 pazienti totali (5 soggetti Drop-out) hanno mostrato un significativo effetto nel tempo in mBI, MI-AL e WHS. L'effetto gruppo è stato registrato in MI-AL, MAS-AL, WHS e 6MWT. Non è stato ottenuto alcun effetto TimeXGroup. Il 6MWT ha registrato un effetto di gruppo ($p = 0,03$). La distanza media percorsa in 6 minuti è aumentata del 128,8% nell'EG e del 96,1% nel CG. I pazienti ambulanti a T1 hanno mostrato variazioni significative tra T1 e T2 in entrambi i gruppi in mBI, MI-AL, TCT, FAC, WHS, 10MWT e 6MWT. MAS-Hip e MAS-Ankle sono significativamente diminuiti solo in EG. L'analisi tra i gruppi è stata eseguita confrontando i punteggi di Montebello calcolati per ciascun elemento. Differenze significative tra i gruppi sono state riscontrate in MAS-

Hip ($p = 0,038$), WHS ($p = 0,035$), 6MWT (valore $p = 0,007$); l'EG ha aumentato la distanza percorsa del 200% e la CG del 123%.

Questo studio si proseguirà sui pazienti post-ictus in fase cronica.

STUDIO PROSPETTICO 5: Sono stati reclutati 22 pazienti subacuti (13 EG; 9 CG di cui 1 drop out) e 11 pazienti post Ictus in fase cronica (6 EG; 5 CG di cui 1 Drop-Out).

La futura attività di ricerca prevede raggiungere il numero dei soggetti previsto dal sample size e analizzare i dati raccolti.

STUDIO PROSPETTICO 6:

Ad oggi il numero totale dei soggetti (subacuti e cronici) reclutati da tutti i centri partecipanti allo studio è pari a 115 pazienti. L'IRCCS San Raffaele Pisana ha contribuito a questo studio con il reclutamento di 19 pazienti in fase subacuta.

La futura attività di ricerca prevede raggiungere il numero dei soggetti (da parte degli altri centri) previsto dal sample size calcolato per il progetto e analizzare i dati raccolti.

STUDIO PROSPETTICO 7:

L'RG ha rivelato un miglioramento significativo nella funzione del corpo, nelle attività e nelle scale di partecipazione e nella distanza percorsa durante il 6MWT. La spasticità dell'arto inferiore interessato è significativamente diminuita a T1. Nell'analisi del cammino, l'RG ha aumentato significativamente la lunghezza del gradino del lato interessato, la lunghezza e il tempo dei cicli del cammino, la cadenza, le velocità medie, la velocità di oscillazione del lato interessato, il tempo di posizione del lato non interessato e il ROM del ginocchio interessato. Il CG ha significativamente migliorato tutte le scale cliniche ad eccezione di MI-HF, MRC-HE, MRC-AF, MRC-AE, MAS e 6MWT. Il CG non ha mostrato cambiamenti statistici significativi in nessuno dei parametri del cammino. Differenze statisticamente significative tra RG e CG sono state trovate in MRC-HE, TCT, 10MWT, 6MWT e TUG. Nessuna differenza significativa tra CG e RG è stata registrata nei parametri di andatura.

STUDIO PROSPETTICO 8:

I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento degli outcome clinici sia nei trattamenti robotici, sia nella terapia convenzionale. L'esecuzione di compiti locomotori era clinicamente significativa solo nei gruppi robotici. I parametri spazio-temporale della gait non hanno rivelato alcuna differenza significativa. I risultati suggeriscono futuri studi multicentrici su un numero maggiore di soggetti.

STUDIO PROSPETTICO 9:

Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente in tutti i risultati. Rispetto al baseline, la capacità di resistenza e andatura sono state migliorate del 18% e del 12%, mentre i sintomi motori e la qualità della vita sono migliorati rispettivamente del 17% e del 15%. Il massimo vantaggio è stato osservato nel questionario sul Freezing del passo (FOG-Questionnaire), che è diminuito del 20% dopo ciascun trattamento. L'analisi post-hoc ha rivelato che i deambulatori dipendenti hanno beneficiato maggiormente rispetto a quelli indipendenti da ambedue approcci del training del passo, mentre i FREEZERSi hanno guadagnato di più dal training Robot-Assistito rispetto al training tramite il treadmill, in termini di riduzione del Freezing.

AREA DI RICERCA PARKINSON E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Creazione e validazione di una nuova scala specifica sul dolore nei pazienti parkinsoniani: Scala dolore autosomministrata nella Malattia di Parkinson (SDAS-MDP)

La malattia di Parkinson è un disturbo motorio progressivo e degenerativo di tipo neurologico. Nonostante la patologia si presenti in genere dopo i 65 anni, circa il 15% delle persone affette sviluppa una malattia a "esordio precoce" prima di raggiungere i 50 anni.

Sebbene il dolore nella malattia di Parkinson sia un sintomo riportato già nelle prime descrizioni storiche, in letteratura ci sono pochi studi riguardanti questo aspetto della malattia. Più del 50% dei

pazienti parkinsoniani lamenta sintomi dolorosi che sono spesso invalidanti e difficili da caratterizzare. Nonostante ciò, il dolore viene infatti sottostimato e rimane non trattato nella maggior parte dei casi, anche se incide in maniera significativa sulla qualità della vita dei pazienti. Per contrastare efficacemente il sintomo “dolore”, occorre prima di tutto stabilirne la sua origine, le sue caratteristiche cliniche e la sua relazione con la malattia.

Allo stato attuale esistono diverse scale per valutare e descrivere il dolore nella popolazione generale, ma soltanto una specifica per la Malattia di Parkinson (King’s Parkinson’s Disease Pain Scale), che risulta però molto lunga da somministrare nella pratica clinica quotidiana e di difficile interpretazione da parte dei pazienti/caregiver.

La durata dello studio prevista è stata prorogata per l’inclusione di almeno 100 soggetti e tre mesi per l’analisi statistica dei dati. E’ attualmente in corso l’analisi statistica, effettuata dal gruppo di statistici dell’ IRCCS San Raffaele Pisana che si occupa di trial clinici, per la determinazione della numerosità del campione, la scelta dei parametri delle caratteristiche cliniche necessarie alla statistica descrittiva e la determinazione dei parametri psicometrici della scala.

Si è provveduto inoltre alla stesura di un Case Report Form cartaceo per la registrazione di tutti i dati acquisiti. Ai pazienti viene assegnato esclusivamente un numero identificativo progressivo per tutelare la privacy.

L’obiettivo è quindi quello di creare una scala che riesca a:

- essere compilata in modo semplice ed intuitivo dai pazienti e dai loro caregiver
- individuare la tipologia del sintomo dolore
- stabilirne le caratteristiche cliniche
- rendere possibile correlarlo con le diverse fasi della malattia (On e OFF)
- rendere possibile un intervento precoce e mirato

La nuova scala verrà validata mediante correlazione con le seguenti scale: Non-motor Symptoms scale, (NMS), King’s Parkinson’s Disease Pain Scale (KPPS), PD Questionnaire 8 (PDQ-8), EuroQuol (EQ-5D), Visual Analogic Scale (VAS), Wearing off questionnaire-9 (WOQ-9).

L’obiettivo è quello di creare uno strumento di valutazione rapida e semplice, che permetta di avere una individuazione immediata della tipologia e della severità del dolore in modo da consentirne una più tempestiva e facile gestione.

È prevista la partecipazione di 1 centro unico specializzato nella cura del PD. La durata dello studio prevista è pari a 21 mesi per l’inclusione dei soggetti e tre mesi per l’analisi statistica dei dati.

Il numero di pazienti previsti è pari a 100 nel centro coinvolto.

La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti affetti da PD afferenti consecutivamente al centro specialistico, che soddisfino i criteri di inclusione e di esclusione, nel periodo di arruolamento concordato.

E’ prevista una sola valutazione di ciascun paziente, in occasione di una visita programmata in base alla pratica clinica del centro. Durante questa visita, il paziente completerà le seguenti scale:

Non-motor Symptoms scale, (NMS), King’s Parkinson’s Disease Pain Scale (KPPS), PD Quality of Life 8 (PDQ-8), EuroQuol (EQ-5D), Visual Analogic Scale (VAS), Wearing off questionnaire -9 (WOQ-9).

Nel corso dei primi due anni sono state effettuate le seguenti attività:

1. Revisione sistematica della letteratura

E’ stata effettuata una revisione della letteratura utilizzando Medline: le parole chiave scelte sono state “Parkinson’s disease, non-motor symptoms, pain, evaluation tools”.

La ricerca della letteratura è stata realizzata senza stabilire alcun limite di tempo, dato lo scarso numero di articoli sull’argomento.

È stato usato l’operatore booleano AND per limitare il campo di ricerca, sul database PubMed. Sono state consultate anche le banche dati di Embase, CINAHL e Cochrane, senza però aver avuto nessun riscontro utile alla revisione.

La ricerca è stata implementata mediante revisione manuale della letteratura citata negli articoli selezionati. Sono stati selezionati tutti gli studi in cui il sintomo dolore veniva

valutato mediante strumenti di valutazione. La revisione ha portato all'identificazione di soli 10 articoli (di cui sono stati valutati:

- tipologia del dolore analizzato (cronico o sporadico)
- criteri di inclusione della popolazione studiata
- tipologia delle scale di valutazione usate, nessuna delle quali autosomministrabile ad eccezione della VAS
- numerosità campionaria
- Hoehn&Yahr, cioè la stadiazione della malattia di Parkinson, basata sulla progressione dei sintomi della malattia (Hoehn and Yahr, 1967)

La ricerca effettuata ha evidenziato la mancanza di strumenti specifici per la misurazione del dolore nella MdP e determinato una estrema variabilità nei dati di prevalenza del sintomo dolore e la creazione di svariati sistemi di classificazione che non hanno poi trovato applicazione nella pratica clinica per la loro scarsa fruibilità. E' stato inoltre evidenziato come le scale utilizzate per analizzare il dolore nella MdP, ad eccezione della King's Parkinson's disease Pain Scale (KPPS), non siano specifiche per tale malattia e come si siano rivelate limitate nel valutarne le caratteristiche. Al contrario la KPPS si è dimostrata uno strumento valido nell'individuare e differenziare la sintomatologia dolorosa nel paziente parkinsoniano ma risulta di difficile e lunga somministrazione.

E' in stesura una review sistematica sull'argomento.

2. Creazione della nuova scala

E' proprio questa analisi che ha messo in evidenza la necessità di creare una scala di valutazione per il dolore nel paziente parkinsoniano, che sia fruibile, semplice da compilare, di auto-somministrazione, che renda conto delle diverse fasi di malattia (fluttuazioni motorie) e facilmente somministrabile in ambito di studi clinici e a livello ambulatoriale. E' stata pertanto sviluppata la Scala Dolore Auto-Somministrata nella Malattia di Parkinson (SDAS-MDP) (in appendice 1), scala specifica creata da noi come equipe del Clinical Trial Center del Centro per lo studio e la cura del Morbo di Parkinson e disturbi del movimento.

Lo strumento è suddiviso in 6 aree che distinguono le diverse tipologie di dolore:

- Dolore muscolo-scheletrico/radicolare
- Dolore cronico
- Dolore cronico viscerale
- Dolore legato ai MI (movimenti involontari)
- Dolore legato al calo della terapia
- Dolore da rigidità notturna

Le aree sono state selezionate facendo riferimento alla classificazione di Wasner e Deuschl e Ford, con l'analisi del dolore di tipo muscolare e scheletrico, del dolore cronico e del dolore cronico viscerale. Un'ampia sezione della scala è stata dedicata al dolore associato alla presenza di movimenti involontari (discinesie) e periodi off, con analisi della presenza di distonie a carico delle estremità e a carico della muscolatura del torace e dell'addome. La correlazione tra l'insorgenza di sintomatologia dolorosa a carico del torace e dell'addome e i periodi di wearing off e off risulta di particolare importanza in quanto difficilmente riconosciuta: molto spesso questo si traduce in una non necessaria somministrazione di analgesici ed antispastici o nell'esecuzione di lunghe procedure diagnostiche mirate all'esclusione di patologie addominali, cardiache e toraciche. La corretta diagnosi dei suddetti dolori viscerali consente quindi una loro rapida risoluzione o mediante la somministrazione di farmaci a pronto assorbimento o mediante ottimizzazione della terapia farmacologica. L'ultima area analizzata è relativa alla acinesia notturna ed ai sintomi con cui si estrinseca.

La scelta dei termini utilizzati è stata effettuata tenendo conto della terminologia comunemente usata durante le visite ambulatoriali per definire i vari segni e sintomi di malattia. Una prima bozza della scala è stata somministrata a 25 pazienti ambulatoriali per determinare se lo strumento fosse:

- a. comprensibile: i termini che sono risultati di difficile lettura sono stati sostituiti da sinonimi più semplici, senza alterare la specificità del sintomo in studio.
- b. completa: che la scala comprendesse tutte le tipologie di dolori che i pazienti potevano lamentare.
- c. autosomministrabile: l'equipè si è accertata che tutte le aree analizzate e i relativi punteggi fossero di facile compilazione sia per il paziente che per il care-giver
- d. punteggio: i pazienti hanno mostrato un maggiore gradimento per la compilazione di una scala in cui i valori erano espressi in maniera numerica rispetto a quelli espressi in maniera visiva-analogica come nella VAS. E' stata pertanto adottata questa tipologia di scoring.

Per ogni item della scala è quindi stato definito un punteggio che va da 0 a 5 (0= Nessuno, 1= Molto lieve, 2= Lieve, 3= Moderato, 4= Forte, 5= Molto forte) descrivendo in maniera completa le varie intensità di dolore di cui il paziente può fare esperienza.

La scala è stata poi revisionata dai quattro neurologi specialisti nella Malattia di Parkinson dell'equipe del San Raffaele Pisana e dal responsabile scientifico del centro che hanno contribuito alla definizione delle aree e dei sintomi in esame. La creazione si è poi avvalsa della consulenza del direttore del corso di laurea in Scienze infermieristiche ed ostetriche, ricercatore specializzato in gestione del dolore cronico.

3. Stesura del protocollo di validazione

Dopo aver finalizzato la scala, si è provveduto alla stesura del protocollo di validazione.

Come primo approccio sono state selezionate le scale da somministrare al paziente e da porre in correlazione con la nuova scala del dolore. Tutti gli strumenti scelti per la comparazione sono stati ampiamenti validati nella MdP e permetteranno non solo la validazione della scala ma anche la sua correlazione con indici di qualità di vita e con le fluttuazioni motorie.

Si è scelto quindi di utilizzare le seguenti scale: Non-motor Symptoms scale, (NMS), King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS), PD Questionnaire 8 (PDQ-8), Euro Quol (EQ-5D), Visual Analogic Scale (VAS), Wearing off questionnaire-9 (WOQ-9).

La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti affetti da PD afferenti consecutivamente al centro specialistico, che soddisfino i criteri di inclusione e di esclusione, nel periodo di arruolamento concordato. E' prevista una sola valutazione di ciascun paziente, in occasione di una visita programmata in base alla pratica clinica del centro.

La durata dello studio prevista è stata prorogata per l'inclusione di almeno 100 soggetti e tre mesi per l'analisi statistica dei dati. E' attualmente in corso l'analisi statistica, effettuata dal gruppo di statistici dell'IRCCS San Raffaele Pisana che si occupa di trial clinici, per la determinazione della numerosità del campione, la scelta dei parametri delle caratteristiche cliniche necessarie alla statistica descrittiva e la determinazione dei parametri psicometrici della scala.

Si è provveduto inoltre alla stesura di un Case Report Form cartaceo per la registrazione di tutti i dati acquisiti. Ai pazienti verrà assegnato esclusivamente un numero identificativo progressivo per tutelare la privacy.

Confronto tra Farmacocinetica e farmacodinamica di differenti formulazioni di Levodopa e formulazione standard in pazienti affetti da Malattia di Parkinson in fase avanzata

La malattia di Parkinson è la seconda malattia neuro-degenerativa in ordine di frequenza dopo la Malattia di Alzheimer. La malattia di Parkinson è caratterizzata da sintomi motori quali tremore, rigidità, lentezza nei movimenti (bradicinesia) e perdita della capacità di iniziare il movimento (acinesia).

La Levodopa (L-dopa o LD) rimane il trattamento più efficace per il controllo dei sintomi motori e tutti i pazienti necessitano, ad un certo stadio della malattia, della sua introduzione in terapia. La Levodopa è una sostanza che oltrepassa la barriera ematoencefalica e viene convertita in dopamina nel cervello. Sfortunatamente il trattamento cronico con LD è associato con complicanze quali fluttuazioni motorie e discinesie. Con il progredire della malattia, la finestra terapeutica della LD si

restringe e diventa sempre più difficile controllare i sintomi motori. L'obiettivo terapeutico è quello di assicurare livelli plasmatici di dopamina quanto più costanti possibile in modo da garantire livelli cerebrali costanti di LD. Livelli bassi di dopamina sono correlati ad una ricomparsa dei sintomi motori mentre livelli elevati di farmaco sono correlati alla comparsa di movimenti involontari e allucinazioni. I pazienti in fase avanzata di malattia possono trascorrere diverse ore della giornata affetti da movimenti involontari e fluttuazioni motorie e diventa sempre più difficile ottenere una fase di buon controllo dei sintomi motori senza la comparsa di movimenti involontari.

La terapia standard con LD si avvale di compresse in cui la LD è associata ad un inibitore delle dopadecarbossilasi (DDC): il farmaco ha un'emivita relativamente breve (circa 90 minuti) e la somministrazione intermittente (pulsatile) non è in grado di ripristinare i fisiologici livelli di dopamina. La conseguenza dei livelli plasmatici fluttuanti di LD è la creazione di livelli striatali fluttuanti di dopamina con una stimolazione intermittente, quindi non fisiologica, dei recettori dopaminergici striatali. Tale stimolazione pulsatile si traduce in cambiamenti molecolari nei neuroni striatali e un conseguente non fisiologico funzionamento delle vie che dallo striato hanno origine. Se i livelli sono bassi, il paziente sperimenta quelle che vengono chiamate fluttuazioni motorie: la mancata efficacia di una dose (dose failure), una perdita precoce dell'efficacia (wearing off) e l'improvviso passaggio da una fase di on ad una fase di off. Se invece i livelli dopaminergici risultano troppo alti i pazienti possono presentare movimenti involontari di tipo coreico e allucinazioni. In fase avanzata di malattia, i pazienti possono passare ciclicamente da invalidanti periodi di off a periodi con gravi movimenti involontari e il numero delle ore giornaliere di benessere si riduce progressivamente.

E' stato ipotizzato che la somministrazione "continua" di levodopa produrrebbe livelli striatali di dopamina più stabili evitando l'insorgenza di complicanze motorie. Molti studi clinici hanno infatti dimostrato che l'infusione continua di levodopa è in grado di ridurre sia i periodi di off che le discinesie.

Questo studio intende comparare la farmacocinetica e la farmacodinamica di formulazioni standard di con due differenti formulazioni di LD: la prima ottenuta sciogliendo il Sinemet 100/25 in acqua e somministrandolo per via intra-orale ogni 5 minuti allo scopo di determinare se questa somministrazione semi-continua è in grado di assicurare livelli plasmatici costanti di LD. La seconda formulazione in studio sarà l'Accordion Pill™ contenente Carbidopa/Levodopa. La capsula Accordion Pill™ Carbidopa/Levodopa è stata sviluppata da Intec Pharma Ltd. per estendere la durata dell'attività della Levodopa e la sua efficacia, tramite la permanenza del farmaco nello stomaco per un tempo più lungo.

Lo studio si prefigge di:

- Valutare la farmacocinetica plasmatica determinata dalla infusione semi-continua intra-orale della LD e dall'Accordion Pill verso somministrazione intermittente della formulazione standard per determinare se le prime due formulazioni siano in grado di garantire livelli plasmatici più costanti di LD e minimizzare le fluttuazioni motorie.
- Valutare la farmacodinamica delle differenti formulazioni attraverso valutazioni cliniche seriate.

Nel corso dell'anno precedente si è provveduto a definire il protocollo di farmacocinetica, all'arruolamento dei pazienti e al completamento del protocollo per la prima formulazione in studio. La prima formulazione testata è costituita da una soluzione ottenuta sciogliendo il Sinemet 100/25 in 50 cc di acqua e somministrata per via intra-orale. Nella pratica clinica è frequente che i pazienti con un erratico assorbimento vengano istruiti a spezzettare le loro pasticche e ad assumerle con acqua per accelerare l'assorbimento e quindi il beneficio clinico.

Ai fini di questo studio, è stata denominata **somministrazione orale semi-continua** la somministrazione di LD in soluzione ad intervalli di 5-10 minuti. Per ottenere tale soluzione, la compressa di LD è stata spezzettata e somministrata con acqua in modo tale che la dose giornaliera totale di LD, normalmente assunta dal paziente in maniera intermittente, risultasse suddivisa in piccole dosi e somministrata ad intervalli di 5 minuti durante le prime 3 ore di osservazione e ogni 10 minuti per le successive 5 ore.

La soluzione, la cui preparazione è stata rinnovata ogni ora, è stata mantenuta in frigorifero nell'intervallo tra le somministrazioni e agitata prima di ogni somministrazione per assicurarne omogeneità.

Sono stati arruolati per questo studio 6 pazienti affetti da Malattia di Parkinson avanzata, che riferivano un numero di ore di OFF > a 2 ore al giorno.

Durante la prima visita ogni soggetto ha firmato il consenso informato dello studio precedentemente approvato dal Comitato Etico. Si è poi provveduto alla raccolta della storia clinica e farmacologica del paziente e alla valutazione dei criteri inclusione e di esclusione previsti dal protocollo.

Lo studio di farmacocinetica di questa nuova formulazione ha previsto due giornate di valutazioni:

2. durante la prima (giorno di controllo) ai pazienti è stata somministrata la terapia abitualmente assunta a domicilio per un periodo di 8 ore. Le concentrazioni plasmatiche di LD sono state valutate mediante prelievi seriati ottenuti immediatamente prima della prima somministrazione di LD e ad intervalli di 30 minuti per le successive 8 ore di valutazione (per un totale di 17 campioni). Lo stato motorio del paziente (fase di ON o fase di OFF) è stato valutato da un neurologo ogni 30 minuti, mentre la valutazione Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) è stata effettuata a 0-2-4 e 8 ore. Una colazione ed un pranzo a basso contenuto proteico sono stati somministrati rispettivamente dopo il raggiungimento della fase ON e dopo 4 ore.
3. durante la seconda giornata (PK-Day) il paziente è stato sottoposto ad infusione intra-orale semi-continua con LD (descritta sopra). Il protocollo di valutazione farmacocinetica e clinica applicato è stato lo stesso della prima giornata di studio.

Lo studio si prefigge innanzi tutto di valutare la farmacocinetica plasmatica della LD determinata dalla somministrazione intra-orale semi-continua nei confronti della somministrazione intermittente di formulazioni standard, per determinare se la prima sia in grado di garantire livelli plasmatici di LD più costanti.

Inoltre si prefigge di:

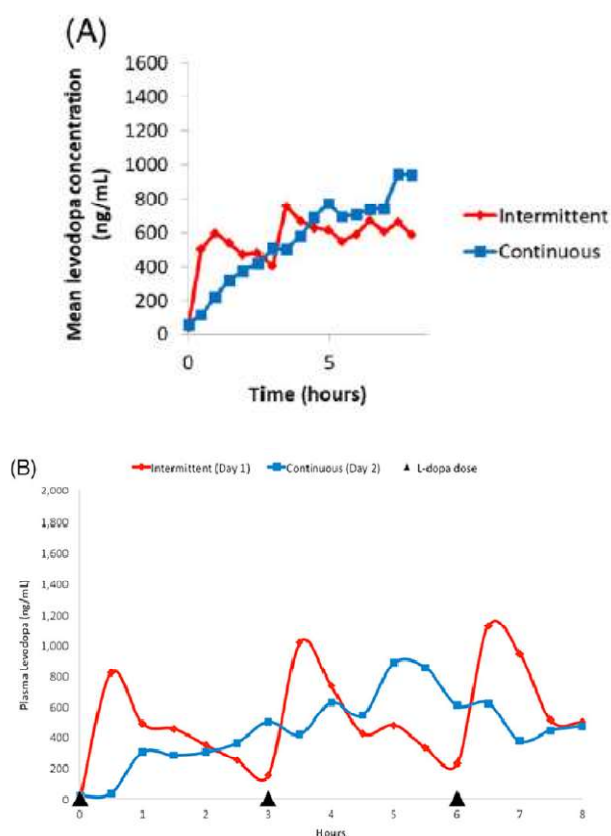
- Valutare la safety e la tollerabilità della somministrazione intra-orale semi-continua di LD.
- Valutare l'effetto sulle ore di off giornaliera della somministrazione intra-orale semi-continua confrontate con la somministrazione intermittente di formulazioni standard di LD.
- Valutare l'efficacia sui sintomi motori della somministrazione intra-orale semi-continua di LD confrontata con la somministrazione intermittente di formulazioni standard di LD.

La somministrazione intra-orale semi-continua di LD è stata in grado di ridurre in maniera significativa la variabilità delle concentrazioni plasmatiche di LD nel corso delle 8 ore di osservazione (Figura A). Il dato significativo è che la somministrazione orale semi-continua è risultata associata ad una marcata riduzione dei picchi e dei cali plasmatici associati alla somministrazione di LD standard: nella Figura B sono rappresentati i livelli plasmatici ottenuti con la somministrazione semi-continua (in blu) e quelli ottenuti con somministrazione standard (in rosso) in un paziente dello studio che evidenziano proprio l'andamento altalenante delle concentrazioni plasmatiche.

Il tempo di off giornaliero è risultato ridotto in media di 1.9 ore ($P < 0.001$) ed è stato associato ad un aumento delle ore di ON senza discinesie invalidanti di 1.1 ore ($P = 0.101$).

Il trattamento orale semi-continuo era inoltre associato a punteggi UPDRS più bassi ad ogni time-point, con raggiungimento della significatività statistica a 2 ore post-dose.

Durante lo studio non sono stati riportati eventi avversi né sono stati rilevati problemi di tollerabilità locale a livello del cavo orale.



Nel corso del 2019 si è provveduto alla definizione del protocollo di farmacocinetica e di valutazione clinica per la seconda formulazione in studio, l'Accordion Pill, e al successivo arruolamento e completamento dei sei pazienti previsti e all'analisi dei dati ottenuti.

L' Accordion Pill™ (AP) è una formulazione innovativa di levodopa e carbidopa che viene somministrata per via orale. Tale formulazione è costituita da una grande capsula di gelatina contenente al suo interno dei film degradabili in struttura planare ripiegati a fisarmonica (in inglese Accordion, da cui il nome del farmaco; Fig. 1): una volta somministrato, il sistema viene nuovamente convertito nel suo stato lineare e viene ritenuto nello stomaco fino a 12 ore (Figura 2) per rilasciare gradualmente gli ingredienti attivi (levodopa e carbidopa) in uno schema predeterminato: rilascio immediato per la carbidopa e rilascio immediato e prolungato per la levodopa.



Fig. 1

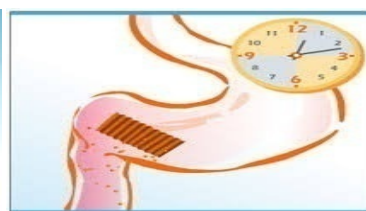


Fig. 2

Sono stati arruolati per questo studio 6 pazienti affetti da Malattia di Parkinson avanzata, che riferivano un numero di ore di OFF > a 2 ore al giorno.

Durante la prima visita ogni soggetto ha firmato il consenso informato dello studio precedentemente approvato dal Comitato Etico. Si è poi provveduto alla raccolta della storia clinica e farmacologica del paziente e alla valutazione dei criteri inclusione e di esclusione previsti dal protocollo.

Lo studio di farmacocinetica di questa nuova formulazione ha previsto due giornate di valutazioni ed un periodo di trattamento di 8 giorni complessivi:

- durante la prima giornata di valutazioni (Giorno 1 - di controllo) ai pazienti è stato somministrato Sinemet 100/25 mg al dosaggio di 1.5 compresse (150 mg) cinque volte al giorno ad orari stabiliti dal protocollo (8-11-14-17-20) per un periodo totale di 12 ore. Le concentrazioni plasmatiche di LD sono state valutate mediante prelievi seriati ottenuti immediatamente prima della prima somministrazione di LD e ad intervalli di 30 minuti per le successive 16 ore di valutazione (per un totale di 31 campioni). Per valutare la quantità di levodopa residua dopo l'ultima somministrazione a tutti i soggetti è stato prelevato un ultimo campione di sangue alle ore 8.00 del mattino successivo. Data la lunga durata dello studio di PK e la numerosità dei campioni di farmacocinetica, tale studio non ha previsto valutazioni cliniche seriate per non affaticare ulteriormente i pazienti arruolati.

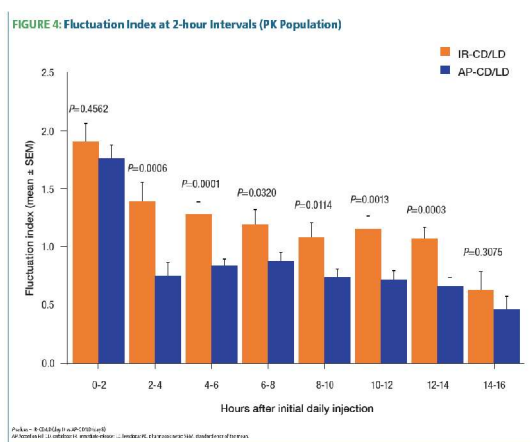
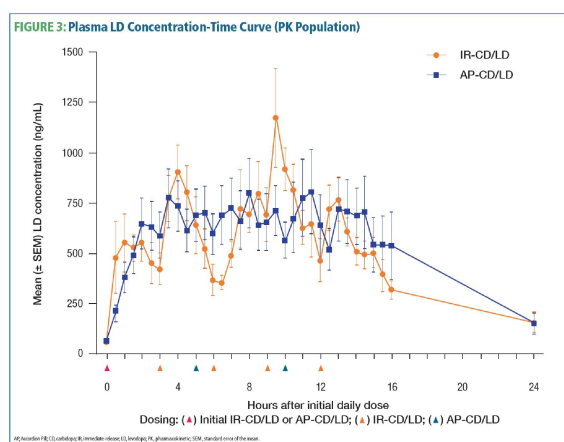
- periodo di trattamento (Giorni 2-7): dopo l'esecuzione dell'ultimo prelievo di farmacocinetica, a tutti i pazienti è stata consegnata una quantità di farmaco AP 500/50 necessaria al trattamento domiciliare per 7 giorni con l'indicazione di assumere 1 capsula tre volte al giorno a circa 5 ore di distanza. Dopo due giorni dall'inizio del trattamento ogni paziente è stato contattato per valutare compliance ed indagare l'eventuale comparsa di eventi avversi.
- durante la seconda giornata (Giorno 8 di trattamento) ai pazienti è stata somministrata la nuova formulazione in studio: AP 500/50 mg per tre volte, alle ore 8-13-18. Il protocollo di valutazione farmacocinetica applicato è stato lo stesso della prima giornata di studio.

Si intende valutare la farmacocinetica plasmatica dell'Accordion Pill™ somministrato al dosaggio di 500/50 mg tre volte al giorno nei confronti della formulazione standard, Sinemet 110/25, somministrato al dosaggio di 150 mg 5 volte al giorno per determinare se la prima formulazione sia in grado di garantire livelli plasmatici più costanti di LD.

E inoltre si intende Valutare la safety e la tollerabilità dell'Accordion Pill™.

I risultati di quello studio PK hanno mostrato che l'AP, al dosaggio di 50/500 mg tre volte al giorno, ha raggiunto l'endpoint primario dello studio dimostrando una riduzione della variabilità plasmatica della levodopa rispetto alla formulazione standard quando somministrata cinque volte al giorno (con una significatività $p = 0,0048$). Minore variabilità è stato anche osservata per il coefficiente di variazione dei livelli plasmatici di levodopa (endpoint secondario chiave; $p = 0,047$). L'AP è stata ben tollerata senza eventi avversi gravi.

Come nella somministrazione orale semi-continua, anchela somministrazione dell'Accordion Pill è risultata associata ad una marcata riduzione dei picchi e dei cali plasmatici associati alla somministrazione di LD standard (figura 3) ed ad una riduzione del Fluctuation Index ad ogni time point (Fig. 4).



Le alterazioni posturali rappresentano una complicazione frequente e molto disabilitante nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson. Oltre all'incurvamento della postura, sintomo di per sé tipico di tali patologie, altre alterazioni più importanti possono verificarsi a carico della postura e/o dell'allineamento della colonna vertebrale. Queste deformità includono: Pisa syndrome (PS), camptocormia (CP), anterocollo (AC), scoliosi (S) e deformità striatali relative alle mani o ai piedi. La prevalenza di queste deformità posturali è variabile a causa della non univocità dei criteri diagnostici utilizzati per categorizzare ogni alterazione.

Lo scopo di questo studio, osservazionale, multicentrico, è quello di analizzare la prevalenza delle alterazioni posturali nella popolazione di pazienti affetti da Malattia di Parkinson e secondariamente valutare eventuali correlazioni con aspetti clinici e demografici in una ampia coorte di pazienti reclutati in modo consecutivo. Questi dati potrebbero aiutare ad identificare i pazienti a rischio e quali siano i sintomi associati alle alterazioni posturali.

Nel corso del primo anno di studio nel centro sono stati valutati 104 pazienti, arruolati in modo sequenziale nel corso di una normale visita di controllo.

Questo campione è stato quindi unito alla casistica complessiva di tutti i centri partecipanti allo studio (7 a livello nazionale). Il campione totale ha visto un numero di 811 pazienti: di questi, 174 (21.5%) presentava alterazioni posturali, sia come disturbo isolato che in associazione. Il disturbo più presente è risultata la camptocormia, quindi la Pisa Syndrome e l'anterocollo. I pazienti con alterazioni posturali sono più spesso di sesso maschile, presentano una durata di malattia più lunga, e una gravità di sintomi più accentuata. Attualmente, la procedura di misurazione dei disturbi posturali, prevede delle elaborazioni grafiche piuttosto complesse. Oltre alla valutazione oggettiva dei disturbi posturali, si è anche validata l'utilità di un metodo molto più semplice ed altrettanto valido per seguire i pazienti nel tempo (Goniometro a muro – Wall Goniometer).



Lo studio prevede la raccolta di informazioni dei, acquisite a tempo zero:

- Dati anagrafici
- Valutazione specifica per PD
- Valutazione specifica per le alterazioni posturali (con acquisizione di fotografie e misurazioni)

Nel caso di riscontro di alterazioni posturali, è fatta una seconda rivalutazione specifica con acquisizione di fotografie e misurazioni a distanza di 6 e 12 mesi.

Studio pilota per la valutazione dell'effetto del macchinario IMOOVE (CE) nel percorso riabilitativo dei pazienti Parkinsoniani

Il declino strutturale e funzionale del sistema sensori-motorio, che si verifica fisiologicamente con l'invecchiamento e che risulta particolarmente accentuato nell'ambito della patologia neurologica degenerativa, come la malattia di Parkinson (MdP), contribuisce e peggiora l'instabilità posturale tipica di questa malattia.

Infatti l'equilibrio è un'abilità fondamentale che è frequentemente compromessa, ed associata alla riduzione dei movimenti automatici aumenta il rischio di cadute che è la indubbia causa di un incremento della morbilità, mortalità e dei costi dell'assistenza sanitaria. Il controllo posturale rappresenta il risultato di una complessa interazione tra il sistema sensoriale e quello

motorio; pertanto diversi lavori di ricerca si sono orientati sul dimostrare l'efficacia di un allenamento motorio o di un allenamento atto ad incrementare la propiocezione. Lo studio ha lo scopo di valutare le modificazioni a livello posturale e muscolare ottenute attraverso un allenamento senso-motorio utilizzando un sistema di nuova generazione, l' I-Moove. IMOOVE è caratterizzato da una pedana con movimento ellittico che riproduce i movimenti spirodali naturali del corpo, in cui gli esercizi di forza sono associati allo sviluppo del feedback e del biofeedback che, come è stato ampiamente dimostrato da molti studi, sono compromessi nella MdP.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare il miglioramento della qualità e della sicurezza della deambulazione (performance motoria e recupero funzionale), delle anomalie posturali e dell'instabilità posturale attraverso l'analisi dei parametri cinematici quali: lunghezza del passo (TUG), cambiamento della velocità della marcia (Ten Meters), valutazione stabilità e cadute (Tinetti) ottenuti mediante riabilitazione con l'IMOOVE.

E' previsto lo studio di almeno 40 pazienti affetti da Malattia di Parkinson con stadio di malattia da 1 a 3 della scala Hoehn Yahr, arruolati in modo consecutivo tra i pazienti ricoverati nel reparto di Riabilitazione Neuromotoria dell'IRCCS San Raffaele Pisana che rispettino i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

I pazienti arruolati verranno sottoposti a trattamento con IMOOVE per una durata di 6 settimane, due volte a settimana per un totale di 12 sedute e verranno confrontati con un gruppo di pazienti con le stesse caratteristiche cliniche sottoposti a normale ciclo di riabilitazione motoria.

Tutti i soggetti inclusi nello studio verranno sottoposti a valutazione cliniche e cinematiche.

Le valutazioni cliniche comprenderanno: MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), Hoehn & Yahr stage, The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-8), Euro QOL-5D, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ; Non-Motor Symptoms Scale (NMSS Scale), Clinical Global Impression of Change (CGI-I).

In base alle caratteristiche del percorso riabilitativo attuato mediante IMOOVE si attende un miglioramento della mobilità articolare e della forza muscolare nei distretti di competenza, miglioramento della stabilità posturale e della postura con eventuale correzione di anomalie posturali quali la sindrome di Pisa e la camptocormia. Il progetto è stato presentato ed accettato presso il Comitato Etico dell'IRCCS San Raffaele Pisana.

Nel corso del 2019 il contratto di comodato d'uso è stato finalizzato e sono stati reclutati 18 pazienti.

La "Parky Touch Rugby Therapy" nella riabilitazione dei pazienti affetti da malattia di Parkinson

Gli approcci terapeutici più recenti nell'ambito del trattamento dei pazienti con Malattia di Parkinson (MdP) hanno evidenziato l'importanza e l'utilità delle cosiddette "terapie complementari" (ad esempio tangoterapia, danza irlandese, Tai-chi, ecc) che, non solo determinano un miglioramento dal punto di vista del benessere fisico, ma anche di quello emotivo e relazionale dal momento che, essendo quasi sempre pratiche di gruppo, hanno il grande vantaggio di favorire la socializzazione. Questo è utile anche dal punto di vista psicologico perché spesso il paziente parkinsoniano tende ad isolarsi, per nascondere la propria condizione di salute, quando, invece, incontrarsi con chi condivide la sua medesima situazione lo può aiutare ad affrontare meglio la malattia.

Il Touch Rugby è uno sport di squadra, variante del rugby a 13 in cui il placcaggio è sostituito da un semplice tocco dell'avversario. Vietando lo scontro fisico, e limitando il contatto ad un lieve tocco di mano sull'avversario, il Touch è il gioco che avvicina uomini e donne o bambini, anche con poca atleticità o totale inesperienza nel rugby, allo spirito essenziale dello stesso, senza il timore di farsi male. Per fermare l'avversario portatore di palla si deve effettuare un tocco a una mano su qualsiasi parte del corpo o sulla palla. Non si calcia la palla; non è possibile passarla in avanti, non si placca non si fanno mischie o rimesse laterali, la palla non deve cadere. La realizzazione della meta vale un punto. Vince chi fa più mete.

Coadiuvati e incoraggiati da medici e fisioterapisti, quattro giovani malati di Parkinson hanno sviluppato l'idea di affiancare la riabilitazione neuromotoria "tradizionale" con la "Parky Touch

Rugby Therapy”. Questa idea è divenuta realtà, radunando parkinsoniani, loro caregivers e semplici simpatizzanti che, oltre a divertirsi in amicizia e all’aria aperta, toccano con mano i benefici psicofisici di questa pratica. Il “Parky Touch Rugby” comporta socializzazione, movimento, miglioramento o recupero delle abilità compromesse dal Parkinson (equilibrio, manualità fine - quella richiesta dalla palla ovale - automatismi in genere e pianificazione nello spazio).

Gli approcci terapeutici “complementari” sono costituiti sia da metodiche create espressamente in considerazione dei bisogni dei pazienti parkinsoniani, sia dall’uso a fini riabilitativi di pratiche che, nate senza alcuna intenzionalità terapeutica specifica (danza, teatro, sport. ecc), si sono dimostrate in seguito dei validi aiuti per chi soffre di Parkinson. Le terapie complementari essendo quasi sempre pratiche di gruppo hanno anche il grande vantaggio di favorire la socializzazione. Esse si basano spesso sull’utilizzo di tecniche di stimolazione sensoriale, mediante strategie che privilegiano il controllo attenzionale in modo da rendere volontari i programmi motori: nel Touch Rugby lo stimolo è tattile, acustico e visivo.

Lo scopo dello studio è quello di verificare se la partecipazione al torneo di Touch Rugby è correlata ad un miglioramento della qualità della vita di pazienti e caregivers.

I ricercatori seguono la squadra di “Parky Touch Rugby” composta da 10-14 pazienti affetti da MDP. Vengono valutati i pazienti ed i caregivers prima dell’inizio degli allenamenti, e dopo 3-6-12 mesi, con scale di valutazione volte a misurare la qualità della vita e il benessere psico-fisico (EQ-5D, PDQ-8). Le scale di valutazione motoria necessarie alla caratterizzazione della malattia di Parkinson (MDS-UPDRS, Hoehn & Hahr, MoCA) vengono effettuate solo prima dell’inizio del torneo e alla sua conclusione.

Sono stati presi in esame 10 soggetti (sei donne e quattro uomini) affetti da Malattia di Parkinson idiopatica da almeno 3 anni. Il campione di pazienti di età compresa tra i 45 e i 76 anni ha svolto un periodo di allenamento di “Parky Touch Rugby”.

La media della parte III dell’UPDRS Motorio dei pazienti presi in esame è di 21 in fase ON. La stadiazione della malattia secondo la scala di Hoehn e Yahr è di 2,5 in fase ON.

Tutti i pazienti continuano la terapia farmacologica in atto senza apportare modifiche durante il periodo di allenamento e non seguono nessun altro tipo di riabilitazione o sport, nel periodo di studio. Qualora si renda necessario in seguito al peggioramento della sintomatologia e dopo il parere del neurologo curante, è possibile modificare le terapie concomitanti.

Sono stati somministrati loro due questionari sulla qualità della vita e sullo stato di salute (EQ-5D e PDQ-8) prima di iniziare il periodo di training.

Ai pazienti è stata proposta una sessione di allenamento settimanale della durata di 2 ore per 6 mesi.

Durante ciascun allenamento i soggetti sono stati seguiti costantemente dall’allenatore che ha strutturato la lezione includendo ogni volta le seguenti quattro fasi di training:

1. riscaldamento generale - esercizi di mobilità articolare statici e dinamici, esercizi di deambulazione, esercizi di corsa con diverse andature a differenti velocità.
2. fase centrale - esercizi di potenziamento muscolare (addominali, dorsali, ecc..).
3. esercizi coordinativi - con utilizzo della tecnica rugbistica o partite.
4. fase di defaticamento- ripristino dei valori normali della frequenza respiratoria e cardiaca, della temperatura corporea e del metabolismo.

Una lezione tipo è costituita da:

- preparazione al ball-handling (manipolazione della palla).
- Esercizi di mobilità articolare anche con movimenti mutuati del tai chi.
- Rinforzo muscolare: addominali, plank, etc.
- Skill principali: passaggi da fermi (velocità, tecnica, salto dell’uomo, etc) in cerchio e su file; passaggio della palla in movimento.
- percorsi con i coni
- schemi d’attacco - loop o incrocio
- Dinamiche di touch, roll-ball e passaggio improntate alla velocità ed alla disposizione del campo ma anche finalizzate al “problem solving”, drammatica per i parkinsoniani che debbono scegliere/decidere un’opzione di gioco nel più breve tempo possibile.

I pazienti hanno iniziato gli allenamenti nell'Ottobre 2018; le valutazioni sono iniziate a gennaio 2019.

Nel corso dell'anno 2020 verranno effettuate le valutazioni previste dal protocollo, nei mesi 6-12-24 e l'analisi statistica dei risultati ottenuti.

Ad oggi è possibile valutare l'incredibile attivazione motoria e psicologica che l'allenamento produce sui pazienti, che ci si auspica di poter confermare anche da un punto di vista metodologico.

AREA CEFALEE E DOLORE NEUROPATICO

Creazione di un database per l'emicrania cronica: studio italiano multicentrico (CroMIDa)

L'emicrania è comune una forma di cefalea primaria. Circa il 12% della popolazione soffre di emicrania episodica (EE) e si è stimato che in un periodo di 5 anni circa il 2.5% di questa evolve in una forma di emicrania cronica (EC), caratterizzata da > 15 giorni di cefalea al mese di cui almeno 8 di tipo emicranico (classificazione ICHD-3).

La prevalenza dell'EC varia dallo 0.5% al 5.1%, a seconda dei differenti criteri diagnostici relativi all'emicrania e dell'area geografica. In Italia affligge il 2-3% della popolazione italiana, di difficile gestione per i suoi criteri diagnostici insoddisfacenti, la complessa fisiopatologia, le comorbidità, la gestione inadeguata e la risposta deludente ai trattamenti convenzionali.

L'emicrania cronica colpisce una popolazione giovanile che spesso è attiva da un punto di vista lavorativo ma malgrado sia considerata una patologia invalidante, con elevate costi e impatto sulla vita quotidiana e lavorativa, è sotto diagnosticata e sottostimata. L'EC determina un'importante disabilità, una perdita significativa di produttività, un enorme onere economico ed utilizzo spesso improprio delle risorse sanitarie: è calcolata una perdita complessiva di produttività di 67,67 giorni nell'arco di 3 mesi e un costo totale medio annuo diretto pari a €2.648,12 per paziente (considerando le visite degli operatori sanitari, le ospedalizzazioni, le procedure e i farmaci) per lo più caricati sul Sistema Sanitario Nazionale (NHS). I grossi studi americani ed europei sottolineano quanto l'emicrania cronica interferisca negativamente sul lavoro per l'importante riduzione di attenzione e per assenteismo con perdita di giorni al lavoro/scuola e ridotta produttività. L'Italia è stata negli anni poco coinvolta nei grossi studi relativi alla disabilità dell'emicrania cronica.

La gestione dell'EC è ancora largamente inadeguata, inefficace e costosa a causa di problemi clinici e operativi. L'EC viene spesso diagnosticata erroneamente ed il suo accertamento clinico si basa su criteri diagnostici piuttosto discutibili. La prevalenza dell'EC può essere erroneamente valutata per l'eterogeneità degli strumenti di raccolta dei dati o delle strategie tra diversi centri di cefalea. Inoltre, i pazienti con CM spesso si sottopongono a procedure e trattamenti ripetitivi, inutili e costosi, a causa della inadeguata tracciabilità dei loro precedenti dati clinici. Infine, non è disponibile un trattamento su misura per paziente a causa della limitata caratterizzazione clinica e biologica dell'EC: ciò porta a fallimenti terapeutici, ricadute di malattia e importanti oneri di spesa.

Il database nazionale dell'EC mira a: 1) fornire una caratterizzazione approfondita dell'epidemiologia, delle caratteristiche cliniche e degli endofenotipi dei pazienti affetti da EC, favorendo una governance clinica condivisa e un approccio di medicina di precisione; 2) dettagliare l'onere del paziente, i bisogni insoddisfatti, i percorsi assistenziali e l'utilizzo delle risorse sanitarie; 3) ottimizzare l'allocazione dei fondi; 4) migliorare la sostenibilità economica del servizio sanitario regionale nella gestione e nel trattamento del CM.

Il coinvolgimento di 28 centri porterà alla condivisione delle informazioni tra vari centri cefalee italiani, alla sensibilizzazione di tutti verso una corretta gestione di questi pazienti, identificando anche eventuali indennità o certificazioni di invalidità per coloro che ne soffrono e permetterà di limitare i costi, che come abbiamo visto dagli studi precedenti, gravano perlopiù sul SSN.

Il progetto rappresenta il primo database nazionale per l'emicrania cronica con coinvolgimento di 28 centri cefalee italiani.

L'IRCCS San Raffaele Pisana è stato il centro promotore e coordinatore dello studio. Tutti i centri hanno raccolto i dati a partire da Febbraio 2018 fino a Dicembre 2019. Tutti i centri hanno utilizzato

una piattaforma web condivisa per raccogliere i dati clinici dettagliati in modo prospettico. Il database era suddivisa in 6 moduli: I) dati socio-demografici e stile di vita, II) dati della pregressa emicrania episodica, III) dati dell'emicrania cronica pregressa e in atto (storia familiare, durata di malattia, sede ed intensità del dolore, frequenza, triggers, sintomi di accompagnamento, fattori ipotetici di cronicizzazione, terapia sintomatica, terapia di profilassi, comorbidità), IV) dati inerenti l'utilizzo di risorse sanitarie, V) dati delle visite di follow-up e VI) scale di disabilità legate alla cefalea (MIDAS, HIT-6).

La raccolta dati è iniziata il 21/02/2018 e si è completata il 31/12/2019 e sono stati inclusi 1187 pazienti affetti da emicrania cronica (> 15 giorni/mese). Dei 28 centri partecipanti, 4 non hanno inserito pazienti. Il San Raffaele Pisana ha inserito: 71 pazienti nel 2018 e 75 nel 2019.

Nel 2020 si completerà l'analisi statistica.

RICERCA TRASLAZIONALE

Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione

Implementazione di modelli di Health Technology Assessment: valutare l'impatto degli strumenti e gli approcci per la gestione della tecnologia

Nell'ambito delle nuove acquisizioni delle apparecchiature, già da vari anni si sono sviluppate metodologie che permettono di valutare la necessità, economicità, miglioramento dell'inserimento di nuove tecnologie emergenti o sviluppi di tecnologie già assodate.

Tali metodi vanno sotto il nome di Health Technology Assessment (HTA) e permettono una valutazione multidisciplinare coinvolgendo i diversi professionisti e stakeholder del processo sanitario, valutando l'impatto di queste innovazioni in ambito ospedaliero che a livello locale e territoriale.

Tali analisi permettono anche di capire come meglio acquisire una determinata tecnologia, scegliendo fra le possibilità permesse a livello legislativo.

A seguito della risoluzione WHA67.23 del 24/5/2014 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha invitato gli Stati Membri a provvedere alla pianificazione dell'istituzione di sistemi nazionali di valutazione indipendente degli interventi sanitari e delle tecnologie, per favorire l'utilizzo sistematico di tali valutazioni a supporto della copertura sanitaria universale e per informare le decisioni politiche.

A livello nazionale, le misure promosse colmano la necessità di individuare le priorità, la selezione, la gestione del sistema di approvvigionamento e l'uso di interventi sanitari e/o tecnologie, nonché la formulazione di sistemi di finanziamento sostenibili per gli interventi previdenziali, la farmaceutica, linee guida per la pratica clinica e protocolli per programmi di salute pubblica.

A livello locale, anche le singole strutture sanitarie hanno colto la necessità di modulare le proprie procedure decisionali di gestione alla luce delle linee guida multidisciplinari indicate dagli organismi nazionali e transnazionali. In questo ambito, l'IRCCS San Raffaele Pisana ha preposto a tal fine il Nucleo di Health Technology Assessment (HTA) che, nominato nel 2015, si occupa della valutazione della tecnologia medica, analizza, mediante un approccio multidimensionale e multidisciplinare, una tecnologia/dispositivo per quanto concerne tutti gli aspetti tecnici, medico-clinici, sociali, epidemiologici, organizzativi, legali ed etici per poterne comprendere e disporre l'acquisizione, la gestione, il governo, l'utilità reale e potenziale.

Gli strumenti e gli approcci per la gestione della tecnologia, Health Technology Management (HTM), consentono il collaudo, la manutenzione preventiva e correttiva, le verifiche di sicurezza elettrica e la dismissione delle attrezzature e degli strumenti biomedicali.

L'insieme strutturato di strategie e metodi per l'HTA e l'HTM, secondo il sistema di qualità con percorsi e procedure certificati dalla CISQ, permetterà di ottimizzare le risorse a disposizione.

Ci si aspetta di poter realizzare:

- la pianificazione degli acquisti

- la gestione informatizzata del parco tecnologico
- l'ingegnerizzazione dei processi manutentivi
- la formazione di personale sanitario.
- supporto alla pianificazione degli investimenti tecnologici

Si intende implementare e valutare una piattaforma informatica per la gestione delle molteplici richieste di acquisto e valutazioni relative in modo condiviso, garantendo un'analisi dei costi comune e un vantaggio sulle decisioni di investimento sia da un punto di vista economico che di efficacia.

In questo progetto è stata proposta un'operazione di implementazione delle procedure di valutazione già indicate dai manuali operativi stilati in struttura dal nucleo di HTA, dagli ingegneri clinici del gruppo e dalle Direzioni Sanitarie. La possibilità di implementare in via informatica questa procedura è di fondamentale importanza, in quanto, un gruppo di 24 strutture come il gruppo San Raffaele, può gestire le molteplici richieste di acquisto e valutazioni relative in modo condiviso, garantendo un'analisi dei costi comune e un vantaggio sulle decisioni di investimento sia da un punto di vista economico che di efficacia.

AREA EPIDEMIOLOGIA CLINICA E MOLECOLARE

Studio della bronco pneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) attraverso il danno ossidativo al DNA (CometAssay).

La BPCO è una malattia progressiva e complessa caratterizzata da un'ostruzione persistente delle vie aeree, non completamente reversibile dopo broncodilatatori e/o cortisonici. La letteratura suggerisce che pazienti con livelli severi di BPCO mostrano un incremento del danno ossidativo al DNA e dell'instabilità genomica, indice di una possibile predisposizione al cancro al polmone. Tali studi sono stati condotti con la metodica del Comet assay, tecnica elettroforetica atta alla misura ed alla visualizzazione dell'integrità del DNA a livello di cellule individuali. Uno studio suggerisce che programmi di riabilitazione polmonare (PR) riducono i livelli di stress ossidativo, misurato come riduzione della lunghezza della coda della cometa. In questo contesto risulta pertanto necessario attuare programmi di PR integrata consistenti in un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza dei benefici sui pazienti in base a parametri di efficacia ed efficienza, oggettivi e quantificabili. La valutazione integrata dell'efficacia della PR è complessa e richiede un notevole approfondimento iniziale ed una attenta valutazione degli "outcome" di risposta. Le classiche caratteristiche al baseline non possono predire l'intensità della risposta. Lo studio si prefigge di:

- Testare in un gruppo pilota la possibile efficacia di un intervento globale in confronto all'approccio tradizionale;
- Studiare e validare i predittori di risposta (inclusi OMICS);
- Creare un algoritmo complesso in grado di predire, all'avvio del trattamento, la risposta del paziente.

La disponibilità di tale algoritmo è lo strumento iniziale per l'avvio di terapie personalizzate, tarate sui principali predittori di risposta al trattamento integrato. Sebbene gli scopi del progetto siano molti ed applicabili a vari campi, la capacità di predire la risposta è quella con maggiori implicazioni cliniche e sicuramente prioritaria. Il test della cometa è una tecnica in grado di valutare il danno al DNA in cellule singole sia in fase riproduttiva che in quiescenza. Richiede piccoli campioni di sospensione cellulare ed i risultati si possono ottenere in pochi giorni. Tale tecnica utilizza una microelettroforesi per visualizzare il danno al DNA in singole cellule. Dai campioni di sangue, sono estratti i linfociti. Sui linfociti conservati in azoto liquido, è stato eseguito uno studio riguardante lo stress ossidativo in termini di danno al DNA, eseguito mediante Comet Test Alcalino (pH 13). Le cellule, imprigionate in uno strato di agarosio e lisate, sono sottoposte ad elettroforesi. Durante l'elettroforesi gli eventuali frammenti di DNA migrano dal nucleo verso l'anodo della camera elettroforetica fornendo al microscopio a fluorescenza, l'immagine di una cometa, da qui poi il nome "Comet Test". Poiché le rotture su singolo filamento e su siti alcali labili, indotte da agenti

genotossici, sono più frequenti di quelle evidenziabili su doppio filamento, questa versione ha offerto un grande incremento della sensibilità del metodo. Per valutare la migrazione del DNA, sono state valutate 100 cellule per 249/388 ciascuna slide, preparando 2 slides per ogni paziente; quindi sono state valutate 200 cellule per paziente. I dati raccolti sono stati suddivisi in cinque categorie in accordo con l'Olive tail moment score descritto da Collins (2008). Il numero totale di cellule appartenente ad ogni categoria viene conteggiato e moltiplicato per un valore assegnato da 0 a 4 in base alla classe di danno. La somma di tutte le categorie è stata calcolata e considerata come l'indice di danno. Le informazioni raccolte nell'ambito del progetto sono così riassunte: valutazione respiratoria (emogasanalisi/ Medical Research Council/dyspnea scale/St. George's Respiratory Questionnaire/Maugeri Respiratory Failure/ Borg-Barthel scales/Functional exercise capacity (6-Minute Walking Test); esami strumentali (ECG/ spirometria/pressione arteriosa); visita medica/esame obiettivo; esami ematochimici/emocromo/urine; stili di vita/esposizione ambientale/eventi stressanti/relazioni sociali; anamnesi di comorbidità medica/Charlson comorbidity index; rating scales di QoL/abilità della vita quotidiana/stato cognitivo/psicologico (MINI Mental State Examination, il Montreal Cognitive Assessment, la scala di autovalutazione della depressione CES-D, la scala per la valutazione dei livelli di ansia Zung, il test di Beck per la misura della depressione); analisi degli SNPs dei geni coinvolti nella sensibilità/resistenza ai glucocorticoidi. La disponibilità di campioni raccolti e aliquotati, prima/dopo 3 settimane di PR, è in grado di completare il set di informazioni necessarie alla valutazione personalizzata delle performance di ogni singolo paziente.

Seguendo un approccio di Systems Medicine, sono stati raccolti ed analizzati differenti tipi di informazioni in 89 pazienti con BPCO, afferenti all'Unità di Riabilitazione Polmonare. Sono stati raccolti i campioni IN/OUT di sangue (siero/plasma); sono stati effettuati gli esami ematochimici e di valutazione della funzionalità polmonare, prima e dopo PR. Sono stati inoltre valutati i parametri psicocognitivi e di qualità di vita per completare il profilo clinico. Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche degli 89 pazienti partecipanti alla sperimentazione. Per sesso, stato civile, abitudini al fumo, abitudine al bere, occupazione, ossigeno terapia, terapia cortisonica, rispondenti al six minute walking test, sono stati valutati il numero di pazienti e la percentuale. L'età media dei pazienti è di 72 anni e il grado di BPCO è 3-4 in accordo alle linee guida Gold [Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-globalstrategy-diagnosis-management-prevention-copd/>]. Dopo 3 settimane di riabilitazione circa il 70% dei pazienti mostra un livello significativo di miglioramento ($D \geq 30$ m).

- La BPCO mostra diversi segni distintivi dell'invecchiamento e un alto livello di stress ossidativo.
- Il danno al DNA ha mostrato un aumento molto significativo dopo tre settimane di Riabilitazione Respiratoria.
- Danni più elevati al DNA sono stati osservati nei non responder e nei pazienti sottoposti a terapia con ossigeno
- La risposta alla riabilitazione differisce tra i pazienti che chiedono un trattamento personalizzato.
- Il danno al DNA nei pazienti con BPCO può rappresentare un marcatore 250/388 biologico significativo di risposta

In accordo con i risultati riportati dalla ricerca, la misura della frequenza del danno al DNA in pazienti con BPCO sottoposti a riabilitazione polmonare può essere un marker biologico significativo di risposta e dovrebbe essere considerato come un criterio diagnostico e prognostico aggiuntivo da prendere in considerazione per programmi di riabilitazione personalizzati.

Variables	
Gender	
Males	40 (44.9%)
Females	49 (55.1%)
Age (years)	72.42 ± 8.75
Education (years)	8.9 ± 3.88
Marital Status	
Single	4 (4.5%)
Married	49 (55.0%)
Divorced/widow	36 (40.5%)
Current Smokers	15 (18.8%)
Occupational Status	
Active	14 (17.7%)
Retired	57 (72.1%)
Housewife	8 (10.2%)
BMI	27.2 ± 7.6
Living alone	20 (22.5%)
Therapy with O ₂	30 (33.7%)
MMSE	27.12 ± 2.82
MoCa	26.0 ± 3.58
SAS	28.88 ± 8.54
BDI-II	13.93 ± 8.17
SF-36 General Health	72.24 ± 12.28
SF-36 Mental Health	62.44 ± 9.99
CIRS-comorbidity	2.58 ± 1.43
CIRS-severity	1.60 ± 0.23

Tabella 1 . Caratteristiche demografiche e cliniche di 89 pazienti.

	Admission	Dismission						
1	2.14	2.61	30	2.96	2.66	61	2.38	2.64
2	1.57	2.56	31	2.39	2.74	62	2.27	2.82
3	2.37	2.53	32	2.85	2.89	63	3.01	2.77
4	2.23	2.10	33	2.50	2.89	64	2.06	2.57
5	2.65	2.42	34	2.96	2.82	65	2.24	2.37
6	2.66	2.21	35	2.52	2.65	66	2.62	2.64
7	2.51	2.29	36	2.98	3.32	67	2.51	2.89
8	2.61	2.84	37	2.85	3.30	68	2.06	3.13
9	2.14	3.23	38	2.23	2.81	69	3.08	3.20
10	2.18	2.92	39	2.54	2.70	70	2.72	2.47
11	2.45	2.78	40	2.89	2.96	71	2.68	2.83
12	2.22	2.39	41	2.33	2.65	72	2.77	3.05
13	2.40	3.52	42	3.21	3.40	73	2.66	2.33
14	2.41	2.58	43	3.23	2.77	74	3.08	2.95
15	3.32	2.94	44	3.50	3.12	75	2.92	3.08
16	3.10	2.85	45	3.18	3.05	76	2.21	3.08
17	2.85	2.29	46	3.09	3.05	77	2.11	3.00
18	3.37	3.31	47	3.66	3.72	78	2.64	3.46
19	2.96	2.93	48	3.22	3.19	79	2.83	2.55
20	3.26	3.20	49	2.93	3.02	80	2.90	2.67
21	3.23	3.45	50	3.07	3.52	81	2.86	2.71
22	3.58	3.49	51	3.53	3.19	82	3.01	2.76
23	2.72	2.50	52	3.30	3.33	83	2.93	3.00
24	2.98	3.31	53	3.82	2.89	84	2.60	2.72
25	3.38	3.37	54	2.68	3.26	85	2.77	2.55
26	3.36	3.37	55	2.85	2.94	86	2.92	2.74
27	3.55	3.38	56	2.70	2.31	87	2.89	2.26
28	2.83	2.97	57	2.85	2.57	88	2.81	2.77
29	2.54	2.72	58	2.80	2.79	89	2.84	3.01
			59	2.87	2.83			
			60	2.55	2.77			

Tabella 2 . Damage index dei singoli pazienti

	N.	%TI before PR (<i>x ± SD</i>)	%TI after PR (<i>x ± SD</i>)	ΔTI	p value
All patients	89	19.6 ± 7.3	21.82 ± 7.20	2.46	0.0001
Oxygen supplementation					
Yes	28	21.4 ± 8.6	24.5 ± 8.6	3.14	0.0086
No	56	18.4 ± 6.4	20.5 ± 6.0	2.11	0.0020
Response to PR					
Yes	58	20.00 ± 8.2	21.8 ± 6.8	1.78	0.0040
No	26	17.9 ± 4.5	21.9 ± 8.2	3.97	0.0014

Tabella 3. Confronto del livello di damage index (%TI) di 89 pazienti prima e dopo la riabilitazione

	Before PR (<i>x ± SD</i>)	After PR (<i>x ± SD</i>)	Δ%TI	p value
6MWD (<i>meters</i>)	94.04 ± 83.73	187.19 ± 133.81	93.15	< 0.001
FEV1(%)	52.57 ± 27.60	60.80 ± 29.72	8.24	0.012
MRC	4.0 ± 0.00	3.38 ± 0.55	-0.62	< 0.001
Borg	7.89 ± 0.92	5.20 ± 2.48	-2.68	< 0.001
SGRQ	48.42 ± 16.47	42.88 ± 14.86	-5.54	0.004
Barthel	69.74 ± 21.92	86.16 ± 16.31	16.42	< 0.001
MRF	73.01 ± 14.23	48.91 ± 17.92	-24.11	< 0.001
pH	7.42 ± 0.03	7.43 ± 0.03	0.01	0.017
pO ₂ (<i>mmHg</i>)	80.91 ± 20.03	79.13;10.90	-1.78	N.S.
pCO ₂ (<i>mmHg</i>)	44.87 ± 7.92	43.22 ± 8.37	-1.65	0.083
SpO ₂ (<i>mmHg</i>)	94.98 ± 2.60	95.89 ± 1.63	0.91	0.005

Tabella 4. Parametri clinici e respiratori di 89 pazienti prima e dopo la riabilitazione

	Before PR (<i>x ± SD</i>)	After PR (<i>x ± SD</i>)	Δ%TI	p value
CRP	0.88 ± 1.39	1.21 ± 1.74	0.33	N.S.
WBC*	10.28 ± 4.08	9.80 ± 3.20	-0.48	N.S.
Neutrophils	7.68 ± 3.67	6.73 ± 3.15	-0.95	0.023
Lymphocytes	1.72 ± 0.91	1.97 ± 0.94	0.25	0.011
Monocytes	0.73 ± 0.40	0.68 ± 0.30	-0.05	N.S.
Eosinophils	0.09 ± 0.12	0.12 ± 0.11	0.03	N.S.
Basophils	0.025 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.005	N.S.
IL-6	81.5 ± 124.4	110.8 ± 138.3	29.3	0.024

* 10³/ml; CRP: C-reactive Protein; WBC: White Blood Cells.

Tabella 5. Parametri clinico-patologici di 89 pazienti prima e dopo la riabilitazione

La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. Nondimeno, il numero di reparti ospedalieri di riabilitazione respiratoria e di posti letto continua a diminuire senza alternative organizzative coerenti. Gli strumenti riportati dalle linee guida della Regione Lazio per la riabilitazione respiratoria

comprendono 6MWT, Borg, MRC, MRF26 e BMI. La nostra sfida è fornire agli specialisti nuovi strumenti in grado di valutare ampiamente lo stato globale e il profilo specifico dei pazienti, supportando scelte cliniche e decisioni riabilitative con strategie predittive. L'effettiva possibilità di ridurre le esacerbazioni e le riospedalizzazioni è di fondamentale importanza per la sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dei costi sempre maggiori in una popolazione che invecchia sempre più.

Studio di prevenzione primaria delle cadute domiciliari in pazienti anziani a rischio

Ogni anno si verificano in Italia fra i tre e i quattro milioni di incidenti domestici, che come è noto colpiscono prevalentemente gli anziani, con conseguenze rilevanti in termini di disabilità, ricoveri e mortalità. Tra gli incidenti domestici, le cadute rappresentano la voce più importante, al punto che si calcola che un terzo degli ultrasessantenni ne rimanga vittima, con costi umani, sociali e materiali straordinari. Compito prioritario dei medici di famiglia, interlocutori di fiducia, è prevenire le cadute negli anziani a rischio e le relative conseguenze socio-economiche attraverso interventi mirati di tipo educazionali. In questo contesto, l'anziano fragile, cioè la fascia maggiormente affetta da declino fisico, psichico, sociale, che può rappresentare fino al 20% di tutti gli anziani, è sicuramente un target prioritario di ogni strategia di prevenzione.

Fattori di rischio riconosciuti, secondo le Linee Guida "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani" del Piano Nazionale Linee Guida (PNLG, Maggio 2007), sono: storie di precedenti cadute; paura di cadere; polifarmacoterapia e assunzione di farmaci particolari; alterazione della mobilità; alterazione della vista; rischi domestici; isolamento sociale; condizioni molto precarie di salute; malattie del sistema cardiovascolare; depressione; demenza; epilessia; difficoltà nell'estensione delle ginocchia; confusione; clearance della creatinina < 65 ml/min; utilizzo di lenti multifocali; artrite e/o artrosi; inoltre come già sottolineato dalle Linee Guida NICE anche l'appartenenza al sesso femminile e il crescere dell'età sono fattori di rischio rilevanti.

Il Medico di Medicina Generale (MMG), per il suo ruolo sul territorio ed il rapporto di fiducia con l'assistito è l'interlocutore privilegiato per l'implementazione di programmi di prevenzione delle cadute.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare se l'azione preventiva del Medico di Famiglia, basato sui programmi proposti, riduce il numero delle cadute tra gli anziani (soggetti > 65 anni) ad elevato rischio di caduta.

L'obiettivo del presente studio consiste nel valutare la differenza, in termini di riduzione relativa, di cadute domiciliari riportate ed eventuali conseguenti fratture e/o di ammissioni al PS e/o di ricoveri ospedalieri, tra un gruppo di pazienti a cui viene offerto un programma di intervento coordinato dal MMG seguito da un supporto periodico al paziente e un gruppo di controllo.

Endpoint Primario:

Comparazione fra i soggetti dei due gruppi per il numero di cadute riportate al Medico di Medicina Generale durante il periodo dello studio (1 anno).

Endpoints Secondari:

- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di ammissioni al Pronto Soccorso inerenti all'evento "caduta" riportate dal paziente al medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del tipo e numero di accessi a visita specialistica inerenti l'evento "caduta", riportate dal paziente al medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di fratture post-traumatiche riportate dal paziente al Medico nei due gruppi di studio.
- Valutazione comparativa, a 1 anno dall'inizio dello studio, del numero di ricoveri inerenti all'evento caduta, riportati dal paziente al Medico nei due gruppi di pazienti.

Si tratta di uno studio multicentrico interventistico educazionale non farmacologico.

Sono coinvolti circa 100 MMG ai quali viene richiesto di reclutare, previa sottoscrizione del consenso informato, 20 pazienti ad alto rischio caduta (con anamnesi positiva per 5 fattori di rischio da selezionare da una lista indicata nel protocollo).

Per ogni Medico di Medicina Generale vengono reclutati i primi 20 pazienti che arrivano ad osservazione (visita in studio, visita domiciliare, visita domiciliare programmata). Di questi 10 pazienti sono randomizzati per ricevere una lista di istruzioni e suggerimenti per evitare le cadute in ambito domestico, unitamente a specifiche raccomandazioni in merito ad una corretta nutrizione. L'intervento è focalizzato sul counselling medico e comportamentale, sulla valutazione dei fattori di rischio domestici (con visita a domicilio del paziente) e su di un programma di attività fisica. Gli altri 10 soggetti sono seguiti secondo "normal practice" misurando e riportando gli end points dello studio con la stessa tempistica utilizzata per il gruppo di trattamento. Per garantire un analogo senso di coinvolgimento nello studio e per evitare discriminazioni di rilevanza etica, a questi pazienti vengono proposte le stesse raccomandazioni in merito ad corretta nutrizione offerte al gruppo di intervento.

Una volta al mese il medico contatta i soggetti al fine di reiterare i contenuti della lista di istruzioni e suggerimenti inseriti nel programma previsto. Inoltre, il medico in occasione del mese 3, 6, 9 ed alla conclusione del trattamento (mese 12) raccoglie il diario individuale su cui i pazienti riportano eventuali cadute (tutti i 20 pazienti) e per il gruppo di intervento (10 pazienti) l'adesione al programma di attività fisica. All'inizio dello studio, Fase0 (F0) ed a metà del trattamento, Fase 6 (F6) il medico, o un operatore sanitario esperto di prevenzione cadute, deve eseguire una visita domiciliare al paziente per valutare la presenza di rischi nell'ambiente domestico e lasciare le indicazioni su come evitarli.

La raccolta dei 2.100 pazienti è stata rallentata dalla difficoltà di dover ottenere l'approvazione da parte di oltre 50 comitati etici. Sono stati reclutati finora circa 1.700 pazienti ed è previsto il raggiungimento del target previsto nei prossimi mesi.

Risultati contrastanti sono stati osservati in studi clinici e studi osservazionali che hanno valutato l'associazione tra l'uso di statine e il rischio di frattura. Uno studio caso-controllo in una popolazione di pazienti anziani trattati con statine per la prevenzione secondaria cardiovascolare ha dimostrato che l'uso di statine è utile nella prevenzione cardiovascolare secondaria ed è associato alla riduzione del rischio di frattura negli anziani.

Statine e riduzione del rischio di fratture

Gli I-GrADE investigators del progetto osservazionale AIFA-IGRADE hanno valutato, attraverso la consultazione della banca dati di AIFA, l'uso di statine in una popolazione di persone con età > 65 anni.

Si tratta di unostudio caso-controllo in una coorte di pazienti anziani, con malattie cardiovascolari, trattati con statine, per la prevenzione secondaria del rischio di frattura. La coorte era formata da 13.875 individui di età ≥ 65 anni, provenienti da diverse unità sanitarie italiane, trattati con statine dopo dimissione per esiti cardiovascolari. In questa coorte 964 pazienti hanno subito una frattura.

L'uso di statine per la prevenzione cardiovascolare secondaria è associato alla riduzione del rischio di frattura negli anziani.

Ulteriori studi sono raccomandati per valutare meglio l'associazione tra statine e fratture nelle donne in postmenopausa

Gli effetti della caduta hanno un impatto emotivo ed economico negativo non solo sul SSN ma anche su tutto il sistema familiare. Gli anziani che hanno più probabilità di cadere, oltre a quelli già caduti in passato, sono quelli che soffrono di patologie croniche, come le patologie cardiovascolari, diabete, demenze o artrosi.

Ad esempio una riduzione del 20% delle cadute consentirebbe circa 27.000 ricoveri in meno ogni anno, con una conseguente riduzione di costi e disagi sia per le famiglie che per il SSN ed una migliore qualità di vita per il paziente.

Terapia riabilitativa personalizzata: Approcci di sistema in "Real Life Medicine"

La ricerca, interdisciplinare e "proof of concept", è svolta da un gruppo clinico e di ricerca di pionieristico nella Systems Medicine (SM) con l'obiettivo di fornire una conoscenza completa dello stato dell'arte della riabilitazione delle malattie non comunicabili ["Non-Communicable Diseases"]:

NCDs, (malattie croniche cardiopolmonari e neurodegenerative)]. Il progetto sposta l'attenzione clinica e di ricerca verso la medicina personalizzata paziente-diretta, adottando i fenotipi correlati alla malattia a un quadro di ri-classificazione generale delle stesse. Il progetto offre la possibilità di adattare gli strumenti di SM alla real life, convalidando l'insieme delle variabili da raccogliere, misurandone l'impatto e quindi modificando le terapie in base ai fattori individuali.

Il progetto affronta alcune delle criticità nella gestione di pazienti affetti da NCDs. La realizzazione di programmi di riabilitazione integrata è particolarmente importante.

I pazienti sono parte di uno studio di fattibilità di un approccio di Systems Medicine in real life medicine. Gli studi di real life sono un passaggio fondamentale per validare i dati ottenuti dai trial clinici randomizzati che richiedono criteri stringenti di inclusione/esclusione e sono condotti in centri di eccellenza nazionali/internazionali. Di solito è coinvolto l'1% della popolazione con una data malattia, ma i risultati ottenuti sono applicati al 100% dei pazienti. Come esempio di real life medicine il Salford Lung Study è stato designato per una vasta real-world population di pazienti con BPCO in condizioni di "normal care" [Vestbo et al. N Engl J Med. 2016; 375:1253-60]. La Real Life o Real World Medicine è raccomandata dalla European Medicines Agency (EMA) [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf] e rappresenta uno strumento indispensabile dell'eccellenza nella pratica clinica e conseguentemente determina una migliore qualità delle cure erogate.

Lo studio si prefigge di:

- Sperimentare e convalidare l'utilizzo di approcci di sistema nella pratica clinica quotidiana all'interno del SSN.
- Definire gli "outcome" associati al profilo dei "responders" quali: cambiamenti funzionali di organo, valori di laboratorio, scale psicologiche/comportamentali, attività quotidiane, parametri omici validati e selezionati quali SNPs correlati alla risposta alla terapia con glucocorticoidi [Pharmacogenomics J. 2013; 13:306-11; N Engl J Med. 2011; 365:1173-8] e profilo metabolomico.
- Valutare il ruolo delle comorbidità
- Costruire un algoritmo preventivo per l'identificazione dei "responders".

Ci si aspetta inoltre di:

- Quantificare le risorse necessarie alla implementazione della piattaforma;
- Valutarne la fattibilità;
- Testare in un gruppo pilota la possibile efficacia di un intervento globale in confronto all'approccio tradizionale;
- Studiare e validare i predittori di risposta inclusi OMICS;
- Creare un algoritmo complesso in grado di predire, all'avvio del trattamento, la risposta del paziente, così come gli eventi avversi. La disponibilità di tale algoritmo è lo strumento iniziale per l'avvio di terapie personalizzate, tarate sui principali predittori di risposta al trattamento integrato. Sebbene gli scopi del progetto siano molti e applicabili a vari campi, la capacità di predire la risposta è quella con maggiori implicazioni cliniche e sicuramente prioritaria.

Negli ultimi anni molte energie sono state investite nella ricerca di sistemi eHealth per una gestione personalizzata del paziente. La maggior parte dei sistemi esistenti si focalizza su uno specifico dominio medico, pertanto l'ipotesi di aggiornare queste piattaforme con l'approccio Rehabilomics creerà nuove linee guida. Si intende sviluppare una nuova architettura progettata per consentire la valutazione multidisciplinare completa del profilo dei pazienti in grado di aggiornare in maniera flessibile i cambiamenti di dominio. Il design specifico della piattaforma è, secondo le sue stesse regole, orientato al paziente ponendo egli stesso al centro e non la malattia, in una visione osleriana. Per quanto a nostra conoscenza, ad oggi non esiste alcun tentativo di costruire una piattaforma così integrata in Italia. Gli sviluppi recenti hanno preso in considerazione, ad esempio, solo misure strumentali per prevedere le riacutizzazioni della BPCO ottenendo risultati predittivi. La piattaforma rappresenta un approccio rivoluzionario alla profilazione multimodale di pazienti con malattie croniche non trasmissibili in grado di modificare la visione globale della gestione delle stesse.

Le informazioni raccolte nell'ambito del progetto possono essere riassunte secondo l'area cui si riferiscono:

- Stili di vita ed esposizione ambientale (fumo, dieta, attività lavorativa e ludica);
- Eventi stressanti e relazioni sociali;
- Anamnesi di comorbidità clinica [Charlson comorbidity index (J Chronic Diseases 1987; 40 : 373–83)];
- Valutazione tramite “rating scales” di qualità di vita, abilità della vita quotidiana, stato cognitivo e psicologico, sintomatologia [Quality of life (QoL) attraverso Activities of Daily Living (ADL); Instrumental Activities of Daily Living (IADL); 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) General Health and SF-36 Mental Health. Stato cognitivo e psicologico utilizzando: Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCa); Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS). Coping strategies utilizzando Brief COPE;
- Valutazione respiratoria (emogasanalisi, spirometria, Medical Research Council (MRC) dyspnea scale, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Mageri Respiratory Failure (MRF26), Borg and Barthel scales. Functional exercise capacity was measured at baseline and after PR using Six-Minute Walking Test (6MWT);
- Esami strumentali (ECG, pressione arteriosa);
- Visita medica con esame obiettivo;
- Esami ematochimici ed emocromo;
- La disponibilità di campioni raccolti e aliquotati, prima e dopo tre settimane di riabilitazione, per analisi di tipo OMICS è in grado di completare il set di informazioni necessarie per una valutazione personalizzata delle performance di ogni singolo paziente.
- Valutazione degli SNPs mediante real time PCR.
- Il programma di riabilitazione consiste in un periodo di ricovero di tre settimane ed include l'exercice training, il nutritional support, l'exacerbation management, la dyspnoea management e lo psychological support se appropriato. Nel corso della riabilitazione è associata una terapia farmacologica in accordo alle linee guida vigenti

Le associazioni relative dei singoli items e le risposte multivariabili sono analizzate in dettaglio utilizzando la “multinomial logistic regression”. Questa metodologia è un metodo di classificazione che permette di utilizzare la regressione logistica ai problemi con più di due variabili. Questo modello è utilizzato per predire le probabilità di differenti outcome di una variabile dipendente distribuita in modo categoriale, dato un set di variabili indipendenti. Per le analisi statistiche è utilizzato il software STATA12, and GraphPad Prism 5 (GraphPad Software). La significatività statistica è valutata mediante: α di Cronbach, per la consistenza interna di specifici test, correlazione di Spearman, test di Student's e Mann-Whitney U. Le differenze nella distribuzione degli studi che analizzano il genotipo sono analizzate mediante Kruskal-Wallis test e Jonckheere-Terpstra trend test.

E' stata pertanto effettuata la valutazione dell'associazione tra le strategie di coping (modalità del paziente nell'affrontare lo stress psicologico nella gestione della patologia respiratoria) e l'esito della riabilitazione polmonare, prendendo in considerazione i risultati al test del cammino, effettuato all'inizio e al termine della riabilitazione in regime di ricovero.

Si tratta di uno studio osservazionale in regime di ricovero di 3 settimane, in accordo alle linee guida della Regione Lazio (http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/SAN_DCA_U00159_13_05_2016.pdf), in 76 pazienti, di età pari o superiore a 70 anni affetti da COPD GOLD 3-4.

Viene effettuata una valutazione multidimensionale dello stato specifico della malattia.

La variazione della distanza tra il valore finale e il valore di base nel test del cammino (Delta6MWD) è stata positivamente associata alle strategie di self distraction, active coping e di planning.

Lo stato di salute specifico per le malattie respiratorie, così come la presenza dell'uso di ossigenoterapia a lungo termine, non erano associati a tali strategie di coping. Le strategie di coping

adattive, quali self distraction, active coping planning, possono prevedere una migliore risposta alla riabilitazione polmonare nei pazienti anziani affetti da BPCO severa.

La gestione della BPCO risulta complessa: in Italia è una malattia respiratoria molto diffusa con alti costi e sostenibilità per il SSN. Nondimeno, il numero di reparti ospedalieri di riabilitazione respiratoria e di posti letto continua a diminuire senza alternative organizzative coerenti. Gli strumenti riportati dalle linee guida della Regione Lazio per la riabilitazione respiratoria comprendono 6MWT, Borg, MRC, MRF26 e BMI. La sfida consiste nel fornire agli specialisti nuovi strumenti in grado di valutare ampiamente lo stato globale e il profilo specifico dei pazienti, supportando scelte cliniche e decisioni riabilitative con strategie predittive. L'effettiva possibilità di ridurre le esacerbazioni e le riospedalizzazioni è di fondamentale importanza per la sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dei costi sempre maggiori in una popolazione che invecchia sempre più.

PUBBLICAZIONI

Vecchio V, Miraglia F, Rossini PM.

Tracking neuronal connectivity from electric brain signals to predict performance.

Neuroscientist Actions. 2019 Feb;25(1):86-93.

The human brain is a complex container of interconnected networks. Network neuroscience is a recent venture aiming to explore the connection matrix built from the human brain or human "Connectome." Network-based algorithms provide parameters that define global organization of the brain; when they are applied to electroencephalographic (EEG) signals network, configuration and excitability can be monitored in millisecond time frames, providing remarkable information on their instantaneous efficacy also for a given task's performance via online evaluation of the underlying instantaneous networks before, during, and after the task. Here we provide an updated summary on the connectome analysis for the prediction of performance via the study of task-related dynamics of brain network organization from EEG signals.

Vecchio F, Tomino C, Miraglia F, Iodice F, Erra C, Di Iorio R, Judica E, Alù F, Fini M, Rossini PMR.

Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: a study via Graph Theory as a potential biomarker for functional recovery.

Int J Psychophysiol . 2019 Dec;146:133-138.

Cerebral post-stroke plasticity has been repeatedly investigated via functional neuroimaging techniques mainly based on blood flow/metabolism. However, little is known on predictive value of topological properties of widely distributed neural networks immediately following stroke on rehabilitation outcome and post-stroke recovery measured by early functional outcome. The utility of EEG network parameters (i.e. small world organization) analysis as a potential rough and simple biomarker for stroke outcome has been little explored and needs more validation. A total of 139 consecutive patients within a post-stroke acute stage underwent EEG recording. A group of 110 age paired healthy subjects constituted the control group. All patients were clinically evaluated with 3 scales for stroke: NIHSS, Barthel and ARAT. As a first result, NIHSS, Barthel and ARAT correlated with Small World index as provided by the proportional increment/decrement of low (δ) and viceversa of high (β_2 and γ) EEG frequency bands. Furthermore, in line with the aim of the present study, we found a strong correlation between NIHSS at follow up and γ Small World index in the acute post-stroke period, giving SW index a significant weight of recovery prediction. This study aimed to investigate possible correlations between functional abnormalities of brain networks, measured by small world characteristics detected in resting state EEG source investigation, and early post-stroke clinical outcome in order to find a possible predictive index of functional recovery to address and/or correct the rehabilitation program.

Cordone S, Annarumma L, Rossini PMR, De Gennaro L.

Sleep and β -Amyloid deposition in Alzheimer Disease: insights on mechanisms and possible innovative treatments.

Front Pharmacol. 2019 Jun 20;10:695. eCollection 2019.

The growing interest in the preclinical stage of Alzheimer's disease (AD) led investigators to identify modifiable risk and predictive factors useful to design early intervention strategies. The preclinical stage of AD is characterized by β -amyloid ($A\beta$) aggregation into amyloid plaques and tau phosphorylation and aggregation into neurofibrillary tangles. There is a consensus on the importance

of sleep within this context: the bidirectional relationship between sleep and AD pathology is supported by growing evidence that proved that the occurrence of sleep changes starting from the preclinical stage of AD, many years before the onset of cognitive decline. Hence, we review the most recent studies on sleep disturbances related to A β and the effects of sleep deprivation on A β accumulation in animal and human models. We also discuss evidence on the role of sleep in clearing the brain of toxic metabolic by-products, with original findings of the clearance activity of the glymphatic system stimulated by sleep. Furthermore, starting from new recent advances about the relationship between slow-wave sleep (SWS) and A β burden, we review the results of recent electroencephalographic (EEG) studies in order to clarify the possible role of SWS component disruption as a novel mechanistic pathway through which A β pathology may contribute to cognitive decline and, conversely, the eventual useful role of SWS in facilitating A β clearance. Finally, we discuss some promising innovative, effective, low-risk, non-invasive interventions, although empirical evidence on the efficacy of sleep interventions in improving the course of AD is at the very beginning.

Rognini G, Petrini FM, Raspopovic S, Valle G, Granata G, Strauss I, Solcà M, Bello-Ruiz J, Herbelin B, Mange R, D'Anna E, Di Iorio R, Di Pino G, Andreu D, Guiraud D, Stieglitz T, Rossini PM, Serino A, Micera S, Blanke O.

Multisensory bionic limb to achieve prosthesis embodiment and reduce distorted phantom limb perceptions.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Jul;90(7):833-836.

We tested whether acute cerebellar stroke may determine changes in brain network architecture as defined by cortical sources of EEG rhythms.

Graph parameters of 41 consecutive stroke patients (<5 days from the event) were studied using eLORETA EEG sources. Network rearrangements of stroke patients were investigated in delta, alpha 2, beta 2 and gamma bands in comparison with healthy subjects.

The delta network remodeling was similar in cerebellar and middle cerebral artery strokes, with a reduction of small-worldness. Beta 2 and gamma small-worldness, in the right hemisphere of patients with cerebellar stroke, increase respect to healthy subjects, while alpha 2 small-worldness increases only among patients with a middle cerebral artery stroke.

The network remodeling characteristics are independent on the size of the ischemic lesion. In the early post-acute stages cerebellar stroke differs from the middle cerebral artery one because it does not cause alpha 2 network remodeling while it determines a high frequency network reorganization in beta 2 and gamma bands with an increase of small-worldness characteristics.

These findings demonstrate changes in the balance of local segregation and global integration induced by cerebellar acute stroke in high EEG frequency bands. They need to be integrated with appropriate follow-up to explore whether further network changes are attained during post-stroke outcome stabilization.

D'Atri A, Scarpelli S, Gorgoni M, Alfonsi V, Annarumma L, Giannini AM, Ferrara M, Ferlazzo F, Rossini PM, De Gennaro L.

Bilateral Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) modulates EEG activity: when tACS works awake it also works asleep.

Nat Sci Sleep. 2019 Nov 19;11:343-356.

Recent studies demonstrate that 5-Hz bilateral transcranial alternating current stimulation (θ -tACS) on fronto-temporal areas affects resting EEG enhancing cortical synchronization, but it does not affect subjective sleepiness. This dissociation raises questions on the resemblance of this effect to the physiological falling asleep process. The current study aimed to evaluate the ability of fronto-temporal θ -tACS to promote sleep.

Twenty subjects (10 F/10 M; mean age: 24.60 ± 2.9 y) participated in a single-blind study consisting of two within-subject sessions (active/sham), one week apart in counterbalanced order. Stimulation effects on EEG were assessed during wake and post-stimulation nap. The final sample included participants who fell asleep in both sessions (n=17).

Group analyses on the whole sample reported no θ -tACS effects on subjective sleepiness and sleep measures, while a different scenario came to light by analysing data of responders to the stimulation (ie, subjects actually showing the expected increase of theta activity in the wake EEG after the θ -tACS, n=7). Responders reported a significant increase in subjective sleepiness during wakefulness after the active stimulation as compared to the sham. Moreover, the sleep after the θ -tACS compared to sham in this sub-group showed: (1) greater slow-wave activity (SWA); (2) SWA time-course revealing increases much larger as closer to the sleep onset; (3) stimulation-induced changes in SWA during sleep topographically associated to those in theta activity during wake.

Subjects who show the expected changes during wake after the stimulation also had a consistent pattern of changes during sleep. The enhancement of cortical synchronization by θ -tACS during wakefulness actually corresponds to increased sleep pressure, but it occurs only in some individuals. Thus, θ -tACS can enhance sleep, although individual factors to be further investigated affect the actual responsiveness to this treatment.

Rossini PM, Di Iorio R, Bentivoglio M, Bertini G, Ferreri F, Gerloff C, J Ilmoniemi R, Miraglia F, Nitsche MA, Pestilli F, Rosanova M, Shirota Y, Tesoriero C, Ugawa Y, Vecchio F, Ziemann U, Hallett M.

Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review.

Clin Neurophysiol. 2019 Oct;130(10):1833-1858.

The goal of this paper is to examine existing methods to study the "Human Brain Connectome" with a specific focus on the neurophysiological ones. In recent years, a new approach has been developed to evaluate the anatomical and functional organization of the human brain: the aim of this promising multimodality effort is to identify and classify neuronal networks with a number of neurobiologically meaningful and easily computable measures to create its connectome. By defining anatomical and functional connections of brain regions on the same map through an integrated approach, comprising both modern neurophysiological and neuroimaging (i.e. flow/metabolic) brain-mapping techniques, network analysis becomes a powerful tool for exploring structural-functional connectivity mechanisms and for revealing etiological relationships that link connectivity abnormalities to neuropsychiatric disorders. Following a recent IFCN-endorsed meeting, a panel of international experts was selected to produce this current state-of-art document, which covers the available knowledge on anatomical and functional connectivity, including the most commonly used structural and functional MRI, EEG, MEG and non-invasive brain stimulation techniques and measures of local and global brain connectivity.

BorgJJ, Melchiorri D, Sepodes B, Caramella CM, Tomino C, Micallef B, Serracino-InglottA, Nistico R.

Optimising bench science to withstand regulatory scrutiny.

Pharmacol Res. 2019 Jan;139:491-493.

Scavone C, di Mauro G, Pietropaolo M, Alfano R, Berrino L, Rossi F, Tomino C, Capuano A.

The European Clinical Trials Regulation (No 536/2014): changes and challenges.

Expert Rev Clin Pharmacol . 2019 Nov;12(11):1027-1032.

In recent years, a significant decrease in the number of clinical trials was observed among EU countries. This decline could be attributed to several factors, including the financial crisis of EU countries, the requirements introduced by the Directive 2001/20/EC and the increased market attractiveness of not EU countries. The EU Clinical Trials Regulation (CTR) 536/2014 was adopted

in April 2014 by the European Parliament. The main changes arising from the CTR, including but not limited to the activation of a new EU portal, the potentiation of the already existing EU database and the requirement to provide plain language summaries of clinical trials, are aimed to improve the competitiveness of Europe in clinical research scenario and promote a faster approval of clinical trials. In this review, data related to the CTR 536/2014 and its potential implications in terms of transparency are based on pertinent papers that were retrieved by the PubMed database and the internet. The full implementation of the CTR 536/2014 requires close cooperation between EU member states and regulatory agencies. Some aspects should be carefully considered such as the interaction with ethics committees, the insurance coverage and the protection of personal data issues.

RICERCA FINALIZZATA

LABORATORIO DI ENDOCRINOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Anno 2011-2012

The Role of Mineralocorticoid Receptor (MR) hyperactivation in Obesity: Effects of MR blockade in human and animal models of overfeeding

Il progetto vede anche il coinvolgimento del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze con responsabile Rossella Canese. Data di avvio del progetto: 14/11/2014. Il progetto di ricerca si è concluso in data 14/11/2018 e si riporta l'abstract della relazione scientifica finale con la produzione scientifica.

L'obesità è diventata un problema di salute pubblica sempre più diffuso nel mondo occidentale. La coesistenza di obesità con diabete di tipo 2, dislipidemia ed ipertensione, definita come Sindrome Metabolica porta ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Il recettore mineralocorticoide (MR) regola l'omeostasi dei sali e dell'acqua nel rene ed è anche espresso nel tessuto adiposo bianco e bruno dove è stato dimostrato controllare il differenziamento degli adipociti. L'aumentata attività del recettore mineralocorticoide (MR) nell'adipocita promuove il differenziamento ed il blocco farmacologico di questo recettore tramite antagonisti farmacologici determina riduzione della massa grassa e del grado di infiammazione del tessuto adiposo e porta al miglioramento della sensibilità insulinica, almeno in modelli murini di obesità. Nel presente progetto, topi sottoposti a dieta obesogena e trattati con gli antagonisti di MR Spironolattone e Drosiprenone hanno mostrato aumentata attività del tessuto adiposo bruno ed aumentata conversione del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno ("browning"), con conseguente ridotto aumento di peso, ridotta obesità e migliorata sensibilità insulinica. Il trattamento con antagonisti di MR promuove quindi l'attività termogenica del tessuto adiposo con effetti metabolici antiobesogenici. Topi con delezione di MR nell'adipocita maturo (Adipo-MRKO) non sono invece protetti dagli effetti deleteri della dieta obesogena. Ciò suggerisce che la delezione di MR nel preadipocita, ma non nell'adipocita maturo, è in grado di contrastare l'espansione della massa grassa con la conseguente alterazione del metabolismo glucidico. L'analisi dell'espressione genica di MR e dei suoi geni target nel tessuto adiposo sottocutaneo di soggetti obesi con profilo metabolico normale (MNO) o alterato (MAO) non ha mostrato differenze, suggerendo che MR ha un ruolo marginale nel regolare la funzione del tessuto adiposo sottocutaneo umano. Ulteriori analisi saranno necessarie per chiarire il ruolo di MR nel promuovere alterazioni e patologie cardiovascolari correlate all'obesità.

LABORATORIO DI IMMUNOPATOLOGIA SINAPTICA

Rilevanza clinica del miR-142-3p come potenziale biomarcatore della sinaptopatia nella Sclerosi Multipla

Unità 2 - Mediatori lipidici pro-risolutivi specializzati nella risoluzione della sclerosi multipla

La sinaptopatia infiammatoria è un noto meccanismo patogenetico della Sclerosi Multipla (SM) e del suo modello murino, l'encefalite autoimmune sperimentale (EAE). Poiché la sinaptopatia si manifesta precocemente durante il corso della malattia ed è potenzialmente reversibile, rappresenta un bersaglio terapeutico particolarmente attrattivo nella lotta contro la SM. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente svelato un nuovo meccanismo molecolare che coinvolge l'asse regolatorio microRNA-142-3p/ Glutamate Aspartate Transporter (miR-142-3p/GLAST). I ricercatori hanno proposto, inoltre, il miR-142-3p come possibile regolatore prognostico negativo, nonché bersaglio di diverse terapie modificanti la malattia (DMTs) correntemente in uso. Il nostro scopo è quello di capire meglio il ruolo del miR-142-3p nella sinaptopatia dell'EAE e della SM, il suo potenziale impatto sull'efficacia dei DMTs nei pazienti con SM, così come l'influenza di polimorfismi genetici sulla responsività ai protocolli terapeutici di stimolazione magnetica transcranica. Attraverso la

validazione di miR-142-3p come possibile biomarcatore della sinaptopatia, ci aspettiamo di migliorare la prognosi della SM e le terapie personalizzate. La dott.ssa Mandolesi coordinerà tutti gli esperimenti nel modello EAE (induzione EAE, esperimenti in vivo e in vitro, registrazioni elettrofisiologiche). Inoltre, verrà eseguita all'interno del suo laboratorio la quantificazione del miR nel CSF dei pazienti con SM, per gli esperimenti di elettrofisiologia.

GIOVANI RICERCATORI

AREA DI RICERCA NEUROMOTORIA

Action observation therapy: a chance for Parkinson Disease patients of improving mobility through a home-based training.

Il progetto si svolge in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Genova e il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione Neuroscienze Cliniche dell'Università Politecnica delle Marche, e che ha avuto una durata di 4 anni.

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia cronico-evolutiva. Attualmente la prevalenza è pari all'1% della popolazione sopra i 60 anni ed è in crescita. Il carico socio-economico a livello mondiale nel 2016 era pari a 6.1milioni di dollari (5.0–7.3) ed un approccio assistenziale multidisciplinare individualizzato associato ad un monitoraggio continuo rappresentano le fondamentali strategie utili al contenimento dell'evoluzione della disabilità. Alla riabilitazione è riconosciuto un ruolo fondamentale accanto alle terapie farmacologiche e chirurgiche: promuovere l'attività fisica continuativa, garantire cicli di riabilitazione intensiva basata sull'utilizzo di tecniche aerobiche e task-oriented sono indicate dalle linee-guida basate sull'evidenza come approcci efficaci nel gestire la disabilità globale e selettiva; tuttavia aggiungere tecniche di potenziamento dell'apprendimento motorio, che contrastino le difficoltà di consolidamento del gesto appreso, tipiche del soggetto con MP, e raggiungere il paziente a casa con sistemi di teleriabilitazione potrebbero essere strategie utili ad ottimizzare l'approccio assistenziale alla MP. Pertanto il progetto di ricerca GR-2011-02349761 ha affrontato il tema della riabilitazione associata a tecniche di "Action Observation" (AO) erogate in ambulatorio e a casa mediante sistemi informatici nei soggetti con MP. La terapia basata sull'Osservazione dell'Azione (AO) è stata introdotta efficacemente come potenziamento della riabilitazione di pazienti neurologici in protocolli di studio preliminari.

Obiettivi dello studio:

L'obiettivo primario del progetto, multicentrico controllato verso placebo e randomizzato, è stato quello di verificare l'efficacia della terapia basata sull'AO nel migliorare la destrezza (Obiettivo 1) ed il cammino (Obiettivo2) in persone affette da MP. Si sono confrontate modalità diverse di somministrazione dell'AO, ovvero il gesto mostrato dal terapeuta rispetto al gesto mostrato mediante un video su schermo. Infine l'obiettivo secondario (Obiettivo 3) dello studio è stato quello di verificare la fattibilità di un protocollo di AO home-based, ovvero fornito a casa mediante piattaforma informatica.

Soggetti e metodi:

123 soggetti con MP di età compresa tra 18 e 80 anni, in grado di camminare 25 metri senza aiuto o con minima assistenza, terapia stabile da almeno 4 settimane, non dementi o depressi, sono stati arruolati per la terapia ambulatoriale (n=68 per il protocollo arto superiore e n=55 per il protocollo arto inferiore) e randomizzati nei tre gruppi di trattamento per ogni obiettivo, come segue. Obiettivo 1: Ogni giorno, prima di iniziare l'allenamento fisico, al paziente veniva richiesto di guardare con attenzione il fisioterapista (EG 1) o guardare un video (AO) (EG 2) che mostrava 20 diverse attività di routine quotidiane (azioni) effettuate con l'arto superiore. Obiettivo 2: prima di iniziare le sedute di riabilitazione, al paziente era chiesto di guardare con attenzione il fisioterapista (EG 3) o guardare un video (AO) (EG 4) rappresentante 20 diverse strategie di movimento svolte per evitare episodi di freezing del passo (FOG) e ciclo del passo. Per ogni obiettivo alcuni pazienti venivano randomizzati nel gruppo di controllo, ed osservavano video rappresentanti immagini

statiche (paesaggi) prima di iniziare il trattamento riabilitativo per l'arto superiore o inferiore rispettivamente.

Tutti i partecipanti sono stati valutati 4 volte: 1) a T0 (visita baseline); 2) a T1/2 (dopo 10 sedute di trattamento); 3) a T1, al termine del trattamento riabilitativo (dopo 20 sedute) e 4) a T2: a distanza di ~4 mesi dalla fine del trattamento. 43 pazienti sono stati arruolati per lo studio di riabilitazione domiciliare ed hanno effettuato 3 valutazioni: 1) a T0, inizio del trattamento; 2) a T1 dopo ~2-3 mesi da T0 e 3) a T2 ~4-6 mesi da T0. L'endpoint primario dell'obiettivo 1 era il miglioramento della destrezza. L'endpoint primario dell'Obiettivo 2 era il miglioramento del cammino e del FOG. L'endpoint primario dell'Obiettivo 3 l'accettabilità e fattibilità di un allenamento domiciliare basato sull'AO e sistemi informatici. Pertanto, tra le misure primarie di outcome sono state selezionate il Box and Block (BB), Nine Hole Peg Test (NHPT), Small Coin e Small Lock Rotation Test (SCRT, SLRT) per l'Obiettivo 1 ; 6 minutes walking test (6MWT), 10 meters walking test (10MWT), FOG-Questionnaire (FOGQ) e misure spazio temporali del passo per l'Obiettivo 2. L'aderenza al trattamento e l'effetto clinico specifico al lungo termine erano le misure per il monitoraggio dell'effetto della terza parte del progetto. Inoltre è stato monitorato l'effetto del trattamento riabilitativo su misure globali di qualità di vita (PDQ-39)

L'analisi statistica relativa ai tre gruppi sperimentali per i primi due Obiettivi è stata svolta tramite ANOVA (ANalysis Of VAriance) con disegno a misure ripetute.

Risultati:

Obiettivo 1. Alla valutazione basale i 3 gruppi di trattamento risultavano equivalenti per misure demografiche e cliniche. I dati raccolti sulla performance motoria dell'arto superiore hanno nel complesso evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della destrezza manuale indotta dal trattamento riabilitativo (effetto tempo) e le valutazioni post-hoc hanno dimostrato una maggior efficacia dei trattamenti sperimentali EG1 ed EG2 rispetto al gruppo di controllo (CG1). Inoltre, si è osservato un effetto tempo x trattamento significativo a favore dei gruppi sperimentali (senza differenze tra quest'ultimi) nel caso delle misure: NHPT mano sinistra, SCRT mano destra e sinistra e SLRT mano sinistra.

Obiettivo 2. Alla valutazione basale i tre gruppi di trattamento erano equivalenti per misure demografiche e cliniche. I dati raccolti sulla performance durante il cammino e sul FOG hanno nel complesso evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della velocità, della resistenza e del FOG indotto dal trattamento riabilitativo (effetto tempo), indipendentemente dal gruppo. Le valutazioni post-hoc hanno dimostrato una maggior efficacia dei trattamenti sperimentali EG3 ed EG4 rispetto al gruppo di controllo (CG2).

Obiettivo 3. L'aderenza al trattamento domiciliare mediato da supporti informatici è stato in media >80% e l'effetto clinicamente e statisticamente significativo sia sulle misure di arto superiore che per quelle dell'arto inferiore.

Conclusioni:

Gli obiettivi primari sono stati raggiunti. In particolare, l'approccio riabilitativo basato sull'AO è risultato efficace nel migliorare la destrezza ed il cammino di soggetti con disabilità legata alla MP. L'AO fornisce effetti quantitativamente superiori a quelli determinati dal placebo sia nel caso della destrezza che della velocità del cammino. L'assenza di una significativa differenza tra la somministrazione dell'AO in maniera reale (mediata da un terapeuta) rispetto a quella mediata da un video pone le basi all'uso di questa tecnica in protocolli di tele-riabilitazione. Infatti, lo studio pilota sulla terapia riabilitativa a domicilio, basata sull'AO fornita da dispositivi informatici, è risultata accettata, utilizzata ed efficace.

I risultati di questo progetto soddisfano l'ipotesi iniziale di un trattamento efficace per il contenimento dell'evoluzione della disabilità motoria nella MP, che possa essere erogato anche attraverso metodiche di tele-riabilitazione al fine di garantire la presa in carico continuativa ed efficiente in termini umani ed economici.

Bando 2011-2012

Daily at-home follow-up of Parkinson's Disease patients motor performance through robotic and portable devices

Unità Operativa

Il progetto di ricerca si svolge in collaborazione con l'Unità di Ricerca di Neurologia e l'Unità di Ricerca di Robotica e Microingegneria Bio-Medica dell'Università Campus Biomedico di Roma

Negli ultimi decenni, diversi studi hanno dimostrato che i sensori indossabili, utilizzati per valutare i sintomi motori della malattia di Parkinson (MP) e registrare le loro fluttuazioni, potrebbero fornire uno strumento quantitativo e affidabile per il monitoraggio delle prestazioni motorie del paziente. Lo scopo di questo studio è stato quello di riuscire a descrivere quantitativamente i sintomi motori della MP attraverso uno strumento indossabile, il PDMeter. Gli obiettivi specifici sono stati: 1) identificare le posizioni migliori in cui collocare i sensori per monitorare la bradicinesia e la rigidità della MP e identificare indici cinematici oggettivi in grado di discriminare i soggetti sani da quelli con MP e le condizioni motorie dei pazienti: dopo 1 ora dall'assunzione di L-Dopa (condizione motoria ON) e dopo 12 ore dalla sospensione di eventuali farmaci (condizione motoria OFF); 2) set-up di un dispositivo specifico - PDMeter - indossabile e wireless, in grado di estrarre i parametri di rigidità e gli indici cinematici precedentemente identificati, e quindi descrivere con precisione lo stato motorio dei pazienti con MP in relazione alla progressione della malattia e i cambiamenti clinici indotti dall'assunzione della terapia con L-Dopa; 3) testare il PDMeter nei pazienti con MP e soggetti sani di controllo per valutarne l'accettabilità e la precisione nell'acquisizione dei parametri cinematici e di rigidità; 4) in un sottogruppo selezionato di 5 pazienti affetti da MP, valutare le performance motorie attraverso il dispositivo monitorizzato on-line attraverso un'unità telemetrica sviluppata attraverso uno strumento di tele-monitoraggio mobile.

Nella prima fase del nostro studio sono stati arruolati 14 pazienti con MP (stadio H & Y 1-2.5) e 13 soggetti sani adulti confrontabili per età e sesso. Cinque sensori magneto-inerziali indossabili, posizionati su indice, pollice, meta-carpo, polso e braccio, sono stati utilizzati come sistemi di rilevamento del movimento. I sensori sono stati posizionati sul braccio più affetto dei pazienti con MP e sulla mano dominante dei soggetti sani. Sono stati valutati tre compiti UPDRS parte III: rigidità (task 22), finger tapping (task 23) e movimenti pronosupinazione delle mani (task 25). Per descrivere ciascuna attività, sono stati estratti e analizzati diversi indici cinematici dai sensori. La rigidità del polso nei pazienti con MP e soggetti sani è stata valutata tramite il robot InMotion WRIST™, che muove il polso eseguendo movimenti di flessione-estensione (FE), deviazione radio-ulnare (RUD) e pronosupinazione (PS), mentre misura sia gli spostamenti angolari sia le coppie necessarie a produrre tali spostamenti. I risultati degli studi preliminari precedentemente descritti sono stati necessari per progettare e costruire il PDMeter, che è stato validato nella successiva fase dello studio in un gruppo di 34 pazienti con MP e 20 soggetti sani di controllo.

Nella prima fase dello studio sono stati estratti quattro indici cinematici: Faticabilità, Tempo totale, Potenza totale e Smoothness. Questi ultimi tre indici hanno consentito di differenziare i soggetti sani dai pazienti con MP, e le varie condizioni motorie OFF/ON dei pazienti, durante il compito di finger-tapping, con un sensore posto sul dito indice. Durante il compito di pronosupinazione, il sensore da polso è stato in grado di differenziare le condizioni motorie OFF/ON. L'indice di Smoothness, usato come descrittore di rigidità, ha fornito una buona discriminazione delle condizioni OFF/ON del PD. L'indice di Potenza Totale, ha mostrato la migliore precisione per la differenziazione tra soggetti sani e con MP, con qualsiasi posizione del sensore tra indice, pollice, metacarpo e polso. Attraverso InMotion WRIST™ sono stati registrati i valori di rigidità su vari piani di movimento, ed è stato anche dimostrato nelle registrazioni dei pazienti con MP che un aumento di rigidità clinica corrisponde ad una diminuzione di rigidità complessiva sul piano FE/RUD, anziché ad un suo aumento. Sulla base dei risultati di tali protocolli sperimentali preliminari è stato progettato e costruito il PDMeter, un dispositivo robotico indossabile (esoscheletro) con lo scopo di misurare la rigidità del polso e le caratteristiche di movimento di

pazienti affetti da MP. Nell'ultima fase dello studio di validazione clinica, il PDMeter ha mostrato una buona accettabilità e facilità d'uso, nonché la capacità di ottenere dati riguardanti i valori di rigidità (e quindi informazioni sulla rigidità) con una buona correlazione con i dati di InMotion WRIST™, e consentendo una discriminazione tra soggetti sani e soggetti con MP e tra le diverse condizioni motorie OFF/ON. Il PDMeter, inoltre, è risultato in grado, durante la modalità registrazione, di monitorizzare il movimento di mano e indice, mediante sistemi magneto-inerziali disposti rispettivamente sul palmo della mano e dito indice. Infine, in uno studio pilota in un sottogruppo selezionato di 5 pazienti affetti da MP, sono state valutate le performance motorie attraverso il dispositivo portatile PDMeter, monitorizzato on-line attraverso un'unità telemetrica sviluppata attraverso uno strumento di tele-monitoraggio mobile tecnologico. Tutti i parametri sono stati correttamente acquisiti ed infine trasmessi, prima dalla strumentazione costruita (PDMeter) ad uno smartphone attraverso una app appositamente progettata in wifi (velocità di trasmissione e altri parametri di invio), dopodiché spediti alla strumentazione all'interno della unità clinica. A questo punto, attraverso un software dedicato per la lettura di questi parametri, il medico è stato in grado di leggere i parametri legati alle performance del paziente stesso.

Il presente studio ha dimostrato che i sensori indossabili sono in grado di descrivere con precisione le caratteristiche cinematiche dei movimenti parkinsoniani, e a tal fine devono essere posti su una posizione distale sull'arto superiore, sull'indice o sul polso. Il PDMeter progettato dal nostro gruppo ha mostrato una buona facilità d'uso e accettabilità, ed è risultato in grado di estrarre con affidabilità parametri di rigidità e gli indici cinematici, che hanno evidenziato buona correlazione con i punteggi clinici dei pazienti affetti da MP, ed hanno consentito di differenziare le performance motorie dei pazienti con MP rispetto ai controlli sani, nonché le diverse condizioni motorie (ON/OFF) dei pazienti. In conclusione, con il nostro studio, per la prima volta è stato realizzato un dispositivo indossabile e wireless, il PDMeter, che aiuterà i clinici ad ottenere in modo oggettivo e affidabile informazioni essenziali dei parametri cinematici e di rigidità che caratterizzano la MP per la diagnosi e follow-up dei loro pazienti, anche a distanza.

Prediction of conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease based on TMS-EEG biomarkers

Unità Operativa – Il progetto avrà avvio nel 2020

La malattia di Alzheimer (AD) è la causa più frequente di demenza. Il progetto ha l'obiettivo specifico di individuare dei marcatori neurofisiologici che riflettano lo stato cerebrale che possa predire la conversione in Alzheimer di soggetti con lieve declino cognitivo. Alterazioni della plasticità corticale saranno identificate attraverso specifici marcatori neurofisiologici investigati con tecniche elettrofisiologiche (TMS-EEG ed EEG a riposo).

Obiettivi:

Gli obiettivi dello studio sono:

- Studiare le caratteristiche neurofisiologiche dell'eccitabilità cerebrale, della connettività e della plasticità nel Disturbo cognitivo lieve mediante TMS-EEG, allo scopo di identificare un biomarker che può consentire di discriminare i soggetti con un pattern fisiologico simile al AD.
- Monitorare clinicamente i soggetti MCI prospetticamente nel tempo, allo scopo di convalidare il biomarker neurofisiologico identificato, valutando se e in che misura si possa prevedere il peggioramento clinico a breve termine (circa 2 anni) e/o la conversione in AD.
- Valutare i cambiamenti neurofisiologici nel tempo e verificare se esiste o meno una correlazione significativa tra caratteristiche neurofisiologiche e cliniche, allo scopo di testare il potenziale di TMS-EEG per un monitoraggio obiettivo della progressione della malattia.

LABORATORIO DI BIOINGEGNERIA DELLA RIABILITAZIONE

Anno 2016

Neuroimaging biomarkers toward an optimized and personalized Action Observation treatment (AOT) in chronic stroke patients: New strategies to maximize the efficacy of upper limb functional rehabilitation

Il progetto di ricerca si svolge in collaborazione con la Casa del Policlinico di Milano

L'AOT, nato nel campo della neurofisiologia, è un approccio recente, basato sul sistema dei neuroni specchio (Mirror Neuron System; MNS) ed è utilizzato per ricostruire, nonostante le lesioni neurologiche, le funzioni motorie di soggetti con mobilità limitata, grazie al coinvolgimento delle regioni cerebrali che si attivano durante sia l'esecuzione che l'osservazione di azioni motorie.

In questo studio i segnali EEG verranno acquisiti ed analizzati per identificare gli stimoli visivi più efficaci, per quantificare i cambiamenti/il recupero e per tracciare il profilo elettrofisiologico dei pazienti. Inoltre, verrà implementato e valutato anche un programma di AOT domiciliare innovativo.

Obiettivi:

- Determinare la categoria di azione (categoria dello stimolo) capace di evocare il maggior reclutamento neuronale del sistema mirror e identificare gli indicatori di neuroimaging da utilizzare per predire gli outcome riabilitativi, così da generare un effetto sulla gestione clinica dei pazienti grazie alla selezione di un protocollo di esercizi di AOT ottimale.
- Indurre e valutare una modifica funzionale delle componenti corticali su cui si basa l'organizzazione dell'azione, avvalendosi delle caratteristiche peculiari del MNS e dimostrando i cambiamenti clinici, cinematici e neurofisiologici rilevanti dopo l'AOT ottimizzato. Inoltre, fornire questo trattamento aggiornato prendendo in considerazione anche il valore predittivo del biomarcatore.
- Fornire un programma di AOT domiciliare per verificare la fattibilità valutata sull'evidenza per dare evidenza della possibilità di una futura applicazione sistematica di questo approccio.

Metodi

Lo studio prevede le seguenti attività:

1. FASE 0 - Presentazione dello studio, selezione e arruolamento dei pazienti Dal mese 1 al mese 30, 40 pazienti con esiti di ictus afferenti all'Unità di Riabilitazione Neuro-motoria dell'IRCCS San Raffaele Pisana, sia in regime di ricovero che ambulatoriale, saranno progressivamente valutati e arruolati secondo i criteri previsti per la partecipazione a tutte le fasi dello studio BE-TOP. Una fase di arruolamento analoga avrà luogo presso l'Unità Operativa della Casa di Cura del Policlinico di Milano e coinvolgerà altri 40 pazienti. Durante una prima fase è previsto l'arruolamento di 10 pazienti per centro partecipante per inserirli nella fase 1 dello studio. Nella seguente si prevede l'arruolamento di ulteriori 30 pazienti per centro partecipante e assegnati casualmente ad un gruppo sperimentale o di controllo della fase 2.
2. FASE 1: Acquisizioni dei segnali EEG su 10 pazienti (per centro partecipante) Dal mese 4 al mese 8 vengono eseguite acquisizioni EEG per valutare quale tipo di stimoli visivi di attività di vita giornaliera (ADL) sia più efficace nell'indurre l'eccitabilità della corteccia durante l'osservazione dell'azione. Le acquisizioni e le valutazioni vengono effettuate su 10 pazienti (5 con lesione destra e 5 sinistra) e vengono mostrati video appartenenti a quattro diverse categorie, tre categorie di azioni inerenti il nutrirsi, la cura di sé e azioni esterne (spazio peripersonale dell'attore), inoltre vengono presentati stimoli video di controllo neutri (paesaggi in movimento). Viene eseguito un confronto sui ritmi EEG e sui biomarcatori tra i due gruppi e tra le categorie di azioni osservate. La categoria di video più efficace sarà successivamente selezionata per il trattamento dei pazienti nella fase successiva.
3. FASE 2: Studio su 30 pazienti (per centro partecipante) degli effetti dell'AOT su plasticità cerebrale e effetto clinico, studio di validità e dell'accettazione di un protocollo AOT domiciliare Le valutazioni clinica preliminare include diverse scale di valutazione riconosciute dalla letteratura e dalle linee guida internazionali.

Risultati attesi

Le scale di valutazione clinica rappresentano le misure di outcome più comuni nella riabilitazione, ma forniscono semplicemente informazioni qualitative sulle prestazioni motorie del paziente. I parametri EEG, EMG e cinematici forniranno una descrizione quantitativa della risposta corticale agli stimoli, dei cambiamenti e del recupero muscolare e motorio. L'EEG mostrerà i cambiamenti avvenuti nelle aree corticali coinvolte nella pianificazione e nell'esecuzione motoria dopo la terapia AOT e indicheranno i biomarcatori neurofisiologici per predire l'efficacia AOT, mentre le misurazioni EMG e la registrazione cinematica dell'arto superiore forniranno una descrizione quantitativa dei cambiamenti nel reclutamento muscolare e nel recupero funzionale. I risultati di questa ricerca traslazionale potranno garantire progressi nell'ottimizzazione e nella personalizzazione del processo riabilitativo contribuendo così a migliorare la qualità della vita di pazienti con ictus cronico.

Risultati preliminari

I risultati dell'analisi di sincronizzazione/desincronizzazione (ERD/ERS) hanno mostrato come la risposta corticale sia fortemente influenzata dalla categoria dell'azione osservata e dal sottosegmento, sia per il gruppo di controllo che per il gruppo sperimentale.

Infatti, mentre la presentazione di immagini paesaggistiche provoca una sincronizzazione, per le categorie in cui è l'individuo a svolgere un'azione si apprezza una desincronizzazione nelle aree corticali motorie dell'arto superiore. Questa situazione conferma come la visione di video in cui compare un altro individuo in azione generino risposte corticali diverse da quelli in cui c'è l'assenza della componente umana.

Inoltre, confrontando le due categorie Uomo (video di controllo e non), è emerso anche che l'attivazione corticale risulta statisticamente diversa a seconda che il movimento sia finalizzato oppure non finalizzato.

Scendendo ancora più nel dettaglio, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra le desincronizzazioni indotte dai video di External e Selfcare; il sottosegmento di Reaching della categoria Feedings, invece, genera una risposta corticale di desincronizzazione nelle bande beta e mu che si discosta da quella delle altre classi.

Tali risultati non sembrano variare di molto tra la banda mu e la banda beta e restano uguali se si considerano aree diverse da quelle motorie (RightHemisphere, LeftHemisphere e Sensorimotoria) e si prendono in considerazione altre aree del sistema mirror.

Infine, l'intensità diversa di desincronizzazione tra la fase di Reaching e la fase di Grasping, suggerisce che è possibile discriminare attivazioni corticali diverse anche durante le singole sotto-azioni che compongono il movimento.

Per concludere si può affermare che i due metodi usati per il calcolo dell'indice ERD/ERS, nonostante la diversità di procedimento, abbiano condotto a risultati molto simili e interessanti. I dati, infatti, dimostrano che l'attivazione corticale delle aree motorie in risposta all'osservazione di azioni risulta sensibile non solo alla presenza di un individuo che compie il movimento, ma anche al significato e alla finalità del gesto. Di conseguenza, si ritiene che la tecnica di Action Observation possa contribuire al recupero funzionale di pazienti affetti da ictus se si scelgono accuratamente le azioni da mostrare. Per esempio, dato che i video di azioni legate al mangiare (Feedings Actions) hanno causato effetti rilevanti a livello corticale, possono essere presi in considerazione per l'ottimizzazione della terapia

LABORATORIO DI IMMUNOPATOLOGIA SINAPTICA

Interleuchina-9 e sclerosi multipla: biomarcatore e potenziale terapia.

Unità 2

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune infiammatoria e neurodegenerativa. L'interleuchina (IL) -9 è una citochina che svolge un ruolo immunoregolatorio importante nella SM e nell'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE): i livelli di IL-9 nel liquido cerebrospinale, misurati nei pazienti con SM al momento della diagnosi, sono inversamente correlati agli indici di

infiammazione, neurodegenerazione, progressione della disabilità e risposta alla terapia di prima linea. In EAE, la neutralizzazione di IL-9 prima dell'inizio della malattia aggrava la malattia. Recentemente abbiamo dimostrato che IL-9 inibisce le cellule immunitarie proinfiammatorie nella periferia. Qui, ci proponiamo di studiare come l'IL-9 media la neuroprotezione all'interno del sistema nervoso centrale attraverso un effetto diretto sulle cellule residenti nel cervello. Il laboratorio sta coordinando gli esperimenti di elettrofisiologia e trattamenti in vivo su topi EAE. Dati preliminari mostrano un effetto protettivo dell'IL-9 in seguito a trattamenti ip nel topo EAE a partire dal giorno dell'immunizzazione. Oltre ad un effetto benefico sullo score motorio è stato osservato un miglioramento delle alterazioni sinaptiche a carico della trasmissione glutammatergica striatale. Questo progetto farà luce sul ruolo dell'IL-9 nella patologia SM e consentirà di progettare nuovi approcci terapeutici.

Mediatori lipidici pro-risolutivi specializzati nella risoluzione della sclerosi multipla.

Unità Operativa

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica neurodegenerativa caratterizzata da eventi infiammatori e fenomeni autoimmunitari incontrollati e per la quale la ricerca di nuovi metodi diagnostici e terapeutici rappresenta una costante necessità, specialmente nell'ambito delle forme progressive della malattia. Studi di recente pubblicazione suggeriscono che l'infiammazione cronica e l'autoimmunità siano causata dall'incapacità dei sistemi omeostatici di improntare in modo adeguato i meccanismi di risoluzione dell'infiammazione, un processo che viene iniziato e orchestrato da un genere di lipidi anti-infiammatori di recente identificazione e derivati metabolicamente dagli acidi grassi omega-3, definiti lipidi specializzati pro-risolutivi (specialized pro-resolving lipid mediators, SPMs).

In questo progetto si propone di identificare gli SPM come nuovi composti guida nel controllo della patogenesi e progressione della SM e di candidarli come nuovi farmaci modificanti la malattia, valutandone il loro ruolo, sia ex vivo/in vitro che in vivo, nel ripristinare l'equilibrio tra cellule effettrici e regolatorie e/o nel controllare i meccanismi che portano alla cronicizzazione, al fine di potenziare l'attivazione di vie anti-infiammatorie e neuroprotettive.

A tale scopo il laboratorio sta coordinando una serie di esperimenti nel modello EAE per testare il ruolo benefico di resolvine potenzialmente coinvolte nella SM. Dati preliminari mostrano che il trattamento terapeutico ip giornaliero con un mix di due diverse resolvine è in grado di ridurre la gravità dei sintomi clinici. Inoltre mediante approcci immunoistochimici è stata osservata una riduzione della risposta infiammatoria valutata nei linfociti provenienti dalle milze dei topi EAE-trattati

Progetto Conto Capitale – Ministero della Salute

Anno 2015

La riabilitazione domiciliare con controllo remoto: sistemi innovativi per la somministrazione, la valutazione e la misura dell'esercizio riabilitativo. Nell'ambito del progetto complessivo di: sviluppo e implementazione di un network italiano di teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale

Il progetto si svolge in collaborazione con la Rete di Neuroscienze e vede il coinvolgimento dei seguenti IRCCS: IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo (Capofila); IRCCS S. Lucia; IRCCS Fondazione Maugeri; IRCCS Istituto Mondino; IRCCS Istituto Auxologico Italiano; IRCCS Policlinico Ca' Grande; IRCCS Oasi; IRCCS Ospedale S. Camillo; IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli; IRCCS Don Gnocchi; IRCCS Fondazione Stella Maris; IRCCS SDN; IRCCS Eugenio MEDEA; IRCCS Istituto S. Raffaele, Milano; IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; IRCCS San Matteo; IRCCS Neuromed; IRCCS San Raffaele Pisana; Istituto Clinico Humanitas – IRCCS, Milano.

La riabilitazione con Realtà Virtuale Khymeia in pazienti con sostituzione totale di ginocchio: valutazione clinica e strumentale. Progetto Conto Capitale 2015

Il deficit propriocettivo potrebbe rappresentare un fattore peggiorativo per quanto concerne la deambulazione dei pazienti con gonartrosi, anche dopo sostituzione protesica totale. Recenti studi sull'utilizzo della Realtà Virtuale (RV) in riabilitazione, mostrano la sua efficacia nel recupero delle abilità propriocettive, del controllo posturale e del cammino. Tuttavia, la letteratura è tuttora carente di tali studi su pazienti con protesi totale di ginocchio (PTG).

Il VRRS potrebbe intensificare un training propriocettivo e dell'equilibrio nei pazienti con la PTG comportando un miglioramento di gestione del cammino.

Gli obiettivi del progetto sono:

- Osservare differenze nella ripartizione del carico bi-podalico nel gruppo che esegue una rieducazione con realtà virtuale rispetto al gruppo che esegue il trattamento riabilitativo tradizionale.
- Osservare differenze nei tempi di recupero di una deambulazione corretta nel gruppo che esegue una rieducazione con realtà virtuale rispetto al gruppo che esegue un trattamento tradizionale.
- Osservare differenze nei pattern neurofisiologici nei due gruppi.

Ci si aspetta che la riabilitazione attraverso il sistema di Realtà Virtuale possa velocizzare i tempi di recupero nei pazienti con la Protesi Totale di Ginocchio e quindi minimizzare i tempi di ospedalizzazione con gli stessi risultati che si possano ottenere da una riabilitazione di tipo tradizionale.

Il VRRS è un sistema innovativo ed interattivo da poter utilizzare in diversi ambiti per la riabilitazione neuro-motoria sia in pazienti pediatriche che nei pazienti adulti con la possibilità di avere dati oggettivi sull'andamento del recupero di equilibrio e della performance motoria. Questo sistema potrebbe essere utilizzato per la continuità assistenziale come uno strumento di tele-riabilitazione.

Quarantquattro soggetti sono stati arruolati entro 10 giorni dall'intervento chirurgico di PTG presso l'IRCCS San Raffaele Pisana. Il Gruppo di Controllo (GC) (22 soggetti; età media \pm DS 70.8 \pm 4.0) è stato sottoposto a un trattamento riabilitativo convenzionale; il Gruppo di Realtà Virtuale (GRV) (22 soggetti; età media \pm DS 68.5 \pm 9.4) ha seguito esercizi di equilibrio in stazione eretta su un balance board ricevendo biofeedback visivi in tempo reale tramite serious video-games utilizzando il Virtual Reality Rehabilitation System (VRRS, Khymeia s.r.l., Italia). Entrambi i gruppi hanno eseguito 15 sessioni (5 volte a settimana per 45 minuti ciascuna). Valutazioni cliniche e posturografia computerizzata a occhi aperti (OA) e occhi chiusi (OC) (Piattaforma di forza Kistler;

30 s; 100 Hz) sono state effettuate all'inizio (T0) e alla fine del trattamento (T1). Il test non parametrico di Wilcoxon è stato utilizzato per rilevare differenze significative tra i gruppi ($p < 0.05$). Al T1, si è mostrato un miglioramento significativo raggiunto da ambedue i gruppi in tutti i test clinici (10 meter walking test (10mWT), Medical Research Council Quadriceps Femoris scale (MRC QF), Medical Research Council Tibialis Anterior scale (MRC TA) e Visual Analogue Scale (VAS)). Differenze significative inter-gruppo sono emerse solamente nel Time Up and Go test. Le misure del Centro di Pressione (CdP) hanno mostrato variazioni significative nelle valutazioni del range antero-posteriore a Occhi Aperti (OA) e nell'area del CdP a OA solamente nel GRV. Variazioni inter-gruppo sono state trovate nel range antero-posteriore a OA, nella lunghezza del CdP a OA e nella velocità media del CdPa OA. Nessuna significativa differenza è stata trovata nella condizione a OC.

Il VRRS riduce i tempi di recupero delle capacità motorie (cammino, controllo posturale e cambio di direzione) nei pazienti con PTG rispetto alla terapia tradizionale. I risultati ottenuti sono incoraggianti e suggeriscono ulteriori indagini strumentali sulle attività di sit-to-stand e balance. Il sistema di realtà virtuale è un sistema innovativo che può permettere ai pazienti con PTG una continuità assistenziale.

Teleriabilitazione domiciliare del paziente neurologico: valutazione di fattibilità ed efficacia

L'incremento della popolazione anziana fragile, l'aumentata incidenza di condizioni cliniche croniche e le crescenti richieste di cure più personalizzate, richiedono nuovi approcci nell'erogazione dell'assistenza sanitaria. Tuttavia, il SSN richiede una limitazione delle degenze ospedaliere per motivi clinici ed economici. Questo ha un effetto soprattutto sugli aspetti del recupero di buone capacità funzionali all'arto superiore e delle funzioni neuropsicologiche/cognitive, che richiedono tempi di recupero più lunghi ed approcci innovativi per le limitazioni nei risultati ottenuti con le tecniche classiche. Pertanto, i servizi sanitari territoriali hanno un ruolo sempre più preponderante nella gestione del paziente cronico, specialmente neurologico. Tuttavia, tanti pazienti ancora non usufruiscono di un adeguato trattamento riabilitativo territoriale a causa degli eccessivi costi del trattamento domiciliare e delle difficoltà logistiche per raggiungere le sedi dei servizi ambulatoriali. In questo scenario, sostanzialmente comune a tutti i Sistemi Sanitari mondiali, la Teleriabilitazione potrebbe aiutare a superare molte difficoltà, tramite l'erogazione di trattamenti riabilitativi domiciliari (senza lo spostamento di operatori o di pazienti) e potrebbe divenire la chiave operativa per garantire la continuità assistenziale ospedale-territorio con un equo accesso ai servizi di sanità territoriale.

Già da diversi anni vi sono studi che individuano nel trattamento riabilitativo domiciliare eseguito da Fisioterapisti o Terapisti Occupazionali un'alternativa valida per la prosecuzione della terapia riabilitativa in continuità con quella ospedaliera. Per le patologie neurologiche, che rappresentano la principale causa di disabilità nel mondo occidentale, molti recenti trial ed alcune meta-analisi indicano che trattamenti specifici, per lo più basati su sistemi di realtà virtuale, erogati in teleriabilitazione, producono risultati non inferiori rispetto agli stessi trattamenti erogati in Ospedale e nel contempo assicurano una maggiore assistenza rispetto alla terapia domiciliare convenzionale. Si tratta tuttavia di esperienze isolate che singolarmente non hanno la forza per incidere sulle correnti modalità di trattamento riabilitativo domiciliare.

In questo contesto, la Rete di Neuroscienze composta da 18 IRCCS diffusi sul territorio nazionale ha sottomesso un progetto di sviluppo ed implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale del paziente neurologico nel bando Conto Capitale 2015. Tale progetto è basato su un innovativo sistema per la riabilitazione domiciliare con controllo remoto e rappresenta una grande opportunità per proporre la realizzazione di una rete integrata italiana per l'erogazione a distanza, su tutto il territorio nazionale, di trattamenti specifici di neuro riabilitazione motoria, cognitiva e logopedia per i pazienti neurologici.

L'evoluzione della tecnologia permette, tramite il controllo remoto e la misura strumentale, lo svolgimento dell'attività motoria e cognitiva a domicilio ai pazienti senza la necessità di presenza

reale di Professionisti della Riabilitazione. In questo ambito, l'utilizzo di un nuovo approccio riabilitativo come la Realtà Virtuale crea un arricchimento dell'ambiente dove il paziente esegue l'attività motoria o cognitiva, e, tale arricchimento può favorire i processi corticali di apprendimento e migliorare le possibilità di recupero successivo ad una lesione focale della corteccia cerebrale. Tale approccio annovera in letteratura parecchie esperienze con evidenze di validi risultati.

Occorre sottolineare inoltre come le innovazioni tecnologiche offerte dalle piattaforme di teleriabilitazione proposte permetteranno di somministrare il training neuromotorio, cognitivo e logopedico direttamente a casa del paziente, inoltre le tecniche di misura avanzate consentiranno di valutare in modo oggettivo e replicabile gli outcome dell'esercizio riabilitativo rendendo possibile l'acquisizione e l'archiviazione dei progressi terapeutici. Un tale design dell'intervento terapeutico mostra quindi diversi aspetti chiave per quanto riguarda la stimolazione del ri-apprendimento motorio, vanno citati tra questi il coinvolgimento del paziente in ambiente aumentato e la personalizzazione della terapia. Inoltre l'utilizzo di tecnologie per somministrare il trattamento riabilitativo in ambiente domestico ha un'immediata ricaduta sui costi di gestione del progetto terapeutico.

Il progetto di ricerca ha come obiettivo la valutazione della fattibilità e dell'efficacia di un sistema di teleriabilitazione domiciliare in differenti contesti territoriali su soggetti con le seguenti patologie neurologiche: Ictus, Malattia di Parkinson e Sclerosi multipla.

Gli obiettivi specifici di questo progetto sono:

- 1) Valutare la fattibilità di un sistema di teleriabilitazione domiciliare in differenti contesti territoriali.
- 2) Dimostrare l'efficacia del programma di teleriabilitazione nel migliorare qualità di vita ed aspetti funzionali
- 3) Evidenziare il livello di compliance dei pazienti e l'indice di gradimento loro e dei caregiver a tale trattamento.

Il progetto di ricerca potrebbe consentire di apportare importanti benefici nel percorso di processo riabilitativo a vantaggio di molte persone con limitazioni funzionali dovute a patologie neurologiche. L'approccio tecnologico e innovativo offerto dal presente progetto offre la possibilità valutare in modo puntuale ed esaustivo tutti gli outcome della riabilitazione in ambiente domestico, inoltre sarà possibile valutare i miglioramenti di un numero elevato di persone trattate a domicilio con approccio di Realtà Virtuale. La ricerca su queste strategie, corroborata dalle possibilità strumentali che le device offrono, potrà misurare e confermare l'efficacia della stimolazione dei processi di ri-apprendimento in un ambiente domiciliare aumentato.

Inoltre, tale progetto si inserisce nell'ambito di un più ampio progetto di rete che incentiva un'efficace collaborazione tra gli IRCCS. Lo sviluppo e l'implementazione del network nazionale di teleneuroriabilitazione, infatti, permette, la condivisione dei dati consentendo di effettuare ampi e collaborativi progetti di ricerca e pubblicazioni scientifiche sui diversi approcci della teleneuroriabilitazione.

La possibilità di proporre una "Terapia Riabilitativa" innovativa domiciliare basata su Realtà virtuale, di cui in letteratura ci sono sempre più ricerche scientifiche che ne testimoniano l'efficacia, è un valore aggiunto nell'erogazione di servizi di assistenza e cura. Inoltre l'uso di strumenti riabilitativi in teleriabilitazione, e quindi a domicilio del paziente, renderà possibile seguire un numero elevato di persone a casa con bassi costi di gestione e garantirà l'accesso alle cure anche a chi, abitando in località svantaggiate o poco accessibili, vorrà partecipare al programma.

I sistemi per teleriabilitazione neuromotoria, logopedica, e cognitiva con tecniche di realtà virtuale consentono l'esecuzione, la valutazione e la registrazione di esercizi riabilitativi svolti dal paziente a casa. Tutti i sistemi sono interfacciati con piattaforme di acquisizione, gestione, controllo, valutazione e riproduzione dei dati e prevedono un sistema di controllo tramite il quale il personale clinico abilitato può accedere ai report del paziente e consultare le statistiche sui tempi di esercizio, la qualità, e le caratteristiche cinematiche dell'esercizio svolto, rivedere l'esecuzione dell'esercizio, dare indicazioni, modificare il protocollo riabilitativo.

Il progetto prevede l'inserimento di persone con le seguenti patologie neurologiche: ictus cerebrale, malattia di Parkinson e sclerosi multipla. Si includono persone in fase cronica, che necessitano la prosecuzione del trattamento in quanto hanno perso capacità motorie prima esistenti o mostrano un potenziale di recupero ancora presente, che in un contesto "positivo", come è il proprio domicilio, ed in un ambiente aumentativo potrebbero mostrare miglioramenti.

I pazienti sono valutati all'inizio del trattamento e alla fine mediante set di scale cliniche di valutazione specifiche per ogni patologia. La valutazione ha l'obiettivo di determinare le problematiche a livello di Body Function (menomazione) di capacità e performance (Disabilità) e di partecipazione e qualità della vita.

In particolare, l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma recluterà:

- 20 soggetti con esiti di ictus;
- 20 soggetti con malattia di Parkinson
- 20 soggetti con sclerosi multipla.

Lo studio include un gruppo di controllo in cui i soggetti ricevono una terapia standard convenzionale a domicilio, se praticabile, oppure un trattamento in regime ambulatoriale. Per una garanzia di eticità a coloro che entrano nel gruppo di controllo viene proposto al termine del loro trattamento anche un periodo di terapia con il sistema di teleriabilitazione.

A termine delle sedute previste (minimo 20 sedute), i pazienti sono nuovamente valutati dal punto di vista clinico e sono somministrati test di valutazione specifici per acquisire informazioni su: problemi, tecnici, organizzativi, gestionali; opinioni e bisogni di pazienti, caregiver, professionisti.

Attualmente la fase di reclutamento sta volgendo al termine.

Sono stati reclutati:

- 12 pazienti con sclerosi multipla (7 nel gruppo di controllo e 5 nel gruppo sperimentale) che hanno portato a termine il trattamento. Un paziente del gruppo sperimentale ha interrotto il trattamento.
- 17 pazienti con malattia di Parkinson (9 nel gruppo sperimentale e 8 nel gruppo di controllo) che hanno portato a termine il trattamento. Tre pazienti (1 nel gruppo sperimentale e 2 nel controllo) hanno interrotto il trattamento.
- 13 pazienti con ictus ischemico che hanno portato a termine il protocollo e 1 paziente che lo ha interrotto.

La raccolta dei dati terminerà nel 2020.

Ministero della Salute – Conto Capitale 2016-2017

Nell'ambito del bando Conto Capitale 2016-2017, sono stati presentati 3 progetti di ricerca, di cui 1 all'interno dell'IRCCS San Raffaele Pisana e 2 progetti facenti parte di una rete di IRCCS appartenenti alla rete tematica neuroscienze e cardiologica.

1. Progetto Tipologia A: Valutazione approfondita dello stato infiammatorio, dei livelli di mediatori solubili circolanti e biomarkers, e del danno tissutale in malattie disabilitanti al fine di monitorare gli effetti di terapie riabilitative sia nei pazienti che nei relativi modelli animali in studio.

L'analisi dettagliata e puntuale dello stato infiammatorio e dei livelli di mediatori solubili circolanti associati alla patologia in esame è uno strumento fondamentale per lo studio e la valutazione dell'efficacia delle terapie riabilitative nei pazienti con malattie croniche e danno funzionale. Inoltre, anche gli studi pre-clinici di nuovi strumenti e approcci terapeutici con effetto riabilitante (pratiche fisioterapiche, cellule staminali, riabilitazione molecolare, esercizio, farmaci mimetici dell'esercizio ecc...) acquistano in validità per quanto riguarda il rigore scientifico.

Coerentemente con la Linea 1 di ricerca dell'Istituto, dedicata allo studio dei determinanti cellulari, molecolari, genetici, elettrofisiologici e nutrizionali della riabilitazione motoria e sensoriale nelle malattie neurodegenerative e nel dolore. La strumentazione richiesta (Piattaforma Luminex) è usata per studiare in maniera molto dettagliata il pattern di fattori solubili circolanti associati alla patologia nei liquidi biologici dei pazienti in esame e nei relativi modelli animali. Questo rappresenta un notevolissimo risparmio in termini di tempo e consente di analizzare molti

analiti, laddove, prima, bisognava selezionarne solo alcuni. Ciò è utile anche nel caso dei modelli pre-clinici murini, da cui si ottengono piccolissimi volumi di sangue. L'analisi dei determinanti cellulari, molecolari e genetici della risposta riabilitativa in modelli riproducenti le malattie neurodegenerative e cerebrovascolari e nel dolore cronico è infatti di interesse pivotale nella linea 1 che si focalizza anche sullo studio clinico dell'efficacia dell'esercizio fisico e/o dei presidi farmacologici e nutrizionali nel recupero funzionale delle malattie neurodegenerative e del dolore cronico e sull'identificazione delle variabili molecolari che condizionano la risposta riabilitativa in pazienti affetti da patologie croniche non trasmissibili (Ad es. morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, malattie cerebrovascolari, nel con dolore cronico, o malattie vascolari croniche che implicano un deficit funzionale).

L'effetto dell'acquisizione di tali strumentazioni copre anche gli interessi della Linea 2 di ricerca, che si occupa dello studio dei meccanismi di recupero funzionale nelle patologie croniche, disabilitanti dell'apparato cardiovascolare e respiratorio, dei determinanti cellulari, molecolari e genetici della risposta riabilitativa al training fisico in modelli riproducenti le patologie cronico-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio, lo studio clinico dell'efficacia della riabilitazione e/o dei presidi farmacologici e nutrizionali nel recupero funzionale delle malattie cronico-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio, nonché lo studio delle malattie cronico-degenerative dell'apparato cardiovascolare e respiratorio come fattore di comorbilità che condiziona la risposta al trattamento riabilitativo in popolazioni fragili.

In questo contesto, l'introduzione del microscopio confocale richiesto consente di analizzare con maggiore efficienza il danno tissutale anche a livello subcellulare in biopsie umane, in cellule e in tessuti animali. Il microscopio confocale che richiediamo è all'avanguardia, ha 4 laser ed è ad alta efficienza. Il sistema di scansione più rapido del precedente con ottimizzazione del percorso ottico. Il sistema di detection del segnale è ad alta sensibilità e alta flessibilità grazie all'utilizzo del detector spettrale a tecnologia GAaSP. Grazie a questa soluzione è possibile usare fluorofori con spettri di emissione anche molto vicini separando i segnali molto accuratamente, soluzione, questa, utilissima per studi di co-localizzazione.

2. Tipologia B: Sviluppo e Implementazione delle Piattaforme Tecnologiche di Genomica/Proteomica, Imaging e Neuroriabilitazione delle ReteIRCCS di Neuroscienze e Neuroriabilitazione.

Telemonitoraggio e teleriabilitazione motoria, cognitiva e logopedica per continuità assistenziale in pazienti con emisindrome piramidale e malattie neurodegenerative mediante tecnologie interattive avanzate."

Il progetto si svolge nell'ambito della Rete di Neuroscienze, è coordinato dalla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta e vede il coinvolgimento dei seguenti IRCCS: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" – IRCCS; Centro IRCCS "Santa Maria Nascente" - Don Gnocchi; IRCCS Istituto Auxologico Italiano; IRCCS Istituto Clinico Humanitas; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Casimiro Mondino"; IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB; IRCCS Centro San Giovanni di Dio – Fatebenefratelli; Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea; IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo; IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna; IRCCS Fondazione Stella Maris; IRCCS Fondazione Santa Lucia; IRCCS San Raffaele Pisana; IRCCS SDN S.p.A., Istituto di Ricerca; IRCCS Associazione Oasi Maria SS Onlus – Troina; IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo".

L'utilizzo di nuove tecnologie per garantire la continuità assistenziale nel territorio in pazienti con patologie croniche ed altamente invalidanti e lo sviluppo di metodologie di verifica e di sistemi di monitoraggio dell'outcome e della qualità della vita è uno degli obiettivi dell'IRCCS San Raffaele, Pisana. In questo contesto, si inserisce questo progetto, che ha come obiettivo il potenziamento delle attività di sperimentazione già in atto utilizzando la piattaforma integrata degli IRCCS della rete di Neuroscienze e Riabilitazione nell'ambito del progetto Ministeriale

"Sviluppo e implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale". Lo sviluppo e la condivisione in ottica multicentrica di protocolli riabilitativi (best-practice) di continuità di cura saranno finalizzati all'estensione di tali practice ai servizi sanitari a livello nazionale, definendo linee guida e metodologie omogenee nella presa in carico assistenziale.

Il progetto intende validare i sistemi utilizzati nel rispetto di approcci tradizionali di trattamento sul territorio (attività ambulatoriale, domiciliari etc.), qualora possibile, in base ai protocolli utilizzati e concordati con gli altri IRCCS partecipanti, portare anche dati di efficacia dei trattamenti in tele riabilitazione proposti.

Nel 2019, l'attività svolta dall'IRCCS San Raffaele Pisana per il progetto ha riguardato il reclutamento, la valutazione ed il trattamento di 14 pazienti con ictus ischemico. Il sistema è stato ben accettato dalla maggioranza dei pazienti e solo un soggetto ha interrotto il trattamento per motivi legati al suo stato di salute. Il reclutamento dei pazienti terminerà nel 2020.

3. Tipologia C: Analisi avanzata dell'equilibrio e nuovi modelli teleriabilitativi per la prevenzione del rischio di Caduta nell'anziano e nel paziente neurologico (BALANCE).

Il progetto è coordinato dall'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo e vede la collaborazione in rete tra i seguenti IRCCS: IRCCS San Raffaele Pisana; IRCCS ICS Maugeri Spa SB; IRCCS Fondazione Mondino e IRCCS Fondazione Santa Lucia.

Le cadute degli anziani rappresentano una priorità per la sanità pubblica a causa della loro frequenza, del ricorso all'istituzionalizzazione che è associato ai suoi esiti, dell'elevata probabilità di causare o aggravare disabilità e dell'elevata mortalità. Il fenomeno delle cadute nell'anziano ha quindi un rilevante impatto sanitario, sociale ed economico. I fattori fisiologici, patologici, ambientali, comportamentali e la paura di cadere incidono considerevolmente. In particolare, anziani con patologie neurologiche (Ictus, polineuropatie, demenza, Parkinson, depressione), muscoloscheletriche (artrosi, esiti di interventi, ortopedici di elezione - protesi, osteoporosi), cardiovascolari e patologie della vista e dell'udito sono caratterizzati da un maggiore rischio di cadere. Le linee guida del Ministero della Salute sulla "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani" evidenziano come le cadute rappresentano una priorità per la sanità pubblica a causa della loro frequenza e gravità. I test utilizzati per valutare il rischio di caduta dovrebbero essere di semplice esecuzione, di breve durata, ripetibili, per consentire un follow-up".

In tale contesto, questo progetto si pone come obiettivo lo screening di rischio di caduta in pazienti in dimissione dagli IRCCS partecipanti al progetto, che clinicamente presentino elevati rischi di caduta. In dettaglio gli obiettivi specifici sono:

- validare il sistema rispetto alle seguenti scale cliniche (Berg Balance Scale; Timed Up and Go; Tinetti Balance; One Leg Stand; Functional Reach; Activities-specific Balance Confidence) e all'analisi strumentale del cammino;
- valutare il rischio di cadute dei pazienti in dimissione, con particolare attenzione alle persone anziane con esiti di patologia ortopedica e/o neurologica grave;
- attuare una terapia preventiva;
- osservare l'efficacia della terapia riabilitativa somministrata;
- suggerire ulteriori esercizi riabilitativi per migliorare la propria stabilità.

Il dispositivo OAK, oggetto del finanziamento e dello studio, è stato acquistato in tutti i centri partecipanti. Il protocollo dello studio è stato definito ed è stato approvato dal comitato etico del nostro IRCCS. Nel 2020 inizierà il reclutamento dei soggetti e la prima analisi dei dati.

AREA DI RICERCA DI RIABILITAZIONE CARDIOVASCOLARE, TELEMEDICINA E E-HEALTH

Rete Cardiologica Nazionale degli IRCCS

Studio di fattibilità, sicurezza ed efficacia di un programma di riabilitazione mediante esercizio fisico tele monitorato a domicilio, in pazienti molto anziani con scompenso cardiaco

Il progetto di ricerca della Rete Cardiologica vede il coinvolgimento di: IRCCS Centro Cardiologico; IRCCS Multimedica; Policlinico San Donato; Fondazione Ca' Grande, Ospedale Maggiore Policlinico; Fondazione Policlinico San Matteo; Fondazione Salvatore Maugeri; IRCCS Ospedale San Raffaele; Istituto Auxiologico Italiano; Istituto Clinico Humanitas; Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; ISMETT; SDN e Neuromed.

Lo Scompenso cardiaco, sindrome evolutiva della patologia cardiovascolare, è una condizione clinica che sta assumendo dimensione epidemiche, presentando un'incidenza nella popolazione generale tra lo 0.5-1.5%, e tra 5-10% nella popolazione sopra i 70 anni di età. Esso è gravato inoltre da elevata mortalità, compresa fra il 5 ed il 60% annuo, sulla base della gravità dei sintomi.

La scarsa tolleranza all'esercizio è la principale estrinsecazione fisiopatologica e sintomatologica dello scompenso cardiaco cronico. La ridotta capacità aerobica nello scompenso cardiaco è dovuta ad una serie di alterazioni che si verificano sia a livello cardiaco che a livello periferico, circolatorio e muscolare.

Il training fisico nello scompenso cardiaco determina un miglioramento della capacità funzionale e della tolleranza allo sforzo, attraverso una serie di modificazioni indotte soprattutto a livello periferico ma anche centrale. Infine, una recente metanalisi ha evidenziato che un programma di esercizio di almeno 2 mesi determinava una significativa riduzione della mortalità nello scompenso cardiaco cronico. Tuttavia, malgrado le evidenze cliniche, il training fisico non è entrato a far parte dell'armamentario terapeutico usuale. Un limite all'utilizzo del training fisico nel paziente con scompenso cardiaco, specie se anziano, è indubbiamente costituito dalla sua ridotta praticabilità in soggetti spesso limitati anche da patologie concomitanti e dalla difficoltà nel raggiungere una sufficiente e duratura compliance, anche per problemi logistici. La classe avanzata dei pazienti e di conseguenza la necessità di monitorizzare strettamente eventuali variazioni dello stato clinico giustifica il ricorso, per la gestione di questi pazienti, ad un sistema telemedicale, che permetta la supervisione del training fisico da parte di operatori specialisti.

Obiettivo primario dello studio consiste nella valutazione della fattibilità, efficacia e sicurezza di un programma domiciliare di training fisico, supervisionato mediante un sistema telemedicale della durata di almeno 18 mesi in pazienti anziani (età > 65 anni) con scompenso cardiaco in classe avanzata (NYHA III) già sottoposti a chirurgia cardiaca in termini di mortalità totale e ospedalizzazione per qualsiasi causa. Obiettivi secondari riguardano l'efficacia del training su: capacità funzionale, qualità di vita ed aspetti economici.

Ci si aspetta di valutare e monitorare gli effetti del training fisico in pazienti affetti da scompenso cardiaco sia in ambito ospedaliero, attraverso un sistema telemedicale che in regime domiciliare, attraverso una teleriabilitazione. Quest'ultima avrà una ricaduta positiva sull'efficacia, la qualità di vita e la morbilità/disabilità dei soggetti arruolati.

Lo studio prevede l'arruolamento complessivo di 100 pazienti età > 65 anni, di cui 15 % con età superiore a 75 anni, con scompenso cardiaco di grado moderato/avanzato (classe NYHA III), già sottoposti ad intervento cardiocirurgico, suddivisi in 2 gruppi omogenei per età e sesso.

Dopo una prima fase di impostazione del training fisico a cui i pazienti verranno sottoposti in regime ospedaliero, questi sono randomizzati in due gruppi (gruppo A e gruppo B).

Dopo la dimissione, il gruppo A (50 pazienti, intervento) viene sottoposto a riallenamento all'esercizio fisico attraverso training con cicloergometro, al domicilio del paziente, secondo un protocollo predefinito.

Il gruppo B (50 pazienti, controllo) viene seguito con follow-up strutturato.

Al momento della randomizzazione, tutti i pazienti vengono sottoposti a valutazione clinica, esami ematologici standard, ecocardiogramma, holter, test ergometrico con valutazione dei gas espirati (VO₂ max), test del cammino e questionario sulla Qualità della Vita (SF 36 questionnaire). Tali valutazioni vengono ripetute a 12 e 18 mesi dall'arruolamento.

Ciascun paziente viene fornito di una postazione domiciliare per la registrazione, gestione e trasmissione di parametri biologici e vitali, quali: frequenza e ritmo cardiaco, frequenza respiratoria, saturazione arteriosa di O₂, attività fisica giornaliera e di un cicloergometro professionale, per svolgere l'attività fisica necessaria e per il monitoraggio dei parametri emodinamici durante le sedute di allenamento.

Il paziente viene monitorizzato tramite l'invio dei dati attraverso un sistema telematico al centro ospedaliero di riferimento, quotidianamente per la prima settimana, a giorni alterni per la settimana successiva, settimanalmente per il restante periodo fino al completamento del follow-up e comunque ogni qualvolta siano necessarie modifiche del carico di lavoro.

Strategie integrate per lo studio dei determinanti cellulari e genomici della placca aterosclerotica

Il Work-Package è suddiviso in 2 sottostudi:

Il primo si propone di valutare quanto la presenza e gravità dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) partecipi all'incremento di molecole infiammatorie correlate all'instabilità della placca aterosclerotica carotidea. L'ipossia intermittente periodica genera, infatti, danno da ossigenazione/re-ossigenazione, che è a sua volta responsabile della produzione di specie reattive dell'ossigeno con conseguente infiammazione e disfunzione endoteliale. Il pathway delle lectine (LP) del sistema del complemento può rappresentare un indice di instabilità della placca aterosclerotica carotidea. In questo progetto, si prevede di prelevare un campione di sangue da pazienti con aterosclerosi carotidea al momento della diagnosi e ogni 6 mesi nel follow-up, per l'analisi dei livelli plasmatici di LP come marker periferico delle placche a rischio di rottura.

Il secondo si propone di valutare cambiamenti apportati dall'esercizio fisico sul volume della placca rilevata mediante TAC coronarica, controllandone la regressione precoce con tecniche accurate, che consentano di approfondire la conoscenza dei cambiamenti nella composizione di placca. Il regolare allenamento di resistenza, infatti, è associato a rallentata progressione dell'aterosclerosi coronarica e riduzione del diametro della stenosi se combinato con cessazione del fumo di sigaretta.

Obiettivo dello studio 1:

Valutare l'associazione tra presenza e la gravità di OSA e aumentati livelli plasmatici di molecole infiammatorie (e maggiore vulnerabilità della placca).

Obiettivo dello studio 2:

Verificare in una popolazione di pazienti con angina stabile l'impatto di un programma a medio termine che comprenda uno stretto controllo dei fattori di rischio e di un intenso programma di esercizio fisico sulle dimensioni della placca coronarica valutata alla TAC coronarica.

Disegno dello studio 1: Studio multicentrico sperimentale prospettico della durata di 12 mesi volto ad esplorare i livelli delle molecole infiammatorie in relazione alla presenza e severità di OSA in soggetti con aterosclerosi carotidea. Tutti i pazienti con aterosclerosi carotidea che saranno arruolati nello studio di validazione dei livelli plasmatici di LP come marker periferico delle placche a rischio di rottura sono eligibili alla valutazione della presenza e severità di OSA. Essi saranno raggruppati secondo i valori classici di cut-off che definiscono la presenza e la gravità della apnea del sonno. Si prevede che non tutti i centri aderenti al progetto "generale" siano dotati di un Laboratorio di Polisomnografia e possano quindi fornire al paziente il sistema di registrazione ed eseguire la lettura e l'analisi della registrazione effettuata. Il Centro Coordinatore pertanto organizzerà il servizio domiciliare (su tutto il territorio nazionale). In particolare: il centro coordinatore riceverà una segnalazione (via mail) contenente i dati del paziente che verrà contattato per definire le tempistiche dell'esame. Nel giorno concordato, un tecnico si recherà direttamente al domicilio del paziente per l'applicazione dell'apparecchiatura e provvederà, il mattino successivo, al ritiro dell'apparecchiatura presso il paziente. Quindi invierà la registrazione al Centro Coordinatore che effettuerà lettura e scoring. I dati della lettura dei monitoraggi notturni saranno inseriti nel database generale dello studio.

Metodi:

Studio 1. I pazienti, dopo aver firmato un consenso informato, sono sottoposti a monitoraggio notturno del sonno mediante l'utilizzo di un dispositivo portatile (Embletta, Broomfield, USA), che include i seguenti sensori: sensore d'aria oro-nasale, sensore termico nasale, sensore di movimenti toraco-addominali attraverso pletismografia induttiva, saturazione O₂ mediante un pulsossimetro, posizione e movimento del corpo e movimento, russamento. Tutti i sensori sono conformi alle attuali linee guida AASM per la rilevazione di eventi respiratori. L'apnea ostruttiva è definita come una caduta del flusso respiratorio di almeno il 90% per una durata minima di almeno 10 secondi in presenza di escursioni toraco-addominali. L'apnea centrale è definita come caduta del flusso respiratorio di almeno il 90% per una durata minima di almeno 10 secondi in assenza di sforzo respiratorio. Le apnee miste sono classificate come eventi ostruttivi. La ipopnea è definita come una riduzione del flusso respiratorio $\geq 50\%$, associata ad una diminuzione del 3% della saturazione di ossigeno, e sarà classificata come centrale o ostruttiva secondo le stesse regole utilizzate per le apnee. L'indice di apnea/ipopnea (AHI) è calcolato come il numero di apnee e ipopnea diviso per ora di registrazione. Similmente, l'indice di apnea (AI) è computato considerando solo il numero di apnee. La presenza e gravità di OSA sarà definita sulla base di: indice di AHI; il valore medio e minimo delle desaturazioni associate all'evento apnoico/ipoapnoico; l'indice di desaturazione di O₂; il tempo totale passato con una saturazione di ossigeno inferiore al 90% (T90). L' AHI è categorizzato a < 5 = assenza; AHI 5-15 = OSA lieve; AHI 15-30 = OSA moderata; AHI > 30 = OSA grave. Per i centri che non dispongono di un laboratorio del sonno, il monitoraggio notturno cardiorespiratorio può essere eseguito tramite l'utilizzo di un servizio domiciliare coordinato da IRCSS Maugeri.

Disegno dello studio 2: Lo studio prevede una durata di 12 mesi. Sono reclutati 30 pazienti con cardiopatia ischemica cronica. I criteri di inclusione prevedono soggetti di sesso maschile con angina pectoris stabile, stenosi delle arterie coronarie documentate da angiografia e/o TAC coronarica. Criteri di esclusione sono: angina pectoris instabile, stenosi dell'arteria coronaria principale sinistra $> 30\%$, frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 40\%$, cardiopatia valvolare maggiore, classe NYHA $> II$, qualsiasi condizione che precluda l'esercizio fisico regolare. Le attività previste includono: screening ed arruolamento dei pazienti; impostazione di training sull'alimentazione; impostazione allenamento allo sforzo e programma di esercizio al cicloergometro; valutazione basale a sei mesi e al termine del follow-up laboratoristica con particolare riferimento a metabolismo glucidico e lipidico; valutazione dell'albero coronarico mediante TAC coronarica basale e a 12 mesi; test ergometrico al cicloergometro basale e a 12 mesi; analisi statistica, descrizione dei risultati e interpretazione dei dati.

Metodi Studio 2:

Tutti pazienti sono sottoposti ad una valutazione dell'albero coronarico mediante TAC coronarica ed ad un test ergometrico. Vengono successivamente randomizzati in due gruppi: (a) trattamento; (b) usual care. Durante il periodo di studio, ai pazienti randomizzati ad intervento insegnato come ridurre attraverso stretta dieta alimentare il contenuto di colesterolo sulla base delle indicazioni dell'American Heart Association (proteine 15%, carboidrati 65%, lipidi $< 20\%$, colesterolo totale < 200 mg, rapporto saturi/polinsaturi acidi grassi > 1). Allo stesso tempo viene loro chiesto di allenarsi quotidianamente a casa con un cicloergometro per un minimo di 30 minuti e di partecipare ad almeno due dei quattro gruppi di allenamento da 60 minuti ciascuno a settimana. La valutazione sull'aderenza durante l'allenamento a casa si basa sull'invio del tracciato al centro attraverso un sistema telematico già utilizzato e verificato in uno studio precedente. Il peso corporeo, le variabili metaboliche ed emodinamiche sono valutate ad intervalli di tre mesi durante i 12 mesi di follow-up. Ai pazienti del gruppo controllo vengono indicati la necessità di ottenere un basso livello di colesterolo e di eseguire attività fisica adeguata e continuativa indicandogli i livelli di colesterolemia da raggiungere e la necessità di eseguire attività fisica come da buona pratica clinica.

L'associazione tra OSA e biomarcatori dell'infiammazione è effettuata mediante analisi della regressione con un modello lineare generale che includesia variabili esplicative continue che categoriche. Per il secondo studio sono usati test non parametrici e χ^2 test. Indagini parametriche e multiparametriche vengono effettuate sui dati raccolti basalmente e al termine del follow-up.

PREMED-CAD - ERA-NET on Cardiovascular Diseases.

Precision medicine in Coronary Artery Disease: An interdisciplinary and translational approach towards early detection and precise therapy of subclinical myocardial ischemia leading to coronary artery disease

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la maggiore causa di morbidità e mortalità nella Comunità Europea, e hanno un enorme impatto socio-economico contribuendo con circa 200 miliardi di euro alle spese sanitarie annuali. Anche se ormai siamo a conoscenza di numerosi fattori di rischio e biomarkers di malattie cardiovascolari (CAD), i mezzi a disposizione ancora non consentono di identificare adeguatamente i soggetti a rischio “short term”. Per questi motivi risulta necessario individuare approcci innovativi che ci consentano di identificare con più sicurezza e precocità i soggetti a rischio. Nel PREMEDI-CAD si intende utilizzare un approccio interdisciplinare e traslazionale, integrando le conoscenze esistenti relative alla epidemiologia, alla bioinformatica, all’“imaging”, alla statistica e alla biologia molecolare nell’ambito delle malattie coronariche. PREMEDI-CAD si origina da dati relativi a biomarker conosciuti relativamente a distinte patologie coronariche e da fenotipi subclinici di ischemia miocardica, da dati riguardanti immagini funzionali, da dati inerenti diverse coorti epidemiologiche e biobanche, da metodologie informatiche e modelli animali.

Saranno integrati biomarkers individuati da campioni ematici e altri basati su evidenze cliniche per creare un identikit di biomarkers che saranno validati in modelli murini prone all’aterosclerosi e in coorti di pazienti. Una volta ottenuta la validazione, questi biomarkers saranno traslati e utilizzati in un trial clinico di prevenzione già in corso, che prevede l’arruolamento di 3000 pazienti con ischemia subclinica. PREMEDI-CAD consentirà di:

1. Delineare la via per l’utilizzo di mezzi accessibili nel riconoscimento precoce di soggetti a rischio di CAD a breve o medio termine.
2. Identificare la necessità di strategie di intervento.
3. Esplorare la fisiopatologia molecolare e il profilo dell’ischemia del miocardio in una visione complessiva.
4. Intervenire con la medicina di precisione sui pazienti afferendo a uno studio clinico già in essere.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nella popolazione europea, e in molti paesi sono responsabili di più del doppio dei decessi imputabili al cancro. L’identificazione di soggetti a rischio immediato o a breve termine (< 12 mesi) di eventi coronarici, come l’infarto del miocardio (MI) e l’angina, è divenuta necessaria per ridurre significativamente le mortalità e morbidità riconducibili a eventi coronarici. Facendo riferimento al “German Heart Report” del 2016, circa 420,000 individui hanno subito un evento ischemico acuto. Ciò si traduce in circa 3.5 milioni di eventi in Europa. In uno o due terzi di questi soggetti, nei 12 mesi precedenti l’evento acuto, si erano verificati almeno una volta sintomi che potessero suggerire l’ischemia miocardica. Il numero totale di individui che ogni anno presentano sintomi che possano essere ricondotti a ischemia miocardica non acuta, si aggira intorno ai 2 milioni. Pertanto, un’identificazione precoce di tali soggetti a rischio è divenuta necessaria per predisporre trattamenti immediati ed efficaci e in una visione più ampia, per ridurre i problemi di salute pubblica e socioeconomici legati alle malattie cardiovascolari.

Circa 3.5 milioni di persone in Europa ogni anno sono soggette a un evento ischemico acuto. Più di due terzi di questi pazienti afferiscono al pronto soccorso almeno una volta nei dodici mesi precedenti l’evento acuto, ma i mezzi clinici a disposizione ad oggi, non consentono di identificare adeguatamente questi soggetti che necessiterebbero di interventi farmacologici o procedure interventistiche a breve termine. Molti di questi pazienti “a rischio” vengono dimessi come sani, anche se biomarkers come la troponina sembrerebbero indicare ischemia miocardica. Nella pratica

clinica, questi pazienti non vengono sostenuti dalla terapia che sarebbe loro necessaria. E' divenuto pertanto necessario tentare di diminuire la mortalità e morbilità di questi pazienti a rischio somministrando terapie preventive quali gli anticoagulanti o il trattamento volto alla diminuzione del colesterolo LDL, o procedure di intervento quali la coronarografia. Fondamentale al fine di mettere in atto tali propositi è l'individuazione precoce dei soggetti a rischio.

Questo progetto si basa sull'ipotesi che l'individuazione di uno specifico profilo di biomarkers potrebbe consentire di evidenziare potenziali soggetti a rischio di eventi ischemici coronarici a breve termine. Inoltre l'utilizzo di tali biomarkers in uno studio clinico potrebbe consentire di ridurre mortalità e morbilità.

Al fine di raggiungere gli ambiziosi traguardi che il progetto ha posto, sono stati definiti quattro "Work Packages" (WPs).

WP1 Specific Aims:

1) Derivazione bioinformatica dei primi profili minimi di biomarcatori "consensus", 2) Identificazione dei "pathways" coinvolti, 3) Determinazione del profilo di biomarcatori ottimizzato in seguito alla validazione (WPs 2A e 2B).

WP2 Specific Aims:

Condensare il gruppo di biomarcatori identificati dal WP1 (steps 1 e 2), in un sottogruppo che consenta di predire specificamente uno stato ischemico subclinico predittivo di un rischio a breve termine.

WP2A: 1) Validazione sperimentale in modelli murini del profilo di biomarcatori, 2) Determinazione delle dinamiche che coinvolgono i biomarcatori nell'ambito dell'intero spettro di malattie cardiovascolari (da stato fisiologico a quello patologico).

WP2B: 1) Validazione del profilo di biomarcatori in coorti/biobanche di ischemia precoce, 2) Studio delle dinamiche che coinvolgono i biomarcatori nel passaggio dallo stato di salute a quello patologico.

WP3 Specific Aims:

Applicazione retrospettiva e traslazionale del profilo di biomarcatori ottimizzato, in un trial clinico già in corso (GREYZONE)

Poiché è già stato identificato un consistente gruppo di differenti biomarcatori emergenti coinvolti nella identificazione di soggetti ad alto rischio di evento coronarico imminente, ci si aspetta che, in seguito a correlazione con dati epidemiologici e a validazione in modelli animali, sarà possibile individuare il miglior profilo di biomarcatori e i relativi "pathways", attraverso approcci bioinformatici e biostatistici. Inoltre, lo specifico approccio di questo progetto interdisciplinare basato sull'applicazione retrospettiva e traslazionale immediata in uno studio clinico già in essere, consentirà di verificare l'applicabilità clinica di questo profilo ottimizzato di biomarcatori per l'identificazione precoce di soggetti ad alto rischio di eventi coronarici, e il suo potenziale nel ridurre mortalità e morbilità nella pratica clinica quotidiana.

A tutt'oggi non sono noti approcci sistemici interdisciplinari su larga scala di predizione del rischio in soggetti ad alto rischio di evento coronarico imminente. L'approccio di validazione che viene utilizzato nel PREMEDI-CAD consentirà di individuare esclusivamente quei biomarcatori che si evidenziano unicamente in presenza di patologie ischemiche e che con esse correlano dal punto di vista fisiopatologico. L'applicazione immediata allo studio clinico GREYZONE, rappresenta il primo approccio traslazionale per la valutazione clinica su larga scala di un profilo di biomarcatori dell'ischemia miocardica, scrupolosamente identificati come finora descritto.

WP2A: Modelli murini di aterosclerosi e infarto del miocardio e misurazione dei biomarcatori. Al fine di promuovere lo sviluppo di aterosclerosi nel gruppo sperimentale (definito "ATH"), verranno sottoposti per 4 settimane a trattamento con aldosterone e a dieta aterogenica (con 42% di contenuto in grassi) topi maschi e femmine ApoE KO, di età compresa tra 9 e 10 settimane di età. Utilizzeremo sia maschi che femmine per valutare se nei topi di sesso femminile la presenza di estrogeni può ulteriormente migliorare la protezione dall'aterosclerosi. Infatti l'azione degli estrogeni nei topi di sesso femminile potrebbe aggiungersi agli effetti protettivi sull'aterosclerosi. La dieta da utilizzare è una dieta commerciale (Envigo) che accelera lo sviluppo di ipercolesterolemia e di placche

aterosclerotiche. Durante le 4 settimane di dieta aterogena si tratterà ciascuno dei due gruppi con aldosterone (ALDO, 6 µg/Kg al giorno) tramite minipompa, o con soluzione di controllo. Oltre al gruppo sperimentale ApoE KO ALDO o ApoE KO (gruppo di controllo), tratteremo con aldosterone anche un gruppo sperimentale di topi C57BL6 wild type di 9-10 settimane (maschi e femmine) che rappresenterà un secondo gruppo di controllo (per analizzare l'effetto specifico di aldosterone).

Le minipompe saranno lasciate negli animali dei tre gruppi sperimentali per 4 settimane.

Al termine della dieta aterogena e del trattamento con ALDO (o soluzione di controllo) sarà effettuato un prelievo di sangue periferico dal plesso sub-mandibolare per ottenere il plasma che verrà stoccato a -80°C in aliquote. Nel plasma saranno successivamente analizzati i livelli circolanti dei biomarcatori indicati dall'unità tedesca del progetto PREMEDI-CAD (coordinata dal Prof. Karakas).

Successivamente al prelievo di sangue, gli animali saranno sacrificati e verranno dissecati CUORE, AORTA e TESSUTO ADIPOSO VISCERALE che saranno stoccati e verranno analizzati per valutare l'espressione tissutale degli stessi marcatori analizzati nel plasma.

In parallelo allo studio descritto, sarà effettuata la procedura chirurgica di legatura dell'arteria coronarica ("Ligation of the left anterior descending coronary artery") per indurre infarto del miocardio in topi maschi e femmine C57BL6 wild type di 8 settimane di età (gruppo sperimentale denominato "MIF1"). In tale gruppo sperimentale, i topi verranno sacrificati 20 minuti dopo la conclusione dell'operazione chirurgica. In un altro gruppo sperimentale, composto da topi maschi e femmine C57BL6 wild type (gruppo sperimentale denominato "MIF2"), gli animali verranno sacrificati 6 ore dopo la conclusione legatura coronarica. Infine in un terzo gruppo sperimentale composto da topi maschi e femmine C57BL6 wild type (gruppo sperimentale denominato "MIF3") il sacrificio degli animali avverrà 24 ore dopo la legatura coronarica. Come controlli costituiranno un quarto gruppo di topi C57BL6 wild type maschi e femmine di 8 settimane di età, che rappresenteranno topi di controllo e saranno sacrificati senza aver subito procedura chirurgica (gruppo sperimentale di controllo denominato "MIF 0").

Quindi i topi dei gruppi MIF 1, MIF 2 e MIF 3 subiranno lo stesso tipo di intervento chirurgico ma verranno sacrificati a tempi diversi. Infine dopo 20 minuti, 6 ore o 24 ore dalla fine dell'operazione chirurgica sarà effettuato un prelievo di sangue periferico dal plesso sub-mandibolare per ottenere il plasma che verrà stoccato a -80°C in aliquote. Anche nel siero dei gruppi MIF 1, MIF 2, MIF 3, verranno successivamente analizzati i livelli circolanti dei biomarcatori in studio. Dopo il prelievo, gli animali verranno sacrificati e saranno dissecati CUORE, AORTA e TESSUTO ADIPOSO VISCERALE che saranno stoccati e verranno analizzati per valutare l'espressione tissutale degli stessi marcatori analizzati nel plasma.

Relativamente al task WP2A, da effettuarsi presso l'IRCCS San Raffaele Pisana, la quasi totalità dei topi ApoE KO del gruppo ATH, nel numero previsto per gli esperimenti e descritto nel progetto, è stata trattata con ALDO (o soluzione di controllo) ed è stato ottenuto il plasma dal prelievo di sangue ottenuto dopo sacrificio degli animali. Dagli animali ATH sono stati dissecati inoltre cuore, aorta e tessuto. Plasma e tessuti sono stati stoccati a -80°C. Successivamente il plasma e i tessuti saranno analizzati dall'unità coordinata dal Prof. Karakas.

Per effettuare gli esperimenti sui gruppi sperimentali MIF 0, MIF 1, MIF 2, MIF 3 (e ottenere plasma e tessuti da tali gruppi sperimentali) è necessario l'approvazione di un protocollo sperimentale, recentemente sottomesso all'approvazione da parte del Ministero della Salute. Una volta ottenuta l'approvazione del protocollo sarà possibile iniziare gli esperimenti sui gruppi MIF 0, MIF 1, MIF 2, MIF 3 e ricavare plasma e tessuti da analizzare.

ERA-NET ERA PERMED JCT 2018

Responder/non-responder in clinical trials of medication treatment for CVD, Omics analyses in these subjects, Bioinformatical analyses to derive signature, validation in additional cohorts/Trials and animal models, final molecular signature by bioinformatics – MATCH

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di mortalità e morbidità nella Comunità Europea, e che ciò determina un impatto socioeconomico enorme poiché fanno aumentare la spesa annua di circa 200 miliardi di Euro. La medicina basata sulle evidenze, ha consentito un notevole avanzamento nel trattamento delle malattie coronariche (CHD), e il suo progresso è stato favorito dagli studi interventistici multicentrici. Nonostante ciò nell'ultimo decennio, la maggior parte degli studi clinici su larga scala hanno raggiunto differenze statisticamente significative solamente nel risultato finale, ma sono risultati scarsamente efficaci nel ridurre in modo rilevante il rischio residuo. Perciò sono divenuti urgenti approcci innovativi che consentano di superare questo orientamento e di promuovere una farmacoterapia individualizzata nel trattamento delle CHD. Durante lo svolgimento del MATCH, sarà utilizzato un approccio interdisciplinare e traslazionale che consentirà di integrare le conoscenze provenienti dalle analisi di un fenotipo molecolare che raggruppi ciò che è noto dalle "Omics technologies", dall'epidemiologia cardiovascolare, dall'"imaging", dalla bioinformatica, dalla statistica e dalla biologia molecolare. MATCH trae origine da dati noti di fenotipi-genotipi individualizzati provenienti da differenti studi clinici nell'ambito delle CHD, da dati di immagini funzionali, da evidenze provenienti da coorti epidemiologiche e da biobanche, da metodologie bioinformatiche e da modelli animali. La bioinformatica che si serve di modelli di apprendimento automatico, sarà in grado di generare un pannello caratteristico di biomarcatori come responsivi o non-responsivi considerando una varietà di studi sui lipidi cardiovascolari. Questo profilo di biomarcatori sarà ottimizzato in modelli murini proni all'aterosclerosi e su gruppi di pazienti. Il profilo così ottenuto sarà validato su un secondo sottogruppo di pazienti arruolati nello studio e, in ultimo, sarà trasferito in uno studio longitudinale già in essere, basato sull'"imaging" (OCT) che ha come scopo quello di valutare la progressione dell'aterosclerosi in pazienti con CHD. MATCH consentirà di:

- tracciare la strada per l'utilizzo di metodi accessibili per il trattamento mirato delle malattie cardiovascolari (CVD).
- esplorare la fisiopatologia ed il profilo delle risposte individuali alle terapie preventive, e
- applicare la medicina personalizzata per la cura dei pazienti con una farmacoterapia individualizzata.

Facendo riferimento al "German Heart Report" del 2016, circa 420.000 individui hanno subito un evento ischemico acuto. Ciò si traduce in circa 3.5 milioni di eventi in Europa. In accordo con le attuali linee guida questi pazienti vengono sottoposti a una terapia di controllo del profilo lipidico, somministrando in particolare statine, ezetimibe, e inibitori della PCSK9. Tuttavia, il rischio residuo, per esempio l'incidenza di eventi ischemici secondari, che permane durante la terapia indicata dalle linee guida, risulta tuttora troppo elevato. Circa i due terzi di questi pazienti vanno incontro a eventi coronarici secondari nell'arco di 10 anni. Il trattamento individualizzato delle malattie cardiovascolari risulta necessario al fine di ridurre mortalità e morbidità associate a eventi coronarici, e per ridurre a lungo termine, i problemi socioeconomici e di salute pubblica originati dalle malattie cardiovascolari.

Circa 3.5 milioni di persone in Europa ogni anno sono soggette a un evento ischemico acuto. Approssimativamente i due terzi di questi sono soggetti a eventi coronarici secondari nei 10 anni di follow up successivi. La maggior parte degli studi clinici su larga scala, effettuati nell'ultimo decennio, sono risultati scarsamente efficaci nel ridurre in modo rilevante il rischio residuo. Pertanto sono divenuti necessari approcci innovativi che consentano di superare questo andamento e di promuovere quindi una farmacoterapia individualizzata nel trattamento delle malattie coronariche. Il progetto ha raggruppato una rete traslazionale che è in grado di servirsi efficientemente di tutti i dati e le conoscenze finora disponibili e di facilitare la messa a punto di una terapia individualizzata delle CHD da un punto di vista multidisciplinare e sinergistico. Le scoperte scientifiche e l'organizzazione infrastrutturale raggiunta in seno ai gruppi facenti parte di questa network (per es. gruppi epidemiologici già arruolati in trial clinici con fenotipi dettagliati e inseriti in biobanche corredati di conoscenza esaustiva nella gestione dati e negli aspetti legali e etici; tecniche sperimentali di biologia molecolare e con uso di modelli animali standardizzate; studio clinico basato sull'"imaging" coronarico ; infrastrutture bioinformatiche ad alto potenziale a disposizione)

costituiscono basi eccellenti per consentire di aumentare le potenzialità di applicazioni ad ampio raggio degli studi interdisciplinari.

Per raggiungere i gli obiettivi sono stati organizzati 5 gruppi di lavoro (WPs) complementari:

WP1: Valutazione e correlazione di “OMICs technologies” disponibili derivanti da tutti i trial clinici.

WP2: Derivazione bioinformatica e validazione del profilo di biomarcatori.

WP3: Validazione del profilo di marcatori in gruppi di soggetti malati, in un sottogruppo di individui afferenti al trial clinico e in modelli animali di aterosclerosi.

WP4: Applicazione traslazionale nel trial clinico OTC

WP5: Gestione del progetto che, avendo un approccio traslazionale e clinico, necessita di particolare attenzione per quanto concerne problematiche riguardanti l’etica e la raccolta ed il trattamento di dati sensibili.

MATCH consentirà di:

- tracciare la strada per l’utilizzo di metodi accessibili per il trattamento mirato delle malattie cardiovascolari.
- esplorare la fisiopatologia e il profilo delle risposte individuali alla terapia ipolipemizzante e fornirne una visione organica, e
- applicare la medicina personalizzata per la cura dei pazienti con una farmacoterapia individualizzata.

A oggi non sono disponibili approcci sistemici interdisciplinari su larga scala per una terapia di controllo lipidico. MATCH rappresenta un network interdisciplinare di ricercatori giovani e dinamici in grado di integrare la conoscenza relativa alle malattie cardiovascolari e all’epidemiologia, con la bioinformatica, la statistica, la biologia molecolare e la fisiologia. Tutti i ricercatori afferenti al progetto possiedono una lunga esperienza nel loro settore di ricerca e condividono la loro esperienza e le risorse disponibili per complementarsi a vicenda e lavorare in stretta sinergia. Inoltre, tutti i componenti del consorzio trarranno benefici da network professionali instaurati nel corso degli anni con altri istituti che si distinguono nel campo delle malattie cardiovascolari e nell’approccio sistemico alla medicina personalizzata.

L’impatto clinico di MATCH risulta fondamentale in considerazione del fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di mortalità e morbidità nella Unione Europea, e che ciò determina un impatto socioeconomico enorme poiché fanno aumentare la spesa annua di circa 200 miliardi di Euro. Il peso economico sui budget della salute pubblica è tanto elevato poiché una frazione considerevole di pazienti affetti da disturbi cardiovascolari fanno parte di una categoria di persone in età produttiva, che potrebbero ancora contribuire attivamente all’economia. La prevenzione di eventi cardiovascolari secondari e la riduzione delle ospedalizzazioni e delle morti da CVD per mezzo di approcci di medicina personalizzata e “target therapy”, sono considerati il traguardo a cui ambire. I pazienti necessitano di studi che tentino di raggiungere i più alti standard possibili in termini di qualità e tecniche utilizzate. Il gruppo di ricerca afferente al MATCH ambisce all’individuazione di una terapia individualizzata delle malattie cardiovascolari che possa far decrescere mortalità e morbidità ad esse legate. Pertanto verranno combinati gli sforzi per avere prima di tutto un impatto sulla salute pubblica.

MATCH potrebbe influire sulla salute pubblica nei seguenti modi:

- consentirà di valutare il rischio cardiovascolare attraverso biomarcatori attendibili al fine di indicare la strada verso la terapia personalizzata.
- Aumenterà la pubblica consapevolezza nei confronti di una gestione personalizzata nella cura delle CVD sia in ambito clinico che scientifico e politico.
- Rappresenterà la possibilità di diminuire le morbidità associate alle malattie cardiovascolari e conseguentemente di incrementare l’aspettativa di vita e favorire un invecchiamento in salute.

Grazie al suo approccio che tiene conto delle evidenze della pratica clinica quotidiana e alla impostazione traslazionale che lo colloca all’interno di uno studio interventistico, il progetto di ricerca ha la potenzialità di migliorare la pratica clinica e di consentire un cambiamento nelle raccomandazioni cliniche che indirizzi alla applicazione di una terapia personalizzata.

Progetti di rete Conto Capitale

Progetti di Conto Capitale 2015

Sottoprogetto: La riabilitazione domiciliare con controllo remoto: sistemi innovativi per la somministrazione, la valutazione e la misura dell'esercizio riabilitativo. Nell'ambito del progetto complessivo di: Sviluppo e implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale.

Il progetto si svolge in collaborazione con la Rete di Neuroscienze e vede il coinvolgimento dei seguenti IRCCS:

1) IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo (Capofila); 2) IRCCS S. Lucia; 3) IRCCS Fondazione Maugeri; 4) IRCCS Istituto Mondino; 5) IRCCS Istituto Auxologico Italiano; 6) IRCCS Policlinico Ca' Grande; 7) IRCCS Oasi; 8) IRCCS Ospedale S. Camillo; 9) IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli; 10) IRCCS Don Gnocchi; 11) IRCCS Fondazione Stella Maris; 12) IRCCS SDN; 13) IRCCS Eugenio MEDEA; 14) IRCCS Istituto S. Raffaele, Milano; 15) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; 16) IRCCS San Matteo; 17) IRCCS Neuromed; 18) IRCCS San Raffaele Pisana. 19) - Istituto Clinico Humanitas – IRCCS – Milano

L'incremento della popolazione anziana fragile, l'aumentata incidenza di condizioni cliniche croniche e le crescenti richieste di cure più personalizzate, richiedono nuovi approcci nell'erogazione dell'assistenza sanitaria. I Servizi Sanitari di numerosi Paesi chiedono una limitazione delle degenze ospedaliere per motivi clinici ed economici. Pertanto, i servizi sanitari territoriali hanno un ruolo sempre più preponderante nella gestione del paziente cronico. Tuttavia, tanti pazienti ancora non usufruiscono di un adeguato trattamento riabilitativo territoriale a causa degli eccessivi costi del trattamento domiciliare e delle difficoltà logistiche per raggiungere le sedi dei servizi ambulatoriali. In questo scenario, la Teleriabilitazione potrebbe aiutare a superare molte difficoltà, tramite l'erogazione di trattamenti riabilitativi domiciliari (senza lo spostamento di operatori o di pazienti) e potrebbe divenire la chiave operativa per garantire la continuità assistenziale ospedale-territorio con un equo accesso ai servizi di sanità territoriale.

Realizzazione di una rete integrata italiana per l'erogazione a distanza, su tutto il territorio nazionale, di trattamenti specifici di neuro riabilitazione motoria, cognitiva e logopedia.

Le strumentazioni in dotazione agli IRCCS sopramenzionati ha generato tre studi differenti con le strumentazioni acquisite: uno sull'uso della Teleriabilitazione nelle persone con esiti di Ictus, uno sulle persone con Parkinson Disease ed uno nella persone con Sclerosi Multipla. Tutti gli IRCCS che in via definitiva hanno aderito ai progetti hanno ottenuto le rispettive autorizzazioni dal proprio Comitato Etico di riferimento. Sono stati avviati i reclutamenti delle persone includibili nei vari protocolli nel rispetto dei medesimi. A breve saranno disponibili i primi dati preliminari, presentati dai centri Coordinatori: IRCCS San Camillo (Ictus), IRCCS Fondazione Don Gnocchi (Sclerosi Multipla), IRCCS Fondazione Maugeri (Parkinson).

Progetti di Conto Capitale 2016-2017

Tipologia A: Valutazione approfondita dello stato infiammatorio, dei livelli di mediatori solubili circolanti e biomarkers, e del danno tissutale in malattie disabilitanti al fine di monitorare gli effetti di terapie riabilitative sia nei pazienti che nei relativi modelli animali in studio.

Il progetto si svolge nell'ambito della valutazione dell'efficacia delle terapie riabilitative nei pazienti e lo studio sperimentale di nuovi strumenti di cura e terapie con effetto riabilitante (pratiche fisioterapiche, cellule staminali, riabilitazione molecolare, esercizio, farmaci mimetici dell'esercizio ecc...) deve essere valutata sia a livello locale (danno del tessuto interessato), sia a livello sistemico (stato infiammatorio e mediatori solubili circolanti associati alla patologia in esame), sia a livello funzionale. Il progetto ha visto l'acquisto di una piattaforma Luminex di nuova generazione e di un

microscopio confocale a 4 laser come facilities centralizzate accessibili a ricercatori e clinici dell'Istituto San Raffaele Pisana.

Tipologia B: Sviluppo e Implementazione delle Piattaforme Tecnologiche di Genomica/Proteomica, Imaging e Neuroriabilitazione delle ReteIRCCS di Neuroscienze e Neuroriabilitazione.

Telemonitoraggio e teleriabilitazione motoria, cognitiva e logopedica per continuità assistenziale in pazienti con emisindrome piramidale e malattie neurodegenerative mediante tecnologie interattive avanzate."

Il progetto si svolge nell'ambito della Rete di Neuroscienze, è coordinato dalla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta e vede il coinvolgimento dei seguenti IRCCS: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" – IRCCS; Centro IRCCS "Santa Maria Nascente" - Don Gnocchi; IRCCS Istituto Auxologico Italiano; IRCCS Istituto Clinico Humanitas; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Casimiro Mondino"; IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB; IRCCS Centro San Giovanni di Dio – Fatebenefratelli; Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea; IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo; IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna; IRCCS Fondazione Stella Maris; IRCCS Fondazione Santa Lucia; IRCCS San Raffaele Pisana; IRCCS SDN S.p.A., Istituto di Ricerca; IRCCS Associazione Oasi Maria SS Onlus – Troina; IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo".

L'utilizzo di nuove tecnologie per garantire la continuità assistenziale nel territorio in pazienti con patologie croniche ed altamente invalidanti e lo sviluppo di metodologie di verifica e di sistemi di monitoraggio dell'outcome e della qualità della vita è uno degli obiettivi dell'IRCCS San Raffaele, Pisana. In questo contesto, si inserisce questo progetto, che ha come obiettivo il potenziamento delle attività di sperimentazione già in atto (Conto Capitale 2015) utilizzando la piattaforma integrata degli IRCCS della rete di Neuroscienze e Riabilitazione nell'ambito del progetto Ministeriale "Sviluppo e implementazione di un Network Italiano di Teleneuroriabilitazione per la continuità assistenziale". Lo sviluppo e la condivisione in ottica multicentrica di protocolli riabilitativi (best-practice) di continuità di cura saranno finalizzati all'estensione di tali practice ai servizi sanitari a livello nazionale, definendo linee guida e metodologie omogenee nella presa in carico assistenziale. Validare i sistemi utilizzati nel rispetto di approcci tradizionali di trattamento sul territorio (attività ambulatoriale, domiciliari etc.), qualora possibile, in base ai protocolli utilizzati e concordati con gli altri IRCCS partecipanti, portare anche dati di efficacia dei trattamenti in tele riabilitazione proposti. Il nostro IRCCS è in attesa della firma del convenzioni necessarie per legge per ufficializzare l'avvenuta conferma come IRCCS. Al termine della quale saranno avviate le pratiche per l'ordine delle attrezzature previste nella nostra richiesta approvata dal Ministero per questo periodo. Relativa consegna e collaudo delle medesime per poi avviare le procedure di liquidazioni al Ministero stesso.

Tipologia C: Analisi avanzata dell'equilibrio e nuovi modelli teleriAbilitativi per laPrevenzione del rischio di Caduta nell'anziano e nel paziente neurologico (BALANCE).

Il finanziamento assegnato all'IRCCS San Raffaele Pisana è €171.246,27.

Il progetto è coordinato dall' IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo e vede la collaborazione in rete tra i seguenti IRCCS: IRCCS San Raffaele Pisana; IRCCS ICS Maugeri Spa SB; IRCCS Fondazione Mondino e IRCCS Fondazione Santa Lucia.

Le cadute degli anziani rappresentano una priorità per la sanità pubblica a causa della loro frequenza, del ricorso all'istituzionalizzazione che è associato ai suoi esiti, dell'elevata probabilità di causare o aggravare disabilità e dell'elevata mortalità. Il fenomeno delle cadute nell'anziano ha quindi un rilevante impatto sanitario, sociale ed economico. I fattori fisiologici, patologici, ambientali, comportamentali e la paura di cadere incidono considerevolmente. In particolare, anziani con patologie neurologiche (Ictus, polineuropatie, demenza, Parkinson, depressione),

muscoloscheletriche (artrosi, esiti di interventi, ortopedici di elezione - protesi, osteoporosi), cardiovascolari e patologie della vista e dell'udito sono caratterizzati da un maggiore rischio di cadere. Le linee guida del Ministero della Salute sulla "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani" evidenziano come le cadute rappresentano una priorità per la sanità pubblica a causa della loro frequenza e gravità. I test utilizzati per valutare il rischio di caduta dovrebbero essere di semplice esecuzione, di breve durata, ripetibili, per consentire un follow-up".

In tale contesto, questo progetto si pone come obiettivo lo screening di rischio di caduta in pazienti in dimissione dagli IRCCS partecipanti al progetto, che clinicamente presentino elevati rischi di caduta. In dettaglio gli obiettivi specifici sono:

- validare il sistema rispetto alle seguenti scale cliniche (Berg Balance Scale; Timed Up and Go; Tinetti Balance; One Leg Stand; Functional Reach; Activities-specific Balance Confidence) e all'analisi strumentale del cammino;
- valutare il rischio di cadute dei pazienti in dimissione, con particolare attenzione alle persone anziane con esiti di patologia ortopedica e/o neurologica grave;
- attuare una terapia preventiva;
- osservare l'efficacia della terapia riabilitativa somministrata;
- suggerire ulteriori esercizi riabilitativi per migliorare la propria stabilità.

L'IRCCS San Raffaele Pisana ha ricevuto in data 25/03/2019 la comunicazione di avvenuta registrazione della Convenzioni dei progetti del Anno 2016-2017, rispettivamente della Categoria B in data 12/03/2019 e del progetto Categoria C in data 11/03/2019.

Progetto di Conto Capitale 2018

Tipologia A: Neuroriabilitazione funzionale attiva-assistita degli arti superiori ed inferiori attraverso esoscheletri indossabili in pazienti in trattamento riabilitativo con esiti neuromotori.

Il finanziamento assegnato all'IRCCS San Raffaele Pisana è €329.400,00.

La maggior parte delle patologie di origine neurologica (Ictus Cerebrale, Traumi e Lesioni Espansive Craniche, Sclerosi Multipla, Malattie Degenerative del SNC, Lesioni traumatiche e non del Midollo Spinale, etc.) determinano spesso importanti limitazioni funzionali con alti oneri sociali ed economici per l'organizzazione socio-sanitaria. Queste problematiche cliniche sono una delle principali cause di disabilità nel lungo periodo.

Un aspetto di rilevante importanza nella riabilitazione è rappresentato dalla possibilità di somministrare sessioni di allenamento standardizzate, misurabili, continuate e ripetibili. Ciò consente un intervento mirato dal punto di vista dell'intensità dell'azione riabilitativa e della costanza delle caratteristiche fisiche e operative dell'esercizio motorio. Inoltre, l'utilizzo di soluzioni robotiche, integrate in ambienti virtuali e interfacce computerizzate, si è dimostrata efficace nel recupero delle funzionalità motorie degli arti superiori e inferiori dopo un ictus, accelerando i tempi del recupero rispetto alla terapia convenzionale.

Il progetto si propone di:

- definire un progetto riabilitativo innovativo basato su esoscheletri indossabili per migliorare lo stato motorio dell'arto superiore e degli arti inferiori durante movimenti fisiologicamente corretti orientati ad ADL (raggiungimento e presa 3D per l'arto superiore; cammino overground per gli arti inferiori) con la presenza di un raffinato set di sensori che consente alla macchina di avere continue e dettagliate informazioni sul movimento per adattare il compito motorio;
- personalizzare il trattamento riabilitativo con la suite di esoscheletri;
- ottimizzare la gestione delle risorse umane dell'IRCCS che si occupano della riabilitazione dei pazienti.

La strumentazione oggetto del progetto è una suite innovativa di esoscheletri indossabili per il trattamento dell'arto superiore e degli arti inferiori con una modalità attiva-assistita, si tratta in particolare di:

- IndegoTherapy: roboto esoscheletrico indossabile per la deambulazione.

- Sistema ArneoPower per la terapia funzionalze degli arti superiori..

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Studio randomizzato sull'efficacia della terapia immunosoppressiva nei pazienti con cardiomiopatia infiammatoria virus-negativa

La miocardite rappresenta la principale causa di arresto cardiaco. Recentemente i nostri studi hanno documentato un alto tasso di risposta alla terapia immunosoppressiva in pazienti con cardiomiopatia infiammatoria in assenza di infezioni virali.

Obiettivi :

Lo scopo del presente studio è quello di valutare i benefici di una terapia immunosoppressiva combinata con la terapia convenzionale anti-arresto cardiaco rispetto alla sola terapia convenzionale per il trattamento di pazienti con cardiomiopatia infiammatoria virus negativa. In particolare verranno valutati il miglioramento della funzione ventricolare sinistra, il miglioramento dei sintomi di arresto cardiaco e le modificazioni istopatologiche, immunologiche e i parametri molecolari.

Materiali/pazienti e metodi:

Pazienti (età 18-74 anni) con arresto cardiac cronico resistenti alla terapia convenzionale con miocardite virus negativa.

Una biopsia endomiocardica sarà analizzata tramite PCR per escludere la presenza di virus cardiotropici. I pazienti selezionati riceveranno una terapia placebo o immunosoppressiva a base di una combinazione di prednisone e azatioprina in aggiunta alla normale terapia anti-arresto cardiaco. Tutti i pazienti verranno sottoposti a controllo clinico e ad una bipsia di controllo a sei mesi.

Risultati ottenuti:

I risultati ottenuti precedentemente sulla fattibilità sono stati pubblicati [Frustaci A, Russo MA, Chimenti C: Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy; the TIMIC study. Eur Heart J. (2009), 30:1995-2002. ISSN = 0195-668X - IF2006 = 7,286].

Il progetto di ricerca continuerà anche nell'anno nuovo.

Risultati attesi:

I risultati attesi permetteranno di confermare l'importanza della terapia immunosoppressiva in aggiunta alla terapia convenzionale per l'arresto cardiaco in pazienti con cardiomiopatia infiammatoria virus negativa.

European Space Agency ESA

Progetto SMARTCARE CCN#1

European Space Agency: Satellite enhanced Multic-center ehealth Assistance for Remote Tele-rehabilitation and CAREgiving – SmartCare CCN#1

Visti gli ottimi risultati ottenuti durante il progetto SmartCARE e la potenzialità industriale della piattaforma implementata, la European Space Agency ha valutato e concesso un Continuation Change Notification per il progetto. Il progetto SmartCARE CCN#1 nasce quindi per integrare e valutare nuove funzionalità per la piattaforma SmartCARE.

A seguito del progetto SmartCARE, ITSLab, IRCCS San Raffaele Pisana e Alpha Consult, in consorzio hanno ottenuto un nuovo co-finanziamento dalla Agenzia Spaziale Europea nell'ambito del programma Artes 3-4 (Telecom Products Programme CALL FOR PROPOSALS Ref: AO/1-5891/08/NL/US).

Negli ultimi 15 anni c'è stata una riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con ictus, i pazienti sono costretti a tornare nelle loro case anche senza aver completato il loro percorso di riabilitazione, in contrasto con ciò che affermano le moderne teorie di riabilitazione motoria e cognitiva dopo una lesione celebrale, che confermano l'importanza del continuo monitoraggio delle prestazioni e del feedback da somministrare con continuità al paziente. Ovviamente questa situazione può avere un

impatto negativo sul recupero delle capacità funzionali, in particolare su quelle degli arti superiori e sulle abilità cognitive. In questo scenario, l'applicazione di "Information and Communication Technology" (ICT) può essere lo strumento giusto per coprire la domanda riguardante il processo di riabilitazione, anche con il paziente dimesso dall'ospedale. Pertanto, le teorie appena menzionate possono diventare pratiche attraverso l'ICT dove i sistemi "intelligenti", hanno il preciso obiettivo di rilevare i parametri relativi al movimento e le caratteristiche della riabilitazione del gesto in modo tale da limitare i costi.

Utilizzando diversi modelli e strumenti, sarà studiata l'accettazione della tecnologia, l'esperienza dei partecipanti, le modalità e l'intensità dell'uso e gli effetti potenziali sulla qualità della vita e sullo stato clinico.

La teleriabilitazione e il telecontrollo sono tecnologie irrinunciabili per il futuro della gestione clinica dei pazienti cronici.

Lo studio di metodi per la somministrazione di riabilitazione, l'implementazione di esercizi motori, logopedici e cognitivi che possono essere svolti grazie agli ausili dell'ICT in modo automatico o non controllato in modo sincrono, la validazione clinica e lo studio di impatto potenziale sulle attività della vita quotidiana, sono tutte tappe fondamentali della ricerca nel campo dell'innovazione in riabilitazione.

I risultati clinici sono stati di grande interesse: gli utenti di SmartCARE, rispetto ai pazienti di controllo, hanno mostrato un significativo miglioramento delle capacità di comprensione, in particolare legate alla comprensione visiva delle parole (la capacità di collegare un'immagine a una parola) e alle frasi uditive e visive (la capacità di collegare un suono a una frase e un'immagine a una frase).

I punteggi MAS, d'altra parte, hanno rivelato una significativa riduzione della spasticità della spalla e dell'ipertono negli utenti SmartCARE rispetto al gruppo di controllo.

Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che le interfacce sono gestite da movimenti degli arti superiori che, pertanto, continuano a essere stimolati anche durante le sessioni di logopedia. Inoltre, i valori di Fugl-Meyer hanno mostrato un miglioramento sia su SmartCARE che nel gruppo di controllo, mostrando il valore efficace almeno simile della riabilitazione domiciliare SmartCARE rispetto alla riabilitazione standard nella fase cronica.

Lo studio di nuove piattaforme per la teleriabilitazione e il telemonitoraggio e la loro validazione ha permesso di creare una piattaforma di conoscenze riutilizzabili per definire nuove strategie e nuovi approcci riabilitativi sia a livello locale che a livello nazionale.

La comprensione dei meccanismi di efficacia dei servizi teleriabilitativi sarà di grande aiuto per la pianificazione di linee guida in sanità.

Lo studio ha promosso strategie per l'utilizzo delle nuove tecnologie di telemedicina anche a livello legislativo e normativo.

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM)

LABORATORIO DI IMMUNOPATOLOGIA SINAPTICA

Epstein-Barr virus genotypes in multiple sclerosis and their functional relevance in the disease etiology

I ricercatori hanno condotto uno studio che ha svelato un'associazione tra varianti genomiche del virus di Epstein-Barr (EBV) e la sclerosi multipla (SM), rafforzando l'idea che EBV contribuisce allo sviluppo della malattia. Analizzando una regione del DNA virale che codifica per l'antigene nucleare 2 (EBNA2), è stato mostrato che il rischio di sviluppare la SM è significativamente correlato alla presenza dell'allele 1,2 e ad una sotto rappresentazione dell'allele 1.3B nel gruppo dei pazienti.

Oltre a EBNA2, altri loci del complesso genoma virale possono influire sulla patofisiologia della malattia. In uno studio esplorativo, dove i ricercatori hanno interamente sequenziato i genomi di

EBV derivati da linee cellulari linfoblastoidi spontanee (spLCL) ottenute da persone con SM e da donatori sani (HD), sono state individuate altre varianti virali che potrebbero essere correlate con l'insorgenza della malattia.

Sulla base di queste informazioni, si propone di confermare i dati sull'associazione degli alleli di EBNA2 con la SM, definendone anche il ruolo funzionale, e di accertare la significatività statistica dell'associazione di altre possibili varianti genomiche. Il primo obiettivo è quello di analizzare una coorte di pazienti e sani più ampia ed indipendente rispetto a quella precedentemente analizzata. Si propone di arruolare ed analizzare campioni di sangue provenienti da 350 persone con SM recidivante-remittente ed altrettanti soggetti sani di pari età/sexo e provenienza geografica. Si analizzerà il DNA virale tramite il sistema della digital droplet PCR (ddPCR) che è un metodo preciso e accurato, veloce e conveniente per le analisi genotipiche condotte su grandi popolazioni.

Il secondo obiettivo è quello di individuare il possibile ruolo funzionale delle varianti di EBNA2 valutando i livelli di espressione sia dei geni virali che di quelli cellulari, in linee spLCLs infettate dal tipo 1.2 (predisponente alla SM), 1.3B (protettivo) e dal virus di laboratorio B95-8, attraverso un approccio di sequenziamento massivo dell'RNA.

Fondazione Meneghetti

LABORATORIO DI BRAIN CONNECTIVITY

ITOP - "NEURORIABILITAZIONE PERSONALIZZATA: approccio tecnologico innovativo per la valutazione strumentale dell'impatto delle procedure riabilitative in pazienti con esiti di ictus" NEUROPER

L'ictus è la seconda causa di morte a livello mondiale e i numeri mostrano la gravità del fenomeno:

- 16,9 milioni di nuovi casi di ictus l'anno
- 5,9 milioni di decessi correlati alla malattia
- 102 milioni di anni di vita con disabilità adattati (DALY) perduti

Tuttavia, l'impatto dell'ictus potrebbe essere sottostimato a causa delle conseguenze dopo la fase acuta. Anche quando i pazienti con ictus acuto sono gestiti in modo ottimale, il 30% di essi si trova comunque ad affrontare il rischio di grave disabilità e il 20% richiede l'assistenza istituzionale cronica. L'impatto reale quindi deve essere considerato non solo in termini di tassi di incidenza e mortalità, ma anche in termini di disabilità, che spesso persiste per un tempo prolungato, e spesso in modo permanente. Tale impatto può essere contenuto da interventi riabilitativi, i quali acquistano maggiore efficienza quando sono adattati alle caratteristiche cliniche e funzionali dei pazienti.

I deficit permanenti di piede e gamba post-ictus sono tra gli esiti più invalidanti per la vita quotidiana; il recupero funzionale dell'arto inferiore è dovuto a fenomeni di neuro plasticità, supportati da procedure di riabilitazione. Inoltre, associare la corretta ortesi nel percorso riabilitativo che possa supportare il paziente nel percorso di recupero, è cruciale per aumentare il successo della procedura riabilitativa e consentire al paziente una migliore qualità della vita.

Attualmente, la scelta del supporto ortesico è affidata al fisiatra e si basa su valutazioni di tipo empirico.

Negli ultimi anni la medicina personalizzata ha ottenuto grande autorevolezza scientifica, la sua applicazione clinica è diventata un'esigenza riconosciuta dai sistemi sanitari nazionali. Essa ha infatti consentito un nuovo approccio nel trattamento del paziente tramite protocolli personalizzati, studiati ed implementati ad hoc sulle caratteristiche del deficit dal punto di vista motorio, muscolare e cerebrale valutato funzionalmente con diverse tecniche.

L'obiettivo del progetto è la realizzazione e validazione in ambiente clinico di una piattaforma tecnologica innovativa per la valutazione funzionale multidominio in ambienti di vita reale e di realtà simulata nell'ambito della riabilitazione dell'arto inferiore per pazienti affetti da ictus, che possa supportare il professionista nella scelta delle ortesi di arto inferiore del tipo AFO (Ankle-Footorthoses) tramite l'utilizzo di metodiche strumentali di tipo biomeccanico ed elettromiografico.

Tale sistema servirà per caratterizzare il profilo del paziente e individuare la soluzione ortesica più adatta alle caratteristiche di deficit specifiche e di recupero del disturbo motorio a carico dell'arto inferiore.

Tale soluzione tecnologica rappresenterà la possibilità per il personale clinico di usufruire di un ausilio avanzato di supporto alla decisione per la definizione dello stato funzionale del paziente, di caratterizzazione del profilo muscolare e biomeccanico, di previsione della risposta fisiologica al gesto motorio attraverso l'impiego di strumenti di misura non invasivi e grazie a modelli di analisi delle caratteristiche dei segnali elettrofisiologici e algoritmi predittivi.

Saranno valutati 50 pazienti con ictus cerebrovascolare ischemico reclutati nell'Unità di Riabilitazione Neuromotoria dell'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma dove, in media, due nuovi pazienti con ictus acuto sono ricoverati ogni giorno.

I pazienti effettueranno il trattamento riabilitativo standard e, ai pazienti risultati da indicazioni del fisiatra idonei sarà assegnata un'ortesi AFO. Saranno scelte le ortesi AFO di tipo standard e/o personalizzato, e su queste valutati gli indici funzionali, biomeccanici ed elettromiografici di ogni paziente.

Ogni paziente sarà seguito durante il periodo di ricovero e richiamato per una valutazione di follow up secondo la seguente sequenza:

1. Somministrazione di scale cliniche e funzionali e conseguente assegnazione dell'ortesi da parte del fisiatra, dopo circa 2-3 mesi dall'evento cerebrovascolare acuto;
2. 1a Sessione di valutazione biomeccanica ed elettromiografica senza ortesi durante il ricovero.
3. 2a Sessione di valutazione biomeccanica ed elettromiografica una settimana dopo aver ricevuto l'ortesi, con e senza ortesi durante il ricovero; Somministrazione di scale cliniche, funzionali e di soddisfazione
4. 3a Sessione di valutazione biomeccanica ed elettromiografica dopo 3 mesi dall'assegnazione dell'ortesi, con e senza ortesi; Somministrazione di scale cliniche, funzionali e di soddisfazione.

Criteri di inclusione: primo ictus cerebrale in assoluto (60-90 giorni dall'evento acuto); deficit arto inferiore valutato tramite Fugl-Meyer Scale; capacità di dare consenso informato e comprendere le istruzioni.

Criteri di esclusione: età <18 o >90; grave spasticità (punteggio di Ashworth >3); malattie neurologiche aggiuntive; comorbidità significative; emorragia intracerebrale, grave neglect

Nel 2019 è stato ottenuto il parere del Comitato etico e al 31/12/2019 sono stati reclutati 4 pazienti.

Il Comitato Etico dell'IRCCS San Raffaele Pisana, è istituito in seguito alla Deliberazione Regione Lazio n. 301 del 03/10/2013, alla modifica alla DGR n. 146 del 12/06/2013 e al Decreto Ministero della Salute 08 febbraio 2013.

Il Comitato Etico è composto da 20 membri effettivi e da 3 membri a chiamata la cui competenza e qualifica professionale corrisponde a quanto richiesto dalla normativa vigente (D.M. 18/03/98 e successivi) e alle esigenze dell'IRCCS San Raffaele Pisana, in relazione alle competenze scientifico-metodologiche e bioetiche. Il Presidente ed il Vice Presidente vengono eletti dai membri effettivi nel corso della seduta di insediamento.

Comitato Etico IRCCS San Raffaele Pisana

Nominativo	Ruolo
Prof. Ugo Luigi Aparo	Direttore Sanitario
Dott. Claudia Condoluci	Pediatra
Dott. Stefania Proietti	Biostatistico
Dott. Nicola Barbato	Rappresentante professioni sanitarie infermieristiche, tecniche e della riabilitazione
Prof. Lucio Capurso	Clinico - Presidente del Comitato Etico
Dott. Vittorio Cardaci	Clinico
Prof. Massimo Fini	Direttore Scientifico
Dott. Massimo Sansone	Farmacista SSR
Prof. Fabrizio Stocchi	Clinico
Dott. Salvatore D'Antonio	Rappresentante del volontariato per l'assistenza e associazionismo di tutela dei pazienti
Mons. Andrea Manto	Esperto in Bioetica
Dott. Carmine Guarino	Esperto in dispositivi medici
Dott. Walter Marrocco	Medico di medicina generale
Dott.ssa Angela Frazzetto	Farmacista
Dott. Marcello Russo	Biostatistico
Dott. Carlo Tomino	Farmacologo
Dott. Vincenzo Barbieri	Esperto in materia giuridica e assicurativa
Componenti a chiamata:	
Ing. Fabrizio Vecchio	Ingegnere clinico
Prof. Vincenzo Mollace	Esperto di Nutrizione
Prof. Matteo A Russo	Esperto procedure diagnostiche/terapeutiche invasive e semi-invasive
Dott. Paola Grammatico	Esperto di genetica

Le riunioni plenarie si svolgono, di norma, con cadenza mensile. In casi in cui sia provata l'urgenza del parere da parte del Comitato Etico, sono previste riunioni telematiche che possono avvenire con tempistiche differenti da quelle delle riunioni plenarie. Nel corso del 2019 si sono svolte 11 riunioni plenarie. La tabella seguente presenta la specifica degli studi valutati dal Comitato Etico nel biennio 2018-2019.

Tipologia degli studi	2018	2019
Studi interventistici farmacologici (promotore azienda farmaceutica)	11	6
Studi interventistici farmacologici (promotore IRCCS)	2	1
Studi interventistici non farmacologici (promotore IRCCS)	10	10
Studi con Dispositivi medici (promotore IRCCS)	5	3

Studi con Dispositivi medici (rete)	4	-
Studi osservazionali(promotore azienda farmaceutica)	3	2
Studi osservazionali (promotore IRCCS)	3	7
TOTALE	38	35

Il confronto tra l'attività 2018 e 2019 mostra che l'attività generale del Comitato si mantiene stabile. Osservando la tipologia degli studi valutati, è da evidenziare il sensibile aumento degli studi interni osservazionali valutati, di cui l'IRCCS è promotore. Tale aumento si configura come il risultato della maggiore presenza all'interno della clinica da parte della segreteria tecnico scientifica e e nell'impegno a proporre una valorizzazione/utilizzo dei dati presenti nelle varie strutture SR. Il lavoro di supporto alla stesura e alla sottomissione della documentazione da parte della Segreteria Tecnico-Scientifica che ha dato anche origine ad un corso di formazione per il personale interno e alla creazione di un corso FAD, ha sensibilmente migliorato la qualità dei protocolli e della documentazione sottomessa.

Attività generale 2019	n
Nuovi protocolli	35
Emendamenti sostanziali	36
Emendamenti non sostanziali	11
Notifiche	81
DSUR	9
SUSAR	3
TOTALE	154

Il Comitato etico richiede ai promotori che la documentazione relativa alle varie richieste sia consegnata 15 giorni prima della seduta prevista.

Attività valutazione Studi interventistici (D.Lvo 211/2003)	Tempi medi di espressione del parere	Rispetto tempistiche stabilite dalle norme
Parere unico (centro coordinatore)	27 giorni	100%
Accettazione/rifiuto parere unico	30 giorni	100%
Emendamenti sostanziali	28 giorni	100%
Emendamenti non sostanziali	30 giorni	n.a

Altre Attività	Tempi medi	Rispetto tempistiche stabilite dalle norme
Studi osservazionali	24 giorni	100%

Convenzioni economiche	Tempi medi	Rispetto tempistiche stabilite dalle norme
Studi interventistici	24 giorni	100%
Studi osservazionali	24 giorni	100%

Studi di cui IRCCS SR è Coordinatore nel 2019	CEC
Studi interventistici farmacologici(promotore azienda farmaceutica)	6
Studi interventistici farmacologici (promotore IRCCS)	1
Studi interventistici non farmacologici (promotore IRCCS)	10
Studi osservazionali (promotore azienda farmaceutica)	2
Studi osservazionali (promotore IRCCS/altri no-profit)	6
TOTALE	25

CONVENZIONI E COLLABORAZIONI ISTITUZIONALI

CONVEGNZIONI CON UNIVERSITÀ

- Università degli Studi di Roma Sapienza:
 - o Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia
 - o Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica “G. Sanarelli”
- Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Biologia
- Università Cattolica del Sacro Cuore
- Università Magna Grecia Catanzaro, Dipartimento di Scienze della Salute
- Politecnico di Milano, Dipartimento di Bioingegneria
- Università degli studi di Parma Dipartimento di Scienze Chirurgiche Anestesia, Rianimazione e Medicina del dolore Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva

COLLABORAZIONI SCIENTIFICHE

Area Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento

- Collaborazione con l’Associazione Parkinson Europea (EPDA) per il proseguimento del progetto di validazione della nuova scala di valutazione della Parkinson’s Disease Composite Scale, nel ruolo di coordinazione del progetto internazionale: “Extensive validation study of the Parkinson’s Disease Composite Scale” .
- Collaborazione nel progetto EUROPAR (Core member), come parte del Parkinson’s Disease Non Motor Group (PDNMG), una organizzazione accademica no-profit volta all’identificazione e la conoscenza dei sintomi non motori nel MdP. Comitato scientifico: Prof P Martinez-Martin (Spain), Prof K Ray Chaudhuri (UK), Prof P Odin (Sweden/Germany), Prof A Antonini (Italy).

Area Dolore Neuropatico e Cefalee

- Unità per la Terapia del Dolore, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Sapienza (Prof. Giorgio Cruccu): Validazione di protocolli diagnostici e clinici (DN4) per il dolore cronico e neuropatico; studio neurofisiologico delle vie termiche e nocicettive nella regione trigeminale mediante stimolazione Nd-YAP-laser nei pazienti con dolore cefalico episodico e cronico; riabilitazione del dolore cronico.
- UTN-Unità di Trattamento Neurovascolare, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Policlinico Umberto I, Università Sapienza (Dr. Danilo Toni): collaborazione per studi scientifici non sponsorizzati.
- Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Dott. Nicola Vanacore): la collaborazione scientifica è relativa alla valutazione ed elaborazione dati di progetti scientifici.
- Rete per il Gruppo di Studio per la raccolta dei dati dell’emicrania cronica (23 centri): Centro Cefalee e Neuroalgologia, Istituto di Neurologia, Fondazione IRCCS "Carlo Besta" (Dott.ssa Licia Grazi); Neurologia e Stroke Unit, Ospedale Regionale della Valle d'Aosta U. Parini (Dr.ssa Chiara Lia); Centro Cefalee, Unità di Neurologia, Azienda Ospedaliero–Universitaria di Parma (Dott.ssa Paola Torelli); Centro Cefalee e Neurosonologia, Neurologia, Campus Bio-Medico Hospital, Roma (Dott. Fabrizio Vernieri); Dipartimento di Neurologia, San Filippo Neri Hospital, Roma (Dott. Antonio Carnevale); Neurologia, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Veneto (Dott. Francesco Perini); IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova (Dott.ssa Cinzia Finocchi); IRCCS Istituto delle scienze Neurologiche di Bologna, Bologna (Dott.ssa Sabina Cevoli); Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnosi Avanzata (BIND), Università di Palermo (Dott.ssa Cecilia Camarda); Centro Cefalee, Istituto di Neurologia, Ospedale San G. Moscati Hospital, Avellino (Dott. D’Onofrio); Centro Cefalee, Unità di Neurologia e patologie neuromuscolari, Dipartimento di emergenza Ospedale Universitario G.Martino, Messina (Dott. Massimo Autunno); Centro Cefalee, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater domini, Catanzaro (Dott. Francesco Bono); Centro Cefalee, Dipartimento di Neurologia e Stroke Unit, Ospedale S.

Carlo Borromeo, ASST santi Paolo e Carlo, Milano (Dott. Fabio Frediani); Centro Cefalee, Dipartimento di Scienze Neurologiche - ASST Spedali Civili of Brescia, (Dott.ssa Renata Rao); Centro Cefalee SOC Neurologia, Ospedale Cardinal Massaia Asti (Dott. Marco Aguggia); Unità di Neurologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì (Dott.ssa Silvia Strumia); Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e dentali, Università Federico II di Napoli (Dott. Roberto De Simone); Centro Cefalee, Dipartimento di Medicina Avanzata e Scienze Chirurgiche, Università Campania Luigi Vanvitelli, Napoli (Dott. Antonio Russo); Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Dipartimento di Neurologia- Stroke Unit e Laboratorio di Neuroscienze, Milano (Dott. Stefano Messina); Centro Cefalee, San Raffaele Milano (Dott. Bruno Colombo); ASL5 Ghilarza- Cefalee (Dott. Patrizia Balsamo); Centro Cefalee, Ospedale Salvini, Garbagnate Milanese (Dott. Alfonso Coppola); Centro Cefalee Donna, Università di Torino (Dott. Gianni Allais).

Area di Ricerca Cardiovascolare

- Università Sapienza Policlinico Umberto I di Roma - Progetto RF-2009-1546787 “Adattamento del ventricolo destro nell’ipertensione arteriosa polmonare: iterazione tra forma e danno miocardico”.
- Rete nazionale IRCCS Cardiologici - Progetto Conto Capitale 2015 - “Studio di fattibilità, sicurezza ed efficacia di un programma di riabilitazione mediante esercizio fisico telemonitorato a domicilio, in pazienti anziani già sottoposti a chirurgia cardiaca, con scompenso cardiaco di grado avanzato”.
Valutazione della fattibilità, efficacia e sicurezza di un programma domiciliare di training fisico, supervisionato mediante un sistema telemedicale in pazienti anziani con scompenso cardiaco .
- Dipartimento di Ingegneria Elettronica (HiTEG) dell’Università Tor Vergata di Roma - Brevetto registrato per un “Sistema innovativo di riallenamento allo sforzo in pazienti con patologie cardiovascolari, basato sulla rilevazione - anche a distanza - dei parametri biologici del paziente”
L’obiettivo dell’invenzione è la definizione di un nuovo protocollo riabilitativo integrato e personalizzato.

Nell’ambito della Rete Cardiologica vi sono le collaborazioni con:

- IRCCS Clinica del Lavoro e della Riabilitazione - Fondazione Salvatore Maugeri, Dott.ssa Simonetta Scalvini, Dott. Michele Vitacca, Dott.ssa Maria Teresa La Rovere
- IRCCS S. Donato Milanese, Dott. Lorenzo Menicanti
- IRCCS S. Raffaele Milano, Prof. Alberto Margonato e Dott. Gabriele Fragasso
- IRCCS Clinica del Lavoro e della Riabilitazione - Fondazione Salvatore Maugeri, Dott.ssa Simonetta Scalvini, Dott. Michele Vitacca: attività di ricerca in ambito cardiovascolare.
- IRCCS S. Donato Milanese, Dott. Roberto Tramarin: attività di ricerca in ambito cardiovascolare.
- IRCCS S. Raffaele Milano, prof. Margonato e prof. Cappelletti
- Policlinico Umberto I, Prof. Francesco Fedele e Prof. Carlo Gaudio: attività di ricerca in ambito cardiovascolare - Ipertensione polmonare
- St. Georges Hospital Medical School Prof Juan-Carlos Kaski: attività di ricerca in ambito cardiovascolare - Angina micorvascolare, scompenso cardiaco, studio della funzionalità vascolare. La collaborazione ha lo scopo di implementare la rete di collaborazioni internazionali, attivate negli anni e di condurre progetti di ricerca sul recupero funzionale nei pazienti con malattie cardiovascolari.
- Brompton Hospital School, London, prof. Peter Collins: : attività di ricerca in ambito cardiovascolare Angina microvascolare
- Innovative Clinical Trial University of Gottingen, prof.Stefan Anker. Collaborazione nello studio di modelli umani ed in vitro di cachessia, con un laboratorio che svolge attività di ricerca nell’ambito delle alterazioni muscolari nella cachessia.
- Academic Heart Center, Prof. Mahir Karakas University Hamburg in collaborazione con il Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare nell’ambito dei 2 progetti europei.

Centro di Riabilitazione Pediatrica e delle Disabilità dello Sviluppo

- Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, New York, per lo studio del movimento e per lo studio nel Sindrome di Down: dalla ricerca di base attraverso la ricerca clinica alla pratica clinica basata sull'evidenza scientifica.
- Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano, diretto dal Prof. Crivellini, per lo sviluppo di studi di ricerca e ottimizzazione nella traslazione e applicazione nella clinica quotidiana, in collaborazione con l'Ing. Manuela Galli.
- Facoltà di Scienze dell'Educazione dell'Università di Modena e Reggio (Prof. Giacomo Stella) sui temi dei disturbi specifici dell'apprendimento, con un progetto specifico nello studio ed il trattamento della dislessia.
- Facoltà di Scienze della Comunicazione dell'Università di Verona (Prof.ssa S. Lamberti) sui temi del Cooperative Learning, metodologia didattica per l'integrazione nella scuola dei bambini con Disabilità dello Sviluppo.
- Collaborazione con la Biobanca BioBIM e il Laboratorio BioDAT dell'IRCCS e con la prof. Jeanne Lawrence, Professor of Neurology and Pediatrics dell'University of Massachusetts Medical School per la creazione di una Biobanca per lo studio della Sindrome di Down.

Area di ricerca Epidemiologia Molecolare

Vi sono collaborazioni scientifiche per alcuni ambiti specifici di ricerca per lo sviluppo di nuovi progetti e la partecipazione a bandi ricerca, e per la stesura di pubblicazioni scientifiche:

- Hebrew University Gerusalemme (Israele); collaborazione in studi sulla eziologia e patogenesi delle malattie neurodegenerative con la Prof. Hermona Soreq.
- Università di Bologna (Collaborazione con il Prof. Serretti per la conduzione di studi di suscettibilità genetica in pazienti psichiatrici).
- University of Copenhagen, DK (partecipazione al progetto SCRIPT e conduzione di studi ICT).
- IRCCS Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova (Accordo quadro per la conduzione di progetti di Epidemiologia Molecolare).
- Genome Health and Personalised Nutrition Laboratory, University of South Australia, Flinders University, University of Adelaide, Adelaide, Australia (Coordinamento congiunto del progetto internazionale HUMN (www.humn.org)).
- University of California, Berkeley, California USA (Coordinamento congiunto del progetto internazionale HUMN (www.humn.org)).
- Institute for Medical Research and Occupational Health Zagreb, Croazia (Studi su predittori cromosomici precoci di cancro).
- Department of Nutrition, University of Oslo, Oslo, Norway (Coordinamento congiunto progetto internazionale ComNet (www.comnetproject.org)).
- IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, il Centro per lo Studio e la Cura delle Cefalee (Collaborazione con il Prof. Anna Ambrosini: studi clinici sperimentali in pazienti emicranici).
- Università di Padova, Dipartimento di Scienze Statistiche (Collaborazione con il Prof. Livio Finos: la metodologia di biostatistica applicata ai trial clinici randomizzati).
- CESP, Fac. de Médecine-Univ. Paris-Sud, Fac. de Médecine-UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.
- Faculty of Physiotherapy, University of Tel Aviv (IL) , (Collaborazione con il Prof. Alon Karlon in Innovazione in Teleriabilitazione).
- UNESCO Chair in Bioethics and Human Rights, (Collaborazione con il Prof. Mirko Garasic, Etica nella gestione dei dati dei pazienti).
- Advanced Technology Center for Aging Research, Scientific Technological Area, IRCCS-INRCA, Ancona, Italy (Collaborazione con Dr. M. Malavolta per caratterizzazione di SNPs).

Area di Ricerca BioBIM e Biomarker Discovery and Advanced BioTechnologies (BioDAT)

- UO di Oncologia Medica del Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università di Roma "Tor Vergata",
- Dipartimento di Ingegneria dell'Impresa "Mario Lucentini" dell'Università di Roma Tor Vergata,
- Università di Palermo,
- Sapienza Università di Roma
- una rete di gruppi europei operanti nel settore delle biobanche (IBBL - Integrated BioBank of Luxembourg).
- Laboratory of Tumor Immunology and Biology (diretto dal Dr. Jeffrey Schlom) del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, finalizzata alla valutazione della biodistribuzione di Brachyury (target molecolare per il quale è stato costruito un vaccino anticancro presso il National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA, e per il quale sono già in corso studi su modelli animali) in pazienti con carcinoma della mammella o del colonretto. Ulteriori studi sono tuttora in corso per la caratterizzazione dell'associazione funzionale tra target potenziali di vaccinoterapia e target immunologici. Tali studi nascono dall'ipotesi sperimentale che la somministrazione di vaccini anti-cancro non possa prescindere dalla conoscenza dell'assetto immunitario del paziente oncologico, in particolare da una corretta valutazione delle molecole del checkpoint immunitario

Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale

- CNR, Monterotondo
- Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biologiche, Università La Statale Milano.
- Università della Campania Luigi Vanvitelli,
- Laboratorio di Neuroscienze del Comportamento al Ceinge Biotecnologie Avanzate, Napoli.
- Università degli studi di Perugia, del laboratorio di Neurologia della Piattaforma di Neuroscienze).
- Istituto di Neurologia della UCSC e l'UOC di Neurologia della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli
- Istituto Superiore di Sanità

Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica

- Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
- IRCCS Fondazione Santa Lucia
- IRCSS San Martino (Genova)
- Università Campus Bio-Medico di Roma, Facoltà di Medicina e Lab, Laboratorio di Neurochimica dei Lipidi
- IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed
- Università di Bari
- CNR di Bari
- Laboratorio di Neurofarmacologia Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Università di Genova
- Imperial College London, United Kingdom (UK)
- Technical University of Munich, Germany

Laboratorio di Elettrofisiologia

- Centro SLA del Policlinico Umberto I di Roma
- Università Sapienza di Roma
- Università di Amsterdam

Laboratorio di Neurobiologia Cellulare e Molecolare

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Università Sapienza di Roma, Dipartimento di Scienze di Sanità

- CNR, Istituto di Farmacologia Traslazionale
- ENEA, Laboratory of Radiation Biology and Biomedicine, Roma,
- Department of Life Sciences, Imperial College London, UK: W.
- Department of Neurobiology, University of Heidelberg, Germany
- Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences and Collaborative Innovation Center for Brain Science, School of Life Science and Technology, Tongji University, Shanghai, China

Laboratorio di Microbiologia delle Patologie Cronico-(Neuro)degenerative

- Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza di Roma.
- Istituto di Fisiologia Umana, Università Cattolica, Roma
- Dipartimento di Biologia, Università Tor Vergata
- Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di
- Dipartimento di Scienze Biomolecolare, Università Carlo Bo, Urbino
- Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate, Istituto Superiore di Sanità

Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare

- Morag Young, Hudson Institute of Medical Research, Victoria, Australia
- Tufts Medical Center, Boston, USA
- Centre de Recherche des Cordeliers, Parigi
- University Heart Centre, Amburgo, Germania
- INSERM, Parigi, Francia
- University Medical Center Göttingene

Laboratorio di Patologia Cellulare e Molecolare

- Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), IRCCS.
- Policlinico Gemelli, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
- Convenzione Hawaii Cancer Center
- Eppley Institute for Cancer Research, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA

Laboratorio di Fisiologia e Farmacologia del Dolore

- Fondazione ISAL
- Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark
- Saint Louis University School of Medicine, St Louis, United States of America

Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione

- Facoltà di Ingegneria, Sapienza Università di Roma
- ITSLab
- Alpha Consult
- CNR ICAR

Laboratorio di Brain Connectivity

- NIH Bethesda
- UCL London
- University Magdeburgo, Germany
- University of Lausanne, Switzerland
- Università Brescia, IRCCS Fatebenefratelli Brescia
- Università Sapienza, Roma
- Università Siena
- Scuola Superiore Sant' Anna, Pisa
- Università Barcellona, Spain

L'Università Telematica San Raffaele Roma, istituita con decreto del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca dell'8 maggio 2006, è un Ateneo non statale, legalmente riconosciuto, che rilascia titoli di studio equipollenti e con il medesimo valore legale di quelli rilasciati dalle Università tradizionali.

L'offerta didattica è erogata in modalità E-Learning, attraverso l'utilizzo di internet e delle nuove tecnologie digitali. Gli studenti possono pertanto accedere alla piattaforma didattica in qualsiasi momento ed in qualunque luogo, abbattendo ogni vincolo spazio-temporale e offrendo in tal modo la fruizione del materiale didattico anche a coloro che, per ragioni fisiche, geografiche o lavorative, ne sarebbero esclusi.

La lezione ex cathedra viene in sostanza sostituita da lezioni registrate e disponibili online 24 ore su 24 e integrata con specifico materiale didattico: slides, materiale illustrativo, problemi e discussioni in linea. Per garantire inoltre un alto livello qualitativo, le lezioni online sono integrate da attività seminariale e di laboratorio.

I Corsi di Studio sono legati ai settori in cui il primato del “Made in Italy” è riconosciuto a livello internazionale: design e moda, alimentazione e gastronomia, nutrizione umana, scienze motorie e sport.

Il rapporto vitale con i settori industriali e sportivi di riferimento garantisce agli studenti una relazione proficua con il mondo produttivo e il mercato del lavoro anche attraverso la possibilità di accedere a stage professionalizzanti nelle realtà più qualificate. Esperti e professionisti del mondo dell'industria e dello sport assicurano un percorso di studio che valorizza l'apprendimento teorico e la formazione pratica.

I Corsi di Studio sono articolati in: I livello, al termine del quale si ottiene la Laurea; II livello, al termine del quale si ottiene la Laurea magistrale; III livello per la formazione post-laurea (master per laureati di II livello e dottorati di ricerca), corsi di perfezionamento. La durata dei Corsi di Studio è misurata in crediti formativi universitari (CFU), pari a 60 per ciascun anno di corso. Sono inoltre previste possibilità di approfondimenti trasversali ai quattro cicli di studi attraverso i master universitari (di I o di II livello), che hanno un carattere prevalentemente professionalizzante.

Scienze Motorie

Il Corso di Studio in Scienze Motorie classe L22 ha come obiettivo principale la formazione culturale, scientifica ed applicativa nel settore delle Scienze Motorie e Sportive.

Obiettivo specifico del corso è quello di formare figure professionali qualificate in relazione alla domanda di formazione ed in particolare la figura professionale dell'esperto nelle Scienze delle attività Motorie e Sportive ex legge 22, che abbia competenze concernenti la comprensione, progettazione, organizzazione, conduzione e gestione di attività motorie e sportive nelle strutture pubbliche e private, a livello individuale e di gruppo, finalizzate allo sviluppo, al mantenimento e al recupero delle capacità motorie e del benessere psicofisico ad esse correlato.

Il percorso di studi è principalmente orientato verso le discipline motorie e sportive afferenti ai settori scientifico-disciplinari specifici (M-EDF/01-M-EDF/02) e prevede già a partire dal primo anno un percorso professionalizzante, affiancando insegnamenti a prevalente contenuto teorico ad insegnamenti ad elevato contenuto pratico.

Il Corso di Studio in **Scienze Motorie Curriculum Calcio classe L22**, è progettato e strutturato al fine di fornire ai propri laureati competenze integrate relative alla comprensione, progettazione, conduzione e gestione di attività motorie, gestionali, tecniche e sociologiche legate alla disciplina sportiva del calcio, a tutti i livelli.

L'obiettivo del percorso di studio, è quello di formare un professionista in ambito calcistico con adeguata preparazione culturale di base e con le competenze metodologiche necessarie per condurre, gestire e valutare semplici programmi di attività motoria e sportiva a livello individuale e di gruppo nel calcio.

Il Corso di Studio triennale in scienze motorie curriculum calcio intende orientare lo studente ad una conoscenza professionale del settore specifico, attraverso la conoscenza del settore tecnico, biomedico, psicopedagogico, giuridico, economico ed organizzativo – gestionale, rispondendo dunque ad una necessità di fondare i presupposti culturali e metodologici nella formazione professionale di operatori specializzati, dei dirigenti e dei manager che opereranno a tutti i livelli nel mercato sportivo di riferimento.

Il Corso di Studio in **Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate LM67** è caratterizzato da un'offerta formativa multidisciplinare e concepita specificamente per rispondere alle esigenze emergenti dall'ambito professionale di riferimento. Lo scopo generale del corso è di fare acquisire e perfezionare conoscenze interdisciplinari e scientifiche nel campo della prevenzione e dell'educazione motoria adattata e di preparare professionisti esperti nella prescrizione e somministrazione di un programma di allenamento personalizzato in funzione delle esigenze fisico-organiche di coloro che intendono svolgere attività motorie in modo sistematico.

L'obiettivo di base del Corso è quello di fare acquisire ai laureati magistrali conoscenze scientifiche avanzate nel campo delle attività motorie dell'uomo, con particolare riguardo alle aree preventiva e adattativa.

Agraria

Il Corso di Studio in Scienze dell'Alimentazione e Gastronomia classe L26, ha come obiettivo primario la formazione culturale, scientifica ed applicativa nel settore agroalimentare e gastronomico.

Il corso si propone di formare una nuova figura professionale in grado di gestire tutti gli aspetti che riguardano la produzione ed il consumo del cibo, da quelli igienico-sanitari a quelli giornalistici e culturali; una figura poliedrica che sappia coniugare le conoscenze tecniche e scientifiche con quelle umanistiche, economiche e giuridiche; un professionista in grado di affrontare con competenza e creatività le sfide del settore alimentare del XXI secolo.

Il Corso di Studio in **Scienze della Nutrizione Umana classe LM61** offre una formazione specifica mirata a diventare un professionista nel campo della nutrizione. L'approccio fortemente multidisciplinare che caratterizza il Corso, vuole integrare diversi ambiti conoscitivi, da quello biomedico a quello della nutrizione, per passare alla caratterizzazione degli alimenti e della gestione agroalimentare, al fine di rispondere in maniera esauriente alle crescenti necessità di figure professionali nel settore.

Il percorso in **Nutraceutica** della Laurea Magistrale LM61 ha come obiettivo quello di fornire una preparazione volta all'acquisizione di conoscenze capacità e competenze nell'ambito dell'alimentazione e nutrizione in una prospettiva funzionale alla nutraceutica.

Particolare attenzione viene quindi posta al tema degli integratori alimentari, alimenti funzionali e medicali e ai nutraceutici. Il laureato magistrale della LM61 – Nutraceutica avrà quindi conoscenze specifiche inerenti il valore nutrizionale degli alimenti, nonché le funzioni terapeutiche e le proprietà dei medesimi; anche l'impatto dei processi di trasformazioni sulle proprietà degli alimenti verrà studiato, oltre agli aspetti fisio-biologici e microbiologici che legano nutrienti e organismo.

Architettura e Design Industriale

Il Corso di Studio in Design classe L4 consiste nel fornire le competenze necessarie ad un profilo professionale che richiede padronanza dei fondamenti teorici e pratici ed ampi livelli di autonomia e responsabilità nei settori "*design oriented*", caratterizzati da crescente complessità tecnologica ed organizzativa e una sempre crescente competitività. Design italiano come valore, innovazione e strategia aziendale. Il percorso formativo predilige un approccio multidisciplinare che combina pragmatismo e immaginazione, managerialità e progettualità. Il percorso didattico è in grado di fornire sia concrete esperienze di progetto e conoscenza sia "*case history*" specifiche.

Scienze dell'Amministrazione e dell'Organizzazione

Il Corso di Studio in Scienze dell'Amministrazione e dell'Organizzazione L16 privilegia l'integrazione di una pluralità di discipline finalizzata all'acquisizione di competenze specialistiche e differenziate necessarie per lo studio delle regole di condotta sia della pubblica amministrazione sia delle imprese pubbliche e private, con particolare riferimento alle realtà sanitarie regionali e locali.

Le attività formative sono predisposte affinché i laureati possano conseguire profili impiegabili per la direzione ed il coordinamento dei dipendenti delle pubbliche amministrazioni, per l'implementazione di specifiche politiche pubbliche per lo sviluppo e la valorizzazione del territorio, per l'assistenza nella progettazione e nell'implementazione di iniziative finalizzate allo sviluppo economico e sociale.

L'offerta formativa post-lauream dell'Università Telematica San Raffaele Roma si articola nei percorsi di Alta Formazione dei Dottorati di ricerca, dei Master Universitari di primo e di secondo livello e nei corsi di perfezionamento. I Corsi, nella loro specificità, sono orientati all'acquisizione delle competenze necessarie per l'esercizio delle attività di ricerca presso le Università e/o Enti Pubblici o Privati, per lo svolgimento di funzioni in particolari settori professionali, per rispondere alle diverse esigenze provenienti dal mondo del lavoro e delle professioni.

L'attività scientifica e di ricerca dell'Ateneo comprende i seguenti prodotti della ricerca:

- Pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali che abbiano rilevanza accademica e diffusione nella comunità scientifica, carattere di scientificità.
- Tutte le pubblicazioni non accademiche con ISBN/ISNN, che si rivolgono ad un pubblico più eterogeneo rispetto a quello accademico.
- Convegni scientifici, organizzati da una comunità scientifica di riferimento o da enti/istituzioni/associazione di professionisti, nonché network universitari e associazioni accademiche che abbiano ad oggetto tematiche scientifiche e la cui discussione avvenga tramite presentazioni di paper (su invito o submission), nonché esposizione di poster, paper o relazioni su invito.
- Partecipazioni a convegni in qualità di relatore e/o di redattore del contributo a convegni nazionali o internazionali organizzati all'interno del proprio ambito scientifico di riferimento, nonché da associazioni di categoria o ordini professionali. Lo scopo di tali convegni è l'aggiornamento continuo e la partecipazione del ricercatore per permettere, attraverso una condivisione del proprio know how, il miglioramento delle conoscenze globali in relazione a determinati ambiti di riferimento.
- e) Convegni/Seminari/Corsi, quale l'attività a cui il ricercatore partecipa in qualità di partecipante, ai fini di un aggiornamento professionale/scientifico per il miglioramento della propria attività di ricerca/didattica attinente all'Ateneo.
- Partecipazione a varie attività nel campo della ricerca, quali ad esempio partecipazione a: editorial board di riviste nazionali/internazionali; scientific board nell'ambito di book series promosse da editori internazionali e per prodotti editoriali; attività di coordinamento nell'ambito di special issues di riviste o book series; attività di referaggio per riviste accademiche e/o per convegni scientifici.

CORSI ECM

Nel 2019 l'IRCCSSan Raffaele Pisana, in qualità di Provider, ha organizzato 29 corsi ECM.

Titolo	Data inizio	Data fine	Crediti ECM
Focus Su Bpco E Osas: dalle Nuove Prospettive di Diagnosi e Cura alle Ricadute sulla Vita dei Pazienti	22/01/2019	22/01/2019	6
Nodulo Tiroideo Benigno Update	26/01/2019	26/01/2019	4
Anziani e Farmaci: Un Difficile Equilibrio tra Comorbilità e Polifarmacoterapia	24/01/2019	28/01/2019	19,5
Formazione e Aggiornamento in Tema di Cadute	25/02/2019	01/03/2019	30,2
Il Futuro dei Comitati Etici tra Regole e Tecnologia	12/03/2019	12/03/2019	3
La Gestione del Dolore	10/04/2019	11/04/2019	12,5
Vlckd in Endocrinology and Beyond	08/06/2019	08/06/2019	6
Ritardo Mentale: Dall'Età Evolutiva all'età Adulta. Modalità di Comunicazione e d'Intervento	07/05/2019	07/05/2019	7,8
Ritardo Mentale: Dall'Età Evolutiva all'età Adulta. Modalità di Comunicazione e d'Intervento	14/05/2019	14/05/2019	7,8
Ritardo Mentale: Dall'Età Evolutiva all'età Adulta. Modalità di Comunicazione e d'Intervento	21/05/2019	21/05/2019	7,8
Ritardo Mentale: Dall'Età Evolutiva all'età Adulta. Modalità di Comunicazione e d'Intervento	28/05/2019	28/05/2019	7,8
Gli Ausili nel Processo Riabilitativo: Dalla Fase Post-Acuta al Reinserimento	29/05/2019	30/05/2019	14
Gli Ausili nel Processo Riabilitativo: Dalla Fase Post-Acuta al Reinserimento	29/10/2019	30/10/2019	14
Translating Motor Control Principles to Practical Applications in Neurological Rehabilitation	16/05/2019	16/05/2019	5,2
Il Percorso Decisionale in Riabilitazione: Analisi di Casi Clinici, Pragmatismo Quotidiano e Obiettivi Riabilitativi	05/06/2019	27/06/2019	16
La Gestione del Paziente Critico	13/06/2019	14/06/2019	13,8
Le Cadute Accidentali nella Persona Anziana, la Valutazione dei Rischi ed i Sistemi di Prevenzione	23/09/2019	27/09/2019	37,5
Le Cadute Accidentali nella Persona Anziana, la Valutazione dei Rischi ed i Sistemi di Prevenzione	30/09/2019	04/10/2019	37,5
Le Cadute Accidentali nella Persona Anziana, la Valutazione dei Rischi ed i Sistemi di Prevenzione da Attuare	07/10/2019	11/10/2019	37,5
Le Cadute Accidentali nella Persona Anziana, la Valutazione dei Rischi ed i Sistemi di Prevenzione da Attuare	14/10/2019	18/10/2019	37,5
Le Cadute Accidentali nella Persona Anziana, la Valutazione dei Rischi ed i Sistemi di Prevenzione da Attuare	11/11/2019	15/11/2019	37,5
Raccomandazioni Modalità d'Intervento e Protocolli	02/10/2019	24/10/2019	25,6

nella Gestione delle Aree Riabilitativo-Assistenziali di Base			
L'Umanizzazione delle Cure e Aspetti Relazionali col Paziente Fragile	08/11/2019	15/11/2019	8
Sperimentazioni Cliniche	14/11/2019	14/11/2019	4
Presa in Carico e Gestione del Paziente Affetto da Demenza	23/11/2019	23/11/2019	6,5
Rehabilitation: A Future Challenge of Robotics	09/12/2019	09/12/2019	4,9
Peeling, Filler, Tossina Botulinica Indicazioni e Tecniche d'Uso	30/11/2019	30/11/2019	5,3
Gestione dello Stress	13/12/2019	13/12/2019	6
Gestione dello Stress	17/12/2019	17/12/2019	6

ATTIVITA' ASSISTENZIALE

L'IRCCS San Raffaele Pisana è una struttura sanitaria specializzata per la riabilitazione. In data 01/02/2005 ha ottenuto il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per la disciplina della riabilitazione motoria e sensoriale. La missione dell'Istituto riguarda l'area della riabilitazione motoria e sensoriale in differenti aree della medicina (Cardiologia, Pneumologia, Neurologia, Ortopedia, Pediatria/disabilità dello sviluppo).

L'attività assistenziale dell'IRCCS San Raffaele Pisana si espleta su 298 posti letto, con le seguenti Unità Operative:

- Riabilitazione Neuromotoria
- Riabilitazione Pediatrica e delle disabilità dello sviluppo
- Riabilitazione Cardiologica
- Riabilitazione Respiratoria

Inoltre, sono presenti due moduli di Medicina Interna, anche a supporto delle Unità operative di riabilitazione nei vari ambiti.

All'interno dell'IRCCS sono attivi i seguenti Laboratori e Servizi:

- Laboratorio di Neurofisiopatologia
- Laboratorio per lo Studio delle Posture e del Movimento (Gait Analysis)
- Laboratorio per lo Studio della Funzionalità Cardiaca
- Laboratorio per lo Studio della Funzionalità Respiratoria
- Laboratorio di Patologia Clinica e Biotecnologie Avanzate
- Laboratorio di Robotica Riabilitativa
- Servizio di Diagnostica per Immagini
- Otorinolaringoiatria
- Terapia Occupazionale
- Endoscopia digestiva
- Rieducazione funzionale

Nel 2019 il numero totale dei dimessi in regime di ricovero ordinario è stato di 3.890, di cui 2.498 pazienti per la Riabilitazione e 1.392 pazienti per l'Unità Operativa di Medicina. Il numero totale dei dimessi da Riabilitazione in regime di Day Hospital (DH) è stato di 522. (Tabella 1).

Tabella 1 - Dimessi IRCCS San Raffaele Pisana - anno 2019

Discipline	N° Dimessi regione	N° Dimessi fuori regione	Totale	Degenza Media
Riabilitazione	2296	202	2498	32,52
Riabilitazione DH	509	13	522	27,11*
Medicina interna	1347	45	1392	7,53
Totale	4152	260	4412	24,00

*numero medio di accessi per paziente.

Ricoveri ordinari

Analizzando i dati per ciascuna Unità Operativa di Riabilitazione (Tabella n. 2), si osserva che la maggior parte dei ricoveri è attribuibile all'Unità Operativa di Riabilitazione Neuromotoria (1.134 pazienti sul totale dei dimessi pari al 45,40%, di cui il 93,39% residenti nella Regione Lazio) e all'Unità Operativa di Riabilitazione Cardiologica (721 pazienti sul totale dei dimessi pari al 28,86%, di cui il 93,34% residenti nella Regione Lazio). Per le Unità Operative di Riabilitazione Respiratoria e di Riabilitazione Pediatrica l'ammontare dei pazienti dimessi è in termini percentuali

rispettivamente del 21,18% (529 di cui il 96,79% residenti nella Regione Lazio) e del 4,56% (114 di cui il 45,61% residenti nella Regione Lazio).

La degenza media dei pazienti dimessi dalle Unità Operative va da un minimo di 25,32 giorni per la Riabilitazione Respiratoria ad un massimo di 39,83 giorni per la Riabilitazione Neuromotoria, con una media totale di 32,52 giorni.

Tabella 2 - Ricoveri Riabilitazione in Regime di Degenza ordinaria - anno 2019

U.O. Riabilitazione Ricoveri Ordinari	Dimessi		Totale dimessi	Totale gg. Degenza	Degenza Media fuori regione	Degenza Media residenti	Degenza Media totale
	Fuori regione	Residenti					
R. Pediatrica	62	52	114	3719	32,21	33,12	32,62
R. Respiratoria	17	512	529	13393	27,82	25,23	25,32
R. Neuromotoria	75	1059	1134	45165	35,69	40,12	39,83
R. Cardiologica	48	673	721	18958	24,67	26,41	26,29
Totale	202	2296	2498	81235	31,34	32,62	32,52

Ricoveri in Day Hospital

In regime di Day Hospital, sono stati effettuati 14.151 accessi, per un totale di 522 dimessi (Tabella n. 3). Dei pazienti ricoverati in regime di day hospital il 2,49% proviene da regioni diverse dalla Regione Lazio.

Tabella 3 - Ricoveri Riabilitazione in regime di Day Hospital - anno 2019

	N° Dimessi regione	N° Dimessi fuori regione	Totale	Totale accessi	Numero medio accessi/pz
Riabilitazione DH	509	13	522	14151	27,11

Esaminando i dati più nel dettaglio (Tabella n. 4), si evidenzia che, su un totale di 522 pazienti, 269 sono stati dimessi dal DH di Riabilitazione Neuromotoria (di cui 7 provenienti da regioni diverse dalla Regione Lazio corrispondente all'1,34% sul totale) e 253 dal DH di Riabilitazione Cardiologica (di cui 6 provenienti da regioni diverse dalla Regione Lazio corrispondente all'1,15% sul totale).

Il numero medio di accessi per paziente è di circa 27,11 giorni, andando da un minimo di 22,61 accessi per la Riabilitazione Cardiologica ad un massimo di 31,34 accessi per la Riabilitazione Neuromotoria.

Tabella 4 - Attività di DH per disciplina – anno 2019

Riabilitazione DH	Dimessi		Accessi		Accessi Medi fuori regione	Accessi Medi residenti	Accessi Medi totale		
	Fuori regione	Residenti	Totale dimessi	Fuori regione				Totale accessi	
R. Neuromotoria	7	262	269	126	8304	8430	18,00	31,69	31,34
R. Cardiologica	6	247	253	148	5573	5721	24,67	22,56	22,61
Totale	13	509	522	274	13877	14151	21,08	24,24	27,11

Dall'analisi dei dati SIO relativi alle categorie diagnostiche principali (MDC) attribuite ai pazienti dimessi nel 2019 di riabilitazione (Tabella n. 5), emerge che il 36,29% sono attribuibili alla MDC5 (diagnosi legate a malattie e disturbi del Sistema cardiocircolatorio); il 25,76% alla MDC1 (diagnosi legate a Malattie e disturbi del Sistema nervoso); il 24,40% alla MDC8 (diagnosi legate a malattie e

disturbi del Sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo) e il 13,48% attribuibili alla MDC4, (diagnosi legate a Malattie dell'apparato respiratorio).

Tabella 5 - Classificazione dei dimessi 2019 per MDC (Riabilitazione).

Major Diagnostic Categories	Ricovero Ordinario	Day Hospital	Totale	%
MDC1 Malattie e disturbi del sistema nervoso	575	203	778	25,76
MDC4 Malattie e disturbi dell' apparato respiratorio	407	0	407	13,48
MDC5 Malattie e disturbi dell'app. cardiocircolatorio	843	253	1096	36,29
MDC8 Malattie e disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	671	66	737	24,40
MDC 19 Malattie e disturbi mentali	2	0	2	0,07
Totale	2498	522	3020	100,00

Dall'analisi dei dati SIO relativi alle categorie diagnostiche principali (MDC) attribuite ai pazienti dimessi per l'anno 2019, sia di riabilitazione che di medicina (Tabella n. 5bis), emerge che il 35,26% sono attribuibili alla MDC5 (diagnosi legate a malattie e disturbi del Sistema cardiocircolatorio; il 21,83% alla MDC1 (diagnosi legate a Malattie e disturbi del Sistema nervoso e il 21,92% attribuibili alla MDC4 (diagnosi legate a Malattie dell'apparato respiratorio).

Tabella 5 bis - Classificazione dimessi 2019 per MDC (Riabilitazione e Medicina).

Major Diagnostic Categories	ORD.	D.H.	TOT.	%
MDC 1 Malattie e disturbi del sistema nervoso	760	203	963	21,83
MDC 4 Malattie e disturbi dell' apparato respiratorio	967	0	967	21,92
MDC 5 Malattie e disturbi dell'app. cardiocircolatorio	1303	253	1556	35,26
MDC 8 Malattie e disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	679	66	745	16,89
ALTRI	181	0	181	4,10
Totale	3890	522	4412	100,00

Indice di attrazione da altre Regioni

Nel 2019 l'IRCCS San Raffaele Pisana conferma la propria capacità attrattiva in quanto il 5,89% dei pazienti provengono da Regioni diverse dalla Regione Lazio (260 su un totale di 4412 pazienti). L'attrazione di pazienti provenienti da fuori Regione avviene maggiormente nell'ambito della Riabilitazione pediatrica e delle disabilità dello sviluppo.

Attività Ambulatoriale

Nell'anno 2019 sono state erogate presso l'IRCCS San Raffaele Pisana 65.308 prestazioni di carattere ambulatoriale (SSR, comprese quelle di Laboratorio analisi pari a 50.253).

Efficacia del trattamento di Riabilitazione Respiratoria

Il Six Minutes Walking Test (6MWT), o test del cammino, misura la distanza che un soggetto può percorrere camminando su una superficie piana in sei minuti. Rappresenta una misura rapida ed economica per valutare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane o i livelli di limitazione funzionale del soggetto.

L'indice di Barthel è un riferimento universalmente accettato per la valutazione della funzione fisica e dell' autonomia del paziente nelle attività quotidiane. Il valore zero indica un paziente totalmente dipendente, mentre il valore 100, che rappresenta il massimo, indica un paziente pienamente autonomo (0-20 totalmente dipendente).

Pazienti ricoverati presso il Reparto di Riabilitazione Respiratoria nell'anno 2019, stratificati per età.

	Fascia d'Età (anni)					Totale
	18-29	30-59	60-69	70-79	•80	
N. Pazienti (%)	1 (0,19%)	41 (7,75%)	97 (18,34%)	212 (40,08%)	179 (33,65)	529

Sono stati ricoverati 529 pazienti, di cui 265 donne (50,1%) e 264 uomini (49,9%), di età media di 74,93%. Il 98,87% di questi proveniva da reparto acuti. Il 22,9% presentava malattia cardiopolmonare cronica non specificata

Nella tabella a seguire sono riportati i risultati ottenuti nell'anno 2019 dal totale dei pazienti sottoposti alla Riabilitazione Respiratoria.

Tabella Dati relativi alla RR in Ingresso ed Uscita

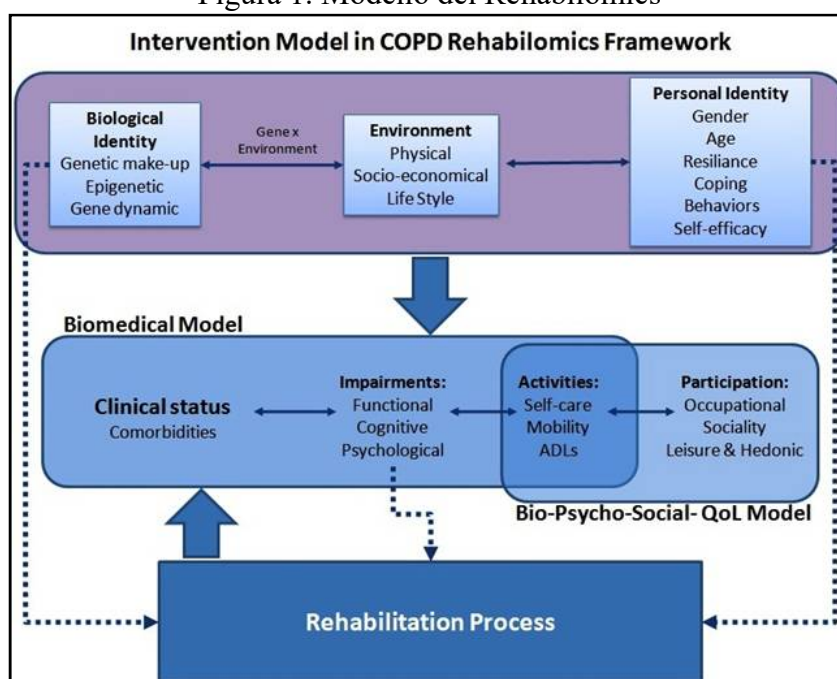
	Ingresso (RR) 529 pazienti	Uscita (RR) 529 pazienti	Delta
6MWT (metri)	63,66	160,07*	96,41
Barthel	52,69	76,1	23,41

*6MWT>300 m nel 5,67% dei pazienti.

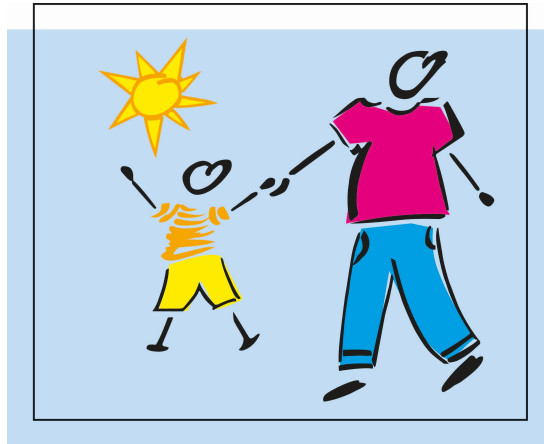
Questi dati sono in accordo con quelli ottenuti dallo studio retrospettivo condotto in due altre strutture di Riabilitazione della rete San Raffaele, a sostegno dei protocolli di eccellenza sviluppati ed applicati da tali strutture [Kisialiou et al. Curr Med Chem 2019].

Tali valutazioni rientrano in un piano di assessment più ampio e multidimensionale previsto nel corso della RR (Figura 1).

Figura 1. Modello del Rehabilomics



Centro Pediatrico per le Disabilità dello Sviluppo



Area di assistenza e ricerca Disabilità dello Sviluppo

Il Centro di Disabilità dello sviluppo e riabilitazione pediatrica ha adottato dal 1997 un modello organizzativo multidisciplinare con la prospettiva lifespan.

Il modello multidisciplinare, multidimensionale, è centrato sulla famiglia, sul bambino prima e sulla persona poi per promuovere la qualità di vita.

Gli aspetti presi in considerazione, in accordo con le linee guida nazionali e internazionali, sono rappresentati dalla dimensione:

- biomedica
- motoria
- comunicativo-linguistica
- cognitiva
- per la promozione della salute mentale
- per la promozione dei comportamenti adattativi
- per la valorizzazione dei contesti socio-ambientali

Il Centro per lo Sviluppo Infantile si prende carico di pazienti pediatrici con disabilità, in particolare:

- disturbi della coordinazione motoria
- paralisi cerebrali infantili
- disabilità intellettiva
- disturbi del linguaggio e dell'apprendimento
- disabilità dello sviluppo da deficit sensoriali, visivi, uditivi
- disturbi dello spettro autistico
- patologie neuromuscolari, muscoloscheletriche conseguenti a encefalopatie o mielopatie acquisite
- disabilità multipla complessa.

Per poter rispondere adeguatamente alle esigenze ed agli effettivi fabbisogni dei bambini e della loro famiglia (e successivamente della persona e del suo ambiente), bisogna avere a disposizione conoscenze, know-how specifico medico, scientifico, tecnologico, informatico, tecnico e figure professionali che non necessariamente si trovino nello stesso Istituto. Per poter garantire l'assistenza ed i percorsi diagnostico-terapeutico-riabilitativi sono presenti professionisti delle aree medica e riabilitativa che seguono sia i bambini assistiti in regime di ricovero che in trattamento ambulatoriale.

L'attività si articola attraverso un Reparto di Degenza ordinaria dove in particolare vengono trattati quei bambini o adolescenti in fase post operatoria o dopo interventi di chirurgia ortopedica funzionale o con esiti di interventi di neurochirurgia Infantile. Possono accedere anche bambini che necessitano di periodi di riabilitazione intensiva con un modello multidisciplinare e potendo contare

su un supporto diagnostico e di monitoraggio clinico e strumentale di alto livello, come neuroimmagini, neurofisiologia elettroencefalografia, potenziali evocati visivi, uditivi e somatosensoriali, laboratorio di Gait Analysis.

L'equipe medica dedicata è composta da 1 pediatra/cardiologo-pediatra, 1 fisiatra, 1 neurologa ed è coadiuvata dal consulente neurologo epilettologo e l'equipe riabilitativa si compone di 5 terapisti della riabilitazione-neuropsicomotricisti dell'età evolutiva, 1 terapeuta occupazionale, 1 logopedista e 1 psicologa.

Si dispone inoltre di un ambulatorio polispecialistico e multidisciplinare per il follow-up e il monitoraggio dei pazienti seguiti nel tempo, con la riabilitazione di logopedia, motoria-psicomotoria e di psicoterapia.

L'eccellenza assistenziale impone ulteriori sviluppi e miglioramento dei servizi. Per poter garantire questo processo di costante sviluppo e miglioramento, vi sono le collaborazioni scientifiche nell'ambito della Sindrome di Down: dalla ricerca di base, alla valutazione del movimento, al trattamento dei disturbi specifici dell'apprendimento con l'Università di Modena.

- Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, New York, per lo studio del movimento in particolare nella Sindrome di Down: dalla ricerca di base attraverso la ricerca clinica alla pratica clinica basata sull'evidenza scientifica.
- Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano, Ing. Manuela Galli, per lo sviluppo di studi di ricerca sulla valutazione ed analisi del movimento e ottimizzazione nella traslazione e applicazione nella clinica quotidiana.
- Facoltà di Scienze dell'Educazione dell'Università di Modena e Reggio, Prof. Giacomo Stella sui temi dei disturbi specifici dell'apprendimento, con un progetto specifico nello studio ed il trattamento della dislessia.
- Collaborazione con la Biobanca BioBIM e il Laboratorio BioDAT dell'IRCCS, Dr.ssa Guadagni, e con la prof. Jeanne Lawrence, Professor of Neurology and Pediatrics dell'University of Massachusetts Medical School per la creazione di una Biobanca dedicato allo studio della Sindrome di Down.

Infine, la filiera testimonia un altro aspetto fondamentale del modello organizzativo: il ruolo centrale della famiglia, il coinvolgimento della stessa nel processo di sviluppo e crescita. La famiglia ha a disposizione strumenti di comunicazione (visite via web-cam, consultazioni con esperti anche internazionali on-line) e i corsi di formazione rivolti non solo alle famiglie, ma anche agli insegnanti e le figure professionali sul territorio.

Attività ambulatoriale

Si riporta a seguire il dettaglio delle attività assistenziali del Centro di Riabilitazione in ambito ambulatoriale: nel 2019 hanno avuto accesso pazienti che hanno usufruito di almeno una delle varie attività svolte, per un totale complessivo di 10.193 che rappresenta un incremento confrontando le stesse attività svolte nel 2018 che aveva un totale di 9.679 prestazioni ambulatoriali.

Specificità	2018	2019		2018	2019
visite fisiatriche:	729	530	Area psicologica	2014	1989
visite neurologiche	658	661	Area logopedica	1860	1798
EEG	589	513	Area neuropsicologica	2331	3393
visite cardiologiche pediatriche	320	345	Area neuropsicomotoria	508	517
ECG	290	243	Area FKT	191	58
Ecocardiogrammi	141	122	Gait analysis	48	24

Attrazione assistenziale

Tutti i pazienti che sono stati ricoverati Reparto di Riabilitazione nel 2019 sono stati accettati in accordo alle vigenti linee guida.

Nel 2019 la provenienza dei pazienti da fuori regione in regime di ricovero ordinario è del 54%.

INDIRIZZI UTILI

Direttore Scientifico

Massimo Fini

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 0652253406 Fax +39 06 52255668
Email: massimo.fini@sanraffaele.it

Direttore Sanitario

Ugo Luigi Aparo

Via della Pisana, 235
Tel. +39 06 52252337
Email: direzione.sanitaria@sanraffaele.it

Direttore Operativo

Maria Fattori

Via della Pisana, 235
Tel. +39 06 52252380
Email: maria.fattori@sanraffaele.it

Presidente Comitato Tecnico Scientifico

Enrico Garaci

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 0652252132 Fax +39 06 52252079
Email: enrico.garaci@sanraffaele.it

Segreteria Scientifica Grant office

Astrid van Rijn

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 06 52253405 Fax +39 06 52255668
Email: astrid.vanrijn@sanraffaele.it

Segreteria Direttore Scientifico

Stefania Proietti

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 06 52253406 Fax +39 06 52255668
Email: segreteriascientifica@sanraffaele.it

Servizi Amministrativi Ricerca

Guido Poli/Elena Biagini

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 06 52252471
Email: guido.poli@sanraffaele.it
elena.biagini@sanraffaele.it

Segreteria Comitato Etico

Lucia Gatta

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 06 66130406 Fax 06/66130407
Email: lucia.gatta@sanraffaele.it

Biblioteca

Lamonaca Palma

Via di Val Cannuta, 247
Tel/Fax +39 06 52252466
Email: bibliotecapisana@sanraffaele.it

Editorial Office

Daniela Pernice

Via di Val Cannuta, 247
Tel. +39 06 52253404 Fax +39 06 52255668
Email: daniela.pernice@sanraffaele.it