Università degli Studi del Piemonte Orientale
"Amedeo Avogadro"
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Via Solaroli, 17
28100 Novara

Relazione sull'attività di ricerca anno 2010

1. organico assegnato e altri collaboratori alla ricerca afferenti al Dipartimento

Nell'anno 2010, le risorse umane del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, (organico assegnato e altri collaboratori alla ricerca) sono state le seguenti
- personale docente n. 61 (24 Ricercatori e 37 Docenti)
- personale tecnico-amministrativo n. 2
- dottorandi (20), specializzandi (215), borsisti (29), in totale n. 264
- assegnisti n. 17

Ad essi vanno aggiunti visitatori (professori, ospiti, frequentatori) dei quali non è possibile indicare il numero esatto.

2. finanziamenti per la ricerca (acquisiti nell'anno)

Le entrate finalizzate alla ricerca scientifica per l'anno 2010 sono state di € 1.560.354,00. Le entrate possono essere così suddivise:

Entrate per la ricerca scientifica accertate nel 2010

Contributi altri corsi istituzionali (rimborsi tasse posti aggiunti dottorato)	**€ 551,00**
Contratti convenzioni accordi con altri Ministeri	**€ 80.128,75**
Contratti convenzioni accordi con Unione Europea	**€ 172.940,72**
Contratti convenzioni accordi con altri soggetti	**€ 155.228,40**
Trasferimenti correnti da regioni e province autonome	**€ 79.357,69**
Trasferimenti correnti da enti di ricerca pubblici	**€ 8.000,00**
Trasferimenti correnti da imprese private	**€ 221.646,00**
Donazioni da famiglie	**€ 1.100,00**
Trasferimenti correnti da istituzioni sociali private	**€ 497.150,00**
Altre poste compensative di spesa (rimborsi per pagamenti errati)	**€ 1.109,29**
Trasferimenti dall'Amministrazione Centrale per progetti di ricerca gestiti dalla sede: € 126.855 PRIN € 100.000 San Paolo Crimedim DellaCorte € 54.653,52 Ricerca Locale 10 € 50.000 FIRB € 6.000 da Facoltà per Aimaretti Privati	**€ 337.508,52**
Trasferimenti interni per recuperi e rimborsi di spese correnti (restituzione assegni di ricerca cessati anticipatamente)	**€ 5.633,63**
Totale complessivo	**€ 1.560.354,00**

Rispetto alle Entrate per la ricerca accertate nell' anno 2009 (1.155.828,00) si registra un incremento pari al 35%.

3. spese per la ricerca

Le spese per la ricerca scientifica ammontano a € 1.243.536,42 e le principali voci di spesa sono le seguenti:

- borse di studio, contratti a tempo determinato ed occasionali € 493.919,32 ,
- per acquisto di beni e servizi € 500.092,02 ,
- missioni e partecipazioni a convegni e congressi € 93.972,68 ,
- quali trasferimenti ad Aziende Sanitarie ed organismi internazionali coinvolti in progetti di ricerca € 60.892,71 ;
- acquisto di beni inventariabili per € 77.193,69 di cui € 45.786,02 per attrezzature scientifiche come dettagliato nella successiva tabella. Oltre agli strumenti scientifici, sono stati acquistati sistemi hardware per € 22.772,25, software per € 4.560,00, materiale bibliografico per € 1.846,32 e altri beni (tra cui n.2 Condizionatori) per € 2.229,10.

Le spese per l'acquisto di attrezzature scientifiche sono stati pari ad € 45.786,02come indicato in dettaglio nella tabella seguente:

Camera per elettroforesi B2, dim. 12x14 - PARTE B.O. n. 150 del 02/03/10	€ 424,80
Agitatore a Piattaforma 3D - B.O. n. 183 del 12/03/10	€ 1.037,94
N. 1 apparecchiatura per radioterapia mammella in posizione prona (Breast board) - B.O. n. 74 del 01/02/10	€ 8.000,00
N. 1 apparecchiatura per radioterapia mammella in posizione prona (Breast board) - B.O. n. 74 del 01/02/10	€ 1.600,00
N. 1 Bagnomaria digitale mod. SBS40 completo di accessori (n. 1 Piastra per agitazione lineare, n. 1 coperchio a cupola) - B.O. 401 del 19/05/10	€ 3.301,20
Attrezzature e macchinari tecnico-scientifici	€ 130,00
N. 1 centrifuga da banco, completa di accessori - B.O. 653 del 17/09/10	€ 2.400,00
N. 1 Incubatore CO2 Heracell 150 I 230V/50/60HZ e ritiro Incubatore Mod. B5061 EK/CO2	€ 6.360,00
N. 1 videocamera Panasonic HDC-TM700 + N. 1 estensione di garanzia 5 anni - B.O. 733 del 21/10/10	€ 994,00
N. 1 Bilancia tecnica Radwag + n. 1 Agitatore con piastra magnetica + n. 1 Agitatore Vortex - B.O. 784 del 09/11/10	€ 900,00
N. 1 Bagno a secco analogico completo di accessori (blocco per provette) - B.O. 781 del 09/11/10	€ 272,40
N. 1 PHmetro - B.O. 780 del 09/11/10	€ 440,40
N. 1 Scanspeed Mini (centrifuga) - B.O. 783 del 09/11/10	€ 672,00
N. 1 Powerpac Basic Power Supply (alimentatore) - B.O. 782 del 09/11/10	€ 520,80
Apparato da vuoto per piastre Multiscreen HTS a 96 e 384 pozzetti - B.O. 882 del 07/12/10	€ 919,68
N. 2 Sistema aspirazione singolo + n. 2 Pipet-Aid Drummond C/Batteria ricaric. -B.O. 853 del 29/11/10	€ 1.972,80
Personal Imager DEMO + Eraser and Small Screen Kit K 220-240 V - B.O. 919 del 20/12/10	€ 15.840,00
TOTALE STRUMENTI	*€ 45.786,02*

4. progetti di ricerca in corso

I progetti di ricerca in corso nel Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale sono raggruppati per tematiche:

1) Ricerca Oncologica

di base

- Diacilglicerolo chinasi alpha quale regolatore della migrazione cellulare e mediatore della trasformazione neoplastica.
- Polimorfismi genetici e rischio di epatocarcinoma nel cirrotico.
- Analisi del ruolo dei Papillomavirus umani nello sviluppo di lesioni ipertrofiche di una paziente affetta da malattia di Darier in assenza di mutazioni a carico del gene ATP2A2.
- Il fenomeno della transizione epitelio-mesenchimale indotto dalle condizioni di crescita colturale in rapporto all'espressione delle oncoproteine virali di HPV cutanei e mucosali: caratterizzazione globale dei profili trascrizionali.
- Ruolo del gene interferon-inducibile IFI16 nell'induzione di ICAM da parte del TNF-alfa.
- Interazioni fra microambiente e clone leucemico nella leucemia linfatica cronica
- Ruolo della proteina Gas6 come inibitore della neaoangiogenesi tumorale VEGF dipendente
- Ruolo di lipido chinasi nel fenotipo metastatico e invasivo

Clinica

- Imaging a diffusione nello studio delle metastasi scheletriche: RM versus Scintigrafia
- La cistoscopia a fluorescenza nella diagnostica delle neoplasie vescicali: valutazione prospettica dell'accuratezza diagnostica rispetto alla cistoscopia tradizionale
- L'invasione della pseudocapsula nel tumore del parenchima renale localizzato: valutazione morfologica ed analisi del valore prognostico.
- Ruolo delle biopsie percutanee nei tumori del rene
- Caratterizzazione virologica ed immunologica di pazienti affetti da Epidermodisplasia verruciforme.
- Nuove terapie dei linfomi non-Hodgkin
- Nuove terapie e marcatori molecolari delle sindromi mielodisplastiche
- FDG-PET/CT Imaging nella stadiazione e nella configurazione volumetrica del bersaglio da trattare durante Radioterapia Conformazionale del carcinoma anale
- Radioterapia ipofrazionata dopo chirurgia conservativa per tumore al seno: analisi della tossicità acute e cronica
- Tumore al seno: trattamento radioterapico in posizione prona
- Outcome e fattori prognostici nel neuroblastoma olfattivo: studio multicentrico di un tumore raro
- GIM3-FATA – Studio di fase III di confronto tra anastrazolo, letrozolo ed exemestane e tra strategia sequenziale (2 anni di terapia con tamoxifen seguiti da 3 anni di terapia con inibitori delle aromatasi) verso strategia up-front (5 anni

di terapia con inibitori delle aromatasi) nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormono-responsivo in pazienti in postmenopausa.
- ShortHER: trattamento adiuvante con trastuzumab (herceptin) per 3 mesi verso 12 mesi, in associazione con 2 differenti regimi di chemioterapia, nella pazienti con carcinoma mammario HER2 positive
- Studio multicentrico randomizzato di fase III, di confronto tra la chemioterapia adiuvante su base farmacogenomica e la chemioterapia adiuvante standard nel carcinoma polmonare non a piccole cellule di stadio II-IIIA, completamente asportato.
- Studio TOTEM: studio clinico multicentrico controllato randomizzato tra due regimi di follow up a diversa intensità di esami nelle pazienti trattate per Carcinoma dell'endometrio. Gruppo Italiano per il Follow Up in Ginecologia Oncologica
- Strategia di terapia sistemica nel carcinoma del colon-retto metastatico: studio multicentrico randomizzato di fase III per valutare l'efficacia della combinazione polichemioterapia + bevacizumab vs la sola polichemioterapia in prima linea seguito da due studi randomizzati di fase III con polichemioterapia o con polichemioterapia + bevacizumab ± cetuximab in seconda linea
- Farmacogenetica dei linfomi aggressivi
- Ruolo del background genetico dell'ospite nella predisposizione allo sviluppo di leucemia linfatica cronica e nella modulazione della cinetica di malattia
- Identificazione di nuovi marcatori prognostici biologici nella leucemia linfatica cronica
- Nuove terapie del mieloma multiplo
- Risonanza magnetica in diffusione nella stadiazione dei tumori pelvici: confronto con la tomografia a emissione di positroni (PET-CT) in uno studio pilota
- Radioterapia intraoperatoria in corso di prostatectomia radicale retropubica per carcinoma della prostata localmente avanzato: aspetti tecnici e dosimetria
- Valutazione dell'impatto del numero di linfonodi positivi e della densità linfonodale sulla sopravvivenza cancro-specifica nei pazienti affetti da carcinoma di cellule renali con linfonodi positivi
- Re-staging nei casi di cancro polmonare operati secondo la nuova classificazione TNM
- Chemioterapia neo-adiuvante (o pre-chirurgica) per il Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) potenzialmente chirurgico
- Utilità della terapia neoadiuvante nel trattamento trimodale del mesotelioma pleurico
- Partecipazione al protocollo Itaca.

Diagnostica
- Correlazione tra Valori ADC e neoplasie del torace.
- Trasformazione clinico-patologica da leucemia linfatica cronica a linfoma aggressivo
- Patogenesi molecolare dei linfomi associati a immunodeficienza
- Analisi del tessuto cerebrale peritumorale tramite DT1 e PWI su serial RM in pazienti trattati per la presenza di glioblastoma
- Ruolo del narrow band imaging nella diagnostica ginecologica

- Ruolo del 3D-power doppler e degli indici di vascolarizzazione tridimensionale nella diagnosi differenziale di patologia endometriale in donne con sanguinamenti uterini in menopausa
- Studio di valutazione dell'accuratezza diagnostica della cistoscopia a fluorescenza con esaminolevulinato nel follow-up del carcinoma vescicale non muscolo-invasivo.
- Studio di valutazione morfologica ed analisi del valore prognostico dell'invasione della pseudocapsula nel tumore del parenchima renale localizzato
- Studio prospettico di valutazione della tecnica, sicurezza ed efficacia della biopsia percutanea dei tumori renali
- Analisi di fenotipi tumorali predittivi della progressione metastatica
- Autofagia e prognosi nei tumori umani

2) Ricerca sui meccanismi fisiopatologici delle malattie

Immunologia

- Regolazione e funzione del gene SAP/SH2D1A nei linfociti T
- Espressione delle proteine interferon-inducibili MxA e IFI16 a livello dell'allotrapianto di fegato
- Valutazione del profilo immunitario nei pazienti affetti da Ulcera di Buruli
- Analisi della funzionalità e autoimmunità tiroidea nell'obesità : associazione fra livelli di leptina e autoimmunità tiroidea indipendentemente da determinanti bioantropometriche, ormonali e di andamento ponderale.
- Ruolo della proteina Gas6 nelle malattie neurologiche demielinizzanti autoimmuni

Genetica

- Studio sugli aspetti clinici e genetici della leiomiomatosi famigliare (o HLRCC) nella popolazione afferente all'Ospedale di Novara.
- Genotipo dell'apolipoproteina E ed evoluzione fibrotica nei pazienti con epatite cronica C inizialmente lieve e transaminasi persistentemente nella norma
- Studio dei polimorfismi del gene GAS6 nel diabete mellito di tipo II
- Studio dei polimorfismi del gene GAS6 nelle malattie cardiovascolari

Biologia molecolare e cellulare

- Il mycolactone, una tossina prodotta dal Mycobacterium ulcerans, induce apoptosi nei cheratinociti primari umani e in cellule della linea HaCaT.
- Ruolo di fattori di crescita su ostoblasti e osteoclasti umani e loro possibile uso nella rigenerazione ossea ed in "tissue engineering".
- Ruolo dell'immunità innata e del sistema interferone nella reinfezione da virus dell'epatite C nel fegato trapiantato
- Inibitori della calcineurina e fibrogenesi epatica
- Studio dell'attività del micolattone su cheratinociti e fibroblasti umani isolati in coltura
- Valutazione del ruolo dei Beta-HPV nella malattia di Darier

- Ruolo di diacilglicerolo cinasi alfa nella proliferazione, invasione e crescita in assenza di ancoraggio di cellule di carcinoma endometriale indotte da 17-b-estradiolo
- Identificazione di microRNA differenzialmente espressi in endometrio eutopico ed ectopico di pazienti con endometriosi
- Identificazione delle isoforme di diacilgliecerolo cinasi responsabili della crescita in assenza di ancoraggio di cellule di carcinoma mammario indotta da HGF
- Osteoporosi nelle patologie neurologiche croniche
- Ruolo della vitamina D nelle patologie cardiovascolari
- Valutazione della presenza del Papillomavirus (beta-HPV) in pazienti immunodepressi
- Relazione tra il Platelet-Large Cell Ratio, l'aggregazione piastrinica e l'estensione della coronaropatia
- Effetto a breve termine della terapia con antipiastrinici orali sui volumi piastrinici medi nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Fisiologia

- Coma iperosmolare: calcolo dei deficit idro-elettrolitici.
- Iponatremia vera: calcolo delle modificazioni del contenuto corporeo di acqua e sali
- I nuclei encefalici in differenti modelli sperimentali comportanti la distensione gastrica
- Effetto del levosimendan sull'apoptosi e l'autofagia in cardiomiociti
- Effetto dell'urocortina II sui movimenti di calcio in cellule endoteliali
- Effetti cardiovascolari della somministrazione intracoronarica di intermedina 1-47 nel maiale anestetizzato
- Utilizzo della risonanza magnetica cardiaca per valutare l'impatto dell'anello mitralico sulla funzione dell'apparato aorto-mitralico
- Ricerca dei fattori di rischio per lo sviluppo di ipopituitarismo (H) post Trauma Cranio Encefalico (TCE): studio retrospettivo.
- Valutazione della risposta infiammatoria ed immunitaria nel corso di sepsi
- Effetto del levosimendan sull'apoptosi e l'autofagia in cardiomiociti
- Effetto dell'urocortina II sui movimenti di calcio in cellule endoteliali
- Effetti cardiovascolari della somministrazione intracoronarica di intermedina 1-47 nel maiale anestetizzato
- Utilizzo della risonanza magnetica cardiaca per valutare l'impatto dell'anello mitralico sulla funzione dell'apparato aorto-mitralico
- Il problema emergente delle iperpotassiemie iatrogena nei pazienti con acidosi tubulare distale tipo IV non diagnosticato
- Alterazioni ormonali e cardiovascolari nella sindrome di Prader-Willi dell'adulto.

3) Ricerca Clinica Applicata

Sanità pubblica e igiene mentale

- Linee guida di Sanità Pubblica

- Progetto Teenage. Valutazione della capacità degli interventi preventivi di ridurre le Smoking in movies
- Studio personologico sui pazienti sottoposti a chirurgia ortognatica
- L'SWN come indicatore di outcome clinico e psicosociale in un gruppo di pazienti acuti.
- Psichiatria d'urgenza
- Doppia diagnosi (DD): prevalenza nei primi ricoveri (PR)
- Percorsi di assistenza
- Dipendenze patologiche

Diagnostica

- Diagnostica clinica del diabete mellito
- Bone Age: una nuova metodica per la valutazione dell'accrescimento osseo in età pediatrica.
- Il dimetilsulfossido non è un determinante dell'alitosi orale nei pazienti con epatopatia cronica ben compensata
- L'asincronia atriale come predittore di recidiva di fibrillazione atriale
- Dissincronia ventricolare sinistra misurata con due metodiche di imaging: la gated SPECT e il Doppler bidimensionale Spleckle Tracking
- Incidentaloma tiroideo evidenziato mediante tomoscintigrafia globale corporea con 18F-fluorodesossiglucosio TC integrata (FDG-PET/TC): rilevanza clinica
- Diagnosi precoce di ipopituitarismo nella fase critica post- trauma cranico (TCE) ed emorragia sub aracnoidea (ESA).
- Saliva: caratteristiche e funzioni.
- L'infezione da Polyoma virus nel trapianto renale: incidenza, iter diagnostico, implicanze cliniche e terapia
- Valutazione della perfusione e dei parametri di asincronia ed entropia mediante la Gated SPECT in pazienti candidati ad intervento di risincronizzazione cardiaca.
- Valore aggiunto dell'attivazione del metabolismo glucidico nella prognosi dei linfomi diffusi a grandi cellule tipo B (DLBCL): confronto con variabili molecolari

Clinica e terapia

- Obesità e resistenza all'insulina: ricerca del nesso fisiopatologico
- Correlazione reciproca fra ipertensione e resistenza insulinica
- TURP nei pazienti trapiantati
- Dosaggio di fattori di crescita e citochine secreti da frammenti cutanei "in vitro" e valutazione del deficit di tali fattori sul fondo di ulcere croniche degli arti inferiori
- Progetto Nazionale Psocare per il monitoraggio di pazienti affetti da psoriasi moderata-severa in trattamento sistemico
- Confronto della qualità del sonno e dello stato cognitivo fra popolazioni di anziani residenti al proprio domicilio o istituzionalizzati
- Efficacia delle chirurgia funzionale negli esiti di stroke
- La valutazione funzionale nel mieloleso. Scala SCIM 3

- Percorsi clinici negli esiti di frattura di femore
- Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con disegno a coorti sequenziali ed aumenti progressivi di dose, per la valutazione della sicurezza e della farmacocinetica dopo dosi singole e doppie di SLV334 in pazienti affetti da trauma cranico moderato e severo
- Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, per la valutazione della sicurezza e della farmacocinetica del progesterone in pazienti affetti da trauma cranico severo
- Valutazione dei risultati clinico-funzionali dopo interventi di osteosintesi e sostituzione protesica della spalla nelle fratture dell'omero prossimale.
- Terapia chirurgica delle fratture di condilo mandibolare: l'approccio transparotideo
- Osteonecrosi da bifosfonati
- Trattamento chirurgico della Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)
- Validità ed efficacia delle attuali tecniche chirurgiche nel trattamento delle labiopalatoschisi
- Osteonecrosi dei mascellari indotta dall'assunzione di bifosfonati.
- Correlazioni tra igiene orale e malattie sistemiche.
- Associazione tra alitosi ed epatopatie
- Associazione tra emissioni di CVS, igiene orale, popolazioni microbiche e ed insorgenza di infezioni polmonari in pz sottoposti a ventilazione assistita.
- Effetto di differenti dosaggi di remifentanil in pazienti ventilati con Pressure Support Ventilation (PSV) e Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)
- Ventilazione non invasiva con casco nello svezzamento dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiemica.
- Helmet CPAP vs helmet CPAP+sigh nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica di grado moderato-severo.
- Valutazione di una nuova interfaccia per ventilazione non invasiva
- Messa a punto e valutazione di un innovativo protocollo di diagnosi e terapia dell'iponatremia
- Isterectomia vaginale con Bi-Clamp in analgesia multimodale
- Escissione per via vaginale di nodi endometriosici isolati del fornice posteriore: tecnica chirurgica e follow up a breve e lungo termine
- Trattamento laparoscopico delle masse annessiali benigne con un singolo accesso ombelicale vs laparoscopia tradizionale
- Farmacocinetica e farmacogenetica del tacrolimus: impatto clinico nel trapianto di rene
- Le pielonefriti primitive: incidenza, e profilo genotipico e fenotipico dei germi responsabili
- FDG-PET/CT Imaging nella stadiazione e nella configurazione volumetrica del bersaglio da trattare durante Radioterapia Conformazionale del carcinoma anale
- Progetto di studio: neurolettici atipici e metabolismo glicidico
- L'evacuazione dell'essudato pleurico con un drenaggio di nuova concezione
- Il cammino lungo traiettorie lineari e curvilinee nell'emiparesi spastica
- Effetti della vibrazione ritmica dai muscoli delle gambe e del tronco sul cammino dei pazienti affetti da malattia di Parkinson

- Efficacia della riabilitazione dell'equilibrio con pedana mobile o con esercizi nei pazienti vestibolari e nei polineuropatici
- Trattamento conservativo e timing chirurgico della Pancreatite Severa Acuta (SAP): una review della letteratura
- Il trattamento chirurgico del carcinoma del retto nell'anziano: la nostra esperienza
- Melanoma anorettale: case report e revisione della letteratura
- Ruolo di Ghrelin come fattore anti-atrofico nel muscolo

Epidemiologia e statistica

- EUDAP: European Drug Abuse Prevention Project. Produzione e valutazione di programmi di prevenzione dell'uso di sostanze
- Alta prevalenza di infezione da Cytomegalovirus in una popolazione sana a livello parodontale
- Infezione occulta da virus dell'epatite B in soggetto sottoposti a trapianto d'organo
- Valutazione epidemiologica del trauma: Il trauma registry
- Impatto del diabete sulla perfusione miocardica, l'embolizzazione distale e la sopravvivenza nell'angioplastica primaria.
- Relazione tra profilo di rischio e benefici dalla somministrazione di inibitori delle glicoproteine IIb-IIIa nell'angioplastica primaria.
- Impatto dell'embolizzazione distale sulla perfusione miocardica e la sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria
- Speranza di vita di donne con nefrite lupica: tendenza attuale a sovrapponibilità alla speranza di vita della popolazione generale
- Relazioni ambiente e salute dei cittadini

4) Fisica
Applicata

- Effetti prodotti da sorgenti poste al di fuori del campo di vista del tomografo sulla qualità dell'immagine ottenuta tramite 3D LSO-based whole body PET/CT scanner

5) Didattica e formazione
Interattiva e multimediale

- Master Europeo sugli studi sull'assunzione di droghe e alcool
- L'applicazione della multimedialità per la preparazione ed il coordinamento della risposta sanitaria ad una situazione di emergenza e di catastrofe

6) Neuroscienze
Cliniche

- Phenylketonuria: studio RM a 3 T delle alterazioni della sostanza bianca
- Studio dei meccanismi immunopatogenetici delle Polineuropatie Infiammatorie Idiopatiche
- Studio dei meccanismi immunopatogenetici della Sclerosi Multipla
- Ruolo dei meccanismi infiammatori nella patogenesi delle malattie neurodegenerative

- Comorbilità tra epilessia e disturbi dell'umore.
- Qualità della vita nelle malattie neurologiche.
- Riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni nei pazienti con malattie neurodegenerative
- Caratteristiche di personalità , modalità cognitive e drop out.
- Alterazioni della modulazione delle risposte tardive posturali nei pazienti con malattia di Parkinson: evidenze ottenute con la manovra di Jendrassik
- Quanto è il costo attentivo di mantenere l'equilibrio in piedi? Implicazioni nella genesi dell'instabilità posturale nella malattia di Parkinson
- Basi neurofisiologiche della fotosensibilità in epilessia
- Terapia delle epilessie farmaco-resistenti con la TMS a bassa frequenza
- Determinazione delle linee-guida sulla sicurezza e gli impieghi della TMS (transcranial magnetic stimulation)

di base

- Meccanismi della neuroprotezione mediata dagli estrogeni nei confronti della tossicità indotta dal peptide beta-amiloide (Malattia di Alzheimer): il ruolo dell'integrina alfa1 beta1 e della fosfatidilinositolo 3-kinasi (PI3-K).
- Equilibri del sistema ortosimpatico e parasimpatico nei circuiti nucleari bulbo-pontini coinvolti nella regolazione cardiocircolatoria a seguito di distensione meccanica dello stomaco
- Analisi morfometrica dei profili di innervazione parasimpatica e ortosimpatica nel timo

7) Biologia cellulare e applicata

Cellule staminali

- Ruolo dei recettori estrogenici nel differenziamento megacariocitario e nella trombogenesi
- Ruolo di lipide cinasi nella polarità di cellule epiteliali e staminali

Differenziamento

- Ruolo dei recettori cannabici nel differenziamento megacariocitario e nella trombogenesi
- Ruolo dei recettori estrogenici nel differenziamento megacariocitario e nella trombogenesi
- Ruolo della diacilglicerolo chinasi nel differenziamento megacariocitario e nella trombogenesi
- Ruolo di grelina acilata e deacilata nella decidualizzazione

Meccanismi di reazione tissutale: studi di compatibilità biologica

- Ingegneria tissutale vascolare e utilizzo di bioreattori per la simulazione dell'ambiente fisiologico
- Uso del bioreattore in modelli sperimentali dinamici con stent per applicazione cardiovascolare
- Organizzazione del citoscheletro in cellule sottoposte a vari tipi di stress meccanico, con uso di Instron

- Sviluppo di sostituti di cute con tecniche di ingegneria tissutale.
- Analisi dell'attivazione di biocompatibilità in cellule di linea neuronale SK-N-BE in adesione su vetri bioattivi
- Sviluppo di un idrogel bioattivato per la creazione di sostituti cutanei per applicazioni cliniche
- Espressione di MMP-9 e MMP-28 in cheratinociti umani da mucosa orale: effetto dell'esposizione alla nicotina
- Espressione delle MMP-9 in cheratinociti umani sottoposti a stress meccanico
- Sviluppo di un bioreattore per la produzione di sostituti cutanei

Traduzione del segnale

- Analisi dell'espressione dei recettori cannabici nelle piastrine
- Studio dei meccanismi inibitori dell'8-prenilnaringenina (8PN) sull'adesione e aggregazione piastrinica indotta da collagene
- Risposta cellulare agli stress meccanici applicati, con particolare attenzione alle modifiche dell'adesione e della risposta morte/sopravvivenza
- Studio dei meccanismi citoprotettivi nel precondizionamento epatico
- Attivazione di segnali di morte/sopravvivenza in fibroblasti di polmone a seguito di stress meccanico da stiramento
- Ruolo dei recettori cannabici nel differenziamento megacariocitario e e nella trombogenesi
- Effetti della 8 prenylnaringenina (8PN) sulla aggregazione piastrinica
- Meccanismo d'azione del Deidroepiandrosterone

5. iniziative scientifiche organizzate e gestite dalla struttura (congressi, convegni, conferenze, workshop, mostre...)

Singoli docenti e ricercatori del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale hanno organizzato e gestito numerose iniziative scientifiche tra le quali:

evento ECM "1° Somposio - Ipertensione Arteriosa Polmonare: dalla diagnosi alla terapia", Novara 31/10/09	€ 4.294,13
Convegno"La Pelvi: Tecniche di Imagining e Radioterapia" del 18/03/10 presso l'Hotel Italia	€ 600,00
Dr.ssa A. Budkowskain, Seminario 25/06	€ 150,04
Realizzazione locandina per "1st European Society for Prevention Research Conference and Members's Meeting"	€ 68,30
Organizzaz. Congresso "Riunione annuale sezione Piemonte e Valle d'Aosta della Lega Italiana Contro l'Epilessia", Torino 25/09	€ 1.350,00
"Whole Body MRI", II International Meeting, Novara 23-24 settembre 2010	€ 4.150,00
Realizzazione locandina per "1st European Society for Prevention Research Conference and Members's Meeting"	€ 231,70
Spese organizzazione Congresso Villa Gaulino, aprile 2010 -	€ 1.890,00

6. risultati dell'attività di ricerca

La tabella seguente elenca i dati relativi alla produzione scientifica così come rendicontata da docenti e ricercatori afferenti al Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale.

n° pubblicazioni totali (di cui n=13 su riviste non indicizzate)	**200**
n° pubblicazioni su riviste indicizzate (di cui n=20 su riviste indicizzate ma senza impact factor ISI)	**187**
n° pubblicazioni su riviste indicizzate e con impact factor ISI	**172***

Impact factor totale*	**684.2**
Impact factor medio (SD)*	**4.0** (3.7)
Impact factor mediano (range)*	**3.2** (0.7-30.8)

Distribuzione IF: n (%)*	< 1	14 **(8.1%)**
	1 – 3	69 **(40.1%)**
	3 – 6	65 **(37.8%)**
	6 – 10	17 **(9.9%)**
	> 10	7 **(4.1%)**
Distribuzione IF: n (%)*	≥ 3	89 **(51.7%)**
	≥ 6	24 **(14%)**

Impact Factor Normalizzato: distribuzione % nei quartili*	Q1[#]	83 **(48.3%)**
	Q2	45 **(26.2%)**
	Q3	31 **(18%)**
	Q4	13 **(7.5%)**

[#] Q1= il quartile dove sono posizionate le riviste migliori

Tali dati sono stati verificati per escludere duplicazione di informazione e sono errati piuttosto per difetto (mancano ad esempio della produzione scientifica dei docenti che non erano più in Dipartimento all'epoca della rendicontazione).

7. centri di ricerca, consorzi cui partecipa la struttura

Si tratta del Centro di Biotecnologie per la Ricerca Medica Applicata (BRMA), del Centro Interdisciplinare di Ricerca sulle Malattie Autoimmuni (IRCAD), e del Centro di Ricerca Interdipartimentale di Medicina di Emergenza e dei Disastri e di Informatica medica (CRIMEDIM).

8. commento conclusivo del Direttore

A fronte della costante e progressiva riduzione dei fondi per il funzionamento, nell'anno 2010 il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale ha ulteriormente elevato il livello di produzione scientifica rispetto all'anno precedente, sia da un punto vista quantitativo che qualitativo. E' stata completata l'opera di ristrutturazione della terza ala di Palazzo Bellini, nella quale hanno trovato collocamento, oltre a un'ampia sala per colture cellulari ed un laboratorio per strumenti comuni, i laboratori di Biochimica, Ostetricia e Ginecologia e Neurologia. Questo ha consentito di decongestionare gli spazi preesistenti, lasciando all'ematologia spazio per una necessaria espansione. E' auspicabile che nel corso del 2011 sia possibile ricollocare la biblioteca in altri spazi e procedere al trasferimento dell'aula Magna al Piano terra di Palazzo Bellini, in faccia all'ingresso principale della struttura. Si deve altresi' rilevare che in un'arena scientifica così altamente competitiva come quella attuale, gli investimenti in strumentazione scientifica sono stati assai modesti. Anche se la capacita' dei docenti afferenti al Dipartimento di attrarre finanziamenti per la ricerca, donazioni e di fare attività commerciale e di stipulare convenzioni con enti esterni e' nel complesso di buon livello, i costi di gestione della ricerca e di manutenzione delle attrezzature sono elevati: pertanto non residuano risorse sufficienti all'acquisto di nuove strumentazioni scientifiche aggiornate.

***allegato*: relazioni dei Centri interdipartimentali e interdisciplinari, con sede amministrativa presso il Dipartimento, redatte dal Presidente/Direttore del Centro**

Novara, 21 Aprile 2011

Il Direttore
(Prof F.Sinigaglia)

ALLEGATO 1

CENTRO DI BIOTECNOLOGIE PER LA RICERCA MEDICA APPLICATA

RELAZIONE ATTIVITA'
ANNO SOLARE 2010

Il Centro BRMA è una struttura scientifica dell'Università del Piemonte Orientale "Avogadro" finalizzata alla ricerca ed alla sperimentazione in campo biomedico.

I Ricercatori afferenti al BRMA svolgono la loro attività in diversi settori delle bioscienze di base e delle biotecnologie applicate alla cura delle malattie ed alla salute dell'uomo.

Nel BRMA è operativa una piattaforma scientifico-tecnologica dedicata allo studio ed all'analisi dell'espressione e della funzione genica in condizioni normali e patologiche in tessuti e sistemi cellulari isolati ed allo studio di sistemi proteici complessi con approccio di proteomica funzionale.

Sono Organi del Centro:

Il Direttore: Prof. Fabiola SINIGAGLIA

Il Comitato Tecnico Scientifico (C.T.S.) composo da:
Fabiola Sinigaglia (direttore)
Ciro Isidoro (segretario)
Andrea Graziani
Gianluca Gaidano
Piero Stratta

Sono componenti del Centro i Dottori Professori:
Gianluca AIMARETTI
Barbara AZZIMONTI
Alessandra BERTONI
Chiarella BOZZO
Rita CARINI
Sandra D'ALFONSO
Giuseppe DE LUCA
Nicoletta FILIGHEDDU
Atonia FOLLENZI
Gianluca GAIDANO
Marisa GARIGLIO

Mara GIORDANO
Andrea GRAZIANI
Elena GROSSINI
Ciro ISIDORO
Marco KRENGLI
Claudio MOLINARI
Mario PIRISI
Maria PRAT
Lia RIMONDINI
Daniele SBLATTERO
Fabiola SINIGAGLIA
Piero STRATTA
Nicola SURICO

L'attività di ricerca del Centro di Biotecnologie per la Ricerca Medica Applicata è prevalentemente dedicata allo studio dei meccanismi molecolari responsabili delle funzioni cellulari e delle condizioni patologiche mediante strategie sperimentali interdisciplinari innovative, quali l'analisi genomica, genomica funzionale e proteomica, l'analisi di sistemi biologici complessi e lo sviluppo di piattaforme bio-informatiche adeguate. L'attività di ricerca del BRMA si sviluppa in diverse aree tematiche, tutte riconducibili alla tutela della salute umana.

Il Centro svolge inoltre un ruolo di coordinamento delle attività di formazione che si svolgono al suo interno, in cooperazione con i Dipartimenti ed i Corsi di Laurea, curando in particolare gli aspetti didattici correlati e coerenti con gli obiettivi istituzionali del centro stesso: lo sviluppo della ricerca biotecnologica finalizzata alla cura delle malattie ed alla tutela della salute dell'uomo.

Nel corso del 2010 il centro ha svolto attivita'di promozione della conoscenza in campo Biotecnologico a livello divulgativo.

Nell'ambito della notte dei ricercatori il BRMA ha proposto ai visitatori dei Dipartimenti Medici in Novara un percorso scientifico-didattico con dimostrazioni pratiche di alcune applicazioni di tecnologie avanzate allo studio di malattie genetiche, virali e vascolari.

Il Centro e' inoltre stato promotore dell'organizzazione di alcuni Seminari rivolti agli studenti dei Dottorati dei due Dipartimenti medici.

I principali risultati del lavoro dei membri del Centro, così come le collaborazioni scientifiche in atto hanno portato, nel 2010, alla pubblicazione di 129 lavori scientifici, per la maggior parte su riviste internazionali indicizzate. Informazioni dettagliate al riguardo sono riportate negli allegati alla presente relazione.

Il Direttore

Prof Fabiola Sinigaglia

Appendice 1

Fabiola SINIGAGLIA

Principali risultati dell'attività di ricerca

- **Effetti dell' 8-prenilnaringerina sulla funzionalità piastrinica**
  I fitoestrogeni sono composti polifenolici in grado di mimare dal punto di vista strutturale e funzionale gli estrogeni endogeni, che portano ad un ridotto rischio di patologie cardiovascolari. Abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'8-prenilnaringenina (8-PN), un potente fitoestrogeno contenuto nel fiore del luppolo con un'affinità di legame per i recettori degli estrogeni molto maggiore rispetto a quella di altri fitoestrogeni. In questo contesto abbiamo pensato di studiare come l'8-prenilnaringenina intervenga sulla funzionalità piastrinica con lo scopo di caratterizzare le vie di trasduzione del segnale modulate dall'8-PN in piastrine umane.
  I nostri dati hanno dimostrato che l'8-PN è un nuovo potente inibitore dell'aggregazione indotta da diversi agonisti forti e dell'adesione piastrinica a matrici di collagene indipendentemente dal legame al recettore degli estrogeni. Esso agisce inibendo la fosforilazione di proteine essenziali per l'attivazione piastrinica e la successiva secrezione del contenuto dei granuli densi e il rilascio di calcio dal sistema tubulare denso.

- **Effetti del deidroepiandrosterone sulla funzionalità piastrinica**
  Il deidroepiandrosterone (DHEA) e la sua forma solfata (DHEA-S) sono due importanti precursori degli ormoni steroidei. Diversi studi clinici e di popolazione suggeriscono che tali steroidi possono giocare un ruolo importante nella prevenzione di patologie cardiovascolari e dell'aterosclerosi. È stato riportato che il DHEA è in grado di stimolare il rilascio di ossido nitrico dale cellule endoteliali, diminuendo quindi la risposta piastrinica a diversi agonisti. In questo contesto siamo andati ad indagare quale sia l'effetto diretto di tali molecole su piastrine umane.
  I nostri dati hanno dimostrato che il DHEA-S, ma non il DHEA, è in grado di inibire l'aggregazione piastrinica indotta da diversi agonisti forti, agendo sinergicamente con l'ossido nitrico. Inoltre il DHEA-S è in grado di inibire la fosforilazione di proteine essenziali per l'attivazione piastrinica e la successiva secrezione del contenuto dei granuli.

- **Ruolo della metabolizzazione del 2-arachidonoilglicerolo nell'aggregazione piastrinica**
  Il 2-arachidonoilglicerolo è un endocannabinoide in grado di indurre aggregazione piastrinica dipendente dalla produzione di trombossano A2 ed indipendentemente dal legame ai recettori degli endocannabinoidi. È stato infatti dimostrato che il 2-AG è metabolizzato dalla monoacilglicerololipasi, dall'idrolasi degli acidi grassi e dalla ciclossigenasi-2 ad acido arachidonico che è poi convertito in trombossano A2 nelle piastrine. In questo contesto abbiamo valutato il ruolo degli enzimi coinvolti nella metabolizzazione del 2-AG sull'aggregazione piastrinica.
  I nostri dati hanno mostrato che bloccando tali enzimi l'aggregazione indotta dal 2-AG è solo ritardata ma non inibita. In letteratura è inoltre riportato che il 2-AG può isomerizzare a 1-AG, che a sua volta viene metabolizzato dagli stessi enzimi responsabili della metabolizzazione del 2-AG. I nostri risultati hanno dimostrato che anche l'1-AG può indurre aggregazione piastrinica trombossano A2-dipendente. Bloccando gli enzimi coinvoltinella degradazione dell'1-AG i nostri dati hanno mostrato un'inibizione dell'aggregazione 1-AG dipendente.

- **Ruolo degli endocannabinoidi nel differenziamento megacariocitario**
  Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che gli endocannabinoidi, una nuova classe di mediatori lipidici, giocano un ruolo importante nel modulare il differenziamento cellular. Tuttavia nessuno studio è andato a valutare il ruolo degli endocannabinoidi nel differenziamento

megacariocitario. A tale scopo cellule staminali ematopoietiche isolate dal midollo osseo di tibia e femore murini sono state indotte a differenziare verso la linea megacariocitaria.
I dati ottenuti hanno dimostrato che l'espressione del CB1, uno dei recettori degli endocannabinoidi, aumenta in modo progressivo e significativo durante la megacariocitopoiesi. Il successivo trattamento metanandamide, un agonista del CB1, è in grado di aumentare il numero di cellule mature.

- **Ruolo delle diacilglicerolo chinasi nella megacariocitopoiesi e nella funzionalità piastrinica**
  Le diacilglicerolo chinasi (DGKs) fosforilano il diacilglicerolo (DG), con la formazione di acido fosfatidico (PA), regolando quindi i livelli e la segnalazione mediata da DG e PA. Nessuno studio tuttavia è andato a valutare come avvenga la regolazione dell'espressione delle isoforme di DGK durante il differenziamento megacariocitario, a partire da cellule staminali ematopoietiche, nelle piastrine.
  In questo contesto per valutare il ruolo di DGK-alpha nella megacariocitopoiesi abbiamo confrontato il potenziale differenziativo di cellule staminali ematopoietiche isolate da topi wild-type e knock-out per DGK-alpha. I nostri dati hanno mostrato che le cellule staminali ematopoietiche KO per DGK-alpha sono in grado di generare un maggior numero di megacariociti mature, con un livello di ploidia e di espressione del CD41 maggiore rispetto alle cellule WT. Inoltre i nostri risultati hanno dimostrato che la formazione delle piastrine, dopo trombocitopenia immuno-indotta, è più rapida nei topi KO rispetto ai topi WT e che le piastrine dei topi KO sono più responsive all'aggregazione indotta da agonisti forti.

- **Ruolo degli estrogeni nel differenziamento megacariocitario**
  Un numero sempre crescente di evidenze indicano che gli ormoni sessuali possono giocare un ruolo importante durante la megacariocitopoiesi. Infatti è stato dimostrato che l'estrogeno può essere sintetizzato durante il differenziamento megacariocitario, portando ad un aumento del numero di propiastrine formate. Inoltre è stato riportato che l'espressione dei recettori classi degli estrogeni, ERα e ERβ, è modulata durante il differenziamento megacariocitario. In letteratura è riportato che gli estrogeni possono indurre effetti rapidi non genomici grazie al legame ad un nuovo recettore per gli estrogeni a 7 domini transmembrana, il GPER. In questo contesto siamo andati a valutare l'espressione di tale recettore durante il differenziamento megacariocitario a partire da cellule staminali ematopoietiche estratte da sangue di cordone ombelicale.
  I nostri dati hanno mostrato che l'espressione del GPER diminuisce drasticamente durante il differenziamento megacariocitario e non è più rilevabile nei megacariociti maturi.

Collaborazioni in atto

- Avigliano L. Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy
- Balduini A. Department of Biochemistry, University of Pavia - IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy
- Maccarrone M. Department of Biomedical Sciences, University of Teramo, Teramo, Italy
- O'Donnell V.B. Department of Medical Biochemistry and Immunology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF14 4XN, U.K.
- Torti M. Department of Biochemistry, University of Pavia, via Bassi 21, 27100 Pavia, Italy
- Zhong X Division of Pediatric Allergy & Immunology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710

Chiarella BOZZO

Principali risultati dell'attività di ricerca

- **Ruolo degli estrogeni nella Malattia di Alzheimer**
  Il peptide beta-amiloide (betaAP) induce apoptosi e la down-regulation dell`integrina alfa1/beta1 in cellule neuronali, indicando una relationship tra la neurotossicità indotta da betaAP e la modulazione dell`espressione delle integrine. Un inadeguato controllo del ciclo cellulare può contribuire alla morte neuronale in AD. BetaAP stimola le cellule neuronali ad entrare nel ciclo cellulare, che resta però incompleto e non termina con la mitosi. I dati ottenuti "in vitro"suggeriscono che gli estrogeni proteggono le cellule neuronali dalla neurotossicità causata dal betaAP ristabilendo il controllo dell'espressione dell'integrina alpha1/beta1 e del ciclo cellulare. La fosfatidilinositolo 3-kinasi sembra essere il principale bersaglio effettore dell`azione protettiva degli estrogeni.

- **Studi del meccanismo d'azione del mycolactone, una tossina prodotta dal Mycobacterium ulcerans**
  La patogenicità del Mycobacterium ulcerans, l`agente della patologia tropicale "Ulcera del Buruli" (BU), è causata all`effetto citotossico della sua esotossina, il mycolactone. Poichè l`epidermide rappresenta una barriera nei confronti di agenti infettivi presenti nell`ambiente e un`apoptosi bilanciata ha un ruolo fondamentale nell`omeostasi epidermica, abbiamo studiato l`azione apoptotica del mycolactone A/B su due popolazioni di cheratinociti umani, cellule staminali (KSC) e "transit amplifying cells" (TAC) e su una linea di cheratinociti umani, HaCaT. I risultati suggeriscono che i cheratinociti sono selettivamenti suscettibili all`apoptosi indotta dal mycolactone e questo danno contribuisce all`insorgenza delle lesioni tipiche riscontrate in BU.

- **Il rilascio selettivo di citochine, chemochine e fattori di crescita da parte di frammenti di cute ("minced skin") coltivati in vitro spiega l`efficacia della tecnica del "minced micrografts" nella terapia delle ulcere cutanee**
  Recentemente è stata utilizzata una nuova tecnica per curare le ulcere croniche, chiamata "minced micrografts" che si è rivelata efficace e poco invasiva. In questo studio, abbiamo valutato "in vitro" il rilascio di citochine chemochine e fattori di crescita sia da parte di frammenti di cute prelevati con biopsia da un donatore sano, che sono stati finementi frammentati ("minced sample") che da parte di un campione di cute non frammemmtata, prelevato dallo stesso donatore ("entire sample"). Il "minced samples", che può essere paragonato al "minced micrografts" utilizzato "in vivo", produce e rilascia concentrazioni maggiori di TNF-α, IL-1α, PDGF e bFGF, ma livelli più bassi di IL-6, VEGF, MCP-1 and GRO-α dell "entire samples". In conclusione, la frammentazione "mincing" di cute sana sembra favorire la corretta regolazione della fase infiammatoria ed indurre la sovraespressione di alcuni fattori di crescita che sono coinvolti nella riparazione delle ulcere.

Collaborazioni in atto

- Pamela L.C. Small (Department of Microbiology, University of Tennessee, Knoxville, Tennessee 37996-0845, USA)

Gianluca GAIDANO

Principali risultati dell'attività di ricerca

- Costruzione di un algoritmo clinico-molecolare per la gestione clinica e prognostica della sindrome di Richter

- Identificazione di predittori farmacogenetici per i linfomi aggressivi

- Identificazione di marcatori molecolari predittivi di trasformazione da leucemia linfatica cronica a linfoma aggressivo

- Identificazione di alterazioni molecolari di NFkB come pathway patogenetico predominante nel linfoma marginale splenico

Collaborazioni in atto

- Institute of Cancer Genetics, Columbia University, New York, USA
- Department of Pathology, University of Wisconsin, USA
- IOSI, Bellinzona, CH
- University of Thessaloniki, Greece
- Ematologia, Università degli Studi di Siena
- Ematologia, Università La Sapienza, Roma
- Ematologia, INRCCS-CRO, Aviano
- Ematopatologia, Università degli Studi di Bologna
- HUGEF, Università di Torino

Ciro ISIDORO

Argomenti di ricerca

- Biogenesi e funzione dei Lisosomi e degli organuli lisosoma-simili.
- Biogenesi delle catepsine lisosomiche: meccanismi molecolari di indirizzamento (targeting), trasduzione del segnale e traffico interorganellare, trasporto recettore-dipendente e recettore-indipendente.
- Ruolo dei lisosomi nelle morti cellulari programmate.
- Regolazione e ruolo del turnover macromolecolare autofagia-mediato nel cancro (chemioresistenza e citotossicità dei farmaci anti-tumorali) e nelle malattie neurodegenerative (es. Sclerosi Laterale Amiotrofica, Diabete Insipido NeuroIpofisiario, Malattia di Parkinson).
- Approccio genomico e proteomico-funzionale per l'identificazione di molecole regolatrici la funzione autofagico-lisosomica e per l'identificazione dei substrati della catepsina D.
- Nanobiotecnologie e imaging cellulare e molecolare in patologie umane.

Principali risultati della ricerca

La proteasi lisosomica Catepsina D (CD) è implicata nel controllo dell'omeostasi cellulare e tissutale in quanto coinvolta nei processi proteolitici associati ad autofagia e apoptosi.
La CD svolge molteplici attività all'interno della cellula (nei lisosomi, e in particolari circostanze anche nel citoplasma), ma anche nello spazio extracellulare. Queste attività includono la parziale proteolisi e conseguente attivazione di proteine segnale (enzimi, pro-fattori di crescita, pro-ormoni, etc), la estensiva degradazione di proteine (e quindi inattivazione di proteine segnale), la degradazione di proteine della matrice extracellulare con liberazione di fattori di crescita. La CD quindi può essere implicata in numerose patologie incluse il cancro e le malattie neurodegenerative.

- **Autofagia e proteolisi Catepsina D-mediata nei tumori**
  La relazione tra CD e patogenesi e progressione dei tumori è stata discussa nell'articolo-rassegna pubblicato sulla rivista"Cancer Biomarkers" [*Nicotra et al., 2010*].
  Nell'articolo pubblicato sulla rivista "Disease Markers" [*Nicotra et al., 2010*] si sottolinea il valore diagnostico e prognostico dell'espressione di CD nella patogenesi e progressione dei Linfomi non-Hodgkin (NHLs). I dati ottenuti dalla ricerca pubblicata su "Disease Markers" [*Nicotra et al., 2010*] indicano che la presenza di un'elevata percentuale di positività per CD (implicata nell'omeostasi del tessuto linfatico) nelle cellule tumorali si riflette negativamente sulla progressione dei NHLs e quindi nel decorso clinico della malattia.
  Abbiamo inoltre studiato la regolazione dell'autofagia nella progressione e nella risposta alla chemioterapia in biopsie di pazienti portatori di NHLs. Abbiamo studiato l'espressione funzionale dell'oncosoppressore Beclin-1 nella progressione e nella risposta ai trattamenti terapeutici nei NHLs. Beclin-1, attraverso l'interazione con Bcl-2 o PI3K-III, regola l'apoptosi e l'autofagia, due processi cruciali per l'omeostasi del tessuto linfatico. L'espressione di Beclin-1 è stata dimostrata essere evolutivamente regolata nei linfociti T e B. Abbiamo analizzato la potenziale correlazione tra l'autofagia Beclin-1-mediata e l'evoluzione dei linfomi maligni in risposta alla terapia mediante curve di sopravvivenza Kaplan-Meier. Inoltre, abbiamo analizzato a livello molecolare le interazioni tra beclin-1 e bcl-2 e verificato la effettiva presenza di autofagia nelle cellule tumorali.

I dati pubblicati su "Modern Pathology"[*Nicotra et al., 2010*] indicano che i NHLs con autofagia up-regolata sono più sensibili alla chemioterapia e che, quidni, l'espressione di beclin-1 essere può rappresentare un prezioso fattore prognostico indipendente in questo gruppo eterogeneo di tumori.
In collaborazione con il gruppo di ricerca della Prof.ssa T. Lah (Slovenia) abbiamo studiato il ruolo delle catepsine lisosomiche L e B (CL, CB) e dell'autofagia in cellule di glioblastoma umano trattate con il chemioterapico As_2O_3 (triossido di arsenico). Nell'articolo pubblicato sulla rivista "Biol Chem" [*Pucer et al., 2010*] si dimostra che la tossicità dell'As_2O_3 è l'effetto di una complessa interazione tra autofagia e apoptosi (nelle fasi finali sono coinvolte esclusivamente le caspasi) ed è associata ad inibizione della CB, e che questa tossicità è altamente aggravata dalla contemporanea inibizione di CL. Questa sinergia potrebbe essere utilizzata nel trattamento clinico di glioblastomi al fine di abbassare la dose terapeutica, evitando così gli effetti collaterali tossici di As_2O_3.

- **Stress ossidativo, Autofagia e Apoptosi**L'autofagia è un processo di degradazione lisosomica di macroaggregati molecolari, di membrane biologiche e di interi organelli (es. mitocondri) danneggiati dallo stress ossidativo, e pertanto svolge un importante ruolo di 'clearance' (pulizia) nella cellula. Il ruolo protettivo o letale dell'autofagia, innescata dallo stress ossidativo è stato analizzato in due modelli sperimentali.

  Cellule dopaminergiche di neuroblastoma umano trattate con perossido di idrogeno (H_2O_2), una specie radicalica estremamente reattivae prodotta normalmente in seguito all'attività mitocondriale ma anche in condizioni di stress metabolico.
  Nell'articolo pubblicato sulla rivista "Toxicological Sciences" [*Castino et al., 2010*] si dimostra il ruolo centrale dell'autofagia nella morte cellulare indotta da H_2O_2 in cellule dopaminergiche di neuroblastoma.
  In collaborazione con il gruppo di ricerca della Prof.ssa Prat, abbiamo studiato in dettaglio l'apoptosi in cellule di muscolo cardiaco e la protezione da stress ossidativo di anticorpi anti-HGF (Hepatocyte growth factor), [*Pietronave et al., 2010*].
  Tutte le risposte biologiche di HGF sono mediate dal recettore tirosin-kinasi Met/HGF-R. Obiettivo dello studio era verificare se un anticorpo monoclonale (MAb) che mimasse l'attività agonista del recettore potesse proteggere cellule del muscolo cardiaco dall'apoptosi indotta da perossido di idrogeno (H_2O_2).
  Il MAb inibisce efficacemente il restringimento delle cellule, la frammentazione del DNA, la positività annessina V, la traslocazione mitocondriale di Bax, e l'attivazione delle caspasi indotti da H_2O_2. Questo MAb può quindi essere un valido sostituto di HGF, essendo più facilmente disponibile in una forma biologicamente attiva, altamente stabile, e purificato.

Collaborazioni in atto

- Bonnie F. Sloane, Department of Pharmacology della Wayne State University di Detroit (USA).
- David Murphy, Henry Wellcome Laboratories for Integrative Neuroscience and Endocrinology, University of Bristol (UK)
- Andrej Hasilik, Institute fuer Physiologische Chemie, Klinikum der Philipps-Universitaet Marburg (D).
- Michelle Ollivier, INRA Unité Génomique et Physiologie de la Lactation, Jouy-en-Josas, CEDEX (F).
- Douglas Feinstein, UIC, University of Illinois in Chicago (USA).
- Duncan Smith, Institute of Molecular Biology and Genetics, Mahidol University,Thailandia.
- Guido Kroemer, INSERM di Villejuif, Università Parigi IX, (F) (mitophagy and mitochondriogenesis)
- Eugenia Dogliotti, Istituto Superiore di Sanità, Roma (autophagy in DNA damage and repair)

- Vincenzo Mollace, Università di Catanzaro “Magna Graecia”, (autophagy and cardiovascular damage)
- Salvatore Coluccia, Dipartimento di Chimica, Università di Torino (functionalization of mesoporous nanoparticles for diagnostic and therapeutic)
- Emanuele Albano – Rita Carini, Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale di Novara (role of lysosomes in cell death and ischemic preconditioning of hepatocytes)
- Guido Valente, Laboratorio di Anatomia Patologica, Università del Piemonte Orientale di Novara (new molecular prognostic markers in cancer)
- Tamara Lah, National Institute of Biology, Ljubljana, Slovenia, (environmental toxic and carcinogenesis)
- Paul Saftig, Unit of Molecular Cell Biology and Transgenic Research, Institute of Biochemistry, Medical Faculty, University of Kiel, (D) (autophagy and myopathies)
- Lukas Mach Department of Applied Genetics and Cell Biology, University of Natural Resources and Applied Life Sciences, Muthgasse 18, Vienna, Austria. (biogenesis and function of cathepsin)

Lia RIMONDINI

Principali risultati della ricerca

- Sviluppo e caratterizzazione di superfici di materiali impiantabili biomimetiche della matrice extracellulare
- Sviluppo di sistemi nano tecnologici di drug delivering di chemioterapici

Collaborazioni in atto

- Università di Milano – Dipartimento di Morfologia Umana e Scienze Biomediche
- Università di Milano – Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria – S. Paolo
- Politecnico di Milano – Dipartimento di Bioingegneria
- Politecnico di Milano - Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "G. Natta"
- Politecnico di Torino – Dipartimento di Scienza dei Materiali e Ingegneria Chimica
- Istituti Ortopedici Rizzoli (Bologna) – Laboratorio di Studi Pre-clinici e chirurgici
- Musashino University Tokyo – institute of Pharmaceutical Sciences

Piero STRATTA

Principali risultati della ricerca

- **Diagnostica precoce del rigetto in corso di trapianto di rene:ruolo diagnostico dei depositi della frazione C4D del complemento nell'organo trapiantato**
  Tra i 738 pazienti trapiantati di rene, 243 (33%) sono stati sottoposti a biopsia renale sul rene trapiantato almeno una volta : 58 (24%) sono risultati positivi per una patologia immuno-mediata acuta 185 pazienti (76%) presentavano altre alterazioni morfologiche Una positività per il prodotto di degradazione del complemento C4d è stata osservata in 21 casi sui 56 campioni testati (37,5%). Di rilievo il riscontro della associazione tra positività del C4d e maggiore durata della dialisi (8,0 anni) rispetto ai pazienti C4d negativi (4,4 anni; p 0.0116) e più elevato titolo di PRA max . Una positività per il C4d è stata riscontrata in percentuale variabile intorno al 30-40% in tutti i tipi di categorie istologiche diagnosticate alle biopsie dei reni trapiantati (p 0.6627), senza differenza tra rigetto acuto e glomerulopatia acuta da sola o associata al rigetto.

- **Aspetti istopatologici e quadri clinici delle patologie da deposito renale delle immunoglobuloine monoclonali nei pazienti con mieloma**
  L'andamento del rene ed il ruolo del quadro patologico renale sono stati studiati in quasi 300 pazienti con mieloma multiplo e gammopatia monoclonale: il coinvolgimento renale era il solo fattore significativo di rischio di morte per il paziente, mentre fattori significati di peggioramento del rene erano l'associazione di malattia diabetica(HR3.65, 95% CI:2.08-6.41), la proteinuria a catene leggere (HR 2.18; 95%CI:1.10-4.32) e il tipo di componente monoclonale p0.0019) . Il quadro patologico renale ha documentato una MIDD in 12/30 casi (40%): 6 λ-amiloidosi ,2 LC disease, 1 heavy chain disease and tre cast nephropathy, ed inoltre 4 glomerulonefriti ,8 arteriolosclerosi and 6 reni normali. La principale conclusione è che il diabete , mescolando il suo quadro con il danno da catene leggere è il più importante fattore di rischio di progressione della malattia renale, accanto all'entità della proteinuria a ncatene leggere

- **Think of variation in the gene encoding hepatocyte nuclear factor (HNF)-1ß in children with renal microcysts lacking nephrocystin mutation and adults mimivking uromodulin mutation**
  Programma di ricerca in corso con Genetica dell'Università di Torino e dell'Università del Piemonte Orientale.

- **Analisi biochimica e spettrofotometrica su tessuto renale nelle biopsie renale del rene trapiantato e nativo**
  Programma di rivalutazione istopatologica con indagini particolari delle caratteristiche biochimiche dei cristalli di difficile identificazione nelle biopsie renali studiate con metodiche tradizionali.
  In collaborazione con Policlinico di Milano. Nefrologia Dialisi e Trapianto e col Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, , Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Collaborazioni nazionali ed internazionali in atto

- Istituto di Genetica dell'Università di Torino
- Immunologia dei Trapianti dell'Università di Padova
- Immunology Transplantation Center Baltimora
- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, , Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
- Policlinico di Milano. Nefrologia Dialisi e Trapianto

Giovanni VACCA
Claudio MOLINARI
Elena GROSSINI

Principali risultati della ricerca

Vengono sotto riportati gli argomenti principali di studio condotti anche in collaborazione con il reparto di Cardiochirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara, con l'Institute for Cardiovascular Research, University of Leeds (UK) e col Department of Cardiothoracic Surgery, King`s College Hospital, London.

- **Effetti cardioprotettivi della somministrazione intracoronarica di levosimendan contro i danni da ischemia-riperfusione. Ruolo dei canali KATP e del monossido d'azoto.**
  Il levosimendan, capostipite dei calcio-sensitizzanti, e` un farmaco ampiamente utilizzato per il trattamento dello scompenso cardiaco. Dati precedenti ottenuti nel maiale anestetizzato avevano evidenziato un effetto coronarodilatatore indotto dalla somministrazione intracoronarica del levosimendan correlato all`aumentato rilascio di monossido d'azoto (NO). Gli studi condotti su cellule endoteliali coronariche di maiale hanno, inoltre, evidenziato il coinvolgimento dei canali KATP e delle chinasi intracellulari (ERK, Akt, p38) nell`attivazione della eNOS. Lo scopo del presente progetto di ricerca e` stato quello di esaminare gli effetti protettivi della somministrazione intracoronarica di dosi crescenti di levosimendan contro i danni da ischemia/riperfusione nel maiale anestetizzato. In ogni animale sono stati esaminati i parametri emodinamici, quali la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, il flusso ematico coronarico e gli indici di funzionalita` miocardica globale e regionale. In alcuni animali la somministrazione di levosimendan e` stata effettuata dopo il blocco dei canali KATP ottenuto con la somministrazione di glibenclamide o dopo il blocco della nitrossido sintetasi tramite L-NAME. Inoltre, sono stati effettuati prelievi bioptici prima dell'ischemia, al termine dell`ischemia, alla fine della somministrazione di levosimendan e alla fine della riperfusione per esaminare l`espressione dei geni apoptotici, quali Bax, citocromo C, caspasi 3, 8, 9, dei geni anti-apoptotici come Bcl-2 e dei geni autofagici come LC3 e Beclin1. Inoltre e` stata valutata l`espressione di ERK e Akt. I risultati ottenuti hanno evidenziato come la somministrazione di levosimendan determini un aumento dose-dipendente del flusso ematico coronarico e dei parametri di funzionalita` miocardica. Inoltre, e` stato evidenziato un effetto dose-dipendente anti-apoptotico accompagnato da un effetto pro-autofagico. Le risposte osservate, infine, sono risultate abolite dalla somministrazione di glibenclamide e fortemente ridotte dal L-NAME. Sulla base dei suddetti risultati e` possibile ipotizzare un effetto cardio-protettivo del levosimendan mediato dai canali KATP e dall'NO volto a ostacolare la morte cellulare per apoptosi.

- **Effetto del levosimendan sull`apoptosi e l`autofagia in cardiomiociti**
  Il levosimendan, agente inotropo e vasodilatante utilizzato per il trattamento dello scompenso cardiaco, esercita effetti cardioprotettivi contro i danni da ischemia/riperfusione attraverso l'apertura di canali dei canali KATP e il rilascio di monossido d'azoto (NO). Le azioni benefiche del levosimendan contro i danni ischemici conseguono anche alle sue azioni di modulazione dei processi implicati nel rimodellamento cardiaco, risposta patologica ad un insulto miocardico caratterizzata, oltre che dall'ipertrofia e dalle alterazioni dell'ambiente interstiziale, anche da fenomeni di apoptosi, necrosi e di autofagia. Nei miociti isolati il levosimendan si è dimostrato in grado di prevenire il danno apoptotico attraverso l'apertura dei canali KATP mitocondriali. In pazienti affetti da scompenso cardiaco la somministrazione di levosimendan ha indotto sia una significativa riduzione del rilascio di citochine come l'interleuchina- 6 e il fattore di necrosi tumorale, che sono bene in grado di deprimere la capacità funzionale cardiaca e promuovere l'apoptosi, sia di ostacolare l'espressione del sistema Fas/Fas ligando. Gli studi precedenti condotti nel maiale anestetizzato avevano evidenziato come la somministrazione intracoronarica

di di levosimendan nel modello animale di ischemia/riperfusione fosse in grado di ridurre l'espressione di geni antiapoptotici quali Bax e citocromo C e aumentare l'espressione di geni antiapoptotici e proautofagici quali Bcl2, Beclin1 ed LC3II. Tali effetti protettivi erano risultati correlati all'apertura dei canali KATP e al rilascio di NO. Lo scopo del presente progetto di ricerca è stato, pertanto, quello di esaminare in vitro gli effetti del levosimendan sull'apoptosi e l'autofagia analizzando più nel dettaglio il ruolo dei canali KATP e dell'NO. E' stato, inoltre, valutato l'effetto del levosimendan sull'attivazione di ERK1/2 e Akt, fattori implicati nelle vie di sopravvivenza cellulare. Nei miocardiociti H9C2 sottoposti a danno ischemico indotto da H2O2 (200 µM per 20 min) sono stati esaminati gli effetti del levosimendan (10 µM) sull'espressione di Bax, del citocromo C, di Beclin 1, di ERK1/2 e di Akt. E` stata inoltre valutata l`attivazione della caspasi 3. Esperimenti analoghi sono stati ripetuti in presenza di agonisti e antagonisti dei canali KATP (non selettivi e selettivi per i canali mitocondriali) e dell'NO. I risultati ottenuti dimostrano come il levosimendan riduca fortemente l'espressione dei geni apoptotici e aumenti l'attivazione di quelli autofagici e delle vie di sopravvivenza cellulare attraverso l'apertura dei canali KATP, in particolare mitocondriali, ed il rilascio di NO.

- **Effetti cardiovascolari della somministrazione intracoronarica di gastrina 17 nel maiale anestetizzato. Ruolo del sistema nervoso autonomo, del monossido d`azoto e dei recettori CCK.**
  E` noto dalla letteratura come gli ormoni gastrointestinali intervengano nel controllo dell`apparato cardiovascolare. I risultati della presente ricerca hanno ampliato le informazioni riguardanti l`effetto della gastrina 17, ormone fortemente rilasciato dalle cellule G gastriche in risposta all`introduzione di cibo nello stomaco, sulla funzione e perfusione cardiaca. La gastrina 17 è stata somministrata per via intracoronarica in 40 maiali anestetizzati, alle dosi corrispondenti a quelle rilasciate in circolo durante un pasto. I suoi effetti sul flusso coronarico e sulla forza di contrazione miocardica sono stati valutati prevenendo le variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Gli effetti della gastrina 17 sono, inoltre, stati paragonati a quelli degli agonisti dei recettori CCK1 e CCK2, rispettivamente, CCK33 e pentagastrina. In 5 dei suddetti animali è stato anche condotto uno studio dose-risposta, infondendo dosi crescenti dell`ormone in esame. In 35 dei 40 maiali il meccanismo d`azione della gastrina 17 è stato esaminato ripetendo la somministrazione dell`ormone dopo blocco dei recettori colinergici (n=5), alfa-adrenergici (n=5), beta1 adrenergici (n=5), beta2-adrenergici (n=5), dei recettori CCK1 (n=5), dei recettori CCK2 (n=5) e della nitrossido sintetasi (n=5). La somministrazione intracoronarica di gastrina 17 ha aumentato, in modo dose-dipendente, il flusso ematico coronarico e la forza di contrazione cardiaca. Gli effetti sul flusso coronarico erano simili a quelli causati dalla pentagastrina, mentre il CCK33 non determinava variazioni significative della funzionalità cardiaca e aumentava il flusso ematico coronarico in misura minore rispetto a quanto osservato con la gastrina 17. Gli effetti della gastrina 17 erano, inoltre, aboliti dal blocco dei recettori beta adrenergici, dei recettori CCK1/CCK2 e della nitrossido sintetasi. In conclusione, i risultati di questa ricerca hanno evidenziato come la gastrina 17 aumenti il flusso ematico coronarico e la funzione cardiaca attraverso il coinvolgimento sia del sistema nervoso autonomo, che dei recettori specifici CCK, che del monossido d`azoto.

- **Effetti cardiovascolari della somministrazione intracoronarica di melatonina nel maiale anestetizzato**
  La melatonina, ormone secreto dalla ghiandola pineale con un andamento circadiano influenzato dall`alternanza buio-luce, è implicata nel controllo di molte funzioni fisiologiche incluse quelle relative all`apparato cardiovascolare. E` stato, ad esempio, dimostrato che la melatonina induce ipotensione e ha effetti variabili sulla frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica. Bassi livelli di melatonina sono stati riscontrati in diverse condizioni patologiche tra cui ipertensione, scompenso cardiaco grave e malattia ischemica cardiaca o infarto del miocardio. Tali effetti cardiovascolari sono stati variamente imputati ad un`interazione della melatonina col sistema nervoso centrale o autonomo, al miglioramento della risposta baroriflessa, all`interazione della melatonina coi recettori specifici MT1 e/o MT2 e alla preservazione della funzione endoteliale.

A questo proposito i dati riguardanti il ruolo del monossido d`azoto (NO) nella genesi delle risposte emodinamiche sono piuttosto discordanti. Pur essendo presenti informazioni in letteratura circa gli effetti cardiovascolari della melatonina, i dati riguardanti il circolo coronarico e la funzione cardiaca sono tuttavia scarsi e, come sopra ricordato, non univochi. Per questo motivo in questo studio abbiamo voluto indagare gli effetti diretti della melatonina sul flusso ematico coronarico e la contrattilità miocardica conducendo esperimenti a pressione arteriosa e frequenza cardiaca costanti. E` ben noto, infatti, come variazioni dei suddetti parametri emodinamici influenzino la perfusione miocardica e la forza di contrazione cardiaca attraverso meccanismi nervosi riflessi, fisici ed umorali. Inoltre, abbiamo voluto analizzare il ruolo del sistema nervoso autonomo, dei recettori MT1/MT2 e dell'NO. In 35 maiali posti in anestesia generale la melatonina infusa nella coronaria discendente anteriore alla dose di 70 pg per ml/min di flusso ematico coronarico ha aumentato il flusso coronarico stesso, il dP/dtmax (indice di contrattilità miocardica), la percentuale di accorciamento segmentale del ventricolo (%SS) e la gittata cardiaca di circa il 12%, il 14%, l`8% e il 23% dei rispettivi valori di controllo ($P<0.05$). Tali effetti erano accompagnati da un aumento del rilascio dell`NO, dosato dal sangue del seno venoso coronarico, di circa il 46% del valore basale. In altri 5 maiali è stato, inoltre, possibile ottenere un effetto dose-risposta su tutti i parametri analizzati, infondendo la melatonina a dosi comprese tra 6.56 e 320.2 pg per ml/min di flusso coronarico. Mentre il blocco dei recettori colinergici (n=5) e dei recettori alfa-adrenergici (n=5) non ha abolito le risposte osservate, dopo blocco dei recettori beta1-adrenergici (n=5) la melatonina non ha più indotto variazioni della forza di contrazione miocardica, rimanendo invece inalterato l`aumento del flusso ematico coronarico. Il blocco dei recettori beta2-adrenergici (n=5) e della NO sintetasi (n=5) ha, invece, abolito la risposta coronarica alla melatonina e l`aumento del rilascio di NO. Infine, tutti gli effetti cardiovascolari causati dall`ormone sono risultati prevenuti dal blocco dei recettori MT1 e MT2 (n=10). In conclusione, la melatonina aumenta primariamente il flusso ematico coronarico e la funzione cardiaca attraverso il coinvolgimento dei recettori MT1/MT2, dei recettori beta-adrenergici e dell`NO.

- **Utilizzo di un doppio patch per la riparazione del difetto settale di origine ischemica inserito attraverso una singola ventri colotomia**
  Lo sviluppo del difetto del setto interventricolare (VSD) è una complicazione piuttosto frequente dell`infarto miocardico acuto ed è responsabile del 5% circa dei decessi delle fasi precoci dell`infarto. Molte tecniche chirurgiche sono state sviluppate nel corso degli anni per porre rimedio a tale catastrofica complicanza. Tuttavia molte di esse non sono risultate scevre da problematiche relative, ad esempio, alla fragilità del tessuto necrotico miocardico sottoposto a sutura. Inoltre, la maggior parte delle suddette tecniche si avvaleva di una ventricolotomia bilaterale o utilizzava patch pericardici. In questo studio è stata esaminata l`efficacia di una nuova tecnica di riparazione del VSD, riproducibile, bisettale, con doppio patch sintetico posizionato tramite singola ventricolotomia sinistra. E` stato dimostrato come la riparazione chirurgica condotta con questa tecnica prevenga le recidive della VSD riducendo la tensione sulle suture e prevenendo le infiltrazioni di sangue lungo le linee di sutura. Questa tecnica si avvale, inoltre, della colla GFR per ottenere una migliore emostasi senza rischi aggiunti di embolizzazione. Inoltre, si è osservato un blocco della citolisi nel tessuto miocardico peri-ischemico, con ulteriore stabilizzazione del tessuto stesso e miglioramento delle sue proprietà meccaniche. Infine, l`utilizzo di un doppio patch bilaterale ha ridotto la discinesia settale sinistra grazie ad un miglior bilanciamento e distribuzione delle forze di tensione tra i due ventricoli. Va ancora ricordato come tra i vantaggi di questa tecnica vi sia la riduzione dei tempi operatori con miglioramento della funzione cardiaca.

- **Trattamento dello scompenso cardiaco acuto tramite somministrazione intracoronarica di levosimendan in pazienti affetti da shock cardiogeno sottoposti a interventi di cardiochirurgia**
  L`effetto benefico del levosimendan, agente calcio-sensitizzante utilizzato nello scompenso cardiaco, può essere limitato dall`ipotensione che si osserva a seguito della sua somministrazione

per via endovenosa. In questo studio abbiamo, quindi, voluto valutare l`efficacia del levosimendan, somministrato attraverso una via alternativa a quella sistemica, in pazienti affetti da shock cardiogeno refrattario ai comuni inotropi e sottoposti a intervento di cardiochirurgia. La nostra ipotesi era quella secondo cui l`infusione locale, intracoronarica, di levosimendan, avrebbe esercitato minori effetti a livello sistemico, pur mantenendo inalterata la sua azione a livello cardiaco. I 33 pazienti reclutati nello studio avevano indice cardiaco inferiore a 2.1 nonostante il trattamento con adrenalina e/o posizionamento del contropulsatore. Sono stati misurati i seguenti parametri: flusso ematico nei graft vascolari, pressione arteriosa sisto-diastolica, frequenza cardiaca, pressione arteriosa e di incuneamento polmonare, pressione atriale, indice cardiaco, frazione di eiezione, rapporto E/A e resistenze vascolari sistemiche. Tramite eco trans-esofageo è stato esaminato il movimento del ventricolo sinistro e i valori ottenuti sono stati utilizzati per costruire uno score di funzione (WMSI; punteggio1 = movimento normale; punteggio 2 = ventricolo ipocinetico; punteggio 3= ventricolo acinetico; punteggio 4= ventricolo discinetico). Sono, inoltre, stati misurati il pH, la PO2, la PCO2, la saturazione di ossigeno, il glucoso, il calcio e il lattato sia nel sangue cardiaco venoso che arterioso. E` stato calcolato il contenuto di ossigeno nel sangue cardiaco venoso e arterioso utilizzando la formula (1.39 x emoglobina) x saturazione di ossigeno + (0.0031 x tensione di ossigeno). I valori ottenuti sono stati utilizzati per ricavare l`estrazione miocardica di ossigeno. Infine, la produzione di acidi da parte del miocardio è stata calcolata dalla misurazione della concentrazione di ioni H+ nel sangue arterioso e venoso cardiaco. Il levosimendan è stato somministrato in bolo nei graft o nell`aorta clampata, al termine del bypass cardiopolmonare alla dose corrispondente a 24 microg/kg e calcolata in relazione alla massa cardiaca del paziente. La somministrazione di levosimendan ha determinato un aumento significativo del flusso ematico nei graft vascolari, della pressione arteriosa sistolica e una riduzione delle pressioni di incuneamento polmonare e arteriosa polmonare ($P< 0.05$). A tali effetti emodinamici si accompagnava un miglioramento del rapporto E/A, della frazione di eiezione, dell`indice cardiaco e dello score WMSI ($P<0.05$). Si osservava, infine, un miglioramento del metabolismo cardiaco, come dimostrato dalla riduzione della produzione di lattati e dal contemporaneo aumento dell`estrazione miocardica di ossigeno e di glucoso. In conclusione la somministrazione intracoronarica di levosimendan in pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto è un metodo valido ed efficacie per ottenere un miglioramento della funzione cardiaca in assenza di ipotensione. Sulla base di tali osservazioni, la somministrazione intracoronarica di levosimendan potrebbe, pertanto, entrare nell`uso routinario in sala operatoria e/o nei laboratori di emodinamica.

Collaborazioni in atto

- Dott. Philippe Caimmi, dirigente medico di primo livello in servizio presso il reparto di Cardiochirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara.
- Dott. David Mary, Institute for Cardiovascular Research, University of Leeds (UK)
- Dott. Emmanouil Kapetanakis, Department of Cardiothoracic Surgery, King`s College Hospital, London

Appendice 2

N	Titolo articolo	Nome rivista	Autori	Impact Factor (su ISI 2009)	Vol.	pagine o DOI
1	Peritoneal psammocarcinoma diagnosed by a Papanicolau smear: a case report	**ACTA CYTOL**	Riboni F, Giana M, Piantanida P, Vigone A, Surico N, Boldorini R.	**0,690**	54 (3)	311-313
2	Effectiveness and safety of drug-eluting stents in vein grafts: a meta-analysis.	**AM HEART J**	Navarese EP, Buffon A, De Luca G, De Servi S.	**4,357**	160 (2)	e9
3	Evaluation and management of special subgroups after primary percutaneous coronary intervention.	**AM HEART J**	De Luca L, Tomai F, Verdoia M, De Luca G.	**4,357**	160 (S6)	S22-S27
4	Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia.	**AM J CARDIOL**	Navarese EP, Lupi A, Buffon A, De Luca G.	**3,575**	105 (5)	758
5	Analysis of the REL, BCL11A, and MYCN proto-oncogenes belonging to the 2p amplicon in chronic lymphocytic leukemia.	**AM J HEMATOL**	Deambrogi C, De Paoli L, Fangazio M, Cresta S, Rasi S, Spina V, Gattei V, Gaidano G, Rossi D.	**2,610**	85 (7)	541-544
6	Low CD49d expression and long telomere identify a chronic lymphocytic leukemia subset with highly favourable outcome.	**AM J HEMATOL**	Rossi D, Bodoni CL, Zucchetto A, Rasi S, De Paoli L, Fangazio M, Rossi FM, Ladetto M, Gattei V, Gaidano G.	**2,610**	85 (8)	619-622
7	Safe and effective use of plerixafor plus G-CSF in dialysis-dependent renal failure.	**AM J HEMATOL**	Pinto V, Castelli A, Gaidano G, Conconi A.	**2,610**	85 (6)	461-462
8	Decreased kidney function and crystal deposition in the tubules after kidney transplant.	**AM J KIDNEY DIS**	Stratta P, Fogazzi GB, Canavese C, Airoldi A, Fenoglio R, Bozzola C, Ceballos-Picot I, Bollée G, Daudon M.	**5,152**	56 (3)	585-590
9	Pregnancy and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study.	**AM J KIDNEY DIS**	Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G, Magistroni R, Casellato D, Gammaro L, Pozzi C; Rene e Gravidanza Collaborative Group of the Italian Society of Nephrology.	**5,152**	56 (3)	506-512
10	Agonist monoclonal antibodies against HGF receptor protect cardiac muscle cells from apoptosis.	**AM J PHYSIOL HEART CIRC PHYSIOL**	Pietronave S, Forte G, Locarno D, Merlin S, Zamperone A, Nicotra G, Isidoro C,Nardo PD, Prat M.	**3,712**	298 (4)	H1155-1165
11	Hepcidin and Hfe in iron overload in beta-thalassemia.	**ANN NY ACAD SCI**	Gardenghi S, Ramos P, Follenzi A, Rao N, Rachmilewitz EA, Giardina PJ, Grady RW, Rivella S.	**2,670**	1202	221-225
12	Subcutaneous `lipoma-like` B-cell lymphoma associated with HCV infection: a new presentation of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT.	**ANN ONCOL**	Paulli M, Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, Capello D, Passamonti F, Merli M, Rattotti S, Rossi D, Riboni R, Berti E, Magrini U, Bruno R, Gaidano G, Lazzarino M.	**5,647**	21 (6)	1189-1195
13	Double patch repair through a single ventriculotomy for ischemic ventricular septal defects.	**ANN THORAC SURG**	Caimmi PP, Grossini E, Kapetanakis EI, Boido R, Coppo C, Scappellato F, Vacca G, Teodori G.	**3,644**	89 (5)	1679-1681
14	Minilaparotomy in spinal anaesthesia: a surgical choice in treatment of benign gynaecologic disease.	**ARCH GYNECOL OBSTET**	Surico D, Mencaglia L, Riboni F, Vigone A, Leo L, Surico N.	**0,912**	281 (3)	461-465
15	Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia	**ARCH GYNECOL OBSTET**	Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, Arrigoni S, Di Oto A, Surico N	**0,912**	282 (2)	193-197
16	Reliability and reproducibility of the edmondson grading of hepatocellular carcinoma using paired core biopsy and surgical resection specimens.	**ARCH PATHOL LAB MED**	Pirisi M, Leutner M, Pinato DJ, Avellini C, Carsana L, Toniutto P, Fabris C, Boldorini R.	**2,558**	134 (12)	1818-1822
17	Relative survival of patients with lupus nephritis significantly improved over time in an Italian region.	**ARTHRITIS CARE RES (HOBOKEN)**	Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Rosso S.	**PubMed-indexed, not ISI**	62 (12)	1812-1813
18	A 3`-untranslated region variant is associated with impaired expression of CD226 in T and natural killer T cells and is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	**ARTHRITIS RHEUM**	Löfgren SE, Delgado-Vega AM, Gallant CJ, Sánchez E, Frostegård J, Truedsson L, de Ramón Garrido E, Sabio JM, González-Escribano MF, Pons-Estel BA, D`Alfonso S, Witte T, Lauwerys BR, Endreffy E, Kovács L, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Martín J, Alarcón-Riquelme ME, Kozyrev SV.	**7,332**	62 (11)	3404-3414
19	Cytokines release inhibition from activated monocytes, and reduction of in-stent neointimal growth in humans.	**ATHEROSCLEROSIS**	Pesarini G, Amoruso A, Ferrero V, Bardelli C, Fresu LG, Perobelli L, Scappini P, De Luca G, Brunelleschi S, Vassanelli C, Ribichini F.	**4,522**	211 (1)	242-248
20	Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry.	**ATHEROSCLEROSIS**	De Luca G, Małek LA, Maciejewski P, Wasek W, Niewada M, Kamiński B, Drze wiecki J, Kośmider M, Kubica J, Ruzyłło W, Peruga JZ, Dudek D, Opolski G, Dobrzycki S, Gil RJ, Witkowski A	**4,552**	210 (2)	516-520
21	The interferon-inducible HIN-200 gene family in apoptosis and inflammation: implication for autoimmunity.	**AUTOIMMUNITY**	Mondini M, Costa S, Sponza S, Gugliesi F, Gariglio M, Landolfo S.	**2,813**	43 (3)	226-231
22	Celiac anti-tissue transglutaminase antibodies interfere with the uptake of alpha gliadin peptide 31-43 but not of peptide 57-68 by epithelial cells.	**BBA-MOL BASIS DIS**	Caputo I, Barone MV, Lepretti M, Martucciello S, Nista I, Troncone R, Auricchio S, Sblattero D, Esposito C.	**4,139**	1802	717-27
23	Differential role of cathepsins B and L in autophagy-associated cell death induced by arsenic trioxide in U87 human glioblastoma cells.	**BIOL CHEM**	Pucer A, Castino R, Mirković B, Falnoga I, Slejkovec Z, Isidoro C, Lah TT.	**2,732**	391 (5)	519-531

ALLEGATO 2

"CENTRO DI RICERCA INTERDIPARTIMENTALE IN MEDICINA D'EMERGENZA E DEI DISASTRI E INFORMATICA APPLICATA ALLA DIDATTICA ED ALLA PRATICA MEDICA (CRIMEDIM)"

RELAZIONE SINTETICA SULLE ATTIVITÀ SVOLTE NELL'ANNO 2010

ATTIVITÀ SVOLTA

Produzione e gestione didattica e formazione a distanza

Progettazione ed implementazione del progetto 'DisasterSISM', programma di formazione e sensibilizzazione in Medicina dei Disastri rivolto agli studenti di delle Facoltà di Medicina e Chirurgia del territorio italiano in collaborazione con il Segretariato Italiano Studenti in Medicina (S.I.S.M.). L'obiettivo del progetto è di integrare gli insegnamenti tradizionali previsti dai piani di studio delle diverse Facoltà con tematiche di gestione sanitarie di eventi maggiori (Appendice A).

L'approccio didattico utilizzato è basato sull'integrazione di metodologie di insegnamento per l'adulto, quali strumenti didattici tradizionali (lezioni frontali e discussioni di gruppo) ed innovativi (formazione a distanza, problem based learning, case-study, giochi di ruolo, esercitazioni table-top e simulazioni computerizzate). E' stata sviluppata una piattaforma web ad hoc di didattica a distanza perché funzionasse da stazione di apprendimento, sistema di tutoraggio, contenitore di informazioni e centro di comunicazioni, sincrone ed asincrone, con l'obiettivo di creare una comunità di studenti a livello nazionale. Il Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment (MOODLE) è stato utilizzato come Learning Management System (LMS) in quanto offre ottime possibilità di interazione. Una fase residenziale della durata di 12 ore completa il programma formativo. Vengono riproposti gli argomenti presentati sulla piattaforma e-Learning arricchiti da discussioni interattive ed esercitazioni table-top. Una simulazione computerizzata conclude il corso impegnando gli studenti nella gestione di una maxi-emergenza dalla fase pre-ospedaliera alla fase intra-ospedaliera in un ambiente virtuale.

Il corso si è già svolto nelle seguenti sedi:

(1) Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Ferrara – 26 partecipanti
(2) Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Siena – 30 partecipanti
(3) Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Varese – 21 partecipanti

Progettazione ed implementazione del corso di perfezionamento professionale "Principi generali di Medicina dei Disastri" per personale medico ed infermieristico del dipartimento di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele
Catania – 22 partecipanti

Progettazione ed implementazione del corso di perfezionamento professionale "Disaster and Mass Casualty Incident Management" per personale medico ed infermieristico dell'Administração Regional de Saùde do Algarve, I.P.,Faro, Portogallo – 30 partecipanti

Progettazione ed implementazione del corso di formazione "Principi generali di Medicina dei Disastri" per gli studenti della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale (attività didattica opzionale) – 75 partecipanti

Implentazione degli strumenti di video lezione. Sono stai verificati e valutati strumenti e macchine utilizzate per la video didattica e l'usabilità di diverse piattaforme (WeBeX Cisco, DimDim, Meetingpoint, Vsee, ConnectPro, Netviewer). Sono state erogate video lezioni nell'ambito della Scuola di Specialità di Anestesia e Rianimazione e delle attività dell'EMDM 2010.
N.totale di video lezioni: 18

Standardized Disaster Educational Box
In collaborazione con l'EMDM Alumni Association si è organizzato il progetto Education Against Disaster. Il progetto ha lo scopo di esplorare lo stato dell'arte della educazione e formazione in gestione sanitaria di eventi maggiori a livello delle Facoltà di Medicina e Chirurgia. In particolare si prefigge di individuare le specifiche competenze che gli studenti di medicina devono acquisire al termine del loro percorso formativo così come le metodologie più idonee ed efficaci per trasmettere tali competenze.
Il progetto prevede la partecipazione degli Alumni del EMDM e di esperti in educazione medica e medicina dei disastri.
E' stata realizzata una piattaforma web ad hoc dove verranno inseriti i risultati di un'attenta analisi della letteratura e dove verrà ricercato il consenso tra i partecipanti al fine di definire delle raccomandazioni in merito alla formazione universitaria minima sostenibile a livello internazionale. L'innovativa metodologia della map-visualization verrà utilizzata ed è quindi stata implementata nella piattadorma web.
60 tra esperti ed Alumni si incontreranno a Stoccolma il 10 Ottobre 2010 per rivedere i risultati della analisi della letteratura ottenuti e prendere confidenza con la metodologia applicata

Progetto Riceland
E' stato acquistato un software di simulazione per la gestione intraospedaliera di eventi maggiori per la creazione di strumenti di authoring per la creazione di librerie di scenari simulati (ambienti, infrastrutture, risorse umane).

Creazione di scenari di simulazione computerizzata per la gestione sanitaria di disastri e maxiemergenze
E' stata riprodotta fedelmente la provincia di Novara. Tali scenari sono stati inseriti in un ambiente virtuale in cui gli studenti sono stati immersi, divisi in piccoli gruppi e hanno lavorato come responsabili organizzativi e dirigenziali del sistema sanitario con l'obiettivo di creare il piano per il massiccio afflusso di pazienti in caso di maxiemergenze o disastri (PEIMAF), sia per gli ospedali che per il sistema di emergenza territoriale. Esplorando la mappa, posta su una piattaforma informatica ad hoc, i partecipanti sono venuti a conoscenza delle caratteristiche geografiche della regione, delle risorse disponibili, delle strutture viarie, dei presidi industriali e delle città. I vari nosocomi disponibili nel territorio sono stati ricostruiti e rappresentati con maggiore dettaglio, tanto in termini di risorse umane che materiali.
Gli stessi scenari sono stati utilizzati nel contesto di una simulazione computerizzata di gruppo per la valutazione degli aspetti tattici e strategici dei piani di emergenza sviluppati attraverso tutta la catena della risposta ad un evento disastroso. L'applicazione si prefiggeva di valutare come i partecipanti utilizzavano le scarse risorse disponibili.

Organizzazione ed implementazione della X edizione dell'European Master in Disaster Medicine
La X edizione dell'EMDM ha avuto inizio il 2 Gennaio 2010 e si è conclusa il 31 Dicembre 2010.
35 professionisti sanitari sono stati regolarmente iscritti a questa edizione.
64 esperti sono stati ad oggi coinvolti in qualità di docenti e/o tutors degli studenti (vedere Appendice C per maggiore dettaglio).
Azioni principali

- E' stata sviluppata una piattaforma web ad hoc di didattica a distanza perché funzionasse da stazione di apprendimento, sistema di tutoraggio, contenitore di informazioni e centro di comunicazioni, sincrone ed asincrone. Il Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment. (MOODLE) è stato utilizzato come Learning Management System (LMS) in quanto offre ottime possibilità di interazione.
- I contenuti testuali prodotti dai diversi docenti sono stati revisionati ed uniformati secondo le indicazioni fornite dal Continuous Control and Quality Improvement Committee.

- Modelli di valutazione del gradimento degli studenti sono stati sviluppati ed implementati, così come un sistema di valutazione dei discenti e dei docenti (attività online, valutazione di profitto, collaborazione) (vedere tabella 1 e grafico 1).
- La fase di didattica a distanza si è conclusa il 14 Maggio 2010. Questa ha previsto la partecipazione ad 8 moduli differenti.
- Dal 14 al 29 Maggio 2010 si è svolta la fase di didattica in presenza presso l'Hotel Italia, Novara. Vi hanno partecipato 32 studenti dei 35 iscritti.
- E' stata organizzata conferenza scientifica, aperta anche al pubblico, dal titolo "Ethical dilemmas in Disaster Medicine: what happened in Haiti" e trasmessa online per i membri dell'EMDM Alumni Association attraverso la piattaforma FAD.

.

Risulati

- ☐ Revisione del programma didattico blended-learning
- ☐ Revisione della piattaforma FAD
- ☐ Revisione e riprogettazione degli strumenti didattici elettronici
- ☐ Disseminazione e divulgazione di risultati scientifici ed esperienze sul campo nell'ambito della gestione di eventi disastrosi
- ☐ Revisione del modello di valutazione dei discenti e dei docenti
- ☐ Organizziazione del 5° Annual General Meeting dell' EMDM Alumni Association in collaborazione con con la European Society of Emergency Medicine (Eu.S.E.M.), Stoccolma 11-14 Ottobre 2010: 57 Partecipanti

Progettazione e sviluppo software di simulazione

Sono stati studiati alcuni strumenti di simulazione esistenti ed in uso nella formazione specifica. In particolare sono stati valutate tecnologie informatiche per lo sviluppo di simulatori multi-utente (serious games) di eventi maggiori

RPHONE

E' stato sviluppato uno strumento di simulazione di dispositivi cellulari e ricetrasmittenti per le comunicazioni del personale di soccorso durante le emergenze maggiori e disastri. La soluzione è in grado di svolgere molteplici funzionalità quali registrazione, caratterizzazione, statistiche e grafici, analizzabili a caldo o esportabili per una successiva e sistematica consultazione. La soluzione risulta standalone o integrabile in altre piattaforme tramite un linguaggio cross-platform (Java) ed una architettura modulare in grado di fornite punti di accesso multipli e single-sign-on. Inclusa nella piattaforma, uno strumento di analisi in grado di presentare all'utente grafici e risimulare i collegamenti tra le varie figure in gioco, semplificando il processo di tagging, descrizione e caratterizzazione delle comunicazioni (Appendice C).

Istituzione di una collaborazione formale con l'Azienda USL di Bologna, Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna

La collaborazione ha lo scopo di:

- ☐ proporre esperienze formative nell'ambito della Medicina di Emergenza e dei Disastri agli operatori del settore ed agli studenti universitari;
- ☐ ampliare la diffusione della formazione specifica e di qualità nel settore della Medicina di Emergenza e dei Disastri;
- ☐ condividere l'esperienza professionale e le competenze specifiche in materia di didattica attraverso tecniche di simulazione informatica e non.

In particolare l'AUSL Bologna, titolare della licenza d'uso per l'Emergo Train System®, mette a disposizione istruttori e materiali necessari per realizzare simulazioni Emergo Train ed il CRIMEDIM mette a disposizione i materiali didattici ed istruttori necessari per realizzare simulazioni di altro genere (via computer, a grandezza naturale, ecc.)

Pubblicazioni scientifiche

Autori	Frank-Law JM, **Ingrassia PL**, L. Ragazzoni, F. Della Corte.
Titolo	The effectiveness of simulation based training on the Disastermed.Ca emergency department simulator for medical student training in disaster medicine
Rivista	Canadian Journal of Emergency Medicine 2010; 12(1): 27-32
Autori	Franceschinis G, **Ingrassia PL**, Tengattini M, Della Corte F.
Titolo	E-learning e alta formazione in medicina dei disastri-l'esperienza del European Master in Disaster Medicine
Rivista	Accettato per la pubblicazione su Manuale di Didattica Universitaria
Autori	**PL Ingrassia**, L Carenzo, F Barra, D Colombo, L. Ragazzoni, M. Tengattini, F Prato, F. Della Corte
Titolo	Accuracy of trained mock victims data collection during a mass casualty incident exercise: manually versus RFID technology recorded system
Rivista	Accettato per la pubblicazione su European Journal of Emergency Mediciine
Autori	**Ingrassia PL**, Colombo D, Franc-Law JM, Della Corte F.
Titolo	Individual characteristics, learning styles, and students' outcome in a disaster medicine blended learning programme
Rivista	In corso di revisione su Advances in Health Sciences Education: Theory and Practice

Altro

Partecipazione come relatori a:

- Geneva Health Forum, Ginevra, Svizzera
- Consensus Conference "Elementi di qualità nella Simulazione per la Formazione in Sanità", Bologna, Italia,
- 13th International Conference on Emergency Medicine (ICEM 2010), Singapore
- 60th European Congress on Emergency Medicine (EuSEM 2010), Stockholm
- First Italian Emergo Train System Workshop, Bologna
- VII Congresso Nazionale Simeu, Rimini
- 64°Congresso Nazionale Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Parma
- A.P.I.C.E XXIII, Catania
- National Conference of Emergency Medicine and Special Rescue Situations – Search and Rescue 2010, Oradea, Romania.

RISULTATI OTTENUTI

PROTOCOLLO DI INTESA CON L'AZIENDA USL DI BOLOGNA, SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA ROMAGNA

DISSEMINAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA: PARTECIPAZIONE A 9 CONGRESSI SCIENTIFICI E 2 PUBBLICAZIONI SU RIVISTE SCIENTIFICHE)

Risultati	Indicatori
Congrua organizzazione del gruppo di ricerca	1 contratto per un Coordinatore Esecutivo che svolga attività di ricerca a tempo determinato 2 borse di studio per attività di ricerca
Sperimentazione metodologie nuove o innovative rispetto all'ambito italiano	Creazione di uno scenario di simulazione 2D della provincia di Novara per la gestione di eventi sanitari maggiori Creazione di strumenti di simulazione per comunicazioni fra personale di soccorso in emergenze maggiori e disastri
Rapidità della disseminazione delle conoscenze derivanti dai risultati della ricerca, con particolare riguardo alla previsione di pubblicazioni e rapporti anche on line	Partecipazione a 9 congressi scientifici 2 pubblicazioni su riviste scientifiche
Collegamento con qualificati centri di ricerca esteri, enti regionali o nazionali, agenzie internazionali	1 protocollo di intesa con l'Azienda USL di Bologna, Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna

NOVARA, 31 Marzo 2011

Il Coordinatore
Dott. P.L. Ingrassia

Il Direttore
Prof. F. Della Corte

APPENDICE A: Progetto DisasterSISM

Progettazione, implementazione e attuazione del progetto nazionale 'DisasterSISM', programma di formazione e sensibilizzazione in Medicina dei Disastri a livello nazionale rivolto agli studenti di Medicina e Chirurgia italiani in collaborazione con il Segretariato Italiano Studenti in Medicina.

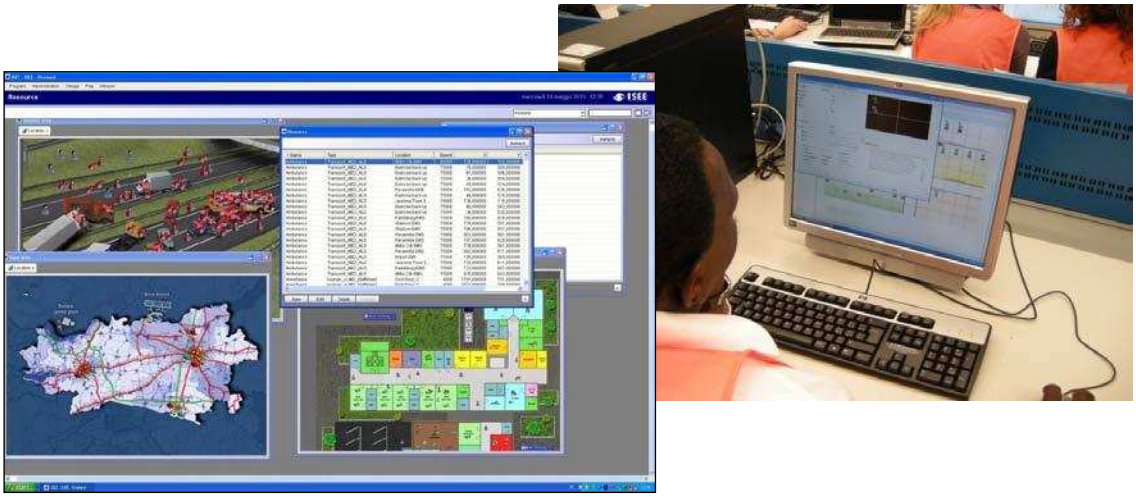
Gli intenti di questo progetto nazionale sono quelli di valutare l'interesse degli studenti e sensibilizzare le Università italiane verso l'importanza della Medicina dei Disastri. Non di meno acquisire dati nel campo della Medicina d'Emergenza e delle Catastrofi e della formazione universitaria.

Si raggiungeranno entro la fine di Maggio 2011 10 città italiane sedi di Università di Medicina e Chirurgia, nello specifico in ordine cronologico Siena (Novembre 2010), Varese (Dicembre 2010), Genova, Messina (Marzo 2011), Catania, Ferrara, Verona (Aprile 2011), Torino, Padova, Palermo (Maggio2011). Si calcola che si formeranno all'incirca 300 studenti del IV, V e VI anno di corso.

Nello specifico l'approccio didattico utilizzato è basato sull'integrazione di metodologie di insegnamento per l'adulto quali strumenti didattici tradizionali (lezioni frontali e discussioni di gruppo) ed innovativi (formazione a distanza, problem based learning, case-study, giochi di ruolo, esercitazioni table-top e simulazioni computerizzate).

Per raggiungere questi intenti è stata sviluppata una piattaforma web *ad hoc* di didattica a distanza perché funzionasse da stazione di apprendimento, sistema di tutoraggio, contenitore di informazioni e centro di comunicazioni, sincrone ed asincrone. Il Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment. (MOODLE) è stato utilizzato come Learning Management System (LMS) in quanto offre ottime possibilità di interazione.

Il corso residenziale in ogni Università sopracitate è rivolto ad un massimo di 30 studenti del IV, V, VI anno del corso di laurea in Medicina e Chirurgia. Si svolge in un giorno e mezzo durante il quale vengono riproposti gli argomenti presentati sulla piattaforma e-Learning arricchiti da discussioni interattive ed esercitazioni table-top. Una simulazione computerizzata conclude il corso. Agli studenti viene richiesto di gestire una maxi-emergenza dalla fase pre-ospedaliera alla fase intra-ospedaliera in un ambiente virtuale.



Gli obiettivi formativi prefissati sono essenzialmente il riconoscimento delle differenze nella gestione sanitaria di situazioni di emergenza ordinaria ed eventi disastrosi o maxiemergenze e dei differenti tipi di disastro e maxiemergenze. Non di meno l'identificazione delle figure chiave della catena di comando e controllo nella gestione sanitaria di un evento catastrofico sia a livello ospedaliero che extraospedaliero e il riconoscimento delle principali caratteristiche di un piano ospedaliero per il massiccio afflusso di pazienti.

APPENDICE *B*: DETTAGLIO DEI DISCENTI E DEI DOCIENTI DELL'EMDM 2010

STUDENTI

Dati demografici

Country	No.
Belgium	2
France	1
Germany	1
Hong Kong	2
India	1
Indonesia	1
Ireland	2
Italy	6
Nigeria	3
Pakistan	1
Philippines	1
Portugal	2
Republic of Congo	1
Singapore	1
South Africa	1
The Netherlands	1
Tunisia	1
UK	1
United Arabic Emirates	1
USA	1
West Indies	1

Analisi

Gli studenti provengono da 21 differenti paesi, disseminati nei 5 continenti, con una distribuzione maschi/femmine pari rispettivamente a 74,3% e 25,7%.

DOCENTI e TUTORS

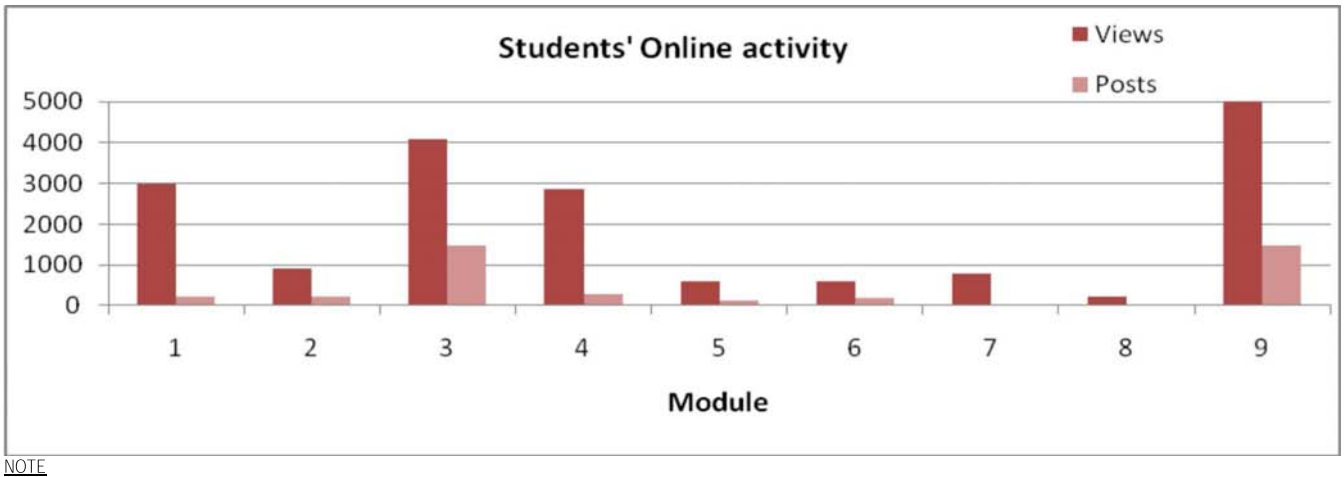
Docenti

University/Institution	Country	No. of Faculty Member
Azienda U.S.L. Bologna	Italy	1
E-Semble	The Netherlands	1
European Union Commission	Luxemburg	1
KMC, Linköping	Sweden	3
National Naval Medical Center, Bethesda	USA	1
Souraski Hospital	Israel	1
Swiss Academy for Humanitarian and Disaster Medicine	Swizerland	2
Università Piemonte Orientale	Italy	5
University of California, Irvine	USA	5
University of Cincinnati	USA	2
University of Edmonton	Canada	1
University of Geneva	Switzerland	2
Vrije Universiteit Brussel	Belgium	5
World Association of Emergency and Disaster Medicine	USA	1
World Health Organization	Switzerland	1

Tutors

Nationality	No.
Australia	3
Austria	1
Croatia	1
Cyprus	1
Egypt	2
Germany	1
Greece	2
India	1
Ireland	1
Italy	11
Oman	1
Portugal	2
S. Africa	2
Turkey	3
UK	2
USA	1

Analisi della attività degli studenti della fase di didattica a distanza



NOTE

- View refers to the data about access to an object that does not get saved into the database, such as a student log on to the system to watch power-point slides for a chapter.
- Post means anything new that is created and uploaded does get saved in the database, such as forum posts and assessment or quiz uploads.
- View-post ratio is used to examine the level of interactivity.

Risultati della valutazione del gradimento degli studenti della fase di didattica a distanza

Question	MOD 1	MOD 2	MOD 3	MOD 4	MOD 5	MOD 6	MOD 7	MOD 8
Online materials (highlight)	8,7	9,0	8,8	8,2	7,7	8,3	9,0	8,0
Self-evaluation test(s) or exercise (if available)	8,5	8,7	8,0	7,8	8,7	8,3	8,5	10,0
References (Libraries)	8,5	9,2	9,0	8,8	8,8	8,8	9,0	7,7
Teacher's (or Teachers') attitude to Students	8,7	9,0	9,0	8,7	8,7	8,0	8,5	7,3
Online collaboration with other students (student-peers)	8,2	8,2	8,5	8,2	7,8	7,3	8,0	5,7
Interaction with tutor (student-tutor)	8,0	8,3	8,7	8,3	8,0	7,5	8,5	5,7
Overall rating	8,3	9,0	8,5	8,3	8,0	8,0	8,8	7,3

APPENDICE C: RPhone - Simulazione e analisi di comunicazioni audio Web Based

Premessa

In molti contesti di analisi è necessario valutare attentamente il fattore qualitativo e quantitativo relativo alle comunicazioni svolte tra i soggetti del sistema.

Per assolvere a tale problematica è stata sviluppata una soluzione integrata in grado di svolgere molteplici funzionalità quali registrazione, caratterizzazione, statistiche e grafici, analizzabili a caldo o esportabili per una consultazione successiva.

RPhone, il nome dalla piattaforma, in prima istanza è stata sviluppata per la simulazione di dispositivi cellulari e ricetrasmittenti da cui il nome Ricetrasmittente – Phone.

La soluzione risulta standalone o integrabile in altre piattaforme tramite un linguaggio cross-platform (Java) ed una architettura modulare in grado di fornite punti di accesso multipli e single-sign-on.

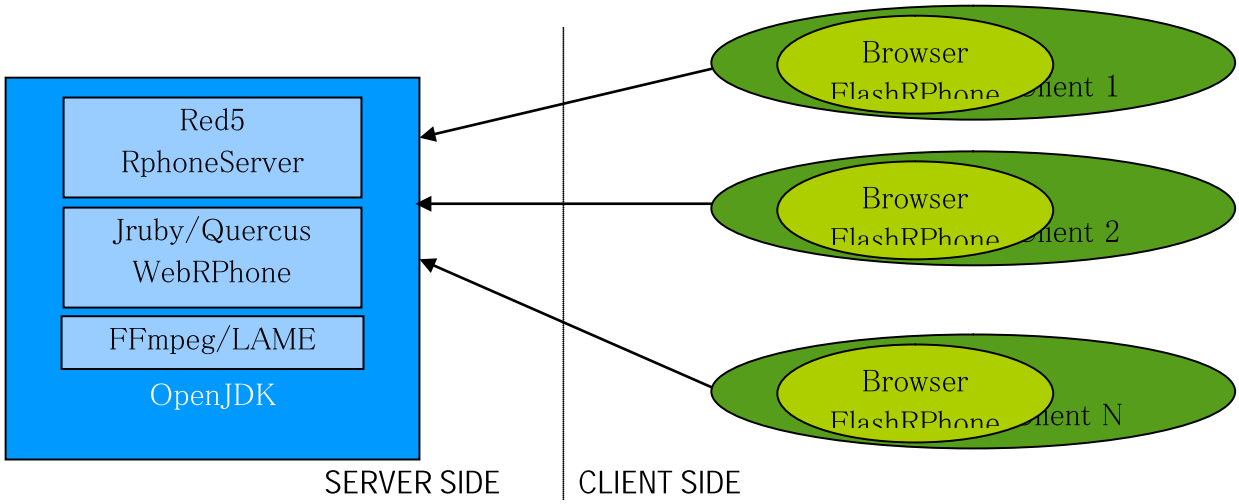
Inclusa nella piattaforma, uno strumento di analisi in grado di presentare all'utente grafici e risimulare i collegamenti tra le varie figure in gioco, semplificando il processo di tagging, descrizione e caratterizzazione delle comunicazioni.

Funzionalità

Architettura

Il software è composto da due server, il primo relativo all'ambiente web che ne gestisce login, simulazioni, corsi e la parte di presentazione, il secondo che gestisce le comunicazioni audio fornendo l'astrazione di un ripetitore radio e di un centralino per la rete telefonica.

Lato utente il Processo richiede l'accesso al portale di RPhone (WebRPhone) che si occupa di presentare i dati di accesso, suddividere logicamente le sessioni di simulazione e altre funzionalità minori. Accendendo alla simulazione vera e propria, l'utente esegue una piccola applicazione Flash, eseguita all'interno del Browser attraverso Adobe Flash Player Plugin, che presenterà una serie di interfacce simili ad una ricetrasmittente e ad un cellulare. Tramite FlashRPhone è possibile inviare il flusso audio del microfono dell'utente sia tramite la ricetrasmittente, sia tramite il cellulare e contemporaneamente è possibile ricevere i flussi audio provenienti dagli altri utenti. Il server RPhone attraverso il FlashRPhone gestiscono i flussi e le procedure specifiche dei dispositivi simulati.



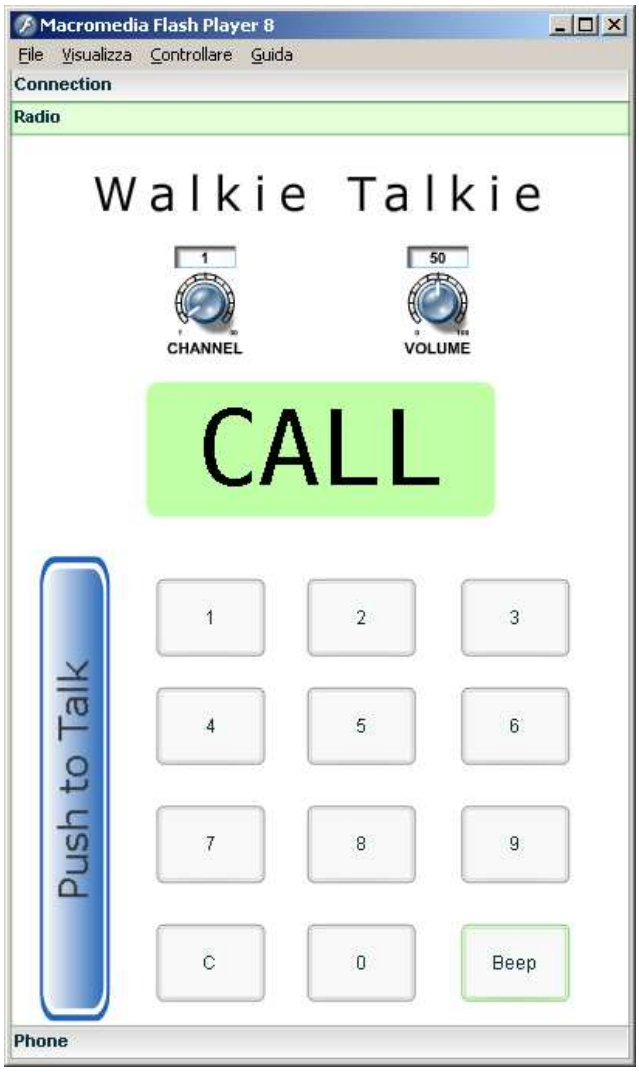
Utilizzo

RPhone, in versione standalone, permette di accedere ad un portale web integrato nella soluzione in grado di gestire gli utenti della piattaforma, creare nuove simulazioni, accedere all'applet simulativa e di scaricare i report da importare nel software di analisi.

Grazie a questo portale si possono mantenere gli storici delle simulazioni suddivise per corsi e per eventi simulativi. Altra peculiarità un semplice sistema di messaggistica interna in grado di far comunicare gli utenti del portale.

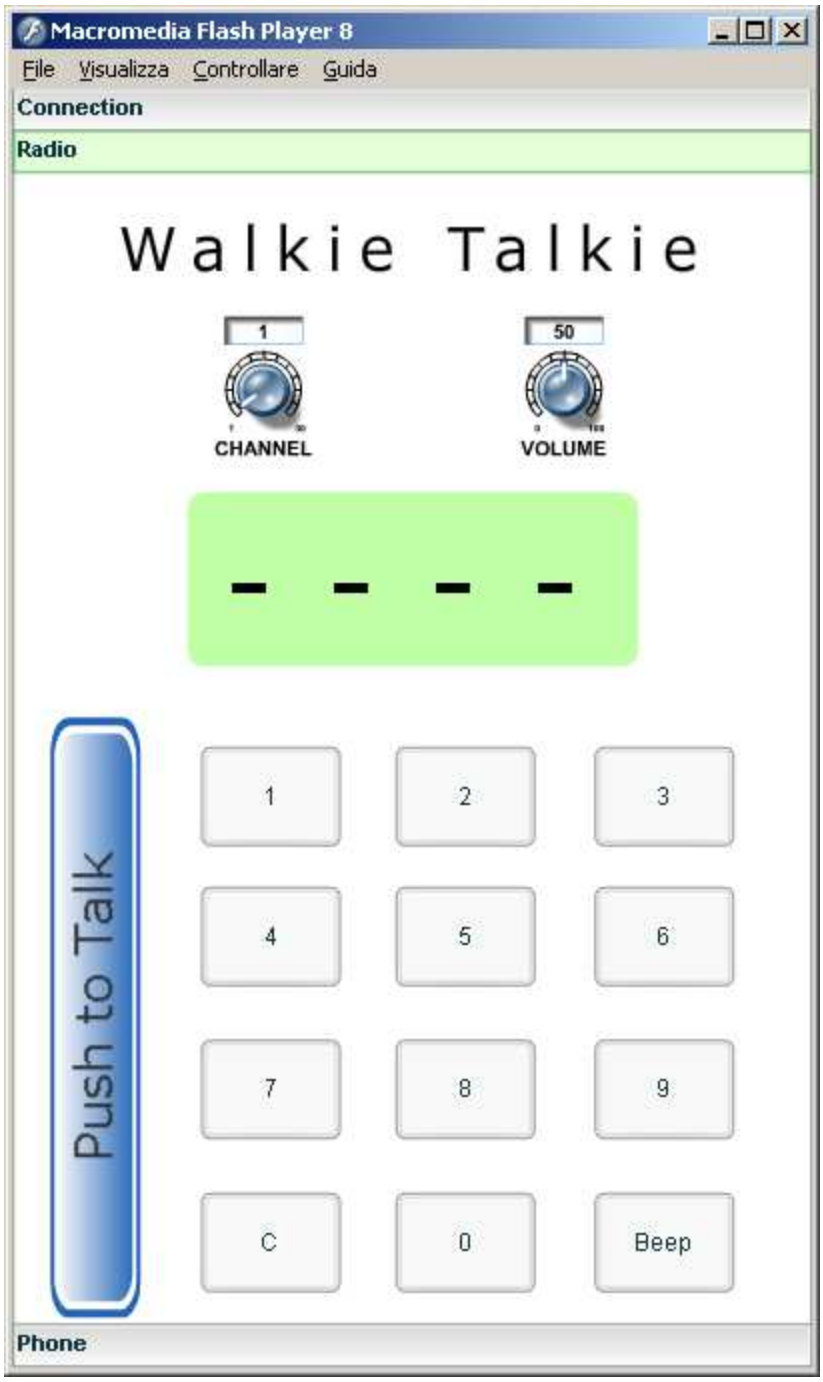
Effettuato l'accesso si è in grado di partecipare attivamente ad una simulazione (qualora il proprietario del corso abbia attivato una simulazione ed abbia iscritto l'utente a tale evento simulativo) che verrà interpretata da una piccola applicazione eseguita nel plugin Adobe Flash Player del proprio browser web.

Uno screenshot della prima versione del plugin può esemplificare l'intuitività dell'interfaccia utente.

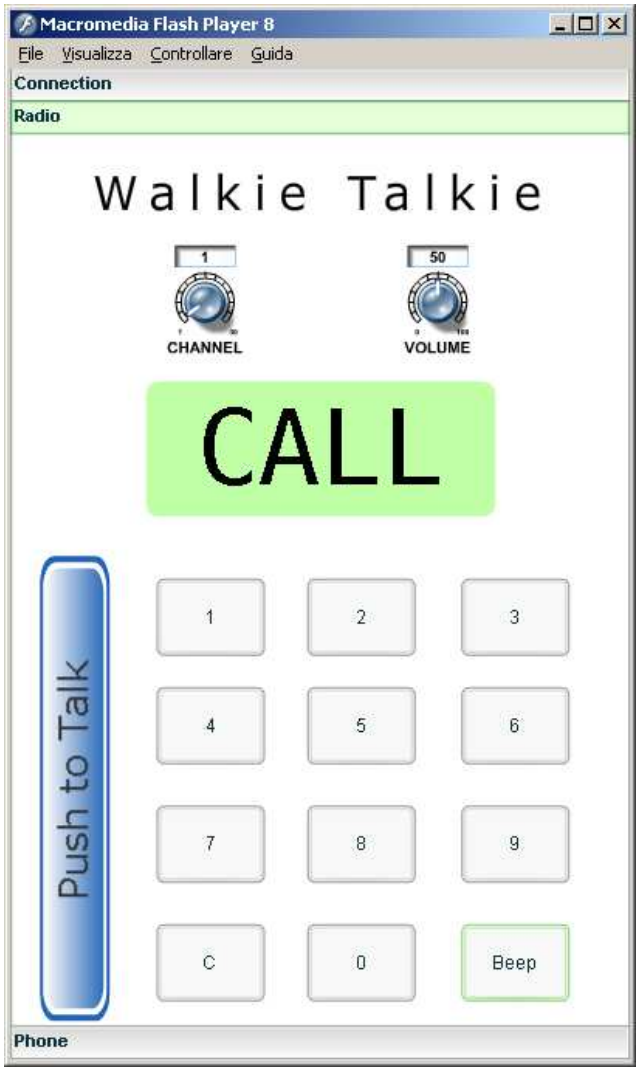


Nell'esempio, la componente ricetrasmittente per mette di selezionare il canale di ascolto e di utilizzare la funzionalita di Push-To-Talk sul canale quando esso è libero.

L'interfaccia utente è così composta: knob del canale, knob del volume in riproduzione, un display per visualizzare informazioni di chiamata, un tastierino numerico e un tasto Push-To-Talk.



Tramite il tastierino è possibile, selezionando l'ID di una ricetrasmittente, effettuare la chiamata "CALL" che riprodurrà sul computer del destinatario un segnale acustico e sul display una voce "BEEP".



Tramite il tasto Pusk-To-Talk è possibile parlare sul canale selezionato, permettendo a chiunque sia in ascolto su di esso di ricevere la comunicazione.

La ricetrasmittente sarà sempre in ascolto solo sul canale selezionato, inizialmente il canale 1, modificabile dall'utente in qualunque momento.

Lato server viene registrata la singola comunicazione cioè ogni volta che un utente su qualunque canale a disposizione (default: 1-30) preme sul pulsante Push-To-Talk.

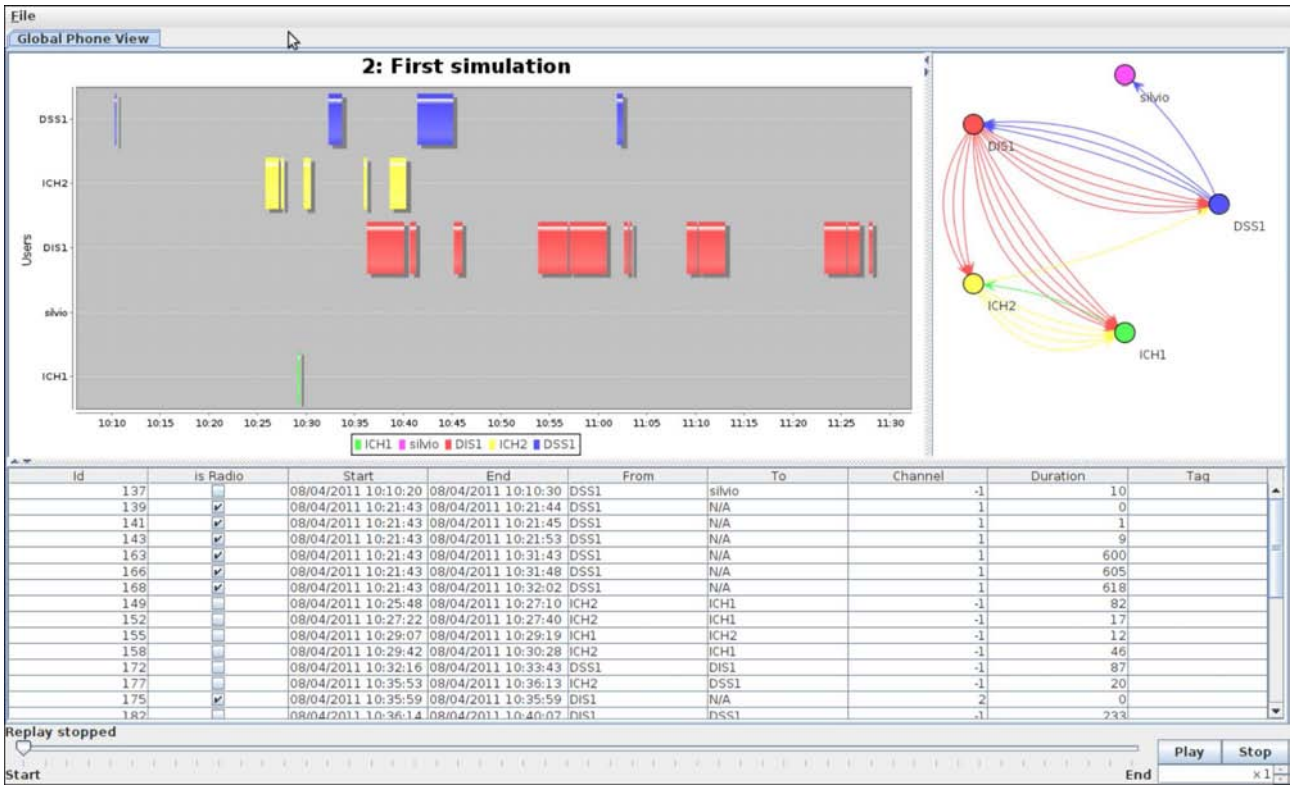
Questo è solo un esempio di come è stata implementata una semplice interfaccia in grado di simulare il comportamento di una ricetrasmittente, attualmente è disponibile anche una scheda in grado di simulare un telefono cellulare.

Analisi

Tramite l'interfaccia web è possibile a termine di una simulazione esportare tutti i dati relativi alle comunicazioni (tracce audio) e agli eventi intercorsi durate questo periodo quali chiamate selettive, spostamenti sui canali, chiamate a numeri insistenti e altre informazioni utili.

Tali informazioni verranno poi importate all'interno di RPhoneAnalyzer, software in grado di renderizzare i dati esportati.

Nell'esempio si può visualizzare come si presenta l'interfaccia utente.



Attraverso questo strumento oltre alla visualizzazione di sociogrammi(alto a destra), gantt dell'occupazione dei canali da parte dei singoli utenti (alto a sinistra), una tabella degli eventi (centro) e una barra temporale per la risimulazione (basso).

Particolarità di RPhoneAnalyzer è quella di poter risimulare a velocità variabili (da x1 a x60) tutti gli eventi tracciati e di visualizzare in tempo reale come si modificano i grafici.

Funzionalità di stampa permettono anche di creare report cartacei, utilizzabili come valutazione relativa alla simulazione effettuata.

RPhoneAnalyzer permette inoltre di visionare dati in forma tabellare e calcolare indici prestazionali quali durata, numero di utenti attivi, utenti per canale, numero di chiamata effettuate, miglior comunicatore (utente con maggior numero di chiamate in uscita), chi ha utilizzato meggiormente la radio, durata massima, minima e media delle telefonate con il cellulare, durata massima, minima e media delle comunicazioni via radio, numero massimo, minimo e medio di telefonate per utente, numero massimo, minimo e medio di comunicazioni via radio per utente e molte altre.

Tramite questo strumento è possibile effettuare una procedura di riascolto e tagging o addirittura inserire la trascrizione della comunicazione.

Sviluppi futuri

RPhone, ancora in fare prototipale, è stato utilizzato in eventi simulativi di piccole dimensioni, cinque partecipanti attivi, ed ha riscontrato un gradimento. In futuro si pensa di applicare la soluzione in scenari più complessi, utilizzando palmari e dispositivi portatili, e di adottarla in simulazioni in real-size, live, permettendo di registrare, riascoltare e valutare le azioni dei singoli attori coinvolti nella scena.

Altri sviluppi sono volti a velocizzare la procedura di trascrizione o riascolto. Attualmente per estrarre conoscenza da una simulazione si usano le statistiche, i grafici e gli indici per quanto riguarda i dati quantitativi. Per analizzare qualitativamente è necessario riascoltare le comunicazioni per valutare eventuali omissioni, perdite di tempo, tempestività o meno in seguito ad eventi. Tramite contatti con aziende nel settore dei software di riconoscimento vocale è in fase di progettazione la realizzazione di un trascrittore o tagger automatico in grado di rilevare parole chiave all'interno delle comunicazioni o addirittura trascrivere il contenuto della conversazione.

Obbiettivo dell'applicazione RPhoneAnalyzer è quello di presentare all'utente, sulla base del tagging o della trascrizione del parlato, cluster di comunicazioni riferite ad un determinato contesto. Un esempio potrebbe essere un evento inatteso e le successive comunicazioni che avranno come soggetto l'evento e le modalità di intervento per gestirlo.