



REPORT SCIENTIFICO 2015

IRCCS - Istituto Giannina Gaslini

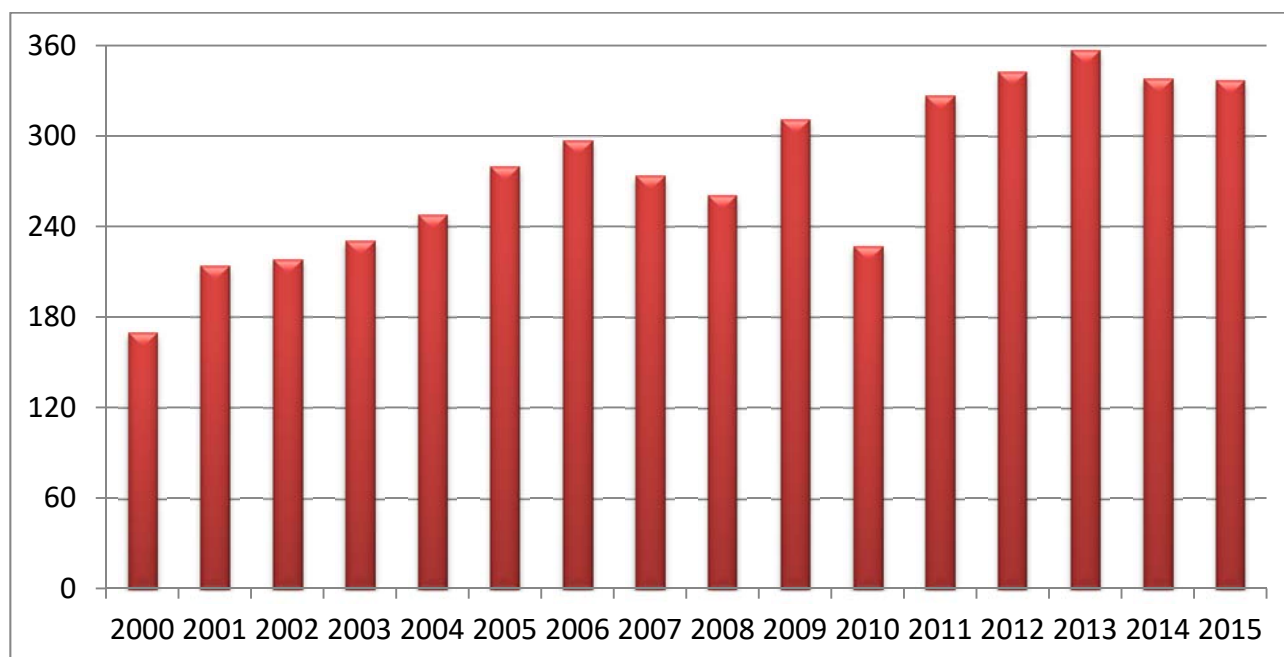
Sommario

LA RICERCA AL GASLINI	- 4 -
<i>Pubblicazioni - Anno di riferimento 2015</i>	<i>- 5 -</i>
<i>Impact Factor Normalizzato - Anno di riferimento 2015.....</i>	<i>- 5 -</i>
<i>Linee di ricerca ministeriali.....</i>	<i>- 6 -</i>
<i>Contributo delle varie UU.OO. alla produzione scientifica del Gaslini nel 2015.....</i>	<i>- 7 -</i>
LINEE DI RICERCA E PUBBLICAZIONI 2015	- 12 -
<i>Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative</i>	<i>- 13 -</i>
<i>Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia</i>	<i>- 48 -</i>
<i>Linea di ricerca 4: Onco-ematologia e terapie cellulari</i>	<i>- 64 -</i>
<i>Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche</i>	<i>- 75 -</i>
SEMINARI 2015	- 89 -
POTENZIALITÀ PROGETTI ANNO 2015	- 92 -
PRESIDENTE E CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE	- 96 -
DIREZIONE SCIENTIFICA.....	- 97 -
<i>Curriculum Vitae et Studiorum Prof. Lorenzo Moretta.....</i>	<i>- 98 -</i>
<i>Staff.....</i>	<i>- 101 -</i>
<i>Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche</i>	<i>- 103 -</i>
<i>Core Facilities</i>	<i>- 106 -</i>
DIREZIONE GENERALE	- 110 -
<i>Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità</i>	<i>- 111 -</i>
<i>U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati (SEBC).....</i>	<i>- 113 -</i>
DIREZIONE AMMINISTRATIVA	- 116 -
DIREZIONE SANITARIA.....	- 117 -
<i>U.O.C FARMACIA</i>	<i>- 118 -</i>
DIPARTIMENTO RICERCA TRASLAZIONALE, MEDICINA DI LABORATORIO, DIAGNOSTICA E SERVIZI	- 120 -
<i>U.O.C. Genetica Medica</i>	<i>- 121 -</i>
<i>U.O.C. Laboratorio Analisi.....</i>	<i>- 125 -</i>
<i>U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale.....</i>	<i>- 130 -</i>
<i>U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.....</i>	<i>- 133 -</i>
<i>U.O.C. Laboratorio di Oncologia</i>	<i>- 136 -</i>
<i>U.O.C. Anatomia Patologica.....</i>	<i>- 140 -</i>
<i>U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare.....</i>	<i>- 143 -</i>
<i>U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari</i>	<i>- 146 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche</i>	<i>- 150 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia feto-perinatale.....</i>	<i>- 153 -</i>
<i>U.O.S.D. Laboratorio Di Neurogenetica e Neuroscienze</i>	<i>- 156 -</i>
DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE GENERALI E SPECIALISTICHE	- 159 -
<i>U.O.C. Clinica Pediatrica.....</i>	<i>- 160 -</i>
<i>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto</i>	<i>- 163 -</i>
<i>U.O.C. Pediatria III ad Indirizzo Gastroenterologico con Endoscopia Digestiva</i>	<i>- 166 -</i>
<i>U.O.C. Malattie Infettive</i>	<i>- 169 -</i>
<i>U.O.C. Pediatria a indirizzo pneumologico e allergologico</i>	<i>- 172 -</i>
<i>U.O.C. Dermatologia</i>	<i>- 175 -</i>
<i>U.O.C. Pediatria II, Reumatologia</i>	<i>- 177 -</i>
<i>U.O.C. Ematologia</i>	<i>- 182 -</i>

<i>U.O.C. Oncologia</i>	<i>- 185 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Endocrinologia Clinica e Sperimentale</i>	<i>- 188 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Reumatologia</i>	<i>- 191 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro Malattie Rare</i>	<i>- 194 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo</i>	<i>- 196 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Dialisi</i>	<i>- 199 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi.....</i>	<i>- 202 -</i>
DIPARTIMENTO CHIRURGIA CARDIO-TORACO ADDOMINALE E TRAPIANTI	- 204 -
<i>U.O.C. Cardiochirurgia.....</i>	<i>- 205 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro Angiomi</i>	<i>- 205 -</i>
<i>U.O.C. Cardiologia.....</i>	<i>- 208 -</i>
<i>U.O.C. Chirurgia.....</i>	<i>- 211 -</i>
<i>U.O.C. Radiologia</i>	<i>- 216 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di chirurgia mini-invasiva e robotica</i>	<i>- 219 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia interventoriale</i>	<i>- 222 -</i>
DIPARTIMENTO TESTA-COLLO E NEUROSCIENZE	- 223 -
<i>U.O.C. Neurochirurgia.....</i>	<i>- 223 -</i>
<i>U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari</i>	<i>- 227 -</i>
<i>U.O.C. Ortopedia</i>	<i>- 231 -</i>
<i>U.O.C. Neuropsichiatria Infantile</i>	<i>- 233 -</i>
<i>U.O.C. Oculistica.....</i>	<i>- 237 -</i>
<i>U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione</i>	<i>- 240 -</i>
<i>U.O.C. Neuroradiologia</i>	<i>- 242 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro Trasazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative</i>	<i>- 245 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Neuroncologia</i>	<i>- 248 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Assistenza Domiciliare Ematooncologica e continuità delle Cure</i>	<i>- 251 -</i>
<i>U.O.S.D. Chirurgia Ricostruttiva e della mano</i>	<i>- 253 -</i>
<i>U.O.S.D. Odontostomatologia e ortodonzia pediatrica.....</i>	<i>- 255 -</i>
DIPARTIMENTO ALTA INTENSITÀ DI CURA E PERCORSO NASCITA.....	- 257 -
<i>U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica.....</i>	<i>- 258 -</i>
<i>U.O.C. Patologia Neonatale</i>	<i>- 260 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica</i>	<i>- 263 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di anesthesiologia, terapia del dolore acuto e procedurale</i>	<i>- 266 -</i>
<i>U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale.....</i>	<i>- 268 -</i>
<i>U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree</i>	<i>- 270 -</i>
DIPARTIMENTO DEA.....	- 272 -
<i>U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica.....</i>	<i>- 273 -</i>
<i>U.O.S.D. Area Critica Medica.....</i>	<i>- 277 -</i>
<i>U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI.....</i>	<i>- 280 -</i>
DIPARTIMENTO INFERMIERISTICO E DELLE PROFESSIONI TECNICO SANITARIE.....	- 281 -
DIPARTIMENTO FUNZIONALE EMATONCOLOGIA	- 281 -
DIPARTIMENTO FUNZIONALE NEUROSCIENZE E RIABILITAZIONE	- 281 -
DIPARTIMENTO FUNZIONALE INTERAZIENDALE ODONTOSTOMATOLOGIA E MAXILLOFACCIALE ...	- 281 -

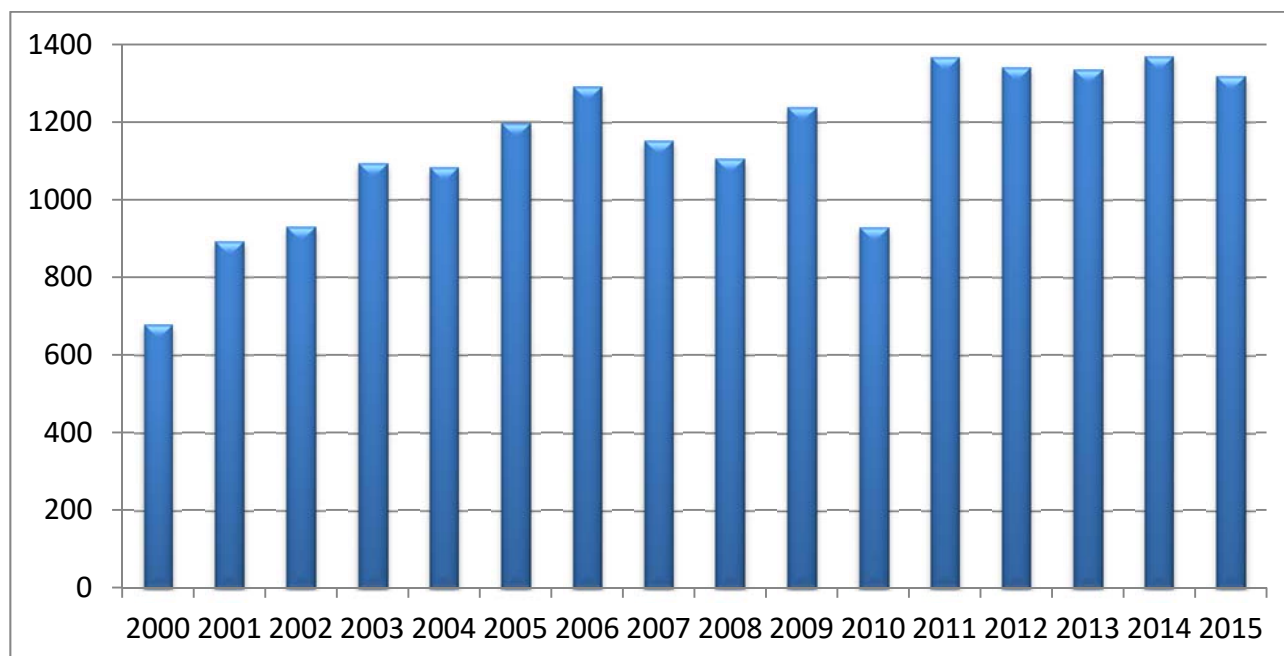
La Ricerca al Gaslini

Pubblicazioni - Anno di riferimento 2015



dati aggiornati al 23 marzo 2016

Impact Factor Normalizzato - Anno di riferimento 2015



dati aggiornati al 23 marzo 2016

Linee di ricerca ministeriali

Numero	Titolo
1	Strategie Diagnostiche Innovative
2	Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche
3	Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia
4	Onco-ematologia e terapie cellulari
5	Patologie muscolari e neurologiche

Produzione Scientifica anno 2015 per linea di ricerca

Linea	N.	IF Grezzo	IF Ministeriale
1	35	138,702	130,4
2	99	327,618	368,9
3	91	574,31	400,25
4	54	200,043	207,2
5	58	245,332	212,5

Contributo delle varie UU.OO. alla produzione scientifica del Gaslini nel 2015

Produzione Scientifica 2015

Tab. 1 - Pubblicazioni per Unità Operativa (primo, ultimo o primo autore interno)

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Min.
Laboratorio di Oncologia (UOC)	28	182,427	147,6
Pediatria II Reumatologia (UOC)	24	181,094	125
Ematologia (UOC)	23	93,629	92
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	24	124,386	90,5
Genetica Medica (UOC)	22	94,202	83
Nefrologia Dialisi e Trapianto (UOC)	16	85,091	79,2
Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	22	100,951	75,15
Pediatria ad indirizzo Pneumologico e allergologico (UOC)	15	42,001	54,5
Neuroradiologia (UOC)	11	33,141	42
Patologia Neonatale (UOC)	12	30,148	38
Neurochirurgia (UOC)	10	32,858	36
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	9	36,015	31
Centro di Endocrinologia clinica e sperimentale (UOSD)	7	23,237	26,3
Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari (UOC)	4	20,549	26
Centro Malattie Rare (UOSD)	8	78,4	25,5
Centro di Dialisi (UOSD)	5	21,447	24
Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva (UOC)	6	16,806	24
Centro di Emostasi e trombosi (UOSD)	7	20,828	23,4
Malattie Infettive (UOC)	5	18,105	22,2
Anatomia Patologica (UOC)	4	15,52	21
Centro Trapianto Midollo Osseo (UOSD)	4	17,584	21
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica (UOC)	4	16,55	20
Centro di Reumatologia (UOSD)	7	15,91	19
Laboratorio Analisi (UOC)	7	24,522	19
Oncologia (UOC)	5	19,876	18
Epidemiologia Biostatistica e Comitati (UOSD)	4	16,835	17
Centro di Chirurgia Mini Invasiva e Robotica (UOSD)	4	12,024	14
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	2	13,024	14
Centro Traslationale di Miologia e patologie neurodegenerative (UOSD)	4	16,501	12
Chirurgia (UOC)	5	8,969	12
Centro di Medicina Fetale e perinatale (UOSD)	3	8,698	10
Radiologia (UOC)	3	4,71	8
Centro di Rianimazione Neonatale e pediatrica (UOSD)	2	6,435	7

Oculistica (UOC)	2	3,725	6,5
Centro di Assistenza domiciliare ematologica e continuità delle cure (UOSD)	2	5,859	6
Centro di Diagnostica Genetica e biochimica delle malattie metaboliche (UOSD)	2	10,742	6
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (UOC)	4	8,907	5
Clinica Pediatrica (UOC)	3	9,18	4,4
Cardiologia (UOC)	2	3,288	3
Laboratorio di Neurogenetica e neuroscienze (UOSD)	1	4,571	3
Centro di Diagnostica Ginecopatologica e patologia feto-perinatale (UOSD)	1	0,953	2
Centro di Neuro-oncologia (UOSD)	1	3,07	2
Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica (UOC)	1	1,523	2
Centro angiomi (UOSD)	1	1,074	1
Chirurgia Ricostruttiva e della mano (UOSD)	1	0,64	1
	337	1486,005	1319,25

N: numero di lavori in extenso sul Journal Citation Reports. Nel caso di lavori collaborativi tra due o più U.O. del Gaslini il lavoro viene assegnato nell'ordine: al primo autore, all'ultimo autore o all'autore che occupa la prima posizione intermedia. Questo al fine di computare una sola volta la pubblicazione.

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Report

IF Ministeriale: Impact Factor "normalizzato" secondo le disposizioni ministeriali

Tab. 2 - Pubblicazioni totali e relativo IF delle varie Unità Operative nel 2015

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Min.
Pediatria II Reumatologia (UOC)	35	222,985	172
Laboratorio di Oncologia (UOC)	30	193,398	157,6
Epidemiologia Biostatistica e Comitati (UOSD)	26	96,137	116,5
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	27	135,261	97,5
Ematologia (UOC)	23	93,629	92
Genetica Medica (UOC)	26	102,819	91
Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	24	117,762	89,15
Neuroradiologia (UOC)	25	68,342	86
Nefrologia Dialisi e Trapianto (UOC)	17	88,979	85,2
Laboratorio Analisi (UOC)	18	75,221	72,1
Anatomia Patologica (UOC)	11	60,863	67
Pediatria ad indirizzo Pneumologico e allergologico (UOC)	16	43,741	55,5
Patologia Neonatale (UOC)	15	39,361	52
Neurochirurgia (UOC)	13	44,332	50
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	14	52,062	49
Centro Malattie Rare (UOSD)	15	98,558	44,5
Malattie Infettive (UOC)	11	33,151	44,2
Oncologia (UOC)	11	41,395	44,1
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica (UOC)	11	33,285	41
Centro Trapianto Midollo Osseo (UOSD)	9	32,87	39,2
Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva (UOC)	10	29,091	39
Centro di Reumatologia (UOSD)	10	36,412	37
Laboratorio di Neurogenetica e neuroscienze (UOSD)	8	38,757	36
Centro di Dialisi (UOSD)	6	26,338	30
Chirurgia Pediatrica (UOC)	10	20,458	30
Centro di Neuro-oncologia (UOSD)	6	23,899	28
Centro di Endocrinologia clinica e sperimentale (UOSD)	8	24,687	27,3
Centro Traslationale di Miologia e patologie neurodegenerative (UOSD)	9	29,893	26
Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari (UOC)	4	20,549	26
Centro di Emostasi e trombosi (UOSD)	8	23,2	25,4
Centro di Chirurgia Mini Invasiva e Robotica (UOSD)	7	16,775	22
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	3	19,383	20
Centro di Diagnostica Genetica e biochimica delle malattie metaboliche (UOSD)	6	23,859	19
Centro di Medicina Fetale e perinatale (UOSD)	4	13,701	16
Radiologia (UOC)	4	8,559	14
Centro di Anestesiologia, terapia del dolore acuto e procedurale (UOSD)	4	7,662	12
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (UOC)	8	16,275	12
Centro di Neuroradiologia e radiologia interventzionale (UOSD)	2	5,723	10
Clinica Pediatrica (UOC)	6	14,646	9,2
Oculistica (UOC)	3	6,363	8,5

Centro di Rianimazione Neonatale e pediatrica (UOSD)	2	6,435	7
Cardiologia (UOC)	4	6,547	6
Centro di Assistenza domiciliare ematologica e continuità delle cure (UOSD)	2	5,859	6
Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica (UOC)	2	4,486	6
Pronto Soccorso e OBI (UOSD)	1	4,984	6
Team Interdipartimentale delle vie aeree (UOSD)	1	3,849	6
Cardiochirurgia (UOC)	1	2,963	4
Centro di Diagnostica Ginecologica e patologia feto-perinatale (UOSD)	2	1,915	3
Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità (UOC)	1	1,492	2
Farmacia (UOC)	1	1,096	2
Medicina Fisica e Riabilitazione (UOC)	1	2,638	2
Ortopedia (UOC)	1	2,297	2
Centro angiomi (UOSD)	1	1,074	1
Chirurgia Ricostruttiva e della mano (UOSD)	1	0,64	1

N: numero totale di lavori (compresi quelli in collaborazione con altre U.O.)

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Report

IF Ministeriale: Impact Factor "normalizzato" secondo le disposizioni ministeriali

H-index – Top Italian Scientists (TIS)* - Anno di riferimento 2015

	<i>Ricercatore</i>	<i>Area</i>	<i>H-index >30</i>	<i>N. Citazioni</i>
1	Lorenzo Moretta	Immunologia/Ematologia	118	49.803
2	Alberto Martini	Reumatologia	71	21.486
3	Cristina Bottino	Immunologia	71	19.362
4	Francesco Frassoni	Terapie Cellulari/Ematologia	63	19.813
5	Angelo Ravelli	Reumatologia	61	13.768
6	Roberto Biassoni	Biologia Molecolare/Immunologia	58	15.337
7	Nicolino Ruperto	Reumatologia	57	12.540
8	G.Marco Ghiggeri	Nefrologia	53	10.386
9	Vito Pistoia	Oncologia	52	12.988
10	Angela Pistorio	Epidemiologia e Biostatistica	52	8.584
11	Carlo Minetti	Malattie Neuromuscolari	49	7.693
12	Giovanni A. Rossi	Pneumologia	47	8.431
13	Luigi Varesio	Biologia Molecolare	46	7.150
14	Claudia Cantoni	Immunologia	44	9.115
15	Isabella Ceccherini	Genetica Medica	43	7.897
16	Claudio Bruno	Malattie Neuromuscolari	43	6.323
17	Federico Zara	Malattie Neuromuscolari	41	7.862
18	Michela Falco	Immunologia	41	6.571
19	J.L.V. Galletta	Genetica Medica	41	6.569
20	Mirco Ponzoni	Oncologia	41	4.872
21	Roberto Ravazzolo	Genetica Medica	40	6.220
22	Marco Gattorno	Reumatologia	39	6.730
23	Pasquale Striano	Malattie Neuromuscolari	39	6.162
24	Elio Castagnola	Malattie infettive	39	5.279
25	Mohamed Maghnie	Endocrinologia	39	4.570
26	Alberto Garaventa	Oncologia Pediatrica	38	4.971
27	Bruno Azzarone	Immunologia	38	4.024
28	Marina Podestà	Terapie Cellulari/Ematologia	36	4.301
29	Renata Lorini	Endocrinologia	36	4.230
30	Riccardo Haupt	Oncologia/Epidemiologia	36	4.066
31	Edoardo Lanino	Oncoematologia, Trapianto	35	6.241
32	Gianluca Caridi	Nefrologia	35	4.167
33	Andrea Rossi	Neuroradiologia	34	3.703
34	Lizzia Raffaghello	Oncologia/Immunologia	34	3.465
35	Giovanni Melioli	Immunologia/Medicina di laborat.	33	4.726
36	Giovanni Candiano	Nefrologia	32	4.803
37	Giorgio Gimelli	Genetica Medica	32	4.678
38	Claudio Gambini	Anatomia Patologica	31	ISI
			1738	

*H-index > 30

H-index e numero di citazioni dati aggiornati al 29 marzo 2016

La Via Academy ha individuato i "Top Italian Scientists" (TIS) sulla base di dell'H-index

Il Gaslini annovera ben 38 TIS che lo pone ai primissimi posti tra gli IRCCS.

La tabella riporta la lista dei TIS del Gaslini con indicazione del loro H-index e del numero di citazioni.

Linee di ricerca e Pubblicazioni 2015

Titolo

Studi clinici, molecolari e funzionali per lo sviluppo o l'ottimizzazione di nuovi approcci di diagnosi e cura

Coordinatori

Professor Roberto Ravazzolo, Dottor Luigi Varesio

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Il principio ispiratore di questa linea di ricerca è lo studio dei meccanismi patogenetici di malattia come base per il trasferimento alla clinica in termini di sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e nuove strategie terapeutiche. Queste ricerche seguono diversi approcci nell'ambito delle Unità incluse nella Linea di Ricerca e trovano applicazione nelle seguenti tematiche:

- utilizzazione delle nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di test genetici per geni responsabili di patologie ereditarie;
- nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di metodi molecolari per la diagnostica di patologie virali e batteriche nell'ambito del controllo delle infezioni nosocomiali;
- nuove tecnologie per la messa a punto di screening diagnostici di anomalie cromosomiche in gravidanza;
- strategie terapeutiche per malattie genetiche e patologie tumorali. Quest'ultima tematica è in fase particolarmente attiva per quanto riguarda gli screening molecolari e i test in vitro per identificare molecole biologiche (siRNA) e piccole molecole chimiche che intervengano a diversi livelli di meccanismi fisiopatologici. Nel caso della Fibrosi Cistica la ricerca di bersagli molecolari che possono essere implicati nel processamento e nel trasporto alla membrana della proteina CFTR indirizza verso l'impiego di siRNA mirati verso bersagli specifici. Nel caso della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, della Malattia di Alexander e del Neuroblastoma si eseguono screening di composti chimici rivolti a modificare l'espressione di geni di interesse per il meccanismo patogenetico e, per il Neuroblastoma in particolare, l'impiego di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti.

Responsabili Scientifici del Progetto

Dottorressa Angela Rita Sementa – U.O.C. Anatomia Patologica

Dottor Luigi Varesio – U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Laboratorio Analisi

Professor Roberto Ravazzolo – U.O.C. Genetica Medica

Dottorressa Mirella Filocamo – U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle Malattie Metaboliche

Professor Ezio Fulcheri - U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto-perinatale

Attività 2015

U.O.C. Anatomia Patologica – Direttore: Dottorressa Angela Rita Sementa

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2015 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2015, alla raccolta di dati su oltre 100 nuovi pazienti, ed è prevedibile che entro la fine dell'anno i casi centralizzati e indagati raggiungano circa il 95% dei casi diagnosticati sul territorio nazionale.

Queste attività hanno consentito di ampliare il pannello di indagini immunoistochimiche allestite a scopo diagnostico e prognostico, e di validare le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o possibile risposta a nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio della amplificazione del gene ALK e le indagini di espressione delle proteine MYCN e c-MYC, correlate alla possibile individuazione di pazienti a rischio prognostico particolarmente grave, nell'ambito della definizione di un protocollo cosiddetto "ultra-high risk"). Tra i risultati scientifici conseguiti, lo studio della casistica italiana derivata dal registro NB (Neuroblastoma) di tumori neuroblastici in una popolazione di 34 pazienti adolescenti e giovani adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura), in collaborazione con la U.O.C. di Oncologia ed, Ematologia, è esitato in un lavoro pubblicato. Lo Studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione. Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e aspetti istologici della chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare - Direttore: Dottor Luigi Varesio

Abbiamo valutato la fisiopatologia delle cellule di Langerhans nel microambiente ipossico che caratterizza le cicatrici ipertrofiche e le ulcere da decubito con l'obiettivo di definire i meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione di queste patologie. Abbiamo dimostrato che l'ipossia gioca un ruolo critico nella patogenesi delle cicatrici ipertrofiche ed ulcere da decubito mediante riprogrammazione funzionale delle cellule di Langerhans e identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come nuovo gene inducibile da ipossia e importante regolatore dell'attività proinfiammatoria delle cellule di Langerhans, potenzialmente sfruttabile come bersaglio terapeutico per il trattamento di queste patologie.

Abbiamo utilizzato il modello animale della Glicogenosi 1a, da noi generato, per studiare le alterazioni del tessuto epatico con tecniche di immunoistochimica e proteomica. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo iniziato la raccolta di campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei miR, presenti in vescicole circolanti nel plasma (esosomi), che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano. Abbiamo raccolto 43 campioni di plasma di cui 22 sono stati analizzati. Parallelamente, abbiamo iniziato la raccolta di plasma da topi affetti da Glicogenosi 1a che saranno analizzati per l'espressione dei miR. Il confronto tra i dati ottenuti dal plasma dei pazienti, i dati ottenuti dal plasma dei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

Abbiamo generato un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b che sarà utilizzato per studiare la malattia, le infezioni e la neutropenia e possibili approcci terapeutici. Stiamo valutando le condizioni migliori per l'inducibilità in questi animali del fenotipo della Glicogenosi 1b. L'analisi dei miR esosomali è stata estesa al plasma dei pazienti di neuroblastoma per correlarne l'espressione con il decorso della malattia. E' stato testato il profilo di miR in 40 pazienti ed i dati sono in via di elaborazione bioinformatica.

Abbiamo definito il ruolo dell'ipossia nella progressione del neuroblastoma e derivato le regole per includere il profilo ipossico tra i fattori prognostici del neuroblastoma.

"Identificazione di nuovi marker molecolari con impatto diagnostico e clinico"

Nel corso del 2015, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha continuato

l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione alla identificazione eziologica e al trattamento delle malattie infettive. Per quanto riguarda il dosaggio di farmaci nei liquidi biologici è stata sviluppata e validata una nuova metodica per la quantificazione su campione di sangue raccolto su dried spot (da una singola goccia di sangue intero) mediante cromatografia/spettrometria tandem massa applicata a numerosi antibiotici in uso in istituto (piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, linezolid) e studiata l'interferenza di alcuni antibiotici nel dosaggio delle metanefrine frazionate nelle urine. Il dosaggio della micafungina mediante cromatografia/spettrometria tandem massa sviluppato nel nostro laboratorio è stato applicato alla terapia delle micosi permettendo di modificare tempi e posologia di somministrazione in pazienti leucemici con candidosi invasiva.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, le metodiche di Next Generation Sequencing per sviluppare e validare una procedura per la rapida identificazione di cluster responsabili di infezioni nosocomiali ad altissima risoluzione già validate per MRSA e Klebsiella pneumonia sono state estese ai ceppi di Klebsiella oxytoca e Acinetobacter baumannii. L'analisi dell'intero genoma batterico ha permesso di identificare geni e/o mutazioni che conferiscono resistenza agli antibiotici e determinano la virulenza dei ceppi studiati.

Le stesse metodiche sono state messe a punto per lo studio del microbiota intestinale per il quale abbiamo iniziato la valutazione dei pattern normali e patologici.

L'analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia ha permesso di identificare il ruolo cruciale delle molecole attivatorie KIRs e di HLA-C2 nei pazienti Elite Controller (ma non nei long-term nonprogressor) dimostrando per la prima volta un ruolo delle cellule Natural Killer nel controllo della viremia HIV-1.

U.O.C. Genetica Medica - Direttore: Professor Roberto Ravazzolo

Le ricerche dell'U.O.C. Genetica Medica hanno riguardato malattie genetiche rare, in particolare i geni implicati, i meccanismi di malattia e possibili approcci terapeutici. Per lo studio dei geni mutati, particolare attenzione è stata dedicata alla messa a punto di nuovi metodi di diagnosi basati sulla tecnologia di Next Generation Sequencing sia predisponendo l'analisi di pannelli di geni sia eseguendo l'analisi dell'esoma.

Tra le malattie rare e sindromi malformative che sono oggetto di studio da più tempo o giungono all'osservazione anche in collaborazione con altri gruppi dell'Istituto Gaslini o di altre Istituzioni, sono stati pubblicati i risultati su Malattia di Hirschsprung, Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Atassia cerebellare, Sindromi Autoinfiammatorie, Paraparesi Spastica, sindrome con disabilità intellettiva e varie sindromi con riarrangiamenti cromosomici.

Un settore di ricerca importante è quello che riguarda proteine con funzione di trasporto ionico, in particolare le Anoctamine, la CFTR e altri canali ionici, il cui studio è particolarmente correlato ai meccanismi patogenetici della Fibrosi Cistica. Per questa ragione buona parte degli studi funzionali sono stati eseguiti in cellule dell'epitelio respiratorio, ma sono stati anche rivolti a individuare nuove funzioni in altri tipi cellulari.

Sono proseguiti e anzi sono stati sviluppati gli approcci metodologici per eseguire screening ad alta capacità (High Throughput) di composti per sviluppare nuovi approcci terapeutici per la Fibrosi Cistica in primo luogo e inoltre per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e il Neuroblastoma. Si sono consolidate le relazioni con fondazioni e associazioni di pazienti affetti da malattie rare come la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FOP Italia, Associazione AISICC-Sindrome di Ondine, AISP-Sindrome di Poland, che hanno contribuito in parte al raggiungimento dei risultati scientifici.

U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle Malattie Metaboliche - Direttore: Dottoressa Mirella Filocamo

Il filone di ricerca della UOSD è principalmente incentrato sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica, situata presso la U.O.S.D., dove sono conservati attualmente più di 8.500 campioni di pazienti affetti da malattie genetiche rare. Il 40% dei pazienti è tuttora in attesa della diagnosi definitiva.

Nel corso dell'anno è stata dedicata particolare attenzione a 14 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica e in cui erano state escluse negli anni la maggior parte delle malattie della sostanza bianca note. I campioni, ripresi dall'azoto liquido sono stati processati e sottoposti all'analisi degli esomi con le nuove tecnologie NGS (Next Generation Sequencing). L'analisi dei dati, effettuata presso il nostro centro mediante utilizzo di software statistici e specifici algoritmi, ha prodotto per paziente una media di circa 2000 varianti, che con ulteriori processi di filtraggio si sono ridotte a circa 40. Una successiva analisi, basata sul confronto del fenotipo del paziente e i dati della letteratura, ha infine permesso di individuare il possibile difetto genetico in 7/14. La validazione finale del risultato è stato eseguita con i metodi tradizionali (sequenza sanger) nel campione di DNA del paziente e, laddove possibile, confermato sul DNA dei genitori. I rimanenti dati sono ancora in fase di studio.

In parallelo era stata avviata una collaborazione con il TIGEM (Istituto Telethon di Genetica e Medicina) che aveva messo a disposizione del nostro centro un pannello con la sequenza di 800 geni lisosomiali per l'analisi tramite NGS. Nell'ambito di questa collaborazione sono stati selezionati e ripresi dalla biobanca 80 campioni provenienti da pazienti non-diagnosticati e in cui erano state escluse la maggior parte delle malattie lisosomiali. Con questo primo invio si era deciso di sottoporre ad analisi pazienti "storici" conservati nella biobanca negli anni 70/80 con l'obiettivo di raggiungere una diagnosi retrospettiva in modo da consentire la consulenza genetica alle famiglie a rischio. L'analisi informatica dei dati ha evidenziato mutazioni in geni lisosomiali associati a malattie note e non note. Attualmente, presso il nostro centro è in corso la validazione dei dati sperimentali con i metodi tradizionali (dosaggi enzimatici e analisi molecolare).

U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto-perinatale – Direttore: Professor Ezio Fulcheri

L'attività di ricerca nell'anno 2015 in corso è stata mirata principalmente a:

- 1) caratterizzazione dell'albero villare. Come risultato è stato possibile pervenire alla definizione di quadri anatomici normali di riferimento per le placente nelle forti prematurità (età gestazionale inferiore a 33 settimane). Sulla base di una casistica relativa a due anni di osservazione condotta su 250 placente è stato possibile pervenire ad una classificazione morfologica dei quadri maturativi delle strutture cotiledonare del disco coriale basata su quattro sottogruppi. Sono in tal modo stati definiti i quadri di normalità della rete vascolare, delle ramificazioni villari e della tipologia dei villi costituenti le ramificazioni stesse in base alla tipologia delle strutture rapportate all'età gestazionale (21-24 settimane, 25-28 settimane, 29-32 settimane, 33-36 settimane).

2) definizione della componente leiomuscolare e miofibroblastica nello stroma e nella parete dei vasi villari. Fino ad ora si riteneva che nei villi intermedi maturi e nei villi terminali non fosse presente alcuna componente contrattile di parete.

Il risultato importante è costituito nella dimostrazione della presenza di una componente contrattile (sm-Actin – Desmin) nella parete dei vasi terminali di scambio in ogni settimana (da 22 a 33 GW). La definizione di parametri di valutazione volti a monitorare una perdita modesta seppur progressiva in relazione all'epoca gestazionale nelle placente dei età gestazionale superiore e sino a termine, ha avuto una rilevante ricaduta sul piano clinico in relazione alla diagnostica delle placente ipermature o in stati di sofferenza ipossica relativa ad una ipertensione materna clinica o latente. L'introduzione di nuovi marcatori del muscolo liscio (smoothelina) e marcatori del funzionamento degli elementi contrattili (caldesmone e calponina) ha permesso di confermare il dato delineando quadri più dettagliati della modulazione delle proteine contrattili nell'ambito cellulare di parete.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Amoroso F, Capece M, Rotondo A, Cangelosi Davide, Ferracin M, Franceschini A, Raffaghello L, Pistoia V, Varesio L, Adinolfi E.	The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 β /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma.	Oncogene 2015; 34: 5240-5251.	8,459	8
Bachetti T, Di Zanni E, Ravazzolo R, Ceccherini I.	miR-204 mediates post-transcriptional down-regulation of PHOX2B gene expression in neuroblastoma cells.	BBA-GENE REGUL MECH 2015; 1849: 1057-1065.	6,332	6
Barco S, Gennai I, Bonifazio P, Maffia A, Barabino A, Arrigo S, Tripodi G, Cangemi G.	A rapid and robust HPLC- DAD method for the monitoring of thio-purine metabolites in whole blood: Application to paediatric patients with inflammatory bowel disease	CURR PHARM ANAL 2015; 11: 80-85.	0,719	1
Baroni D, Zegarra-Moran O, Moran O.	Functional and pharmacological induced structural changes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the membrane solved using SAXS.	CELL MOL LIFE SCI 2015; 72: 1363-1375.	5,808	6
Biassoni R, Malnati MS, Vanni I, Sironi F, Broccolo F, Garbarino L, Mazzocco M, Montera M, Larghero P, Di Marco E, Ugolotti E.	An improved method for HLA-B and -C supratyping.	J IMMUNOL METHODS 2015; 426: 29-34.	1,82	2
Bravenboer N, Micha D, Triffit JT, Bullock AN, Ravazollo R, Bocciardi R, di Rocco M, Netelenbos JC, Ten Dijke P, Sánchez-Duffhues G, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ, Seemann P, Ventura F, Beaujat G, Eekhoff EM, Pals G.	Clinical Utility Gene Card for: Fibrodysplasia ossificans progressiva.	EUR J HUM GENET 2015; 23: .	4,349	3
Caci E, Scudieri P, Di Carlo E, Morelli P, Bruno S, De Fino I, Bragonzi A, Gianotti A, Sondo E, Ferrara L, Palleschi A, Santambrogio L, Ravazzolo R, Galiotta LJV.	Upregulation of TMEM16A Protein in Bronchial Epithelial Cells by Bacterial Pyocyanin.	PLOS ONE 2015; 10: e0131775.	3,234	6
Capurro V, Gianotti A, Caci E, Ravazzolo R, Galiotta LJV, Zegarra-Moran O.	Functional analysis of acid-activated Cl ⁻ channels: properties and mechanisms of regulation.	BBA-BIOMEMBRANES 2015; 1848: 105-114.	3,836	6
d'Annunzio G, Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, Romanisio G, Lorini R, Rossi GA, Ciprandi G.	Type 1 diabetes mellitus and asthma: A follow-up study.	ALLERGOL IMMUNOPATH 2015; 43(2): 225-227.	1,74	1
Defferrari R, Mazzocco K, Ambros IM, Ambros PF, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Berbegall AP, Bown N, Combaret V, Couturier J, Erminio G, Gambini C, Garaventa A, Gross N, Haupt Riccardo, Kohler J, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson	Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification.	BRIT J CANCER 2015; 112: 290-295.	4,836	6

T, Noguera R, Parodi S, Schleiermacher G, Tweddle DA, Valent A, Van Roy N, Vicha A, Villamon E, Tonini GP.				
Di Zanni E, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I, Bachetti T.	Identification of novel pathways and molecules able to down-regulate PHOX2B gene expression by in vitro drug screening approaches in neuroblastoma cells.	EXP CELL RES 2015; 336: 43-57.	3,246	4
Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, Morfini M, Santagostino E, Rocino A; for AICE Working Group Molinari AC.	Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 498-513.	2,372	0,4
Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri Paola, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A.	Functional Loss of Semaphorin 3C and/or Semaphorin 3D and Their Epistatic Interaction with Ret Are Critical to Hirschsprung Disease Liability.	AM J HUM GENET 2015; 96: 581-596.	10,931	4
Mall MA, Galietta LJV.	Targeting ion channels in cystic fibrosis.	J CYST FIBROS 2015; 14: 561-570.	3,475	6
Maltecca F, Baseggio E, Consolato F, Mazza D, Podini P, Young SM Jr, Drago I, Bahr BA, Puliti A, Codazzi F, Quattrini A, Casari G.	Purkinje neuron Ca ²⁺ influx reduction rescues ataxia in SCA28 model.	J CLIN INVEST 2015; 125: 263-274.	13,262	5
Massi D, Tomasini C, Seneta R, Paglierani M, Salvianti F, Errico ME, Donofrio V, Collini P, Tragni G, Sementa AR, Rongioletti F, Boldrini R, Ferrari A, Gambini C, Montesco MC.	Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years.	J AM ACAD DERMATOL 2015; 72: 37-46.	4,449	3
Maurya DK, Henriques T, Marini M, Pedemonte N, Galietta LJV, Rock JR, Harfe BD, Menini A.	Development of the Olfactory Epithelium and Nasal Glands in TMEM16A ^{-/-} and TMEM16A ^{+/+} Mice.	PLOS ONE 2015; 10: e0129171.	3,234	3
Mazzone A, Gibbons SJ, Bernard CE, Nowsheen S, Middha S, Almada LL, Ordog T, Kendrick ML, Reid Lombardo KM, Shen KR, Galietta LJV, Fernandez-Zapico ME, Farrugia G.	Identification and characterization of a novel promoter for the human ANO1 gene regulated by the transcription factor signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6).	FASEB J 2015; 29: 152-163.	5,043	3
Pesce E, Bellotti M, Liessi N, Guariento S, Damonte G, Cichero E, Galatini A, Salis A, Gianotti A, Pedemonte N, Zegarra-Moran O, Fossa P, Galietta LJV, Millo E.	Synthesis and structure-activity relationship of aminoarylthiazole derivatives as correctors of the chloride transport defect in cystic fibrosis.	EUR J MED CHEM 2015; 99: 14-35.	3,447	6

Pesci E, Bettinetti L, Fanti P, Galiotta LJ, La Rosa S, Magnoni L, Pedemonte N, Sardone GL, Maccari L.	Novel Hits in the Correction of alphaF508-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Protein: Synthesis, Pharmacological, and ADME Evaluation of Tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidines for the Potential Treatment of Cystic Fibrosis.	J MED CHEM 2015; 58: 9697-9711.	5,447	3
Scudieri P, Caci E, Venturini A, Sondo E, Pianigiani G, Marchetti C, Ravazzolo R, Pagani F, Galiotta LJ.	Ion channel and lipid scramblase activity associated with expression of TMEM16F/ANO6 isoforms.	J PHYSIOL SCI 2015; 593: 3829-3848.	1,899	2
Severino M, Accogli A, Gimelli G, Rossi A, Kotzeva S, Di Rocco M, Ronchetto P, Cuoco C, Tassano E.	Clinico-radiological and molecular characterization of a child with ring chromosome 2 presenting growth failure, microcephaly, kidney and brain malformations.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 17.	2,14	2
Spigaglia P, Barbanti F, Castagnola E, Bandettini R.	Clostridium difficile infection (CDI) in children due to hypervirulent strains PCR-ribotype 027: An emblematic report of two cases.	ANAEROBE 2015; 36: 91-93.	2,479	4
Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Laverda AM, Simioni P; Stroke working group of the Italian Registry of Pediatric Thrombosis.	Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis.	THROMB HAEMOSTASIS 2015; 113: 1270-1277.	4,984	6
Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdrè L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A; POTTER Study Group.	Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study.	THROMB HAEMOSTASIS 2015; 114: 35-45.	4,984	6
Tassano E, Alpigiani MG, Calcagno A, Salvati P, De Miglio L, Fiorio P, Cuoco C, Gimelli G.	Clinical and molecular delineation of a 16p13.2p13.13.	EUR J MED GENET 2015; 58: 194-198.	1,466	1
Tassano E, De Santis LR, Corona MF, Parmigiani S, Zanetti D, Porta S, Gimelli G, Cuoco C.	Concomitant deletion of chromosome 16p13.11 and triplication of chromosome 19p13.3 in a child with developmental disorders, intellectual disability, and epilepsy.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 9.	2,14	2

Tassano E, Gamucci A, Celle M, Ronchetto P, Cuoco C, Gimelli G.	Clinical and molecular cytogenetic characterization of the novo interstitial 1p31.1p31.3 deletion in a body with moderate intellectual disability and severe language impairment.	CYTOGENET GENOME RES 2015; 146: 39-43.	1,561	2
Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Lerone M, Vaccari C, Puliti A, Gimelli G.	Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound inheritance for a 1q21.1 microdeletion and a low-frequency noncoding RBM8A SNP: a new familial case.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 87.	2,14	2
Tassano E, Jagannathan V, Drögemüller C, Leoni M, Hytönen MK, Severino M, Gimelli S, Cuoco C, Di Rocco M, Sanio K, Groves AK, Leeb T, Gimelli G.	Congenital aural atresia associated with agenesis of internal carotid artery in a girl with a FOXP3 deletion.	AM J MED GENET A 2015; 167: 537-544.	2,159	2
Tassano E, Mirabelli-Badenier M, Veneselli E, Puliti A, Lerone M, Vaccari CM, Morana G, Porta S, Gimelli G, Cuoco C.	Clinical and molecular characterization of a patient with interstitial 6q21q22.1 deletion.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 31.	2,14	2
Tomati V, Sondo E, Armirotti A, Caci E, Pesce E, Marini M, Gianotti A, Ju Jeon Y, Cilli M., Pistorio A, Mastracci L, Ravazzolo R, Scholte B, Ronai Z, Galletta LJV, Pedemonte N.	Genetic Inhibition Of The Ubiquitin Ligase Rnf5 Attenuates Phenotypes Associated To F508del Cystic Fibrosis Mutation.	SCI REP-UK 2015; 5: 12138.	5,578	6
Vanni C, Ognibene M, Finetti F, Mancini P, Cabodi S, Segalerba D, Torrisi MR, Donnini S, Bosco MC, Varesio L, Eva A.	Dbl oncogene expression in MCF-10 A epithelial cells disrupts mammary acinar architecture, induces EMT and angiogenic factor secretion.	CELL CYCLE 2015; 14:9: 1426-1437.	4,565	6
Vellone VG, Calamaro P, Vignale C, Novaro G, Penna L, Fulcheri E.	Atypical Cellular Chorangioma: A Potential Diagnostic Pitfall With Worrisome Aspects but a Favorable Prognosis.	INT J SURG PATHOL 2015; 23(5): 364-368.	0,953	2
Verkman AS, Edelman A, Amaral M, Mall MA, Beekman JM, Meiners T, Galletta LJV, Bear CE.	Finding new drugs to enhance anion secretion in cystic fibrosis: Toward suitable systems for better drug screening. Report on the pre-conference meeting to the 12th ECFS Basic Science Conference, Albufeira, 25-28 March 2015.	J CYST FIBROS 2015; 14: 700-705.	3,475	3
Zancan I, Bellesso S, Costa R, Salvalaio M, Stroppiano M, Hammond C, Argenton F, Filocamo M, Moro E.	Glucocerebrosidase deficiency in zebrafish affects primary bone ossification through increased oxidative stress and reduced Wnt/ β -catenin signaling.	HUM MOL GENET 2015; 24: 1280-1294.	6,393	3

Titolo

Studi clinico-traslazionali delle patologie perinatali e pediatriche con basi genetiche o immunologiche

Coordinatori

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

L'obiettivo generale della linea di ricerca è creare una connessione diretta fra ricerca di base ed applicabilità dei concetti che da essa deriva. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la multifocalità associate alla disponibilità di risorse sperimentali e laboratoristiche. Esiste infine un legame fra i gruppi di ricerca che rende fisiologica l'interazione. Le grandi aree sono le malattie ad alto impatto, le potenzialità basate sulla disponibilità di tecnologie nell'area della genetica molecolare, della proteomica e della immunologia di base. Si propongono i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie ad alto impatto sociale quali il diabete mellito, l'asma, le malformazioni renali e dell'apparato respiratorio, le alterazioni dell'embriogenesi della tiroide; in parallelo si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino); identificare cause genetiche di diabete gestazionale, di ritardo di crescita intrauterino, di deficit di ormone della crescita, delle malattie ipotalamo-ipofisarie, delle displasie scheletriche e di alcune malattie ossee, di diabete neonatale. Alcune malattie rare "multidisciplinari" che interessano il sistema nervoso centrale rappresentano un'opportunità di ricerca trasversale. Altro tema prioritario è lo studio dei meccanismi degenerativi precoci a carico di vari organi e tessuti, temi che coinvolgono la biologia cellulare e modelli sperimentali. Infine, sarà incrementata la ricerca nel trapianto d'organo solido. Come nei passati progetti esistono poi dei temi specialistici portati avanti da gruppi di ricerca mirati e che sono ri-confermati: markers ematici di stress ossidativo predittivi di danno cerebrale in fase acuta in pazienti con quadro clinico di sofferenza cerebrale acuta da ipo/anossia afferenti al PS del DEA, parametri dermoscopici peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione maligna.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professoressa Renata Lorini/Professor Roberto Cerone – U.O.C. Clinica Pediatrica

Dottor Corrado Occella – U.O.C. Dermatologia

Dottor Arrigo Barabino – U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva

Dottor Gian Marco Ghiggeri – U.O.C. Nefrologia, dialisi e trapianto

Professor Giovanni Arturo Rossi/Dottor Oliviero Sacco – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

Professor Pasquale Di Pietro/Dottor Salvatore Renna – U.O.C. Pronto Soccorso e Med. d'Urgenza Pediatrica

Professor Giorgio Bentivoglio/Dottor Marco Adriano – U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

Dottor Luca Antonio Ramenghi – U.O.C. Patologia Neonatale

Dottor Gian Michele Magnano – U.O.C. Radiologia

Dottor Pietro Tuo – U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica

Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia

Dottor Lucio Zannini – U.O.C. Cardiochirurgia
 Dottor Piero Buffa/Professor Girolamo Mattioli – U.O.C. Chirurgia
 Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica
 Dottor Silvio Boero – U.O.C. Ortopedia
 Dottor Vincenzo Tarantino – U.O.C. Otorinolaringoiatria
 Dottoressa Paola Barabino – U.O.C. Farmacia
 Dottor Ubaldo Rosati - U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità
 Dottor Riccardo Haupt – U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati
 Professor Mohamed Maghnie - U.O.S.D. Centro di Endocrinologia Clinica e Sperimentale
 Dottor Salvatore Renna - U.O.S.D. Area Critica Medica
 Dottoressa Emanuela Piccotti - U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI
 Dottor Dario Paladini - U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale
 Dottor Pietro Dalmonte/Dottoressa Nadia Vercellino - U.O.S.D. Centro Angiomi
 Dottoressa Ornella Della Casa Alberighi - Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche
 Dottor Paolo Fiore – U.O.S.D. Centro Nutrizionale
 Dottor Enrico Verrina – U.O.S.D. Centro di Dialisi
 Professor Girolamo Mattioli – U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica
 Dottor Filippo M. Senes – U.O.S.D. Chirurgia Ricostruttiva e della mano
 Dottor Nicola Laffi – U.O.S.D. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica
 Dottor Michele Torre – U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree
 Dottor Giovanni Montobbio – U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale
 Dottor Andrea Moscatelli – U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica

Attività 2015

U.O.C. Clinica Pediatrica – *Direttore: Professoressa Renata Lorini/Professor Roberto Cerone f.f.*

Presso il Laboratorio di Diabetologia-LABSIEM della Clinica Pediatrica dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2015 è stata potenziata l'attività di diagnosi molecolare di diverse patologie quali Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Sindrome di Wolfram 1 e 2, Iperinsulinismo Congenito dell'Infanzia, Diabete Neonatale e Glicosuria Renale Familiare.

Nello specifico è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 73 soggetti che previa valutazione dei dati clinici, anamnestici e glicometabolici presentavano una diagnosi clinica di iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale non ad eziologia autoimmune (documentata assenza di marker immunologici di diabete mellito tipo 1). Sono stati valutati pazienti con diagnosi clinica di MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) per i geni *GCK*, *HNF1a*, *HNF1b*, di Sindrome di Wolfram (gene *WFS1*), di diabete neonatale (geni *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*).

Sono stati inoltre analizzati pazienti affetti da diabete gestazionale (gene *GCK*), probandi con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*). Dei 73 pazienti analizzati, 55 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 18 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato. Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 44 casi, 6 risultati mutati. Nelle 30 gestanti con diabete l'analisi molecolare del gene *GCK* è risultata negativa.

Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 4 soggetti dei quali 2 sono risultati positivi e quello del gene *HNF1b* in 3 casi: tutti negativi. La ricerca di varianti alleliche in *KCNJ11* ed *ABCC8* effettuata in 3 casi è risultata negativa.

SLC5A2 è stato analizzato in 6 casi, tutti sono risultati mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato eseguito in 7 casi dei quali 1 positivo, 3 portatori di una mutazione in eterozigosi e 4 negativi. Il gene *INS* è stato testato in 2 casi con esito negativo. Ulteriori indagini molecolari sono al momento in corso.

U.O.C. Dermatologia – Direttore: Dottor Corrado Occella

“Studio clinico della vitamina d nei pazienti con alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi in età pediatrica”

Sono stati reclutati 2 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 7 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 4 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD > 20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

Su tutti i paz è stata valutata la concentrazione sierica della 25 idrossivitamina D.

In accordo con le direttive della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione e dell’American Academy of Pediatrics il valore di 20 ng/mL di 25 idrossivitamina D sierica è stato individuato come cut off per definire la deficienza di vit D.

I valori tra 20 e 29,9 ng/mL indicano una insufficienza di Vit D che si considera sufficiente a concentrazioni ematiche di 25 idrossivitamina D $\geq$ 30 ng/mL.

Una prima valutazione ha evidenziato valori normali di 25 idrossivitamina D nei soggetti con dermatite atopica e psoriasi, mentre 2 paz con alopecia areata presentavano valori di 25 idrossivitamina D compresi tra 20 e 29,9 ng/mL).

Non è stata riscontrata alcuna variazione statisticamente significativa rispetto ai controlli.

I risultati non confermano, nel nostro campione di pazienti, (come suggerito da alcuni lavori in letteratura) l’associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata, psoriasi e dermatite atopica.

U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva - Direttore: Dottor Arrigo Barabino

E’ stato portato a termine un RCT multicentrico pilota su efficacia e sicurezza della talidomide nella colite ulcerosa cronica attiva del bambino. Remissione clinica a 8 settimane (83% talidomide, 18.5% placebo, $p=0.005$). Dei pazienti in placebo il 72% ha ottenuto la remissione a 8 settimane dopo switch in talidomide. Risposta a lungo termine: in talidomide remissione a 135 settimane in media, in placebo 8 settimane ($p=0.0001$). Effetti collaterali 3 per 1000/pz/sett; neuropatia, amenorrea.

Studio su di una casistica pediatrica personale dell’esito di nuove tecniche chirurgiche nella malattia di Crohn perianale (cone-like resection, mucosal sleeve, fistulectomia).

Indagine multicentrica italiana sulle tecniche e sulle complicanze della colectomia totale nella colite ulcerosa del bambino.

E’ proseguita l’indagine osservazionale long-term multicentrica internazionale sui pazienti con malattia di Crohn (17) e rettocolite ulcerosa (2) esposti o meno alla terapia biologica.

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto e Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia – Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri

Sono stati seguiti 4 filoni di ricerca:

1. Caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state ottenuti avanzamenti rilevanti con l’identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica.
2. Meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi.

3. Messa a punto di diagnostica specifica per geni podocitari responsabili della sindrome nefrosica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica.
4. Combinatorial Protein Ligand Library (CPLL) per analisi proteomica di proteine urinarie. E' stata conclusa la parte riferita alle urine normali e sono iniziati studi per le patologie renali.

U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – Direttore: Professor Giovanni Arturo Rossi/Dottor Oliviero Sacco

“Resistenza ai macrolidi da parte del Mycoplasma pneumoniae”

Nel 2015 non è stato possibile inserire nuovi casi a causa della estrema brevità della stagione epidemica. La ricerca continuerà anche nel 2016, coinvolgendo anche la U.O.C. di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza DEA Pediatrico del nostro Istituto.

“L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” (Ancora attiva nel 2016)

E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine “anafilassi” nella “diagnosi testo” della dimissione del pz da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l'adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2016 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart).

“Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica” (Ancora attiva nel 2016)

Per verificare le correlazioni tra livelli delle IgE sieriche per alimenti e la gravità della manifestazione clinica, sono stati valutati: i) 20 pz con anafilassi (ANA) da proteine del latte vaccino (PLV) e 33 con allergia alle PLV senza ANA ii) 14 pz con ANA da arachide (AR) e 15 con allergia a AR senza ANA, iii) 17 pz con ANA da uovo e 37 con allergia all'uovo senza ANA, iv) 45 pz con ANA da noce e 31 con allergia alla noce senza ANA. **Allergia a PLV:** Nel gruppo ANA era prevalente il sesso maschile e l'età media era più bassa (5,5 mesi vs 32,4 mesi). Il livello delle IgE sieriche era più elevato nel gruppo ANA e non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il livello delle IgE sieriche per Bos d4, Bos d5 e Bos d8). **Allergia a AR:** Il livello di IgE specifiche era significativamente più elevato nel gruppo ANA e la sensibilizzazione ad Ara h2 o Ara h3 si riscontrava più frequentemente nel gruppo ANA. **Allergia all'uovo:** L'età era più bassa nel gruppo ANA (10 mesi vs 35,4 mesi), il livello delle IgE sieriche specifiche era superiore nel gruppo ANA, così come il livello delle IgE per Gal d3 e Gal d5. **Allergia alla noce:** il livello delle IgE sieriche specifiche è risultato significativamente più alto nel gruppo ANA, così come i livelli delle IgE specifiche per Jug r1, Jug r2, Jug r3.

U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica – Direttore: Professor Pasquale Di Pietro/Dottor Salvatore Renna

L'osservazione, prevenzione, assistenza e gestione degli eventi SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), unitamente all'assistenza dei pazienti colpiti da ALTE (Apparent Life Threatening Event), è parte integrante dell'attività del specifico Centro Regionale assegnato dalla Regione Liguria al Dipartimento di Emergenza ed Accettazione dell'Istituto Gaslini. Nel primo anno di vita lo 0,8% degli accessi in Pronto Soccorso (PS) è dovuto ad ALTE. Le indagini condotte sulle cause di ALTE nei bambini nei primi mesi di vita comportano una diagnosi differenziale che include tutta

una serie di patologie congenite o acquisite. Dal 10 al 25% dei casi di ALTE possono restare senza una causa precisa, nonostante un'accurata valutazione del paziente. Un recente caso di un paziente di 2 mesi, giunto in per iporeattività agli stimoli ambientali e ipotonia dopo il pasto e sottoposto al protocollo ALTE, con quadro di lesione gliotica nell'area striata destra all'angio-RM ha messo in luce l'importanza di un approccio multidisciplinare nell'inquadramento di un bambino affetto da ALTE per giungere, come nel nostro paziente, ad una diagnosi di stroke perinatale.

L'attenersi in maniera rigorosa al protocollo ALTE è fondamentale in questi casi, in cui la patologia concomitante è rara (incidenza dello stroke arterioso < 28 giorni di vita pari a 1,2-7,9 casi/100.000 bambini/anno). Il Centro Regionale SIDS-ALTE riveste inoltre un ruolo di osservatorio epidemiologico, in collaborazione con la pediatria di famiglia, i consultori e la Società Italiana di Neonatologia. La crescente attenzione e sensibilizzazione in ambito pediatrico ha condotto lo scorso anno all'organizzazione di un Convegno (SIDS e ALTE. Facciamo il punto! CISEF Istituto G. Gaslini). Nel 2015 si è concluso lo studio multicentrico progetto MAREA sull'antibioticoterapia in bambini della Liguria affetti da broncopolmonite, otite media acuta e faringite. Sua finalità era la valutazione della sicurezza, efficacia e appropriatezza dell'uso di antibiotici prescritti da 17 pediatri di libera scelta e ospedalieri in PS/reparto di degenza nelle fasce d'età 0-14 anni. L'alta frequenza di ospedalizzazione (30%), l'assenza di segnalazione di reazioni avverse e le classi di antibiotici prescritti non in accordo con le linee-guida forniscono spunti di riflessione sulla gestione intra-/extra-ospedaliera di queste comuni patologie.

Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto Datis: Referente Dr. ssa C. Debbia).

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia – Direttore: Professor Giorgio Bentivoglio/Dottor Marco Adriano

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla nascita della U.O.S.D. Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il professor Fulcheri (U.O.S.D. Centro di diagnostica e patologia feto-placentare) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali. Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana).

U.O.C. Patologia Neonatale – Direttore: Dottor Luca Antonio Ramenghi

L'attività di ricerca scientifica ha sviluppato diversi filoni di ricerca. Il più rilevante è senza dubbio la neurologia neonatale, in particolare il *neuroimaging* nei neonati pretermine (ben 4 su 10 delle migliori pubblicazioni dell'ultimo triennio, come elencate al punto 5). L'Istituto Giannina Gaslini accoglie una delle terapie intensive neonatali più grandi a livello nazionale, con oltre 100 neonati di peso inferiore a 1500 grammi alla nascita (VLBW). Questa vulnerabile popolazione di pazienti è estremamente esposta al rischio di lesioni cerebrali, con potenziali implicazioni a lungo termine sulla sviluppo neurologico. Nell'ultimo triennio tutti i neonati VLBW sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale, grazie ad una sinergia ormai consolidata con la Neuroradiologia diretta dal prof. Andrea Rossi. Alcuni di questi dati sono stati recentemente riportati in articoli scientifici, attualmente in corso di referaggio. Parallelamente sono stati messi in correlazione gli aspetti cerebrali con dati prenatali, in collaborazione con il Prof. Dario Paladini per le immagini ecografiche in gravidanza e il Prof. Ezio Fulcheri per l'esame istologico della placenta.

U.O.C. Radiologia – Direttore: Dottor Gian Michele Magnano

1. Whole body MRI con seq. STIR/ imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie reumatiche e oncologiche: definitiva validazione per diagnosi e monitoring di malattia nella

CRMO e nella JDM, con buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale patologico. I risultati sono stati presentati all'ESPR Congress 2015.

2. URO RM con valutazione funzionale. Nel 2015 sono stati acquisiti altri 90 esami Continua (con l'Università di Rouen) la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale.
3. MD Paedigree: attualmente è sempre in corso l'arruolamento dei pazienti.
4. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC nel pectus excavatum: è in corso l'arruolamento dei pazienti e i risultati preliminari, molto positivi, saranno presentati all'ESPR e ECR congress del 2016.
5. Ottimizzazione della dose. E' stata definitivamente completata la survey nazionale sulla dose in TC e i risultati sono pubblicati su European Radiology. Continua la nostra partecipazione al progetto PiDRL oggetto di relazione al Congresso Europeo di Radioprotezione Lisbona e successiva presentazione all'ECR di Vienna del 2017.
6. Continua l'arruolamento dei lattanti con IVU febbrile e lo studio DWI con RM e tecnica di sedazione "feed and wrap" (definitivamente messa a punto).

U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica – Direttore: Dottor Pietro Tuo

"Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial"

Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il follow-up neuro cognitivo a 2 anni di età corretta è stato effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up è stato completato a gennaio del 2015 e ha portato ad un'analisi dei risultati pubblicati su The Lancet 2015.

U.O.C. Cardiologia – Direttore: Dottor Maurizio Marasini

Studio RASopatie: fine raccolta dati. In fase di analisi ed elaborazione dei dati al fine di pubblicare lo Studio

Studio Caratteristiche del setto interatriale nei feti affetti da Trasposizione delle Grandi Arterie (dTGA): fine raccolta ed elaborazione dei dati. E' stato scritto il lavoro ed inviato per la revisione.

U.O.C. Cardiocirurgia – Direttore: Dottor Lucio Zannini

"Valutazione della "rigenerazione autologa" del patch Cor-Matrix (extracellular matrix graft) in cardiocirurgia pediatrica"

Obiettivo: Valutare la rigenerazione cellulare e la "crescita" del patch di matrice extracellulare Cor-Matrix utilizzato per la correzione di cardiopatie congenite e per la sostituzione vascolare in pazienti pediatrici.

Si tratta di un nuovo materiale in commercio da alcuni anni con tutte le certificazioni ed autorizzazioni all'uso in cardiocirurgia pediatrica, costituito da matrice extracellulare decellularizzata di provenienza dall'intestino bovino, che dovrebbe fornire all'ospite il substrato per una ricellularizzazione, garantendo la capacità plastica e la potenzialità di una crescita dimensionale.

Descrizione: Valutazione clinica e strumentale dei pazienti in cui è stato utilizzato il patch di "matrice extracellulare" ed analisi istologica dei frammenti di patch espianati nel caso questa opportunità si renda disponibile (per esempio nel caso di interventi stadiati e palliativi in attesa di correzione).

“Caratterizzazione della variabilità fenotipica della malattia di hirschsprung e ruolo del proto-oncogene ret nell’omeostasi immunitaria e microbica dell’intestino umano e murino”

Durante il 2015 è proseguita l’attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell’NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell’espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell’infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l’enterocolite. Nel complesso, al 15/11/2015, sono stati arruolati 207 pazienti, di cui 123 sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di enterocoliti.

I risultati ottenuti sui primi 106 pazienti sono stati già pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease (Pini Prato A et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. Orphanet J Rare Dis. 23;8(1):184, 2013). Un altro paper relativo a 133 pazienti consecutivi con malattia di Hirschsprung sottoposti a screening ecocardiografico è stato pubblicato nel 2014 sulla rivista Frontiers in Pediatrics (Tuo G et al. Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution. Front Pediatr Sep 17, 2014). Il progetto di Ricerca prosegue nel contesto della Ricerca finalizzata con durata triennale e quindi **fino a tutto il 2017**.

“L’approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l’anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l’analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell’outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung”

Durante il 2014 ed il 2015 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o “preliminary data”). Sono state intervistati 179 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggioresi) e 166 controlli age-matched. Sono stati riscontrati 18 casi di ricorrenza di tumore del colon-retto nelle famiglie dei pazienti e 23 nei controlli.

I risultati, su una numerosità di campione non ancora sufficiente per consentire una potenza statistica adeguata, suggeriscono al momento che il background genetico non agisce quale predisposizione al tumore del colon retto nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung. Su tale progetto di ricerca è attivo il coinvolgimento multicentrico dell'Ospedale Vittore Buzzi di Milano, dell'azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e del Children Hospital di Helsinki, Finlandia. **Il progetto proseguirà fino a tutto il 2017.**

“Hirschsprung disease as a model of neuro-immune dysfunctions in the gut: role of the ret proto-oncogene in the correct development and maintenance of microbial homeostasis”

Progetto concluso il 30/11/2014 con la pubblicazione sulla rivista scientifica internazionale Plos-One nel 2013 di un paper che ha descritto i risultati dello studio con particolare attenzione alla valutazione dell'espressione del proto-oncogene RET su varie linee cellulari dell'immunità circolante, in pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, e dell'effetto, negli stessi pazienti, della stimolazione di RET sulla up- o down-regulation di determinati geni dell'infiammazione (Rusmini M et al. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients. PLoS One. 2013;8(3):e59066).

“Interactions of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of hirschsprung's disease associated enterocolitis”

Tale progetto di Ricerca, attivato il 1° dicembre del 2014, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini per l'esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un'analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell'affezione in esame. Nel solo anno 2015 (al 15/11/2015) sono stati arruolati 18 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

U.O.C. Oculistica – Direttore: Professor Paolo Capris

Viene concluso lo studio sulle manifestazioni retiniche della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile: la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR.

Lo studio condotto su 98 bambini affetti da questa rara affezione, che può coinvolgere il sistema visivo, rappresenta il primo risultato ottenuto su una popolazione pediatrica così consistente e ha permesso di definire che il riscontro dei noduli coroideali è segno di quasi assoluta certezza della presenza della Neurofibromatosi di tipo 1. I risultati sono oggetto di pubblicazione su rivista internazionale.

E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale sugli effetti indesiderati dell'utilizzazione di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- studio di coorte longitudinale, non interventistico, prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143);
- studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144).

Continua lo studio dell'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che gli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini.

U.O.C. Ortopedia – *Direttore: Dottor Silvio Boero*

E' stata ampliata la casistica nel campo della chirurgia ricostruttiva degli arti inferiori con l'utilizzazione di nuovi fissatori esterni circolari computer assistiti che hanno permesso di correggere gravissime deformità. I risultati, dei primi casi trattati, sono stati portati al Congresso Mondiale di chirurgia ricostruttiva degli arti. E' in preparazione un lavoro scientifico, già sottoposto al Comitato Etico da presentare su una rivista internazionale.

Il ristretto gruppo di chirurghi internazionali che stanno sviluppando questo fissatore e le sue applicazioni, hanno apprezzato quanto studiato e le richieste di modifica da apportate al fissatore ed al software sono state tutte accolte.

Nel campo della chirurgia oncologica è stata incrementata la collaborazione con l'Ospedale Careggi per il trattamento ricostruttivo ("limb salvage") dei casi affetti da neoplasie maligne degli arti con l'impianto di protesi "custom made". L'UO ha elaborato i dati raccolti a livello nazionale sulle cisti ossee solitarie essi sono stati presentati al CIOSM durante il Congresso Nazionale della Società di Ortopedia e Traumatologia con lo scopo di dare delle indicazioni terapeutiche in base ai dati elaborati.

Nel campo della chirurgia ricostruttiva dell'anca è stata ulteriormente approfondita la tecnica per la soluzione dell'impingement femoro acetabolare con la metodica di Ganz specialmente nelle epifisiolisi croniche gravi.

Nel campo della chirurgia vertebrale si è strutturata la collaborazione con il DIMES (Dipartimento di Medicina Sperimentale) dell'Università degli Studi di Genova, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale per il prelievo e la donazione di tessuto midollare osseo per la ricerca. Si è incrementato l'utilizzo di innovativi dispositivi atti alla correzione delle deformità vertebrali in età precoce allo scopo di valutarne efficacia e tollerabilità.

U.O.C. Farmacia – *Direttore: Dottoressa Paola Barabino*

L'U.O. Farmacia porta avanti, dal 1999, uno studio multicentrico sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria di cui il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità è coordinatore.

Si tratta di una sorveglianza attiva, su tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso, di alcune condizioni cliniche acute di interesse; viene stimato il rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini utilizzando un modello di analisi caso-controllo.

Finora lo studio ha permesso di mettere in evidenza e confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci, permettendo di integrare le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

Con i dati raccolti è stato possibile effettuare stime più attendibili di rischio di reazioni avverse rispetto alle stime derivanti dalle segnalazioni spontanee.

Complessivamente, nel periodo 01/01/2015 al 18/11/2015, sono stati arruolati 75 pazienti. Nel gruppo delle patologie neurologiche, quelle più rappresentate sono state: episodi di sincope e iporeattività, epilessia, ed ALTE nei pazienti più piccoli.

Le patologie muco-cutanee più rappresentate sono state le vasculiti, la porpora e sindromi di Schoenlein-Henock.

“La cartella elettronica quale strumento di supporto alla sicurezza dei pazienti”

Il progetto di Cartella Clinica Elettronica in corso di completamento presso l'Istituto Gianni Gaslini ha visto la realizzazione e l'attivazione della stessa nel 97% dei reparti aziendali.

I moduli attivati orizzontalmente sui reparti in oggetto sono costituiti da Valutazione Clinica di ingresso (Frontespizio, Anamnesi, Esame Obiettivo), Diario medico e infermieristico, Parametri Vitali, Lettera di dimissione, Diagnosi e Procedure, Cartella Infermieristica, Referti interni. Al modello aziendale di Valutazione clinica di ingresso adottato quanto più uniformemente possibile da tutte le UO, si sono affiancati modelli personalizzati per reparti caratterizzati da significative specificità che hanno portato ad Esami Obiettivi e schede personalizzate per i reparti di Terapia Intensiva, Neurologia, Neurochirurgia ed Ostetricia/Ginecologia.

Un'ultima importante personalizzazione è in corso per il reparto di Patologia Neonatale e ciò consentirà l'attivazione definitiva della CCE su tutti i reparti aziendali (prima metà 2016).

Il sistema è inoltre completato da una Cartella Clinica Oncologica, comprensiva di gestione della prescrizione e somministrazione della terapia antitumorale.

La cartella clinica ambulatoriale è attiva per la totalità dei reparti aziendali e sono state implementate numerose schede informatizzate a supporto di specifici processi e procedure medico/chirurgiche (scale di rischio E.T.A., Day Surgery, scale dolore, cateteri, dispositivi, V.A.S.).

Tutte le procedure di Order Entry Aziendale (OE per consulenze interne, OE Laboratorio di Analisi, OE RIS, OE Anatomia Patologica, quest'ultima in fase di progressiva diffusione) sono informatizzate ed integrate alla CCE sia per la fase di richiesta che di ritorno del referto.

In 3 reparti aziendali è operante il modulo di pianificazione infermieristica e si programma di completarne la diffusione entro il 2016 unitamente all'attivazione della gestione della terapia farmacologica informatizzata.

La Cartella Clinica Elettronica dell'Istituto è integrata con l'Anagrafica Pazienti aziendale, con il Sistema di ADT e di Gestione del Pronto Soccorso, con il Centro Unico di Prenotazione, con il sistema di Elettrocardiografia digitale ed il PACS Cardiologico, con il LIS ed il RIS-PACS aziendale nonché con il sistema di prescrizione di ricette dematerializzate per farmaci ed esami.

Ad oggi, per quanto noto, rimane il progetto di CCE più ampio affrontato nell'ambito degli Ospedali Pediatrici nazionali e costituisce anche l'infrastruttura alla base del Dossier Clinico dell'Istituto.

Dall'anno dell'attivazione (2013) nel primo reparto della CCE per interni sono state registrate oltre 45.000 Cartelle Cliniche Elettroniche, e raccolti, comprendendo anche la funzione di Dossier Clinico, oltre 1.500.000 di documenti.

U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati – Direttore: Dottor Riccardo Haupt

1. L'attività di **epidemiologia clinica**, è principalmente consistita nella collaborazione con diverse U.O. dell'istituto (principalmente Pediatria II, Ematologia ed Oncologia, e Malattie infettive) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Personale della UOSD ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche.

In termini di risultati di questa attività, il personale della UOSD è stato autore o co-autore, nel corso dell'anno 2015 (dati aggiornati al 21/10/2015) di 14 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 50,578 e per un IF Ministeriale pari a 65,5. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 3,613 e un numero medio di lavori per ricercatore di 2.

2. L'attività di **gestione dei Registri di Malattia** è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) il Registro della Sindrome di Poland e 5) di quello della ipoacusia congenita neonatale.

Questa attività si mantiene per lo più grazie a progetti di ricerca per i quali si è ottenuto finanziamento specifico. In particolare, all'interno del progetto quinquennale europeo ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents), personale del SEBC sta coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale. Il dr. Haupt è stato invitato a presentare il progetto ad una riunione presso il Parlamento Europeo che si terrà il 18 novembre p.v. All'interno di un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel registro Italiano fuori terapia dell'AIEOP. Inoltre, personale del SEBC, in collaborazione con il dipartimento di Ematologia ed Oncologia sta portando avanti 2 progetti: PancareLIFE, finanziato dalla comunità Europea per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico e ExPo-r-Net per la definizione di un network di esperti europei in oncologia pediatrica.

Si è inoltre continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore. In questo contesto il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo di lavoro internazionale per la stesura delle linee guida riguardanti la sorveglianza a lungo termine per l'insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissute da tumore pediatrico.

U.O.S.D. Centro di Endocrinologia Clinica e Sperimentale - Direttore: Professor Mohamed Maghnie

Prosecuzione dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:

- 1. Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antitumorale in età pediatrica (Prot. n. IGG MOMA 001), RCT**

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1. Tali dati devono essere però confermati da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta.

13 pazienti hanno concluso il protocollo di 4 anni raggiungendo perfettamente gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.

- 2. Ipogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale (Prot IGG MOMA 002), RCT**

I dati preliminari sembrano mostrare una buona risposta al trattamento con gonadotropine durante la minipuntura in termini di incremento del volume gonadico e della risposta ematica al trattamento; al momento sono stati arruolati 2 pazienti.

- 3. Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterina (Prot. n. IGG MOMA 006), osservazionale**

I dati preliminari su 16 neonati pretermine e 7 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

- 4. Studio clinico Valutazione a lungo termine del profilo rischio-beneficio della terapia con Levotiroxina in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito: influenza della dose iniziale di Levotiroxina sugli outcomes neuro comportamentali, auxologici e cardio vascolari (cod.: FARM8A8FHP)**

Sono stati arruolati nello studio 6 neonati affetti da ipotiroidismo congenito sia con tiroide in sede che con tiroide disgenetica i quali sono stati assegnati secondo il criterio di randomizzazione a due regimi terapeutici differenti di Levo tiroxina. Questi pazienti stanno procedendo nel follow up auxologico e neuro comportamentale.

U.O.S.D. Area Critica Medica – Direttore: Dottor Salvatore Renna

La raccolta-dati di casistiche numericamente consistenti di bambini affetti da eventi trombotici a livello cerebrale è fondamentale per migliorare la prevenzione, il riconoscimento precoce ed il trattamento di questa patologia. Il Registro Italiano Trombosi Infantili (Italian Registry of Pediatric Thrombosis – RITI) è stato creato nel 2007 da un team multidisciplinare (neurologia pediatrica, ematologia, medicina d'urgenza, pediatria generale) con la finalità di una migliore comprensione degli eventi trombotici in età neonatale e pediatrica in Italia. Altro fondamentale obiettivo dell'RITI è la raccolta preliminare di dati per lo sviluppo futuro di specifici trials clinici e di protocolli diagnostico-terapeutici. Il nostro DEA ha partecipato attivamente alla creazione del Registro ed alla raccolta-dati ad esso correlata. I casi pediatrici di eventi trombotici cerebrali tra gennaio 2007 e giugno 2012 raccolti dall'RITI includono 79 stroke ischemici arteriosi (AIS) e 91 trombosi cerebrovascolari (CSVT), età mediana 4,5 anni per AIS e 7,1 anni per CVTS, più frequenti segni/sintomi all'esordio emiparesi, convulsioni e disturbi del linguaggio in AIS e cefalea, convulsioni e letargia in CSVT. Il tempo necessario per raggiungere una diagnosi è risultato > 24h nel 46% degli AIS e nel 59% delle CSVT. Nel complesso i dati dell'RITI risultano in accordo con quelli della letteratura, ad eccezione di un intervallo più lungo prima di giungere alla diagnosi, il che indica la necessità di un riconoscimento più precoce di queste patologie in Italia.

Nel 2015 sono stati elaborati i dati relativi allo studio EPISTREP (ospedaliero, prospettico, multicentrico), condotto dal maggio 2008 al giugno 2009 per valutare l'entità delle batteriemie e ID (invasive diseases) in bambini di età < 5 anni con temperatura $\geq 39^{\circ}$ C. La partecipazione allo studio comportava una singola visita pediatrica in pronto soccorso, esecuzione di tampone faringeo e prelievo ematico per emocoltura e PCR (polymerase chain reaction). Su 4536 pazienti febbrili esaminati nel pronto soccorso partecipanti allo studio, 944 sono stati selezionati e 920 arruolati, con diagnosi di sepsi in 38 casi (batterica nel 5,3%). *S. pneumoniae* è risultato il principale responsabile delle sepsi, seguito da *H. influenzae*. I sierotipi di *S. pneumoniae* identificati in bambini vaccinati non sono inclusi tra i sierotipi della vaccinazione antipneumococcica.

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI – Direttore: Dottoressa Emanuela Piccotti

L'U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica continua a rappresentare un osservatorio privilegiato di casi clinici complessi o particolari, meritevoli di segnalazione in letteratura. Negli ultimi anni l'ingestione di batterie a disco (disk batteries - DB) è diventata sempre più frequente in età pediatrica. La severità dei danni è correlata soprattutto all'impiego crescente di nuove pile al litio, che possono determinare danni mortali se localizzate a livello esofageo. I dati clinici e laboratoristici di 3 bambini con localizzazione esofagea di pile al litio giunti al nostro Pronto Soccorso nel periodo 2010-2014 sono stati oggetto di revisione, considerando la presentazione clinica, il trattamento ricevuto e l'esito finale. La prima bambina, di 22 mesi, è deceduta per improvviso sanguinamento dovuto al crearsi di una fistola aorto-esofagea. Il secondo bambino, di 5 anni, è stato sottoposto ad una toracotomia esplorativa per escludere lesioni aortiche prima della rimozione della batteria ed una perforazione esofagea spontanea. Il terzo paziente, di 18 mesi, si è ripreso completamente dopo aver presentato lesioni ulcerative a livello esofageo. In conclusione, la localizzazione esofagea di pile al litio rappresenta un'emergenza pediatrica, con necessità di approccio multidisciplinare in un ospedale pediatrico di terzo livello.

Un percorso assistenziale relativo all'ingestione di DB con particolare riguardo per quelle al litio è stato elaborato nel 2015 presso il nostro Istituto.

La meningite da *Listeria* in bambini immunocompetenti oltre il periodo neonatale è una patologia rara, di cui sono pochi i casi descritti in letteratura, come recentemente riportato nella review di Ben Shimol et al. La diagnosi differenziale per un bambino di 7 anni in PS per perdita di coscienza e successivo stato confusionale, leucocitosi neutrofila, aumento dei parametri infiammatori, 1.500 WBC/mm³ con prevalenza neutrofila nel liquor e enhancement diffuso a livello meningeo senza edema cerebrale alla TC encefalo si poneva essenzialmente tra meningite batterica ed encefalite virale, con avvio di terapia con ceftriaxone e aciclovir. I risultati della liquor coltura hanno condotto a diagnosi di meningite da *Listeria*, con terapia mirata con ampicillina + gentamicina, contratta verosimilmente in Sudamerica in seguito ad ingestione di formaggi e latte non pastorizzato. Nel corso dell'ospedalizzazione il nostro paziente ha presentato crisi convulsive, deficit a sinistra dell'abducente SIADH, ma non altre complicanze quali ascesso cerebrale o idrocefalo, peraltro descritte in altri casi di meningite da *Listeria*.

U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale – Direttore: Dottor Dario Paladini

Campi di ricerca principale:

- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali, e confronto con RMN (UO Neuroradiologia) ed anatomia patologica (UOSD Anatomia patologica feto-placentare)
- Studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (UOSD Anatomia patologica feto-placentare)
- Correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con UOSD Anatomia feto-placentare)
- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite
- Screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione
- Screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria uteroplacentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PlGF

U.O.S.D. Centro Angiomi – Direttore: Dottor Pietro Dalmonte/Dottoressa Nadia Vercellino

“Studio multicentrico a carattere epidemiologico della sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout)”

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è di pervenire alla formulazione di un Protocollo diagnostico-terapeutico di questa malattia “rara” il cui trattamento è ancora controverso.

Descrizione: La SGS è una malformazione vascolare rara e complessa caratterizzata da un'osteolisi spontanea e massiva associata a proliferazione locale intraossea di piccoli vasi di natura prevalentemente linfatica, che determina la distruzione progressiva e riassorbimento dell'osso. Nelle sedi colpite, la lesione si estende anche ad infiltrare i tessuti molli (cute, sottocute, muscoli); nella localizzazione toracica si associa a chilotorace.

Si tratta di una condizione rara, sporadica, ad eziologia sconosciuta, che di solito colpisce bambini e adolescenti, senza differenza tra i sessi, ad evoluzione progressiva e con carattere invalidante. Sono stati descritti meno di 300 casi nella letteratura internazionale.

La gestione di questi malati è complessa e necessariamente di tipo multidisciplinare.

Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche – Direttore: Dottoressa Ornella Della Casa Alberighi

Il Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche attraverso l'annesso Ufficio Sperimentazioni Cliniche svolge le seguenti attività:

1. Preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica e di piani di sviluppo clinico di farmaci, di farmacovigilanza e farmaco economia applicati alla Pediatria e alle Malattie Rare.

2. Progettazione, conduzione e reporting di studi clinici collaborativi in Pediatria e Malattie Rare (da studi di Fase 1 a studi di Fase 4 , Farmacovigilanza e Farmacoeconomia), con reti specialistiche di Istituti Pediatrici di eccellenza, con istituzioni nazionali (Istituto Superiore di Sanità) e internazionali (Comunità Europea, Orphanet), con enti regolatori (EMA ed FDA, AIFA) e aziende farmaceutiche nazionali e internazionali.
 - **Studio GRIPO_AIFA_FARM8MR2J7:** *Biphasic insulin metabolic control and QoL in paediatric T1DM: a multicenter (MC) cluster randomized trial.* Principal Investigator (PI) Dr.G. d'Annunzio, Clinica Pediatrica, Diabetologia.
 - **Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N:** *24-month, MC, prospective, DB, RCT to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and cost-effectiveness of allergen specific sublingual immunotherapy vs placebo in combination with standard of care in pediatric allergic asthma.* PI Dr.ssa MA Tosca, UOC. di Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico.
 - **Studio AIFA/Regione Liguria PdP_SR_IGG01_Progetto MAREA:** Sorveglianza della sicurezza d'uso degli antibiotici nei bambini con broncopneumite, faringotonsillite e otite media acuta della Regione Liguria. PI Dr. P. Di Pietro, UOC di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza, DEA Pediatrico.
 - **RaDiCEA Project N o. 40-41800-98-007_ERA-NET PrioMedchild:** *New drugs for rare diseases: cost-effectiveness modelling in cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)* Coordinatore del Consorzio IT, F, NL Prof. A. Martini, Pediatria 2.
 - **HEAD-US Project_ODCA_ACM_CM_IGG1:** *Haemophilic arthropathy and Ultrasound: development and 1st validation steps of the simplified Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound (HEAD-US) score.* PI Prof. C. Martinoli, Università Genova
3. Formazione continua del personale sanitario che effettua la sperimentazione clinica in Pediatria e Malattie Rare. (Es. Corsi presso CISEF).
4. Stesura e mantenimento di policies, procedure operative standard, e istruzioni operative per la conduzione di studi clinici sia no profit che profit per l'Istituto G. Gaslini in collaborazione con Servizi/ Unità competenti (UOSD Epidemiologia Clinica e Biostatistica e Comitati, UO Farmacia, Laboratori, Ufficio Affari Legali, Amministrazione, Comitato Etico Regionale della Liguria).
5. Ottimizzazione delle dosi di farmaci nuovi o in uso *off-label* attraverso il monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring*–TDM) per l'individualizzazione della dose ottimale per singolo paziente in base alle concentrazioni di farmaco e alle risposte terapeutiche sia di efficacia che di tossicità, attraverso l'applicazione di tecniche farmacometriche e clinimetriche e la messa a punto di micrometodi di TDM in collaborazione con. Settore Chimica Clinica - Tossicologia-Cromatografia dell'UO Laboratorio Centrale di Analisi.

U.O.S.D. Centro di Dialisi – Direttore: Dottor Enrico Verrina

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2015 dall'UOSD Dialisi è stata finalizzata alla produzione e/o messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento della gestione e della cura dei pazienti pediatrici in terapia dialitica acuta o cronica, questi ultimi in attesa di ricevere un trapianto renale.

In particolare nell'anno 2015 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

- Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi

proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.

- Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti pediatrici in insufficienza renale terminale. In particolare, lo scopo dello studio è quello di identificare la dose pediatrica più efficace e sicura e ottenere la formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento nei bambini.
- In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla valutazione del rischio di perdita del rene trapiantato in riceventi pediatrici mediante l'applicazione della survival tree analysis.
- In collaborazione con l'IPPN (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sui fattori di rischio di perdita della funzione renale residua in pazienti pediatrici in trattamento con dialisi peritoneale cronica.
- In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
 - a. Sopravvivenza a breve termine di neonati con iperammoniemia trattati con dialisi.
 - b. Trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi due anni di vita.
 - c. Analisi della sopravvivenza del paziente e della tecnica in dialisi peritoneale e in dialisi extracorporea con il metodo della *propensity matched comparison*.

U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica – Direttore: Professor Girolamo Mattioli

“L'approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l'anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l'analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell'outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

U.O.S.D. Chirurgia Ricostruttiva e della mano – Direttore: Dottor Filippo M. Senes

Nel corso del 2015 è proseguito lo studio delle lesioni nervose del plesso brachiale e del sistema nervoso periferico degli arti, che ha prodotto due pubblicazioni sul tema delle neurotizzazioni selettive tardive delle paralisi ostetriche e sull'utilizzo di condotti nervosi (tubulizzazione) in età pediatrica.

U.O.S.D. Odotostomatologia e Ortodonzia Pediatrica – Direttore: Dottor Nicola Laffi

Completamento dello studio randomizzato controllato (182 Reg 2014, 16/09/2014 Comitato Etico Regione Liguria, Sez.3) sull'effetto di differenti modalità di comunicazione e follow-up sul dolore post-operatorio in corso di trattamento Ortodontico; studio realizzato in collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia dell'Università di Cagliari. In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Lift Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore.

In avvio progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la Clinica Pediatrica II dell'Istituto Giannina Gaslini.

U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree – Direttore: Dottor Michele Torre

E' stato iniziato uno studio multicentrico con lo scopo di studiare i tumori tracheobronchiali pediatrici. Sullo stesso argomento è in corso di pubblicazione un articolo scritto su invito su una prestigiosa rivista di chirurgia pediatrica. E' in corso uno studio sul ruolo della TC sulla diagnosi delle stenosi tracheali da anelli completi (non ancora concluso). E' stato pubblicato un lavoro scientifico riguardante un caso clinico particolarmente complesso trattato con antibiotici e poi intervento chirurgico maggiore. E' in corso di preparazione un lavoro su casi particolari di anelli vascolari.

U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale – Direttore: Dottor Giovanni Montobbio

"Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, a Randomized Controlled Trial"

Studio randomizzato, controllato, multicentrico. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il confronto fra i due gruppi ha mostrato una minor incidenza di apnea post-anestesia nel periodo postoperatorio compreso tra 0-30 minuti, e sovrapponibile incidenza di anestesia nelle successive 12 ore. Pubblicato su Anesthesiology 2015.

U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica – Direttore: Dottor Andrea Moscatelli

L'attività di ricerca della U.O.S.D. e' stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).
- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Abbate R, Al-Daghri NM, Andreozzi P, Borregaard N, Can G, Caridi G, Carstensen-Kirberg M, Cioni G, Conte E, Cuomo R, Denis MA, Fakhfour G, Fakhfour G, Fiasse R, Glenthoj A, Goliasc G, Gremmel T, Herder C, Iemmolo M, Jing ZC, Krause R, Marrone O, et al.	Research update for articles published in EJCI in 2013.	EUR J CLIN INVEST 2015; 45: 1005-1016.	2,734	3
Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, Nicoletti MC, Castello R, Di Somma C, Garofalo P, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Saggese G, Salerno M, Tonini G, Toscano V, Zucchini S, Cappa M.	Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA.	J ENDOCRINOL INVEST 2015; 38: 377-382.	1,448	0,5
Astigiano S, Morini M, Damonte P, Fraternali Orcioni G, Cassanello M, Puglisi A, Noonan DM, Bronte V, Barbieri O.	Transgenic mice overexpressing arginase 1 in monocytic cell lineage are affected by lymphoproliferative disorders and disseminated intravascular coagulation.	CARCINOGENESIS 2015; 36: 1354-1362.	5,334	3
Azzari C, Moriondo M, Di Pietro P, Di Bari C, Resti M, Mannelli F, Esposito S, Castelli-Gattinara G, Campa A, de Benedictis FM, Bona G, Comarella L, Holl K, Marchetti F.	The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 92.	1,523	2
Baban A, Postma AV, Marini M, Trocchio G, Santilli A, Pelegrini M, Sirleto P, Lerone M, Albanese SB, Barnett P, Boogerd CJ, Dallapiccola B, Digilio MC, Ravazzolo R, Pongiglione G.	Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with Tetralogy of Fallot.	AM J MED GENET A 2015; 164A: 3100-3107.	2,159	2
Barabino A, Gandullia P, Vignola S, Arrigo S, Zannini LV, Di Pietro P.	Lithium battery lodged in the oesophagus: a report of three paediatric cases.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 984-986.	2,963	4
Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC.	Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update.	AM J MED 2015; 167A: 1082-1088.	5,003	6
Berglund LJ, van der Poorten DK, Caridi G, Campagnoli M, Minchiotti L.	Congenital analbuminaemia diagnosed in adulthood in an Australian family.	PATHOLOGY 2015; 47: 492-494.	2,188	2
Bernardini FP, Katowitz JA, Capris P.	Reply re: "Orbital and periorbital extension of congenital dacryocystoceles: suggested mechanism and management".	OPHTHAL PLAST RECONS 2015; 31: 249-250.	0,881	0,5

Boavida P, Lambot-Juhan K, Muller LS, Damasio MB, de Horatio LT, Malattia C, Owens CM, Rosendahl K.	Carpal erosions in children with juvenile idiopathic arthritis: repeatability of a newly devised MR-scoring system.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 1972-1980.	1,57	2
Bonanni A, Vaglio A, Bruschi M, Sinico RA, Cavagna L, Moroni G, Franceschini F, Allegri L, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Pesce G, Ravelli A, Puppo F, Martini A, Tincani A, Ghiggeri GM.	Multi-antibody composition in lupus nephritis: Isotype and antigen specificity make the difference.	AUTOIMMUN REV 2015; 14: 692-702.	7,933	8
Bonanni A, Bertelli R, Rossi R, Bruschi M, Di Donato A, Ravani P, Ghiggeri GM.	A Pilot Study of IL2 in Drug-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome.	PLOS ONE 2015; 10: e0138343.	3,234	6
Bonthuis M, Busutti M, van Stralen K, Jager k, Baiko S, Bakkalolu S, Battelino N, Gaydarova M, Gianoglio B, Parvex P, Gomes C, Heaf J, Podracka L, Kuzmanovska D, Molchanova M, Pankratenko T, Papachristou F, Reusz G, Sanahuja M, Shroff R, Groothoff J, Schaefer F, Verrina E.	Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: A European society for paediatric nephrology/European renal association-european dialysis and transplant association registry study	CLIN J AM SOC NEPHRO 2015; 10: 767-775.	4,613	6
Brown MC, Levitt GA, Frey E, Bárdi E, Haupt R, Hjorth L, Kremer L, Kuehni CE, Lettner C, Mulder RL, Michel G, Skinner R; on behalf of the PanCareSurFup Consortium.	The views of European clinicians on guidelines for long-term.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 322-328.	2,386	6
Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Moroni G, Bonanni A, Radice A, Tincani A, Pratesi F, Migliorini P, Murtas C, Franceschini F, Trezzi B, Brunini F, Gatti R, Tardanico R, Barbano G, Piaggio G, Messa P, Ravani P, Scolari F, Candiano G, Martini A, Allegri L, Ghiggeri GM.	Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo (2): Planted Antigens.	J AM SOC NEPHROL 2015; 26: 1905-1924.	9,343	8
Bruschi M, Ravera S, Santucci L, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I.	The human urinary exosome as a potential metabolic effector cargo.	EXPERT REV PROTEOMIC 2015; 12: 425-432.	2,896	4
Bruschi M, Candiano G, Santucci L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Bonsano M, Ghiggeri GM, Verrina E.	Combinatorial Peptide Ligand Library and two dimensional electrophoresis: new frontiers in the study of peritoneal dialysis effluent in pediatric patients.	J PROTEOMICS 2015; 116: 68-80.	3,888	6
Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII: Minuto N.	Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey.	DIABETES TECHNOL THE 2015; 17: 96-104.	2,106	0,4
Casciaro R, Cresta F, Naselli A, Castagnola E.	Comment to letter to the editor regardind the article by R. Casciaro et al. titled 'Role of nebulized amphotericin B in the	J CHEMOTHERAPY 2015; 27: 255.	1,604	1

	management of allergic bronchopulmonary			
Candiano G, Santucci L, Petretto A, Lavarello C, Inglese E, Bruschi M, Ghiggeri GM, Boschetti E, Righetti PG.	Widening and Diversifying the Proteome Capture by Combinatorial Peptide Ligand Libraries via Alcian Blue Dye Binding.	ANAL CHEM 2015; 87: 4814-4820.	5,636	6
Casciaro R, Naselli A, Cresta F, Ros M, Castagnola E, Minicucci L.	Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: case report and review of literature.	J CHEMOMETR 2015; 27: 307-311.	1,5	6
Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA.	Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	ALLERGY 2015; 70(1): 129-130.	6,028	3
Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi Giovanni A, Tosca MA.	Hazelnut anaphylaxis: The usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	REV FR ALLERGOL 2015; 55: 100-102.	0,245	0,5
Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, Ferrari D, Allevi F.	Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations.	MED HYPOTHESES 2015; 85: 298-302.	1,074	1
Comoli P, Quartuccio G, Cioni M, Parodi A, Nocera A, Basso S, Fontana I, Magnasco A, Sioli V, Guido I, Klersy C, Zecca M, Cardillo M, Ghiggeri GM, Ginevri F.	Posttransplant soluble B-cell activating factor kinetics in pediatric recipients of first kidney allograft.	TRANSPLANTATION 2015; 99: 243-249.	3,828	3
Davidson AJ, Becke K, de Graaff J, Giribaldi G, Habre W, Hansen T, Hunt RW, Ing C, Loepke A, McCann ME, Ormond GD, Pini Prato A, Salvo I, Sun L, Vutskits L, Walker S, Disma N.	Anesthesia and the developing brain: a way forward for clinical research.	PEDIATR ANESTH 2015; 25: 447-452.	1,85	4
Davidson AJ, Morton NS, Arnup SJ, de Graaff JC, Disma N, Withington DE, Frawley G, Hunt RW, Hardy P, Khotcholava M, von Ungern Sternberg BS, Wilton N, Tuo P, Salvo I, Ormond G, Stargatt R, Locatelli BG, McCann ME; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium.	Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, A Randomized Controlled Trial.	ANESTHESIOLOGY 2015; 123: 38-54.	5,879	6
Delfino E, Giacobbe DR, Del Bono V, Coppo E, Marchese A, Manno G, Morelli P, Minicucci L, Viscoli C.	First report of chronic pulmonary infection by KPC-3-producing and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 258 (ST258) in an adult patient with cystic fibrosis.	J CLIN MICROBIOL 2015; 53: 1442-1444.	3,993	3
Di Iorgi N, Morana G, Maghnie M.	Pituitary stalk thickening on MRI: when is the best time to re-scan and how long should we continue re-scanning for?	CLIN ENDOCRINOL 2015; 83: 449-455.	3,457	4

Di Iorgi N, Morana G, Napoli Flavia, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M.	Management of diabetes insipidus and adipsia in the child.	BEST PRACT RES CL EN 2015; 29: 415-436.	4,602	6
Di Spiezio Sardo A, Florio P, Nazzaro G, Spinelli M, Paladini D, Di Carlo C, Nappi C.	Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study.	REPROD BIOMED ONLINE 2015; 30: 166-174.	3,015	3
Di Zazzo G, Guzzo I, De Galasso L, Fortunato M, Leozappa G, Peruzzi L, Vidal E, Corrado C, Verrina E, Picca S, Emma F.	Anterior ischemic optical neuropathy in children on chronic peritoneal dialysis: report of 7 cases.	PERITON DIALYSIS INT 2015; 35: 135-139.	1,527	1
Frawley G, Bell G, Disma N, Withington DE, de Graaff JC, Morton NS, McCann ME, Arnup SJ, Bagshaw O, Wolfler A, Bellinger D, Davidson AJ; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium.	Predictors of Failure of Awake Regional Anesthesia for Neonatal Hernia Repair: Data from the General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes.	ANESTHESIOLOGY 2015; 123: 55-65.	5,879	6
Fumagalli M, Bassi L, Sirgiovanni I, Mosca F, Sannia A, Ramenghi LA.	From germinal matrix to cerebellar haemorrhage.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2280-2285.	1,367	2
Fumagalli M, Ramenghi LA, De Carli A, Bassi L, Farè P, Dessimone F, Pisoni S, Sirgiovanni I, Groppo M, Ometto A, Consonni D, Triulzi F, Mosca F.	Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 65.	1,523	4
Gazzolo D, Pluchinotta F, Bashir M, Aboulgar H, Said HM, Iman I, Ivani G, Conio A, Tina LG, Nigro F, Li Volti G, Galvano F, Michetti F, Di Iorio R, Marinoni E, Zimmermann LJ, Gavilanes AD, Vles HJ, Kornacka M, Gruszfeld D, Frulio R, Sacchi R, Ciotti S, Risso FM, Sannia A, Florio P.	Neurological abnormalities in full-term asphyxiated newborns and salivary S100B testing: the "Cooperative Multitask against Brain Injury of Neonates" (CoMBINE) international study.	PLOS ONE 2015; 10: e0115194.	3,234	3
Giorgetti C, Ferrito L, Zallocco F, Iannilli A, Cherubini V; for Study Group for Diabetes of ISPED: Maghnie M, Minuto N.	Organization and regional distribution of centers for the management of children and adolescents with diabetes in Italy.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 74.	1,523	0,8
Girardelli M, Arrigo S, Barabino A, Loganes C, Morreale G, Crovella S, Tommasini A, Bianco AM.	The diagnostic challenge of very early-onset enterocolitis in an infant with XIAP deficiency.	BMC PEDIATR 2015; 15: 208.	1,93	4
Granata C, Origgi D, Palorini F, Matranga D, Salerno S.	Radiation dose from multidetector CT studies in children: results from the first Italian nationwide survey.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 695-705.	1,57	4
Guida E, Rosati U, Pini Prato A, Avanzini S, Pio L, Ghezzi M, Jasonni V, Mattioli G.	Use of failure modes, effects, and criticality analysis to compare the vulnerabilities of laparoscopic versus open appendectomy.	J PATIENT SAF 2015; 11: 105-109.	1,492	2

Ha IS, Yap HK, Munarriz RL, Zambrano PH, Flynn JT, Bilge I, Szczepanska M, Lai WM, Antonio ZL, Gulati A, Hooman N, van Hoeck K, Higuaita LM, Verrina E, Klaus G, Fischbach M, Riyami MA, Sahpazova E, Sander A, Warady BA, Schaefer F. for the IPPN Registry	Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis.	KIDNEY INT 2015; 88: 605-613.	8,563	8
Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bajrdi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, et al.	Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care.	EUR J CANCER 2015; 51: 1203-1211.	5,417	6
Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization.	Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 40.	1,523	4
Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization .	Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants.	RESP RES 2015; 16: 152.	3,093	6
Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, et al.	Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial.	INFLAMM BOWEL DIS 2015; 21: 1739-1749.	4,464	6
Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C.	Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies.	KIDNEY INT 2015; 87: 1061-1073.	8,563	4
Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, Vento G, Magaldi R, Del Vecchio A, Agosti M, Gizzi C, Sandri F, Biban P, Bellettato M, Gazzolo D, Boldrini A, Dani C; SLI Trial Investigators	Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial.	PEDIATRICS 2015; 135: e457-e464.	5,473	6
Martinelli M, Strisciuglio C, Illiceto MT, Cardile S, Guariso G, Vignola S, Aloï M, D'Altilia MR, Alvisi P, Salvatore S, Staiano A, Cucchiara S, Miele E; IMIBD Group of the Italian Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	Natural history of pancreatic involvement in paediatric inflammatory bowel disease.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 384-389.	2,963	4

Mattioli G, Avanzini S, Pio L, Costanzo S, Faticato MG, Montobbio Gi, Disma N, Buffa P.	Transperitoneal Laparoscopic Approach to the Perinephric Area in Children: Technical Report and Lessons Learned.	J LAPAROENDOSC ADV S 2015; 25: 841-846.	1,335	2
Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martellosi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L.	Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey.	J CROHNS COLITIS 2015; 9: 558-564.	6,234	6
Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato Al, Montobbio G, Disma N, Barabino A.	Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 658-662.	2,963	4
Mazzocco K, Defferrari R, Sementa AR, Garaventa A, Longo L, De Mariano M, Esposito MR, Negri F, Ircolò D, Viscardi E, Luksch R, D'Angelo P, Prete A, Castellano A, Massirio P, Erminio G, Gigliotti AR, Tonini GP, Conte M.	Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma group.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1725-1732.	2,386	6
Mora M, Angelini C, Bignami F, Bodin AM, Crimi M, Di Donato JH, Felice A, Jaeger C, Karcagi V, LeCam Y, Lynn S, Meznaric M, Moggio M, Monaco L, Politano L, de la Paz MP, Saker S, Schneiderat P, Ensini M, Garavaglia B, Gurwitz D, Johnson D, ...Filocamo M, Lochmuller H.	The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases.	EUR J HUM GENET 2015; 23: 1116-1123.	4,349	3
Morcaldi G, Bellini T, Rossi C, Maghnie M, Boccardo F, Bonioli Eugenio, Bellini C.	Lymphodysplasia and Kras mutation: a case report and literature review.	LYMPHOLOGY 2015; 48: 121-127.	1,45	1
Morelli P, De Alessandri A, Manno G, Marchese A, Bandettini R, Bassi M, Lobello R, Minicucci L.	Characterization of Staphylococcus aureus small colony variant strains isolated from Italian patients attending a regional Cystic Fibrosis care centre.	NEW MICROBIOL 2015; 38: 235-243.	1,784	2
Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P.	Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support.	PEDIATRICS 2015; 136: e1043-e1046.	5,473	6
Moscatelli A, Buratti S, Gregoret C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P.	Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases.	INT J ARTIF ORGANS 2015; 38: 517-521.	0,962	1
O'Donnell CP, Bruschetti M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, Zappettini S.	Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes.	COCHRANE DB SYST REV 2015; 7: 005953.	6,035	3

Oliva S, Pennazio M, Cohen SA, Aloï M, Barabino A, Hassan C, Pession A, Lima M, Frediani S, Di Nardo G.	Capsule endoscopy followed by single balloon enteroscopy in children with obscure gastrointestinal bleeding: a combined approach.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 125-130.	2,963	2
Paganin P, Fiscarelli EV, Tuccio V, Chiancianesi M, Bacci G, Morelli P, Dolce D, Dalmastrì C, De Alessandri A, Lucidi V, Taccetti G, Mengoni A, Bevivino A.	Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function.	PLOS ONE 2015; 10: e0124348.	3,234	3
Paladini D, Di Spiezio Sardo A, Coppola C, Zizolfi B, Pastore G, Nappi C.	Ultrasound assessment of the Essure contraceptive devices: is three-dimensional ultrasound really needed?	J MINIM INVAS GYN 2015; 22(1):115-21.: 115-121.	1,83	4
Paladini D.	Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature and related correspondence. A plea to assess oranges only.	ULTRASOUND OBST GYN 2015; 45: 625-626.	3,853	3
Parodi A, Morana G, Severino M, Malova M, Natalizia AR, Sannia A, Rossi A, Ramenghi LA.	Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough?	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2261-2264.	1,367	2
Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA.	Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies.	ARCH DIS CHILD-FETAL 2015; 100: F289-F292.	3,12	6
Perrone S, Tataranno LM, Stazzoni G, Ramenghi LA, Buonocore G.	Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2291-2295.	1,367	1
Perrotta S, Di Iorgi N, Ragione FD, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AEM, Ferraro M, Santoro C, Napoli F, Calcagno A, Giaccardi M, Cappa M, Salerno MC, Cozzolino D, Maghnie M.	Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 172: 461-472.	4,069	6
Picca S, Dionisi Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia T, Montini G, Materassi G, Donati M, Verrina E, Schiaffino M., Pecoraro C, Iaccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F.	Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis.	PEDIATR NEPHROL 2015; 30: 839-847.	2,856	3
Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, Paradies G, Manzoni C, Noccioli B, Tramontano A, Jasonni V, Vaccarella F, De Pascale S, Alberti D, Ricciettoni G, Falchetti D, Caccia F, Pelizzo G, Schleef J, Lima M, Andriolo P, Franchella A, ...Mattioli G, et al.	A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.	J PEDIATR SURG 2015; 50: 1441-1456.	1,387	2

Pini Prato A, Faticato MG, Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Disma N, Montobbio G, Mattioli G.	Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review.	WORLD J GASTROENTERO 2015; 21: 11312-11320.	2,369	4
Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Disma N, Mameli L, Montobbio G, Michelazzi A, Faranda F, Avanzini S, Buffa P, Ramenghi L, Tuo P, Mattioli G.	Inguinal hernia in neonates and ex-preterm: complications, timing and need for routine contralateral exploration.	PEDIATR SURG INT 2015; 31: 131-136.	0,995	2
Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa AR.	Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case.	ANN THORAC SURG 2015; 99: 326-328.	3,849	6
Prunotto M, Bruschi M, Gunning P, Gabbiani G, Weibel F, Ghiggeri GM, Petretto A, Scaloni A, Bonello T, Schevzov G, Alieva I, Bochaton-Piallat ML, Candiano G, Dugina V, Chaponnier C.	Stable incorporation of α -smooth muscle actin into stress fibers is dependent on specific tropomyosin isoforms.	CYTOSKELETON 2015; 72: 257-267.	3,116	4
Raets M, Dudink J, Raybaud C, Ramenghi LA, Lequin M, Govaert P.	Brain vein disorders in newborn infants.	DEV MED CHILD NEUROL 2015; 57: 229-240.	3,51	3
Ramenghi LA.	Germinal Matrix - Intraventricular Haemorrhage: still a very important brain lesion in premature infants!	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 12: 36-37.	1,367	2
Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano Giancarlo, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM.	Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial.	J AM SOC NEPHROL 2015; 26: 2259-2266.	9,343	8
Riccabona M, Darge K, Lobo ML, Ording-Muller LS, Augdal TA, Avni FE, Blickman J, Damasio MB, Ntoulia A, Papadopoulou F, Vivier PH, Willi U.	ESPR Uroradiology Taskforce-imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VIII: retrograde urethrography, imaging disorder of sexual development and imaging childhood testicular torsion.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 2025-2028.	1,57	2
Righetti PG, Candiano G, Citterio A, Boschetti E.	Combinatorial peptide ligand libraries as a "Trojan Horse" in deep discovery proteomics.	ANAL CHEM 2015; 87: 293-305.	5,636	6
Rossi GA, Colin AA.	Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing.	EUR RESPIR J 2015; 45: 774-789.	7,636	8
Rossi GA, Silvestri M, Colin AA.	Respiratory syncytial virus infection of airway cells: Role of microRNAs.	PEDIATR PULM 2015; 50: 727-732.	2,704	6
Ruffoni S, Barberi S, Bernardo L, Ferrara F, Furgani A, Tosca MA, Schiavetti I, Ciprandi G.	Anaphylaxis in pediatric population: A 1-year survey on the Medical Emergency Service in Liguria, Italy.	INT J IMMUNOPATH PH 2015; 28: 590-595.	1,617	1

Sannia A, Natalizia AR, Parodi A, Malova M, Fumagalli M, Rossi A, Ramenghi LA.	Different gestational ages and changing vulnerability of the premature brain.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2268-2272.	1,367	2
Santucci L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Lavarello C, Inglese E, Righetti PG, Ghiggeri GM.	From hundreds to thousands: Widening the normal human Urinome (1).	J PROTEOMICS 2015; 112: 53-62.	3,888	6
Savino F, Tarasco V, Viola S, Locatelli E, Sorrenti M, Barabino A.	Congenital esophageal stenosis diagnosed in an infant at 9 month of age.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 72.	1,523	4
Scaglione M, Ebrille E, Caponi D, Siboldi A, Bertero G, Di Donna P, Gabbarini F, Raimondo C, Di Clemente F, Ferrato P, Marasini M, Gaita F.	Zero-Fluoroscopy Ablation of Accessory Pathways in Children and Adolescents: CARTO3 Electroanatomic Mapping Combined with RF and Cryoenergy.	PACE 2015; 38: 675-681.	1,129	1
Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM.	Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases.	NEPHROL DIAL TRANSPL 2015; 30: 1250-1256.	3,577	6
Sénès FM, Catena N, Sénès J.	Use of tubulization (nerve conduits) in repairing nerve defects in children.	INDIAN J ORTHOP 2015; 49: 554-560.	0,64	1
Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F.	Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts.	PEDIATR PULM 2015; 50(4): 353-362.	2,704	6
The ESA task force, Disma N.	The current place of nitrous oxide in clinical practice. An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology.	EUR J ANAESTH 2015; 32: 517-520.	2,942	4
Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Rossi GA, Ciprandi G.	Food anaphylaxis in children: Peculiarity of characteristics.	ALLERGOL IMMUNOPATH 2015; 43: 421-423.	1,74	1
Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, Rossi GA, Ciprandi G.	Kiwifruit anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	J INVEST ALLERG CLIN 2015; 25: 227-229.	2,596	4
Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, et al, for PodoNet Consortium Ghiggeri GM	Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort.	CLIN J AM SOC NEPHRO 2015; 10: 592-600.	4,613	1,2
Vagge A, Camicione P, Capris C, Sburlati C, Panarello S, Calevo MG, Traverso CE, Capris P.	Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population.	ACTA OPHTHALMOL 2015; 93(8): 667-671.	2,844	6

Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova V, Belgorosky A, Maghnie M, Antoniazzi F, Koledova E, Wojcik J, Farmer P, Destenaves B, Clayton PE.	Growth hormone (GH) deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 173: 777-789.	4,069	6
Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova VA, Belgorosky A, Maghnie M, Antoniazzi F, Koledova E, Wojcik J, Farmer P, Destenaves B, Clayton P; PREDICT Investigator group.	GH deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 173: 777-789.	4,069	3
Virgone C, Alaggio R, Dall'Igna P, Buffa P, Tonegatti L, Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G.	Epithelial Tumors of the Ovary in Children and Teenagers: A Prospective Study from the Italian TREP Project.	J PEDIATR ADOL GYNEC 2015; 28: 441-446.	1,683	2
Virgone C, Cecchetto G, Besutti V, Ferrari A, Buffa P, Alaggio R, Alessandrini L, Dall'Igna P.	Bowel parasitosis and neuroendocrine tumours of the appendix. A report from the Italian TREP project.	EPIDEMIOL INFECT 2015; 143: 1552-1555.	2,535	2
Westland R, Verbitsky M, Vukojevic K, Perry BJ, Fasel DA, Zwijnenburg PJ, Bokenkamp A, Gille JJ, Saraga-Babic M, Ghiggeri GM, D'Agati VD, Schreuder MF, Gharavi AG, van Wijk JA, Sanna-Cherchi S.	Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney.	KIDNEY INT 2015; 88: 1402-1410.	8,563	4
Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LC, Kuehni CE, Auquier P, Michel G, de Vathaire F, Haupt R, Skinner R, Madanat-Harjuoja LM, Tryggvadottir L, Wesenberg F, Reulen RC, Grabow D, Ronckers CM, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, Schindler M, Berbis J, et al.	Childhood cancer survivor cohorts in Europe.	ACTA ONCOL 2015; 54: 655-668.	2,997	2

Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia

Titolo

Aspetti immunologici traslazionali e clinici delle neoplasie e delle patologie autoimmuni in età pediatrica

Coordinatori

Dottor Vito Pistoia, Professor Angelo Ravelli

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Gli obiettivi generali di questa linea di ricerca includono temi di immunologia traslazionale e clinica. Per quanto riguarda i primi, proseguirà lo sforzo di identificare nuovi recettori/ligandi coinvolti nella stimolazione o inibizione della attività citotossica dei linfociti NK verso i loro bersagli, con particolare riferimento alle cellule tumorali. Studi recenti hanno dimostrato che i tumori contengono una piccola quota di cellule staminali che alimentano la crescita neoplastica: un aspetto di particolare interesse è lo studio di espressione e funzione su tali cellule di ligandi per recettori attivatori della citotossicità espressi dai linfociti NK. Un altro progetto di rilievo riguarda l'effetto inibitorio del microambiente tumorale sulla funzione delle cellule NK. Un'altra area di studio collegata è il ruolo delle cellule NK da donatori aploidentici nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio del bambino, che ha già prodotto importanti risultati di elevato valore traslazionale e clinico. Sarà oggetto di indagine il ruolo anti-tumorale di alcune citochine che svolgono funzioni di modulazione della risposta immunitaria ma si legano anche alle cellule neoplastiche che esprimono i recettori complementari. Tali citochine includono componenti della super-famiglia dell' IL-12 (IL-23, IL-27), della superfamiglia di IL-6 (LIF, oncostatin-M) e di quella dell'IL-17 (IL-17A, IL-17B e IL-25). Gli esperimenti saranno condotti prevalentemente su neoplasie ematologiche di derivazione sia linfoide sia mieloide utilizzando modelli in vitro ed in vivo già messi a punto in studi precedenti. Verranno sviluppate nuove modalità di terapia sperimentale del neuroblastoma utilizzando tecniche di targeting liposomiale basate sulla identificazione di molecole espresse dal tumore o dall'endotelio ad esso associato. Gli studi immunologici clinici verteranno sulla attivazione di nuovi trials in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile con farmaci biologici innovativi come gli anticorpi monoclonali anti-citochine infiammatorie. Il network PRINTO garantisce il reclutamento di grandi numeri di pazienti e consente di raggiungere risultati conclusivi in tempi brevi. Parallelamente verranno messi a punto criteri sempre più accurati per valutare l'attività dei nuovi farmaci oggetto di sperimentazione. Infine verrà proseguito lo studio degli aspetti immunologici delle febbri periodiche allo scopo di identificare nuovi target terapeutici.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professoressa Cristina Bottino – U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale

Professor Alberto Martini – U.O.C. Pediatria II – Reumatologia

Dottor Vito Pistoia – U.O.C. Laboratorio di Oncologia

Professor Angelo Ravelli – U.O.S.D. Centro di Reumatologia

Dottoressa Maja Di Rocco – U.O.S.D. Centro Malattie Rare

Attività 2015

U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale - Direttore: Professoressa Cristina Bottino

Il laboratorio si è focalizzato sull'analisi della risposta immunitaria in pazienti affetti da tumori ematologici e solidi, malattie genetiche congenite e autoimmuni.

A) *Microambiente tumorale e meccanismi che permettono alle cellule tumorali di sfuggire al riconoscimento da parte del sistema immunitario*: i) IFN-gamma induce in cellule di neuroblastoma metastatico, il più frequente tumore solido dell'età pediatrica, l'espressione dei ligandi per PD-1, recettore che inibisce l'attività citotossica di linfociti T e Natural Killers (NK); ii) TGF-beta prodotto dal neuroblastoma riduce l'espressione di CX3CR1, un recettore per chemochine espresso dai linfociti NK e fondamentale per il loro reclutamento nei tessuti; iii) il carcinoma ovarico, la più comune causa di morte tra le neoplasie ginecologiche, esprime B7H6, un marker tumorale che riduce l'attività anti-tumorale NK modificando l'espressione del recettore attivatorio NKP30; iv) a contatto con cellule tumorali quali il melanoma, le NK rilasciano HMGB1 che agendo da chemochina promuove il reclutamento di altre cellule NK in sede intra-tumorale; v) Caratterizzazione delle cellule progenitrici delle cellule linfoidei dell'immunità innata di tipo 3 (ILC3) e del loro ruolo funzionale nel microambiente tumorale; vi) IL-1 β inibisce la generazione di ILC3 mentre favorisce il differenziamento delle cellule NK; vii) le cellule stromali mesenchimali (MSC) inducono la generazione di macrofagi con caratteristiche funzionali simili a macrofagi associati a tumore (TAM), in grado di contrastare la risposta anti-tumorale sia innata che adattativa. B) *Trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC)*: i) abbiamo continuato la caratterizzazione del genotipo/fenotipo KIR in cellule NK di soggetti sani candidati come donatori di HSC al fine di selezionare il donatore ottimale di HSC per la cura di leucemie pediatriche. Abbiamo inoltre esteso l'analisi a pazienti pediatriche affetti da malattie congenite quali SCID, XLP, Talassemia, Anemia di Fanconi e WAS; ii) ERAP1 è un'aminopeptidasi essenziale nella formazione delle molecole di Istocompatibilità di Classe I (HLA I). La diminuzione della sua funzione, indotta geneticamente o farmacologicamente, altera il riconoscimento HLA I da parte dei recettori inibitori KIR e CD94/NKG2A espressi dai linfociti NK. Ciò determina un'aumentata lisi da parte delle NK di cellule tumorali leucemiche. C) *Malattie autoimmuni sistemiche*: abbiamo identificato nuovi marcatori sierologici (anticorpi) nell'artrite psoriasica.

U.O.C. Pediatria II – Reumatologia - Direttore: Professor Alberto Martini

La Pediatria 2 è sede del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 3 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG) con oltre 7800 pazienti raccolti; SHARE per il rinnovo e l'aggiornamento del sito web dedicato alle famiglie, e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche (www.pediatric-rheumatology.printo.it) ed Abirisk finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi. Ha inoltre contribuito alla scrittura di diversi Pediatric Investigation Plan (PIP) da sottoporre alla European Medicine Agency (EMA) e alla gestione di diverse sperimentazioni di fase III con farmaci biologici (tocilizumab). È stata inoltre completata la traduzione in 52 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l'AIG e la relativa raccolta dati con più di 8000 pazienti con AIG arruolati (progetto EPOCA).

L'Unità Operativa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell'outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG), ha aderito ad un progetto con la casa farmaceutica Novartis per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l'AIG sistemica e attivato progetti collaborativi con il Great Ormond Street Hospital di Londra per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG. Sono stati inoltre definiti i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'AIG sistemica in collaborazione con la Histiocyte Society.

L'unità è inoltre centro Centro di riferimento internazionale per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche. In tale ottica si è occupata della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche e ha coordinato la Task Force dell'EULAR e della PRES per lo sviluppo delle raccomandazioni per un corretto uso dell'imaging nella valutazione dell'AIG. In questo ambito è poi in corso di svolgimento un altro progetto UE (MD Paedegree) che mira ad integrare dati di imaging, clinici, genetici (incluso lo studio del microbiota) e immunologici al fine di identificare fattori predittivi del decorso dell'AIG.

In ambito immunologico la ricerca della nostra unità si è concentrata ulteriormente sull'analisi del ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati condotti progetti di ricerca relativi all'influenza dell'immunità innata nello sviluppo delle cellule TH17, alla caratterizzazione del fenotipo immunologico e funzionale delle diverse popolazioni di cellule B e al ruolo dei TLRs e dei recettori purinergici nel corso del processo di sviluppo delle cellule B.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie auto infiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 3000 pazienti. Le attività cliniche si sono focalizzate sullo sviluppo di un nuovo strumento per la valutazione dell'attività di malattia delle malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2015 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al gene NLRP3 e al gene CECR1 (DADA2).

U.O.C. Laboratorio di Oncologia - Direttore: Dottor Vito Pistoia

Nel corso del 2015 l'UOC Laboratorio di Oncologia ha contribuito in maniera significativa ad identificare nuovi meccanismi che controllano la crescita dei tumori pediatrici. E' stato dimostrato che i) una disregolazione della via di adesione focale mediata da miR-659-3p è implicata nell'infiltrazione di cellule di neuroblastoma metastatico nel midollo osseo, ii) una nuova via non canonica CD38-dipendente di generazione di adenosina è coinvolta nella soppressione della proliferazione dei linfociti T nel melanoma, e iii) la pentraxina-2 neuronale è un nuovo target terapeutico nel neuroblastoma. E' stata inoltre messa a punto una nuova formulazione liposomiale di bortezomib, caratterizzata da maggiore attività antitumorale e minima tossicità, potenzialmente trasferibile alla cura del neuroblastoma. E' stata infine caratterizzata in dettaglio la popolazione di linfociti T gamma-delta che si espande nel sangue periferico di bambini sottoposti a trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche depleto di linfociti T alfa-beta e linfociti B CD19⁺. Questo studio apre alla possibilità di stimolare in vivo con zoledronato i linfociti T gamma-delta potenziandone l'attività anti-tumorale.

U.O.S.D. Centro di Reumatologia – Direttore: Professor Angelo Ravelli

Nel corso del 2015, con la collaborazione di oltre 120 centri di Reumatologia Pediatrica in tutto il mondo appartenenti alla rete di PRINTO, è stata completata la traduzione in 52 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l'AIG e la relativa raccolta dati con più di 8000 pazienti con AIG arruolati (progetto EPOCA).

L'Unità Operativa Complessa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell'outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG). Inoltre, è stato concepito un progetto per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l'AIG sistemica e per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG.

Sono stati inoltre definiti i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'AIG sistemica in collaborazione con la Histiocyte Society.

U.O.S.D. Centro Malattie Rare - Dottorssa Maja Di Rocco

Sono stati implementati gli studi clinici osservazionali internazionali relativi a Niemann Pick tipo C, malattia di Pompe, malattia di Fabry, malattia di Gaucher, Mucopolisaccaridosi I, difetto di lipasi acida lisosomiale. E' iniziato lo studio internazionale di storia naturale di malattia relativamente alla fibrodisplasia ossificante progressiva. Sono continuati gli studi interventzionali di fase III relativamente ad afosfatase e sebalipase alfa.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Adinolfi E, Capece M, Franceschini A, Falzoni S, Giuliani AL, Rotondo A, Sarti AC, Bonora M, Syberg S, Corigliano D, Pinton P, Jorgensen NR, Abelli L, Emionite L, Raffaghello L, Pistoia V, Di Virgilio F.	Accelerated tumor progression in mice lacking the ATP receptor P2X7.	CANCER RES 2015; 75: 635-644.	9,329	4
Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, Zorzoli A, Pagliara D, Cocco C, Meazza R, Loiacono F, Lucarelli B, Bernardo M, Barbarito G, Pende D, Moretta A, Pistoia V, Moretta L, Locatelli F.	$\gamma\delta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ lymphocytes.	BLOOD 2015; 125: 2349-2358.	10,452	8
Airoidi I, Tupone MG, Esposito S, Russo MV, Barbarito G, Cipollone G, Di Carlo E.	Interleukin-27 re-educates intratumoral myeloid cells and down-regulates stemness genes in non-small cell lung cancer.	ONCOTARGET 2015; 6: 3694-3708.	6,359	6
Ambrosini P, Loiacono F, Conte R, Moretta L, Vitale C, Mingari MC.	IL-1 β inhibits ILC3 while favoring NK-cell maturation of umbilical cord blood CD34(+) precursors.	EUR J IMMUNOL 2015; 45: 2061-2071.	4,034	3
Ascierto ML, Bozzano F, Bedognetti D, Marras F, Schechterly C, Matsuura K, Picciotto A, Marengo S, Zhao Y, DeGiorgi V, Sommariva M, Moretta L, Wang E, Alter HJ, Marincola FM, De Maria A.	Inherent transcriptional signatures of NK cells are associated with response to IFN α + ribavirin therapy in patients with Hepatitis C Virus.	J TRANSL MED 2015; 13: 77.	3,93	3
Azzi S, Gallerne C, Romei C, Le Coz V, Gangemi R, Khawam K, Devocelle A, Gu Y, Bruno S, Ferrini S, Chouaib S, Eid P, Azzarone B, Giron-Michel J.	Human Renal Normal, Tumoral, and Cancer Stem Cells Express Membrane-Bound Interleukin-15 Isoforms Displaying Different Functions.	NEOPLASIA 2015; 17: 509-517.	4,252	3
Barbieri A, Dolcino M, Tinazzi E, Rigo A, Argentino G, Patuzzo G, Ottria A, Beri R, Puccetti A, Lunardi C.	Characterization of CD30/CD30L (+) Cells in Peripheral Blood and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis.	J IMMUNOL RES 2015; 2015: 729654.	0	0,05
Barboro P, Ferrari N, Capaia M, Petretto A, Salvi S, Boccardo S, Balbi C.	Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in prostate cancer. PARP-1: New player in tumor progression.	INT J CANCER 2015; 137: 1574-1586.	5,085	3
Barone R, Carrozzi M, Parini R, Battini R, Martinelli D, Elia M, Spada M, Lilliu F, Ciana G, Burlina A, Leuzzi V, Leoni M, Sturiale L, Matthijs G, Jaeken J, Di Rocco M, Garozzo D, Fiumara A.	A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. 77	J NEUROL 2015; 262: 154-164.	3,377	3

Bartolini A, Di Paolo D, Noghero A, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Pasqualini R, Arap W, Bussolino F, Ponzoni M, Pastorino F, Marchiò S.	The Neuronal Pentraxin-2 Pathway Is an Unrecognized Target in Human Neuroblastoma, Which Also Offers Prognostic Value in Patients.	CANCER RES 2015; 75: 4265-4271.	9,329	8
Bertamino M, Severino M, Schiaffino MC, Garrè ML, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M.	New insights into central nervous system involvement in FOP: Case report and review of the literature.	AM J MED GENET A 2015; 167(11): 2817-2821.	2,159	2
Besio R, Maruelli S, Gioia R, Villa I, Grabowski P, Gallagher O, Bishop NJ, Foster S, De Lorenzi E, Colombo R, Diaz JL, Moore-Barton H, Deshpande C, Aydin HI, Tokatli A, Kwiek B, Kasapkara CS, Adisen EO, Gurer MA, Di Rocco M, Phang JM, Gunn TM, Tenni R, Rossi A, Forlino A.	Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse.	BONE 2015; 72: 53-64.	3,973	3
Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, Emionite L, Lavarello C, Amaro A, Petretto A, Pfeffer U, Sambuceti G, Pistoia V, Raffaghello L, Longo VD.	Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models.	ONCOTARGET 2015; 6: 11806-11819.	6,359	6
Block KI, Gyllenhaal C, Lowe L, Amedei A, Amin AR, Amin A, Aquilano K, Arbiser J, Arreola A, Arzumanyan A, Ashraf SS, Azmi AS, Benencia F, Bhakta D, Bilsland A, Bishayee A, Blain SW, Block PB, Boosani CS, Carey TE, Carnero A, Carotenuto M, ..., Raffaghello L, et al.	Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment.	SEMIN CANCER BIOL 2015; 35: S276-S304.	9,33	4
Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, Vastert SJ.	Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.	PEDIATR RHEUMATOL 2015; 13: 55.	1,607	2
Bozzano F, Marras F, Ascierto ML, Cantoni C, Cenderello G, Dentone C, Di Biagio A, Orofino G, Mantia E, Boni S, De Leo P, Picciotto A, Braidò F, Antonini F, Wang E, Marincola F, Moretta L, De Maria A.	Emergency exit' of bone-marrow-resident CD34(+)DNAM-1(bright)CXCR4(+)-committed lymphoid precursors during chronic infection and inflammation.	NAT COMMUN 2015; 6: 8109.	11,47	8

Braido F, Melioli G, Cazzola M, Fabbri L, Blasi F, Moretta L, Canonica GW, AIACE Study Group.	Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study.	PULM PHARMACOL THER 2015; 33: 75-80.	2,937	4
Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, ..., Martini A, for PRINTO	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 1110-1117.	10,377	8
Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, ConsueloSanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficicioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, et al.	A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency.	NEW ENGL J MED 2015; 373: 1010-1020.	55,873	7,5
Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, Lobritto SJ, Malinova V, McLin VA, Raiman J, Di Rocco M, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Whitley CB, Eckert S, Valayannopoulos V, Quinn AG.	Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency.	J PEDIATR GASTR NUTR 2015; 61: 619-625.	2,625	3
Caccamo N, Pietra G, Sullivan LC, Brooks AG, Prezzemolo T, La Manna MP, Di Liberto D, Joosten SA, van Meijgaarden KE, Di Carlo P, Titone L, Moretta L, Mingari MC, Ottenhoff TH, Dieli F.	Human CD8 T lymphocytes recognize Mycobacterium tuberculosis antigens presented by HLA-E during active tuberculosis and express type 2 cytokines.	EUR J IMMUNOL 2015; 45: 1069-1081.	4,034	3
Caciotti A, Tonin R, Rigoldi M, Ferri L, Catarzi S, Cavicchi C, Procopio E, Donati MA, Ficcadenti A, Fiumara A, Barone R, Garavelli L, Rocco M, Filocamo M, Antuzzi D, Scarpa M, Mooney SD, Li B, Skouma A, Bianca S, Concolino D, Casalone R, Monti E, Pantaleo M, Giglio S, Guerrini R, Parini R, Morrone A.	Optimizing the molecular diagnosis of GALNS: novel methods to define and characterize Morquio-A syndrome-associated mutations.	HUM MUTAT 2015; 36: 357-368.	5,34	3

Campana S, De Pasquale C, Carrega P, Ferlazzo G, Bonaccorsi I.	Cross-dressing: an alternative mechanism for antigen presentation.	IMMUNOL LETT 2015; 168: 349-354.	2,512	1
Cantoni C, Grauwet K, Pietra G, Parodi M, Mingari MC, Maria AD, Favoreel H, Vitale M.	Role of NK cells in immunotherapy and virotherapy of solid tumors.	IMMUNOTHERAPY-UK 2015; 7: 861-882.	2,07	2
Carbotti G, Barisione G, Airoidi I, Mezzanzanica D, Bagnoli M, Ferrero S, Petretto A, Fabbi M, Ferrini S.	IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells.	ONCOTARGET 2015; 6(41): 43267-43280.	6,359	3
Carrega Paolo, Loiacono Fabrizio, Di Carlo E, Scaramuccia A, Mora M, Conte R, Benelli R, Spaggiari GM, Cantoni C, Campana S, Bonaccorsi I, Morandi B, Truini M, Mingari MC, Moretta L, Ferlazzo G.	NCR(+)ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures.	NAT COMMUN 2015; 6: 8280.	11,47	8
Carta S, Penco F, Lavieri R, Martini A, Dinarello CA, Gattorno M, Rubartelli A.	Cell stress increases ATP release in NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory diseases, resulting in cytokine imbalance.	P NATL ACAD SCI USA 2015; 112: 2835-2840.	9,674	4
Castrejon I, Carmona L, Agrinier N, Andres M, Briot K, Caron M, Christensen R, Consolaro A, Curbelo R, Ferrer M, Foltz V, Gonzalez C, Guillemin F, Machado PM, Prodingier B, Ravelli Angelo, Scholte-Voshaar M, Uhlig T, van Tuyl LH, Zink A, Gossec L.	The EULAR Outcome Measures Library: development and an example from a systematic review for systemic lupus erythematosus instruments.	CLIN RHEUMATOL 2015; 33(6): 910-916.	2,724	2
Cifaldi L, Romania P, Falco M, Lorenzi S, Meazza R, Petrini S, Andreani M, Pende D, Locatelli F, Fruci D.	ERAP1 regulates natural killer cell function by controlling the engagement of inhibitory receptors.	CANCER RES 2015; 75: 824-834.	9,329	4
Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, Maas M, Martini A, Naredo E, Estergaard M, Rooney M, Tzaribachev N, van Rossum MA, Vojinovic J, Conaghan PG, Malattia C.	EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 1946-1957.	10,377	8
Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A.	Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases.	NAT REV RHEUMATOL 2015; 11: 265-275.	9,845	8
Cossu I, Bottoni G, Loi M, Emionite L, Bartolini A, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Sacchi A, Curnis F, Gagliani MC, Bruno S, Marini C, Gori A, Longhi R, Murgia Daniele, Sementa AR, Cilli M, Tacchetti C, Corti A, Sambucetti G, Marchiò S, Ponzoni M, Pastorino F.	Neuroblastoma-targeted nanocarriers improve drug delivery and penetration, delay tumor growth and abrogate metastatic diffusion.	BIOMATERIALS 2015; 68: 89-99.	8,557	8

Croce M, Corrias MV, Rigo V, Ferrini S.	New immunotherapeutic strategies for the treatment of neuroblastoma.	IMMUNOTHERAPY-UK 2015; 7(3): 285-300.	2,07	2
Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A.	Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome.	EXPERT REV CLIN IMMUN 2015; 11: 1043-1053.	2,484	2
Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, Gornall HL, Oojageer A, Anderson B, Pizzino A, Helman G, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam GM, Ackroyd S, Aeby A, Agosta G, Albin C, Allon-Shalev S, Arellano M, Ariaudo G, Aswani V, Babul-Hirji R, Baildam EM, Bahi-Buisson N, Bailey KM, Barnerias C, Barth M, Battini R, Beresford MW, Bernard G, Bianchi M, Billette de Villemeur T, Blair EM, Bloom M, Burlina AB, Carpanelli ML, Carvalho DR, Castro-Gago M, Cavallini A, Cereda C, Chandler KE, Chitayat DA, Collins AE, Sierra Corcoles C, Cordeiro NJ, Crichton G, Dabydeen L, Dale RC, D'Arrigo S, De Goede CG, De Laet C, De Waele LM, Denzler I, Desguerre I, Devriendt K, Di Rocco M, Fahey MC, Fazzi E, Ferrie CD, Figueiredo A, Gener B, Goizet C, Gowrinathan NR, Gowrishankar K, Hanrahan D, Isidor B, Kara B, Khan N, King MD, Kirk EP, Kumar R, Lagae L, Landrieu P, Lauffer H, Laugel V, La Piana R, Lim MJ, Lin JP, Linnankivi T, Mackay MT, Marom DR, Marques Lourenço C, McKee SA, Moroni I, Morton JE, Moutard ML, Murray K, Nabbout R, Nampoothiri S, Nunez-Enamorado N, Oades PJ, Olivieri I, Ostergaard JR, Pérez-Deñás B, Prendiville JS, Ramesh V, Rasmussen M, Régál L, Ricci F, Rio M, Rodriguez D, Roubertie A, Salvatici E, Segers KA, Sinha GP, Soler D, Spiegel R, Stödborg TI, Straussberg R, Swoboda KJ, Suri M, Tacke U, Tan TY, te Water Naude J, Wee Teik K, Thomas MM, Till M, Tonduti D, Valente EM, Van Coster RN, van der Knaap MS, Vassallo G, Vijzelaar R, Vogt J, Wallace GB, Wassmer E, Webb HJ, Whitehouse WP, et al	Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1.	AM J MED GENET A 2015; 167A: 296-312.	2,159	1

De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, Brown DE, Chaitow J, Pardeo M, Espada G, Gerloni V, Myones BL, Frane JW, Wang J, Lipman TH, Bharucha KN, Martini A, Lovell D; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.	Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial.	ARTHRITIS RHEUM-US 2015; 67: 840-848.	7,764	8
D'Elia E, Brucato A, Pedrotti P, Valenti A, De Amici M, Fiocca L, Duino V, Senni M, Imazio M, Martini A.	Successful treatment of subacute constrictive pericarditis with interleukin-1 beta receptor antagonist (anakinra).	CLIN EXP RHEUMATOL 2015; 33: 294-295.	2,724	2
Di Paolo D, Yang D, Pastorino F, Emionite L, Cilli M, Daga A, Destafanis E, Di Fiore A, Piaggio F, Brignole C, Xu X, Liang C, Gibbons J, Ponzoni M, Perri P.	New therapeutic strategies in neuroblastoma: combined targeting of a novel tyrosine kinase inhibitor and liposomal siRNAs against ALK.	ONCOTARGET 2015; 6: 28774-28789.	6,359	6
Di Rocco M, Barone R, Madeo A, Fiumara A.	Miglustat Does Not Prevent Neurological Involvement in Niemann Pick CÂ Disease.	PEDIATR NEUROL 2015; 53: e15.	1,695	2
Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, Beri R, Lunardi C, Puccetti A.	Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis.	PLOS ONE 2015; 10: e0128262.	3,234	6
Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A, Patuzzo G, Martinelli N, Lunardi C.	Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage.	LUPUS 2015; 24: 419-432.	2,197	2
Esposito S, Russo MV, Airolidi I, Tupone MG, Sorrentino C, Barbarito G, Di Meo S, Di Carlo E.	SNAI2/Slug gene is silenced in prostate cancer and regulates neuroendocrine differentiation, metastasis-suppressor and pluripotency gene expression.	ONCOTARGET 2015; 6: 17121-17134.	6,359	3
Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, Bembi B, Dardis A, Fiumara A, Di Rocco M, Uziel G, Ardisson A, Roccatello D, Alpa M, Bertini E, D'Amico A, Dionisi-Vici C, Deodato F, Caviglia S, Federico A, Palmeri S, Gabrielli O, et al.	Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C.	ORPHANET J RARE DIS 2015; 10: 22.	3,358	3

Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, Kone-Paut I, Dewarrat N, Cantarini L, Insalaco A, Uziel Y, Rigante D, Quartier P, Demirkaya E, Herlin T, Meini A, Fabio G, Kallinich T, Martino S, Butbul AY, Olivieri A, Kuemmerle-Deschner J, Neven B, Simon A, Ozdogan H, Touitou I, Frenkel J, Hofer M, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, for the PRINTO and Eurofever Project	Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 799-805.	10,377	8
Ferretti E, Di Carlo E, Ognio E, Guarnotta C, Bertoni F, Corcione A, Prigione I, Fraternali-Orcioni G, Ribatti D, Ravetti JL, Ponzoni M, Tripodo C, Pistoia V.	Interleukin-17A promotes the growth of human germinal center derived non-Hodgkin B cell lymphoma.	ONCOIMMUNOLOGY 2015; 4(19): e1030560.	6,266	6
Ferretti E, Tripodo C, Pagnan G, Guarnotta C, Marimpietri D, Corrias MV, Ribatti D, Zupo S, Fraternali-Orcioni G, Ravetti JL, Pistoia V, Corcione A.	The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma.	LEUKEMIA 2015; 29: 958-967.	10,431	8
Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, Kallinich T, Ozdogan H, Anton J, Brogan P, Cantarini L, Frenkel J, Galeotti C, Gattorno M, Gateau G, Hofer M, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Simon A, Demirkaya E, Feldman B, Uziel Y, Ozen S.	Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 635-641.	10,377	4
Hirschey MD, DeBerardinis RJ, Diehl AM, Drew JE, Frezza C, Green MF, Jones LW, Ko YH, Le A, Lea MA, Locasale JW, Longo VD, Lyssiotis CA, McDonnell E, Mehrmohamadi M, Michelotti G, Muralidhar V, Murphy MP, Pedersen PL, Poore B, Raffaghello L, Rathmell JC, et al.	Dysregulated metabolism contributes to oncogenesis.	SEMIN CANCER BIOL 2015; 35: S129-S150.	9,33	4
Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, Lohse P, Rohrig UF, Gattorno M, Omenetti A, Chiesa S, Schena F, Austermann J, Vogl T, Kuhns DB, Holland SM, Rodriguez-Gallego C, Lopez-Almaraz R, Arostegui JL, Colino E, Roldan R, Fessatou S, Isidor B, Poignant S, Ito K, et al.	Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases.	J CLIN IMMUNOL 2015; 136: 1337-1345.	3,184	4
Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, Gattorno M.	From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation.	NAT REV RHEUMATOL 2015; 11: 573-585.	9,845	8

Lecru L, Desterke C, Grassin-Delyle S, Chatziantoniou C, Vandermeersch S, Devocelle A, Vernochet A, Ivanovski N, Ledent C, Ferlicot S, Dalia M, Said M, Beaudreuil S, Charpentier B, Vazquez A, Giron-Michel J, Azzarone B, Durrbach A, Francois H.	Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis.	KIDNEY INT 2015; 88: 72-84.	8,563	4
Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselli A, Bader-Meunier B, Insalaco A, Al-Mayouf SM, Ozen S, Hofer M, Frenkel J, Modesto C, Nikishina I, Schwarz T, Martino S, Meini A, Quartier P, Martini A, Ruperto N, Neven B, Gattorno M, for PRINTO and Eurofever	Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 2043-2049.	10,377	8
Liguori L, Pastorino Fabio, Rousset X, Alfano S, Cortes S, Emionite L, Daga A, Ponzoni M, Lenormand JL.	Anti-Tumor Effects of Bak-Proteoliposomes against Glioblastoma.	MOLECULES 2015; 20(9): 15893-15909.	2,416	4
Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Huppertz HJ, Job Deslandre C, Minden K, Punaro M, Block AJ, Giannini Eh, Martini A, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.	Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years.	ARTHRITIS RHEUM-US 2015; 67: 2759-2770.	7,764	8
Marrella V, Lo Iacono N, Fontana E, Sobacchi C, Sic H, Schena F, Sereni L, Castiello MC, Poliani PL, Vezzoni P, Cassani B, Traggiai E, Villa A.	IL-10 critically modulates B cell responsiveness in Rankl-/- mice.	J IMMUNOL 2015; 194: 4144-4153.	4,922	3
McCann LJ, Kirkham JJ, Wedderburn LR, Pilkington C, Huber AM, Ravelli A, Appelbe D, Williamson PR, Beresford MW.	Development of an internationally agreed minimal dataset for juvenile dermatomyositis (JDM) for clinical and research use.	TRIALS 2015; 16: 268.	1,731	1

Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, Ayaz NA, Al-Mayouf SM, Barone P, Bica B, Bolt I, Breda L, De Cunto C, Enciso S, Gallizzi R, Griffin T, Hennon T, Horneff G, Jeng M, Kapovic AM, Lipton JM, Magni Manzoni S, Rumba-Rozenfelde I, Magalhaes CS, Sewairi WM, Stime KC, Vougiouka O, Weaver LK, Davidsons Z, De Inocencio J, Ioseliani M, Lattanzi B, Tezer H, Buoncompagni A, Picco P, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A, on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Histiocyte Society	Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.	J RHEUMATOL 2015; 42: 994-1001.	3,187	6
Montaldo E, Juelke K, Romagnani C.	Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): Origin, differentiation, and plasticity in humans and mice.	EUR J IMMUNOL 2015; 45: 2171-2182.	4,034	6
Morandi F, Corrias MV, Pistoia V.	Evaluation of bone marrow as a metastatic site of human neuroblastoma.	ANN NY ACAD SCI 2015; 1335: 23-31.	4,383	6
Morandi F, Croce M, Cangemi G, Barco S, Rigo V, Carlini Barbara, Amoroso L, Pistoia V, Ferrini S, Corrias MV.	IL-10 and ARG-1 concentrations in bone marrow and peripheral blood of metastatic neuroblastoma patients do not associate with clinical outcome.	J IMMUNOL RES 2015; 2015: 718975.	0	0,1
Morandi F, Horenstein AL, Chillemi A, Quarona V, Chiesa S, Imperatori A, Zanellato S, Mortara L, Gattorno M, Pistoia V, Malavasi F.	CD56brightCD16- NK Cells Produce Adenosine through a CD38-Mediated Pathway and Act as Regulatory Cells Inhibiting Autologous CD4+ T Cell Proliferation.	J IMMUNOL 2015; 195: 965-972.	4,922	6
Morandi F, Morandi B, Horenstein AL, Chillemi A, Quarona V, Zaccarello G, Carrega P, Ferlazzo G, Mingari MC, Moretta L, Pistoia V, Malavasi F.	A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation.	ONCOTARGET 2015; 6: 25602-25618.	6,359	6
Moretta L.	EFIS turns 40!	EUR J IMMUNOL 2015; 45: 9-10.	4,034	6
Moretta L, Uccelli A, Pistoia V.	Mesenchymal stromal cells and immunity: Introductory overview.	IMMUNOL LETT 2015; 168: 127-128.	2,512	2

Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G.	Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity.	PEDIATR RHEUMATOL 2015; 13: 50.	1,607	2
Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas JP, Martini A, Gattorno M, Ozen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Mellins ED, Ilowite NT, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg A, Wedderburn LR, Anton J, et al.	HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis.	P NATL ACAD SCI USA 2015; 112: 15970-15975.	9,674	4
Parodi M, Pedrazzi M, Cantoni Claudia, Aversa M, Patrone M, Cavaletto M, Spertino S, Pende D, Balsamo M, Pietra G, Sivori S, Carlomagno S, Mingari MC, Moretta L, Sparatore B, Vitale M.	Natural Killer (NK)/melanoma cell interaction induces NK-mediated release of chemotactic High Mobility Group Box-1 (HMGB1) capable of amplifying NK cell recruitment.	ONCOIMMUNOLOGY 2015; 4:12: e1052353.	6,266	3
Pesce S, Tabellini G, Cantoni C, Patrizi O, Coltrini D, Rampinelli F, Matta J, Vivier E, Moretta A, Parolini S, Marcenaro E.	B7-H6-mediated downregulation of NKp30 in NK cells contributes to ovarian carcinoma immune escape.	ONCOIMMUNOLOGY 2015; 4: e1001224.	6,266	3
Pezzolo A, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Gambini C, Cilli M, Horenstein A, Malavasi F, Pistoia V.	Failure of anti tumor-derived endothelial cell immunotherapy depends on augmentation of tumor hypoxia.	ONCOTARGET 2014; 5: 10368-10381.	6,359	6
Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V.	Intratumor diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors.	ONCOTARGET 2015; 6(10): 7493-7503.	6,359	6
Prakken B, Martini A.	Paediatric rheumatology in 2014: Digging deeper for greater precision and more impact in JIA.	NAT REV RHEUMATOL 2015; 11: 70-72.	9,845	8
Quarona V, Ferri V, Chillemi A, Bolzoni M, Mancini C, Zaccarello G, Roato I, Morandi Fabio, Marimpietri D, Faccani G, Martella E, Pistoia V, Giuliani N, Horenstein AL, Malavasi F.	Unraveling the contribution of ectoenzymes to myeloma life and survival in the bone marrow niche.	ANN NY ACAD SCI 2015; 1335: 10-22.	4,383	6
Raffaghello L, Dazzi F.	Classification and biology of tumour associated stromal cells.	IMMUNOL LETT 2015; 168: 175-182.	2,512	2
Raffaghello L, Vacca A, Pistoia V, Ribatti D.	Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies.	ONCOTARGET 2015; 6: 2589-2603.	6,359	6

Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A.	The conundrum of juvenile psoriatic arthritis.	CLIN EXP RHEUMATOL 2015; 33: S40-S43.	2,724	4
Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ.	Macrophage Activation Syndrome.	HEMATOL ONCOL CLIN N 2015; 29: 927-941.	2,295	2
Riise RE, Bernson E, Aurelius J, Martner A, Pesce S, Della Chiesa M, Marcenaro E, Bylund J, Hellstrand K, Moretta L, Moretta A, Thoren FB.	TLR-Stimulated Neutrophils Instruct NK Cells To Trigger Dendritic Cell Maturation and Promote Adaptive T Cell Responses.	J IMMUNOL 2015; 195: 1121-1128.	4,922	3
Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, Carini C, Creeke P, Davidson J, De Vries N, Finco D, Fogdell-Hahn A, Havrdova E, Hincelin-Mery A, C Holland M, H Jensen PE, Jury EC, Kirby H, Kramer D, Lacroix-Desmazes S, Legrand J, Maggi E, Maillère B, Mariette X, Mauri C, Mikol V, Mulleman D, Oldenburg J, Paintaud G, R Pedersen C, Ruperto N, Seitz R, Spindeldreher S, Deisenhammer F; ABIRISK Consortium.	Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium.	CLIN EXP IMMUNOL 2015; 181(3): 385-400.	3,037	4
Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A.	Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis.	NEUROIMMUNOMOD ULAT 2015; 22: 112-118.	1,882	2
Semeraro M, Rusakiewicz S, Minard-Colin V, Delahaye NF, Enot D, Vely F, Marabelle A, Papoular B, Piperoglou C, Ponzoni M, Perri P, Tchirkov A, Matta J, Lapierre V, Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Commo F, Prada N, Poirier-Colame V, Bressac B, Cotteret S, Brugieres L, et al.	Clinical impact of the NKp30/B7-H6 axis in high-risk neuroblastoma patients.	SCI TRANSL MED 2015; 7: 283ra55.	15,843	7,5
Stigliani S, Croce M, Morandi F, Scaruffi P, Rigo V, Carlini B, Manzitti C, Gigliotti AR, Tonini GP, Pistoia V, Ferrini S, Corrias MV.	Expression of FOXP3, CD14, and ARG1 in Neuroblastoma Tumor Tissue from High-Risk Patients Predicts Event-Free and Overall Survival.	BIOMED RES INT 2015; 2015: 347867.	1,579	2
Stigliani S, Scaruffi P, Lagazio C, Persico L, Carlini B, Varesio Luigi, Morandi F, Morini M, Gigliotti AR, Esposito MR, Viscardi E, Cecinati V, Conte M, Corrias MV.	Deregulation of focal adhesion pathway mediated by miR-659-3p is implicated in bone marrow infiltration of stage M neuroblastoma patients.	ONCOTARGET 2015; 6: 13295-13308.	6,359	6
Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseler SM, Frenkel J, Gattorno M, Kemmerle-Deschner JB.	Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 1636-1644.	10,377	4

Thijssen PE, Ito Y, Grillo G, Wang J, Velasco G, Nitta H, Unoki M, Yoshihara M, Suyama M, Sun Y, Lemmers RJ, de Greef JC, Gennery A, Picco Paolo, Kloeckener-Gruissem B, Gungor T, Reisli I, Picard C, Kebaili K, Roquelaure B, Iwai T, Kondo I, et al.	Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome.	NAT COMMUN 2015; 6: 7870.	11,47	4
Tinazzi E, Puccetti A, Giuseppe P, Alessandro B, Giuseppe A, Federico C, Marzia D, Ruggero B, Giacomo M, Andrea O, Daniela R, Mariaelisa R, Claudio L.	Endothelin Receptors Expressed by Immune Cells Are Involved in Modulation of Inflammation and in Fibrosis: Relevance to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis.	J IMMUNOL RES 2015; 2015: 147616.	0	0,1
Vacca P, Montaldo E, Croxatto D, Loiacono F, Canegallo F, Venturini PL, Moretta L, Mingari MC.	Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua.	MUCOSAL IMMUNOL 2015; 8: 254-264.	7,374	4
Vacca P, Montaldo E, Vitale C, Croxatto D, Moretta L, Mingari MC.	MSC and innate immune cell interactions: A lesson from human decidua.	IMMUNOL LETT 2015; 168: 170-174.	2,512	1
van den Broek T, Hoppenreijds E, Meerding J, Scholman R, Otten HG, Swart JF, Martini A, Prakken B, de Jager W.	Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 470-471.	10,377	4
Varga G, Gattorno M, Foell D, Rubartelli A.	Redox distress and genetic defects conspire in systemic autoinflammatory diseases.	NAT REV RHEUMATOL 2015; 11: 670-680.	9,845	8
Vitale C, Ambrosini P, Montaldo E, Ballerini F, Moretta L, Mingari MC.	IL-1 β -releasing human acute myeloid leukemia blasts modulate natural killer cell differentiation from CD34+ precursors.	HAEMATOLOGICA 2015; 100: e42.	5,814	3
Zuccari G, Milelli A, Pastorino F, Loi M, Petretto Andrea, Parise A, Marchetti C, Minarini A, Cilli M, Emionite L, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Tumiatti V, Pistoia V, Pagnan G, Ponzoni M.	Tumor vascular targeted liposomal-bortezomib minimizes side effects and increases therapeutic activity in human neuroblastoma.	J CONTROL RELEASE 2015; 211: 44-52.	7,705	8

Titolo

Recenti progressi nella diagnostica e nel trattamento delle patologie ematologiche e oncologiche

Coordinatori

Dottor Francesco Frassoni, Dottor Alberto Garaventa

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Le linee di ricerca di questi settori verteranno sullo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei tumori solidi pediatrici (in particolare per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci antiblastici nel Neuroblastoma, nelle Neoplasie Cerebrali), nelle Leucemie Acute, nelle Sindromi Emofagocitiche e nelle Insufficienze Midollari in pediatria nelle quali verranno implementati anche registri di patologia. Nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche verrà approfondito lo studio di nuovi farmaci e approcci immunosoppressivi, di manipolazioni cellulari (alpha/beta deplezione nei trapianti aploidentici, trapianto intra-osseo e selezione positiva di progenitori emopoietici, fotoaferesi extracorporea) e la produzione di linfociti patogeno-specifici ad uso terapeutico nell'uomo. Nei soggetti sottoposti a trapianto verranno studiate le differenze nei geni correlati alla staminalità nelle cellule di pazienti trapiantati con diverse sorgenti di cellule ematopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale). I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui verrà eseguito un accurato monitoraggio dell'eziologia delle infezioni batteriche e micotiche con particolare riguardo alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci. Grazie ai moderni trattamenti la popolazione dei soggetti guariti da neoplasia in età pediatrica va rapidamente aumentando per cui verrà posta particolare attenzione al follow-up clinico di questi soggetti ormai fuori terapia e allo studio della riduzione degli effetti tardivi da RT per neoplasia cerebrale dopo l'introduzione di metodiche di alta precisione (Tomoterapia). Le cellule staminali del sangue dei guariti da neoplasia sottoposti o meno a trapianto di progenitori emopoietici verranno fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica. Infine, verranno valutate nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite e la possibilità di estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare.

Responsabili Scientifici del Progetto

Dottor Elio Castagnola – U.O.C. Malattie infettive

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Dottor Francesco Frassoni – U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari

Dottor Alberto Garaventa – U.O.C. Oncologia

Dottor Carlo Dufour – U.O.C. Ematologia

Dottor Edoardo Lanino – U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo

Dottor Sandro Dallorso - U.O.S.D. Centro di assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure

Dottor Maria Luisa Garrè – U.O.S.D. Neuroncologia

Dottor Angelo Claudio Molinari – U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi

Attività 2015

U.O.C. Malattie Infettive - Direttore: Dottor Elio Castagnola

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate nel 2014, in alcuni casi con completamento di alcuni degli studi in corso. In particolare:

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2016
2. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO): batteriemie da Gram-negativi nel post trapianto di midollo; studio italiano, completato
3. European Bone Marrow Transplant (EBMT): batteriemie da Gram-negativi resistenti post trapianto; studio multicentrico internazionale, completato

Per gli studi 2 e 3 sono attese le analisi dei dati.

E' stata inoltre eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I dati preliminari confermano che la presenza e la gravità della malattia da trapianto contro l'ospite è un fattore di rischio importante, indipendentemente dall'età del paziente. Questa osservazione potrebbe condurre al disegno di strategie profilattiche specifiche.

4. European Pediatric Mycosis Network (EPMYn): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei.
5. Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): stesura di linee guida per la gestione della tubercolosi in pediatria.
6. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) – Gruppo di Lavoro Infezioni: epidemiologia delle infezioni da ceppi produttori di carbapenemasi; epidemiologia delle infezioni da C.difficile, uso del cotrimossazolo nella profilassi della pneumocystosi.

E' iniziato un programma di valutazione dei livelli ematici di antibiotici in pediatria al fine di ottimizzare i trattamenti in termini di raggiungimento di livelli efficaci e controllo della tossicità.

Infine è proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto, ma al momento i dati non sono ancora sufficienti per presentare risultati scientifici.

U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale - Direttore: Dottor Gino Tripodi

“Immunomodulazione da procedure aferetiche e TRIM (Transfusion Related ImmunoModulation): studio degli effetti del contatto tra sangue e materiali plastici biocompatibili (circuiti plastici per separatori cellulari)”

Obiettivo: Analogamente a quanto dimostrato per molti emoderivati e alcuni emocomponente, il contatto prolungato tra il sangue umano ed i materiali plastici biocompatibili che compongono i circuiti monouso dei separatori cellulari per aferesi determina importanti incrementi di sFasL e sHLA-I. Scopo dello studio è verificare se anche in questo modello si verifica il coinvolgimento di CD8 solubile (sCD8).

Risultati: La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Nei pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto, a cui corrispondono elevati livelli di sHLA-I adesi alla parete interna dei circuiti plastici.

Analogamente a quanto osservato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, abbiamo confermato sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche

l'attivazione transitoria dei linfociti T CD8+ (con liberazione in circolo di sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+) e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+.

Anche i neutrofili mostrano l'inibizione transitoria della capacità di migrazione pur in assenza di alterazioni della funzionalità immunitaria con follow-up biennale dei donatori studiati. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili.

Tutti gli effetti sono ancora presenti nei prelievi eseguiti dopo 21 giorni dalla procedura aferetica.

U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari – Direttore: Dottor Francesco Frassoni

“Valutazione dell'espressione dei geni che presiedono al self-renewal (staminalità) prima e dopo trapianto, ricostituzione dei progenitori emopoietici in soggetti adulti e pediatrici”

Il principio su cui si basa il trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (HSC) è dovuto alla loro capacità di espandersi e di mantenere valori stabili di globuli bianchi, rossi e piastrine per tutta la durata della vita del ricevente. Tuttavia diverse evidenze scientifiche, (i.e. il trapianto seriale nel modello murino, la ricostituzione a lungo termine nel trapianto di midollone nell'uomo) hanno sempre suggerito che questa espansione forzata portasse ad una ricostituzione limitata della riserva staminale. Poiché il trapianto è associato ad una espansione delle cellule staminali di circa 2 log per il midollo adulto (BM) e 3 log per il cordone (CB) è evidente che avvengono nelle HSC profonde modifiche nella loro espressione genica consentano di compiere la ricostituzione dell'intero sistema nel minor tempo possibile. Scopo dello studio è individuare: (a) quali sono i principali geni coinvolti in nella ricostituzione ematologica, (b) quali modifiche rispetto all'assetto “steady state”, (c) per quanto tempo permangono tali modifiche e se e quando le cellule tornano allo “steady state”, (d) se diverse sorgenti di HSC si comportano in maniera diversa (i.e. CB o BM); (e) infine se le HSC invecchiano dopo trapianto.

L'espressione genica basale è valutata su cellule CD34+ selezionate da sangue cordonale (CB) e da sangue midollare (BM) di soggetti adulti e pediatrici normali; cellule iPS sono state utilizzate come controllo positivo. I campioni erano costituiti da cellule CD34+ di pazienti (adulti e bambini) trapiantati con BM o CB a diversi intervalli dal trapianto (+30, +90, +180, +360 giorni, > 1 anno dal trapianto). La metodologia usata era costituita da low-density TaqMan-based CARDS su cui erano stati selezionati 93 geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nella proliferazione, differenziazione e self-renewal. L'analisi delle corrispondenti proteine è stata eseguita su cellule CD34+ tramite anticorpi fluoresciniti corrispondenti; la loro quantificazione è avvenuta tramite confocale.

Sono stati individuati 10 geni “staminali”, tra cui Nanog, Oct4 e Sox2, espressi in modo significativamente diverso dalle cellule staminali emopoietiche prima e dopo trapianto. In particolare tali geni risultano essere over-espressi nelle cellule di cordone trapiantate rispetto ai loro valori basali, a differenza degli stessi geni che sono espressi in modo significativamente più basso dopo trapianto nelle cellule emopoietiche adulte.

Sorprendentemente, tali livelli di espressione vengono mantenuti nel tempo, anche quando il sistema ematopoietico risulta completamente ricostituito ed opera secondo livelli standard di mantenimento.

In un secondo momento, abbiamo deciso di analizzare i dati ottenuti assieme al gruppo DIBRIS dell'Università di Genova. **I modelli matematici utilizzati sono stati in grado di individuare un pannello di geni (signature) specifico per tipo di sorgente di cellule trapiantate.**

I risultati, nel loro complesso, indicano che questo studio : **(1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; (2) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo della proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di “trasformazione” (3) individua la possibilità che esistano pathway genici diversi in grado di ottenere risultati simili (i.e. proliferazione) e/o che cellule di tessuti diversi modulino l’espressione di determinati geni in modo diverso per ottemperare alla stessa funzione. Naturalmente il CB ha necessità di proliferare un logaritmo in più per ottenere lo stesso risultato.**

U.O.C. Oncologia– *Direttore: Dottor Alberto Garaventa*

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell’età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO relativo ai pazienti sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. Si tratta di un progetto di sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati, progetto tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell’area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica e con il consorzio europeo PANCARE.

U.O.C. Ematologia – *Direttore: Dottor Carlo Dufour*

- Definita natura del difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond.
- Definita posizione di NGS nella diagnostica di alcuni sottotipi genetici di AF.
- Identificato in collaborazione internazionale, nuovo gene-malattia in AF (gene Fanconi T).
- Definito outcome di malattia nei pazienti pediatrici affetti da Aplasia Midollare acquisita e ruolo del trapianto di midollo osseo come opzione di prima linea (collaborazione internazionale).
- Definito ruolo del trapianto di midollo osseo nelle Neutropenie genetiche (collaborazione internazionale).
- Definito profilo clinico delle Neutropenie Autoimmuni (ALPS e sindromi correlate. ALPS= Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome).
- Definito profilo clinico terapeutico delle Citopenie immunologiche.

U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo - *Dottor Edoardo Lanino*

L’attività trapiantologica di cellule staminali emopoietiche (CSE) ha implementato il programma da donatore familiare incompatibile (aploidentico) utilizzando la piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 nei pazienti con patologie non neoplastiche e la piattaforma mieloablative con ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) nelle emopatie maligne, consentendo a pazienti privi di donatore compatibile di accedere velocemente al trapianto. La casistica con PTCy è stata analizzata unitamente ad altri centri AIEOP, presentata in sedi congressuali ed è in corso di pubblicazione. Il programma di autotrapianto si è sviluppato su 2 filoni principali: 1) valutazione di un protocollo di doppio trapianto con intercalata terapia radiometabolica con ¹³¹MIBG nei pazienti con neuroblastoma a cattiva prognosi; 2) doppio o triplo autotrapianto condizionato con Thiotepa $\pm$ Carboplatino in neoplasie cerebrali a cattiva prognosi (medulloblastomi, tumori rabdoidi atipici). Nell’ambito del programma di follow-up a lungo termine per il monitoraggio degli effetti tardivi nei pazienti sottoposti a TCSE è stato attivato uno studio collaborativo europeo (EBMT) per la valutazione dell’impatto dei diversi tipi di condizionamento sulla funzione gonadica.

Sono state proposte e gestite iniziative di formazione ed aggiornamento interno all'Istituto relativamente alle principali criticità del paziente emato-oncologico sottoposto a TCSE. Particolare attenzione è stata dedicata all'analisi epidemiologica ed all'implementazione delle misure atte alla prevenzione delle infezioni da germi multiresistenti emergenti, definendo protocolli comportamentali di sorveglianza e prevenzione.

Nell'ambito dei programmi di cooperazione internazionale è proseguita la collaborazione con il CHU Mohammed VI di Marrakech – Marocco, con stage di personale sia medico che infermieristico, ed in collaborazione con il Pediatric Diseases WP dell'EBMT è stato organizzato (Marrakech, 14-17 maggio 2015) un corso di formazione medico-infermieristico dedicato agli operatori del settore.

U.O.S.D. Centro di Assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure – Direttore: Dottor Sandro Dallorso

Estensione della gestione del dolore cronico e delle cure palliative a tutti i reparti dell'Ospedale. Prosecuzione studio Progetto Europeo: GAbepentin in Paediatric Pain” – GAPP. Grant Agreement n. FP7 – HEALTH – 2013 – 1 – 602962-2

U.O.S.D. Neuroncologia – Direttore: Dottoressa Maria Luisa Garre

Il centro è referente Nazionale nell'ambito della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica-SIOP, per lo Studio dei bambini affetti da neoplasie maligne al di sotto dei 3 anni di vita, per il trattamento dei tumori a cellule germinali intracranici. Nel 2015, in collaborazione con l'UOC Neuropsichiatria infantile, sono stati condotti trials clinici sperimentali sull'impiego di farmaci mirati al difetto genetico, nei tumori associati a facomatosi come la Sclerosi Tuberosa e la Neurofibromatosi 2. Nel 2015 il centro ha contribuito come 2° centro più importante in Italia al reclutamento dei casi dello studio Internazionale per la sperimentazione del farmaco Bevacizumab nei gliomi maligni pediatrici (Studio “Herby”). Il servizio, accanto all'attività clinica, affianca il laboratorio di Neurochirurgia per lo studio degli Ependimomi, dei Gliomi ad alto e basso grado e del Medulloblastoma nel bambino molto piccolo alla diagnosi e con predisposizione genetica (sindrome di Gorlin in collaborazione con Genetica Medica, Università di Genova, ed IST). Inoltre è in corso lo studio della qualità di vita e gli effetti tardivi del trattamento in collaborazione con il Servizio di Epidemiologia dell'Istituto Gaslini diretto dal Dr. Haupt (Progetto DOPO-Ambulatorio dei Guariti). In collaborazione con l'UOC Neuroradiologia dell'istituto e con la Medicina Nucleare dell'Ospedale Galliera è stata svolta attività di ricerca clinica nel campo delle nuove tecnologie diagnostiche (imaging avanzato, DOPA-PET) per lo studio e le applicazioni cliniche della risposta ai farmaci, alla radioterapia e per lo studio della malattia residua minima dopo intervento o terapie mediche. Con il centro di Radioterapia Oncologica dell'IST-Ospedale San Martino, UOSD Radioterapia pediatrica e più di recente con il centro di Proton Terapia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento viene condotta la ricerca clinica di applicazione delle nuove tecniche radioterapiche atte a migliorare in campo pediatrico, il risultato dei trattamenti ma anche a ridurre gli effetti collaterali tardivi della radioterapia.

L'attività di ricerca di base supportata dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (<http://www.artuceba.org>) è svolta presso il Laboratorio di Neurochirurgia (Dott.ssa V. Capra) ed in collaborazione con l'U.O.C. Anatomia Patologica. Nel 2008 in collaborazione con l'UOSD Epidemiologia dell'istituto, è stato avviato un importante progetto di ricerca a valenza nazionale con lo scopo di creare un Registro Italiano dei Tumori Cerebrali ed esso è stato supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma (“Progetto Pensiero”) (www.neuroblastoma.org).

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Buffardi S, Santoro N, D'Angelo P, Lombardi A, Pierani P, Giraldi E, Mura R, Sala A, Garaventa A, Tondo A, Piglione M, Lo Nigro L, Cesaro S, Perruccio K, Rosolen A, Basso G, Pillon M; NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP).	Non-hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: A retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1782-1789.	2,386	3
Astolfi A, Melchionda F, Perotti D, Fois M, Indio V, Urbini M, Genovese CG, Collini P, Salfi N, Nantron M, D'Angelo P, Spreafico P, Pession A.	Whole transcriptome sequencing identifies BCOR internal tandem duplication as a common feature of clear cell sarcoma of the kidney	ONCOTARGET 2015; 6(38): 40934-40939.	6,359	3
Aveic S, Viola G, Accordi B, Micalizzi C, Santoro N, Masetti R, Locatelli F, Basso G, Pigazzi M.	Targeting BAG-1: a novel strategy to increase drug efficacy in acute myeloid leukemia.	EXP HEMATOL 2015; 43: 180-190.	2,475	2
Bacigalupo A, Socia G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrz-Krzemien S, Cybicka A, Sengelov H, Unal A, Beelen D, Locasciulli A, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Signori A, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT).	Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis.	HAEMATOLOGICA 2015; 100: 696-702.	5,814	6
Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodi G, Castagnola E, Cangemi G.	Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry.	J CHEMOTHERAPY 2015; 27: 343-347.	1,604	2
Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, Fioredda F, Iori AP, Ladogana S, Locasciulli A, Longoni D, Lanciotti Marina, Macaluso A, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Maruzzi M, Menna G, Notarangelo LD, Palazzi G, Pillon M, Ramenghi U, Rosso G, Svahn J, Timeus F, Tucci F, Cugno C, Zecca M, Faruggia P, Dufour C, Saracco P.	Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP).	BLOOD CELL MOL DIS 2015; 55: 40-47.	2,646	4
Bertamino M, Banov L, Molinari AC.	Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians.	BLOOD TRANSFUSION ITALY 2015; 13: 324-327.	2,372	2
Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R.	Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia.	FUTURE MICROBIOL 2015; 10: 357-365.	4,275	6

Castaman G, Rocino A, Mazzucconi MG, Zanon E, Gagliano F, Molinari AC.	Prophylaxis therapy in paediatric patients with haemophilia: a survey of clinical management trends in Italy.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 14: 1-8.	2,372	2
Cesaro S, de Latour RP, Tridello G, Pillon M, Carlson K, Fagioli F, Jouet JP, Koh MB, Panizzolo IS, Kyrz-Krzemien S, Maertens J, Rambaldi A, Strahm B, Blaise D, Maschan A, Marsh J, Dufour C; Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.	Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation.	BRIT J HAEMATOL 2015; 171: 606-614.	4,971	6
Cesaro S, Tridello G, Prete A, Dallorso S, Cannata E, Massaccesi E, Risso M, De Bortoli M, Caselli D.	Biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of autologous peripheral blood stem cells in pediatric hematology-oncology patients.	TRANSFUSION 2015; 55: 246-252.	3,225	2
De Mariano M, Gallesio R, Chierici M, Furlanello C, Conte M, Garaventa A, Croce M, Ferrini S, Tonini GP, Longo L.	Identification of GALNT14 as a novel neuroblastoma predisposition gene.	ONCOTARGET 2015; 6: 26335-26346.	6,359	6
Dufour C, Pillon M, Sociè G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, Oneto R, Passweg J, Risitano A, Tichelli A, Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Hocshmann B, Peters C, Kulasekararaj A, Van Biezen A, Samarasinghe S, Hussein AA, Ayas M, Aljurf M, Marsh J.	Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant.	BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 565-573.	4,971	6
Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Rovo A, Tichelli A, et al.	Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT.	BRIT J HAEMATOL 2015; 171: 585-594.	4,971	6
Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, Ferro F, Macaluso A, Barone A, Bonanomi S, Caruso Silvia, Casazza G, Davitto M, Ghilardi R, Ladogana S, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Mastrodicasa E, Dora Notarangelo L, Onofrillo D, Robustelli G, Russo G, Trizzino A, Tucci F, Pillon M, Dufour C.	Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry.	AM J HEMATOL 2015; 90: E221-E223.	3,798	3
Fioredda F, Calvillo M, Lanciotti M, Cefalo MG, Tucci F, Farruggia P, Casazza G, Martire B, Bonanomi S, Notarangelo L, Barone A, Palazzi G, Davitto M, Barella S, Cardinale F, Mastrodicasa E, Cugno C, Russo G, Caviglia I, Caruso S, Castagnola E, Dufour C.	Lethal sepsis and malignant transformation in severe congenital neutropenia: report from the Italian Neutropenia Registry	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1110-1112.	2,386	3

Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, vant Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fischer A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault de Latour R,...Dufour C on behalf of EBMT and SCETIDE	Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.	BLOOD 2015; 126: 1885-1892.	10,452	8
Fiz F, Marini C, Campi C, Massone AM, Podesta' M, Bottoni G, Piva R, Bongioanni F, Bacigalupo A, Piana M, Sambuceti G, Frassoni F.	Allogeneic cell transplant expands bone marrow distribution by colonizing previously abandoned areas: an FDG PET/CT analysis.	BLOOD 2015; 125: 4095-4102.	10,452	8
Ghio M, Bertolotto M, Ottonello L, Contini P, Ubezio G, Tripodi G.	Transient inhibition of neutrophil migration following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 682-683.	2,372	1
Ghio M, Contini P, Ansaldo F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G.	Immunomodulation due to plasma or plasma-platelet apheresis donation: Events occurring during donation procedures.	J CLIN APHERESIS 2015; 30: 204-211.	1,791	2
Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldo F, Setti M, Tripodi G.	Transient transforming growth factor β (1) modulation in monocytes and natural killer cells following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 684-686.	2,372	1
Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, Faraci M.	Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency.	PEDIATRICS 2015; 135: 211-215.	5,473	6
Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santoro N, Iaria G, Ladogana S, Burnelli R, Consarino C, Varotto S, Tucci F, Messina C, Nanni M, Diverio D, Biondi A, Pession A, Locatelli F, Piciocchi A, Gottardi E, Saglio G	Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience.	BRIT J HAEMATOL 2015; 170: 398-407.	4,971	3
Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov Laura, Carraro F, Crocoli A, Cesaro S, Zanazzo GA, Molinari AC.	Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Paediatric Hematology and Oncology (AIEOP)	ANN HEMATOL 2015; 94: 1765-1776.	2,634	4
Girelli G, Antoncetti S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M, Regoli D, Romagnoli C, Tripodi G, Velati C.	Recommendations for transfusion therapy in neonatology.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 484-497.	2,372	1

Girmenia C, Rossolini GH, Picciocchi A, Bertania A, Pisapia G, Pastore D, Sica S, Severino A, Cudillo L, Ciceri F, Scime R, Lombardi L, Viscoli C, Rambaoldi A, for the GITMO: Castagnola E, Lanino E.	Infections by carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy-	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 282-288.	3,57	1,2
Horwitz ME, Frassoni F.	Improving the outcome of umbilical cord blood transplantation through ex vivo expansion or graft manipulation.	CYTOTHERAPY 2015; 17: 730-738.	3,293	6
Kurita N, Frassoni F, Chiba S, Podestà M.	Impact of length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 818-821.	3,57	6
Lanza F, Dallorso S, Milone G, Spedini P, Viganò C, Johnsen H.	Quality assessment of autologous haematopoietic blood progenitor cell grafting.	ANN HEMATOL 2015; 94: 705-706.	2,634	4
Lawitschka A, Faraci M, Yaniv I, Veys P, Bader P, Wachowiak J, Socie G, Aljurf MD, Arat M, Boelens JJ, Duarte R, Tichelli A, Peters C.	Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 592-597.	3,57	6
Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, Messina C, Lanino E, Bertania A, Favre C, Giorgiani G, Ripaldi M, Ziino O, Palumbo G, Pillon M, Pession A, Rutella S, Prete A.	Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 181-188.	3,57	6
Manzoni P, Mostert M, Castagnola E.	Update on the management of Candida infections in preterm neonates.	ARCH DIS CHILD-FETAL 2015; 100(5): F454-459.	3,12	6
Miano M, Dufour C.	The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review.	INT J HEMATOL 2015; 101: 527-535.	1,918	2
Miano M, Lanciotti M, Giardino S, Dufour C.	Ser245Tyr TINF2 mutation in a long-term survivor after a second myeloablative SCT following late graft failure for Aplastic Anaemia.	BLOOD CELL MOL DIS 2015; 55: 187-188.	2,646	4
Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P.	A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns.	PEDIATR HEMAT ONCOL 2015; 32: 1-10.	1,096	2
Naselli A, Faraci M, Lanino E, Morreale G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E.	Persistence of high-level (1,3)- β -D-glucan after candidemia following autologous peripheral SCT in a pediatric patient.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 137-138.	3,57	6
Naselli A, Losurdo G, Giardino S, Morreale G, Savioli C, Castagnola E.	Successful management of cutaneous BCG dissemination in a child affected by SCID and receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplant.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 1572-1573.	3,57	3

Nicchia E, Benedicenti F, Rocco D, Greco C, Bottega R, Inzana F, Faleschini M, Bonin S, Cappelli E, Moggi M, Stanzial F, Svahn J, Dufour C, Savoia A.	Clinical aspects of Fanconi anemia individuals with the same mutation of FANCF identified by next generation sequencing.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 1003-1010.	2,089	2
Oh CC, Orr BA, Bernardi B, Garré ML, Rossi A, Figà-Talamanca L, Robinson GW, Patay Z.	Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) arising from the 3rd cranial nerve in infants: a clinical-radiological entity?	J NEURO-ONCOL 2015; 124: 175-183.	3,07	2
Parasole R, Petruzzello F, Messina C, Barisone E, Pession A, Locatelli F, Micalizzi C, Cesaro S, Testi AM, De Matteo A, Varotto S, Berger M, Morello W, Menna G, Poggi V.	Toxicity and efficacy of intrathecal liposomal cytarabine in children with leukemia/lymphoma relapsing in the central nervous system: a retrospective multicenter study.	LEUKEMIA LYMPHOMA 2015; 56: 650-655.	2,891	2
Parodi A, Kalli F, Svahn J, Stroppiana G, De Rocco D, Terranova P, Dufour C, Fenoglio D, Cappelli E.	Impaired immune response to Candida albicans in cells from Fanconi anemia patients.	CYTOKINE 2015; 73: 203-207.	2,664	4
Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).	Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 476-482.	3,57	6
Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, Lankester A, de Heredia CD, Longoni D, Fioredda Francesca, Locatelli F, Yaniv I, Wachowiak J, Donadieu J, Lawitschka A, Bierings M, Wlodarski M, Corbacioglu S, Bonanomi S, Samarasinghe S, Leblanc T, Dufour C, Dalle JH. on behalf of the PDWP and the SAAWP of the EBMT	Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 1168-1172.	3,57	6
Pillon M, Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Sala A, Buffardi S, Garaventa A, D'Angelo P, Lo Nigro L, Santoro N, Piglion M, Lombardi A, Porta F, Cesaro S, Moleti ML, Casale F, Mura R, d'Amore ES, Basso G, Rosolen A.	Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1388-1394.	2,386	3
Podestà M, Bruschetti M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F.	Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples.	PLOS ONE 2015; 10(9): e0138680.	3,234	6
Randi ML, Geranio G, Bertozzi I, Micalizzi C, Ramenghi U, Tucci F, Notarangelo LD, Ladogana S, Menna G, Giordano P, Consarino C, Farruggia P, Zanazzo GA, Fiori GM, Burnelli R, Russo G, Jankovich M, Peroni E, Duner E, Basso G, Fabris F, Putti MC.	Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort.	BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 584-589.	4,971	3

Ravera S, Capanni C, Tognotti D, Bottega R, Columbaro M, Dufour C, Cappelli E, Degan P.	Inhibition of metalloproteinase activity in FANCA is linked to altered oxygen metabolism.	J CELL PHYSIOL 2015; 230: 603-609.	3,839	3
Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A.	Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015.	BONE MARROW TRANSPL 2015; 50(8): 1037-1056.	3,57	3
Svahn J, Lanza T, Rathbun K, Bagby G, Ravera S, Corsolini F, Pistorio A, Longoni D, Farruggia P, Dufour C, Cappelli E.	p38 mitogen-activated protein kinase inhibition enhances in vitro erythropoiesis of Fanconi anemia, complementation group A-deficient bone marrow cells.	EXP HEMATOL 2015; 43(4): 295-299.	2,475	4
Terenziani M, D'Angelo P, Insera A, Boldrini R, Bisogno G, Babbo GL, Conte M, Dall' Igna P, De Pasquale MD, Indolfi P, Piva L, Riccipetitioni G, Siracusa F, Spreafico F, Tamaro P, Cecchetto G.	Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1202-1208.	2,386	3
Usai C, Ravera S, Cuccarolo P, Panfoli I, Dufour C, Cappelli E, Degan P.	Dysregulated Ca ²⁺ homeostasis in Fanconi anemia cells.	SCI REP-UK 2015; 8: 8088.	5,578	3
Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, Mathew P, Pocoski J, Molinari AC, Mantovani LG, Giordano P.	Health economic models in hemophilia A and utility assumptions from a clinician's perspective.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1826-1831.	2,386	3
Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, Dalissier A, Davis JH, Eames GM, Egeler RM, Filipovich AH, Fischer A, Jurgens H, Krance R, Lanino E, Leung WH, Matthes S, Michel G, Orchard PJ, Pieczonka A, Ringdén O, Schlegel PG, et al.	Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning.	BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 711-718.	4,971	3
Virts EL, Jankowska A, Mackay C, Glaas MF, Wiek C, Kelich SL, Lottmann N, Kennedy FM, Marchal C, Lehnert E, Scharf RE, Dufour C, Lanciotti Marina, Farruggia P, Santoro A, Savasan S, Scheckenbach K, Schipper J, Wagenmann M, Lewis T, Leffak M, Farlow JL, Foroud TM, Honisch E, Niederacher D, Chakraborty SC, Vance GH, Pruss D, Timms KM, Lanchbury JS, Alpi AF, Hanenberg H.	AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia.	HUM MOL GENET 2015; 24(18): 5093-5108.	6,393	3

Titolo

Studi genetico-funzionali, morfologici e clinico-riabilitativi nelle malattie neurologiche e muscolari pediatriche

Coordinatori

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un'approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica.

Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.

Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professor Carlo Minetti – U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Dottor Armando Cama – U.O.C. Neurochirurgia

Professoressa Edvige Veneselli – U.O.C. Neuropsichiatria infantile

Dottor Andrea Rossi – U.O.C. Neuroradiologia

Dottor Paolo Moretti – U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

Dottor Claudio Bruno - U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

Dottor Federico Zara – U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

Dottor Carlo Gandolfo – U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Intervenzionale

Attività 2015

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari - Direttore: Professor Carlo Minetti

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica.

Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

- Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica dell'UO.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

U.O.C. Neurochirurgia - Direttore: Dottor Armando Cama

Linea di ricerca 1. Sono stati sequenziati gli esomi di sette individui di due famiglie multiplex (con più di un individuo affetto) con Malformazione di Chiari I (MCI), e di un caso familiare di Schizencefalia (SCH) (tre individui affetti e due non affetti) usando la piattaforma Illumina. Sono state selezionate le varianti rare (MAF<0,01) trasmesse dai genitori affetti ai probandi, secondo un modello di trasmissione autosomico dominante, privilegiando le varianti con un impatto sulla funzione proteica (nonsense, frameshift, di splicing e missenso) e che potessero avere una plausibilità biologica in base alla funzione, al pattern di espressione genica e a modelli animali della patologia. Per quanto riguarda la MCI, sono state validate mediante Sanger 9 varianti missenso a carico dei geni: *DKK1*, *FBN3*, *MATN3*, *ITG10*, *LRP4*, *BMP1*, *EXT2*, *ITGAD*, *FHOD3*. In base alla predizione *in silico*, le mutazioni a carico di *DKK1* e *LRP4* sono quelle più deleterie per la funzione proteica. E' degno di nota che entrambe queste proteine svolgano un ruolo chiave nell'inibizione del pathway Wnt canonico che controlla lo sviluppo del mesoderma cranico. Nella famiglia con SCH, sono emerse 5 varianti rare missenso, danneggianti la funzione proteica *in silico*, che sono state confermate con Sanger: *COL24A1*, *PCDHGA1*, *PCDHGB4*, *CNTNAP2* e *PLECTIN*. In base all'espressione e alla funzione genica, le varianti più significative sembrano essere quelle a carico dei primi 3 geni.

Linea di ricerca 2. Moyamoya (MM) è una rara vasculopatia che determina ictus nei bambini. Esistono due varianti principali la forma sindromica MMS e la forma idiopatica MMD. Poco è noto sulla MMS, mentre la maggior parte degli studi riguardano la MMD, in particolare nella popolazione asiatica dove le mutazioni a carico del gene *RNF213* sembrano avere effetto fondatore. E' stato effettuato il sequenziamento (mediante NGS su piattaforma Ion, Thermo-Fisher) delle regioni codificanti (CDS) dei geni *RNF213*, *TGFB1* e *PDGFRB* in 21 bambini italiani affetti da Moyamoya (MM); per 8 di loro sono stati indagati anche i genitori per un totale di 35 casi. Sono state identificate 2 nuove mutazioni patogenetiche a carico del gene *RNF213* in 2 pazienti MM (rispettivamente MMS e MMD). Inoltre è stata identificata una nuova mutazione patogenetica a carico del gene *PDGFRB* in un ulteriore paziente affetto da MMS. Non sono state trovate alterazioni a carico del *TGFB1*. Questi risultati possono dimostrare che: (1) l'eziologia della MM negli asiatici diverge da quella caucasica; (2) non sembrano esserci differenze supplementari tra MMD e MMS.

U.O.C. Neuropsichiatria infantile - Direttore: Professoressa Edvige Veneselli

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesioneectomia in bambini con epilessia, polimicrogiria e tumori glioneurali; si sono effettuati trials terapeutici innovativi; si sono svolti studi sulla diagnosi ed il trattamento di inconsuete manifestazioni parossistiche non epilettiche in soggetti con gravi encefalopatie epilettiche;

si sono diagnosticate forme di condizioni genetiche molto rare, con collaborazioni internazionali.

Neuroimmunologia: si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato ai lavori del Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica.

Patologie della fossa cranica posteriore: si è valutato il significato del riscontro di ipertrofia olivare nella nostra casistica di patologia cerebellare, quale possibile indicatore di specifiche affezioni.

Disturbi dello Spettro Autistico: si è proseguita l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica per identificazione di forme sintomatiche inconsuete; si è elaborata una App per gestione dei disturbi comportamentali basata sulla Token economy; si è effettuato uno studio collaborativo con l'IIT sul funzionamento dei neuroni a specchio nella programmazione di atti motori in rapporto alle prassie, con gruppo controllo; si è avviato un protocollo terapeutico per soggetti con iperattività in comorbidità.

Malattie Rare neurologiche: sono effettuati studi per avanzamento della definizione clinica, neuroradiologica e laboratoristica della correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, in alcune malattie metaboliche (con riscontro di un nuovo allele mutante doppio omozigote MCOLN1 nella Mucopolisidiosi IV) e genetiche (delezione interstiziale 6q21q22.1; delezione interstiziale de novo 1p31.1p31.3); nell'Emiplegia alternante si è delineato il profilo clinico dei pz con mutazioni ATP1A3 (studio internazionale innovativo) e si è evidenziata un'insufficiente riserva di ripolarizzazione cardiaca all'ECG, con collaborazioni internazionali; nella Sindrome di Rett si è evidenziato un marker di stress ossidativo, alterato nei soggetti con scoliosi e si sono evidenziati i farmaci antiepilettici maggiormente efficaci e meglio tollerati in un'ampia esperienza casistica nazionale.

Quest'anno infine: abbiamo organizzato un *Congresso internazionale*, 4th European Congress on Rett Syndrome, Rome, 30.10/1.11.2015, con Edvige Veneselli Scientific Committee President; *due Convegni nazionali*, "I Disturbi della Condotta Alimentare: Percorsi di cura in Liguria", 26.5.2015, e "Adolescenza, terra di mezzo. Rete dei Servizi e Comunità, 4.12.2015, Genova; siamo stati riconosciuti dalla Società Italiana di Neurofisiologia Clinica, *Centro Certificato per il Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, avanzamento nelle metodiche di monitoraggio intraoperatorio in Pediatria* (maturazione ed eccitabilità corticale, maturazione delle vie spinali).

U.O.C. Neuroradiologia - Direttore: Dottor Andrea Rossi

"Imaging multiparametrico multimodale RM-PET dei tumori cerebrali pediatrici"

La linea di ricerca è stata mirata allo sviluppo di un modello diagnostico integrato PET ed RM nella valutazione dei tumori cerebrali diffusamente infiltranti.

In tale modello ci si è avvalsi del ruolo sinergico di metodiche RM avanzate (imaging di diffusione, perfusione con tecnica arterial spin labeling e di spettroscopia) e della PET con 18F-DOPA (tracciante amino-acidico).

Tale modello ha consentito di valutare in maniera non invasiva ed "in vivo" aspetti microstrutturali, emodinamici e soprattutto metabolici della neoplasie gliali infiltranti pediatriche in fase di caratterizzazione tumorale, nel monitoraggio post-trattamento, nel planning pre-chirurgico e a fini di stratificazione prognostica.

Il suddetto approccio integrato rappresenta uno dei principali avanzamenti nello scenario diagnostico neuro-oncologico pediatrico e i risultati ottenuti costituiscono una solida base di riferimento per successivi studi di "radio-genomica" e, possibilmente, per la validazione di agenti "teranostici".

NEUROIMAGING AVANZATO

DTI nei neonati pretermine e nelle malformazioni:

- valutazione multiparametrica del tensore
- studio di gruppo con metodo statistico TBSS
- trattografia deterministica e probabilistica

Perfusione:

- Adeguamento metodologico e tecnico della perfusione DSC – T2* al paziente pediatrico con patologia oncologica e vascolare-ischemica
- Introduzione studio non invasivo del CBF con tecnica pASL

BOLD:

- Introduzione di task sensitivo-motorio passivo in pazienti sedati e non per planning neurochirurgico in campo oncologico ed epilettologico
- Introduzione metodo di analisi Resting State in pazienti con anoressia nervosa e nei neonati pretermine

Morfometria:

- Introduzione di analisi voxel based morphometry per lo studio volumetrico e la segmentazione dei tessuti cerebrali

Tali tecniche sono state adottate per lo studio della prematurità, in ambito oncologico nei tumori diffusi sovratentoriali in associazione alla DOPA-PET, in ambito malformativo specie per le anomalie della placca commissurale telencefalica, in NPI per le anoressiche, nel planning prechirurgico delle epilessie e per lo studio di diverse patologie vascolari, specie il Moya-Moya.

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione - Direttore: Dottor Paolo Moretti

In fase di chiusura i progetti STARC (sistema di teleassistenza attività riabilitative domiciliari) e ACIRAS (ausili cibernetici riabilitativi arto superiore) con il consorzio Si4Life e in collaborazione con DIBRIS, Iit e DINOEMI. Completato studio sulla terapia con percezione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con IIT (in fase di completamento la stesura del primo articolo). In corso studio analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O. di Patologia Neonatale dell'Istituto Gaslini, con l'Iit. In corso studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide giovanile in collaborazione con la clinica pediatrica II dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. In corso progetti sull'introduzione di nuove metodiche nel trattamento della spasticità, dell'epilessia e tumori intra-midollari in collaborazione con l'U.O. di Neurochirurgia e nell'ambito della collaborazione Internazionale con Il Cincinnati Children Hospital.

U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative – Direttore: Dottor Claudio Bruno

L'attività di ricerca clinica e scientifica è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Dip. di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Istituto e presso il Lab. di Patologia Muscolare e Neurogenetica-UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Prof. C. Minetti, Dottori F. Zara e E. Gazzo), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

Il principale progetto triennale riguardava lo sviluppo di nuove strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche -nel paziente con patologia neuromuscolare, con particolare riferimento alle distrofie muscolari e all'atrofia muscolare spinale (SMA).

In linea con quanto prodotto negli ultimi anni, in collaborazione con il Policlinico A. Gemelli di Roma, nell'ambito di network nazionali, sono state elaborate misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e SMA, e sono stati effettuati studi di storia naturale per la distrofia muscolare di Duchenne.

Per quel che concerne l'attività di ricerca di base, abbiamo dimostrato che l'inibizione farmacologica dei recettori purinergici P2X in topi *mdx*, un modello spontaneo di deficit di distrofina, attraverso l'utilizzo della molecola oATP, (i) incrementa la forza muscolare che è stata valutata attraverso la prova hangwire, (ii) migliora la morfologia muscolare (oATP ha indotto una

diminuzione dei nuclei centralizzati e della variabilità miofibrile) e (iii) aumenta il potenziale rigenerativo (gli animali trattati con oATP mostrano un maggior numero di cellule positive al marcatore miogenina). Inoltre, l'effetto benefico esercitato dall'inibizione purinergica è risultato associato a una riduzione del numero e delle aree di infiltrati infiammatori reattivi nei gastrocnemii, tibiali anteriori e diaframmi e ha condotto ad una diminuzione dei livelli di trascritti per interleuchina (IL) -1 e IL -6 a livello muscolare. Infine abbiamo evidenziato un aumento della presenza di Tregs ad azione proregenerativa.

Questi dati rappresentano un approccio terapeutico promettente per la distrofia muscolare di Duchenne.

Il dr. Bruno è attualmente responsabile dei seguenti progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e SMA:

- “A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel, three-arm, placebo-controlled study of tadalafil in patients with Duchenne muscular dystrophy”;
- “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy”.
- “Multicenter, open label, single arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10 mg/kg olesoxime in patients with SMA”.

L'Unità Operativa partecipa a network clinici nazionali ed internazionali nell'ambito di patologie neuromuscolari e metaboliche: -membro del consorzio europeo “EUROMAC”, registro di pazienti affetti da Glicogenosi Muscolare (<http://euromacregistry.eu/>); -partner del progetto Telethon GSP13002 “Development of an Italian Clinical Network for Spinal Muscular Atrophy”.

U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze - Direttore: Dottor Federico Zara

Nel corso del 2015 sono stati condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca

- **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino.**

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2015 sono stati identificati i geni KCNA2 e SLC6A1 per nuove forme di encefalopatia epilettica ed è in fase di valutazione il gene QSOX1 per una rara forma recessiva con anomalie neurologiche multiple.

- **Caratterizzazione funzionale di mutazioni geniche attraverso lo sviluppo di cellule umane neuronali indotte**

Nel corso del 2015 sono stati messi a punto protocolli per il differenziamento di cellule neuronali umane indotte (iNeurons) da cellule pluripotenti adulte (hiPSC) riprogrammate da fibroblasti di pazienti affetti da epilessia con crisi neonatali da mutazioni nel gene PRRT2. Analisi morfologiche (es. arborizzazione dendritica), dell'espressione di specifici marker neuronali (es. MAP2, NeuN), elettrofisiologiche (es. correnti del sodio, eccitabilità) e della connettività sinaptica hanno evidenziato la capacità dei protocolli sviluppati di generare iNeurons fisiologicamente maturi da cellule somatiche adulte riprogrammate. Sono attualmente in corso le analisi comparative tra le proprietà funzionali degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo per identificare specifici anomalie della fisiologia neuronale associati a deficit di PRRT2.

- **Studi di farmacogenomica nelle Epilessie per lo studio dei fattori di suscettibilità alla risposta ai farmaci antiepilettici (AED) e agli eventi avversi.**

Lo studio è stato condotto all'interno del progetto Europeo EpiPGX. Lo studio coinvolge più di 7000 soggetti europei con epilessia, di cui 600 provenienti da centri italiani coordinati dalla

Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze. I casi sono stati tipizzati mediante tecnologia SNP array ed analizzati mediante la metodologia GWAS in relazione alla diversa risposta ai AED e agli eventuali eventi avversi. Lo studio ha consentito di rilevare la presenza di specifici fattori di suscettibilità per alcune specifiche eventi avversi: psicosi/Levitiracetam, rash cutanei/Fenitoina, tremore/Valproato. Non sono stati identificati al contrario fattori di predittivi dell'efficacia della risposta farmacologica.

U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Intervenzionale – Direttore: Dottor Carlo Gandolfo

Rivalutazione sistematica dei numerosi casi di patologia vascolare intracranica nota con il nome di “dilatazione aneurismatica dell’ampolla di Galeno” che sono afferiti al nostro Istituto.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Accogli A, Pacetti M, Fiaschi P, Pavanello M, Piatelli G, Nuzzi D, Baldi M, Tassano E, Severino M, Allegri AE, Capra V.	Association of achondroplasia with sagittal synostosis and scaphocephaly in two patients, an underestimated condition?	AM J MED GENET A 2015; 167A: 646-652.	2,159	2
Allache R, Wang M, De Marco P, Merello E, Capra V, Kibar Z.	Genetic studies of ANKRD6 as a molecular switch between Wnt signaling pathways in human neural tube defects.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 20-26.	2,089	2
Armaroli A, Trabanelli C, Scotton C, Venturoli A, Selvatici R, Brisca G, Merlini L, Bruno C, Ferlini A, Gualandi F.	Paternal germline mosaicism in collagen VI related myopathies.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 533-536.	2,301	3
Astrea G, Pecini C, Gasperini F, Brisca G, Scutifero M, Bruno C, Santorelli FM, Cioni G, Politano L, Chilosi AM, Battini R.	Reading impairment in Duchenne muscular dystrophy: A pilot study to investigate similarities and differences with developmental dyslexia.	RES DEV DISABIL 2015; 45-46: 168-177.	1,887	1
Bechi G, Rusconi R, Cestèle S, Striano P, Franceschetti S, Mantegazza M.	Rescuable folding defective NaV1.1 (SCN1A) mutants in epilepsy: properties, occurrence, and novel rescuing strategy with peptides targeted to the endoplasmic reticulum.	NEUROBIOL DIS 2015; 75: 100-114.	5,078	3
Belcastro V, Giordano L, Pruna D, Peruzzi C, Madeddu F, Accorsi P, Gobbi G, Verrotti A, Striano P.	Do pure absence seizures occur in myoclonic epilepsy of infancy? A case series. N	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 24: 8-11.	1,822	2
Belcastro V, Striano P, Parisi P.	Is It Migralepsy? Still Don't Know.	HEADACHE 2015; 55(10): 1446-1447.	2,758	4
Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi ME, Andaloro A, Assereto Sa, Morcaldi G, Pedemonte M, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C.	Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA ^{Leu} ((UUR)) 3271T>C MELAS mutation.	BIOCHEM BIOPH RES CO 2015; 458: 601-604.	2,297	2
Campbell DD, Porsch RM, Cherny SS, Capra V, Merello E, De Marco P, Sham PC, Garcia-Barceló MM.	Cost effective assay choice for rare disease study designs.	ORPHANET J RARE DIS 2015; 10: 10.	3,358	6
Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, Nguyen J, Robbiano A, Zara F, Specchio N, Mecarelli O, Smith RL, Leventer RJ, Moller RS, Nikanorova M, Dimova P, Jordanova A, Petrou S; EuroEPINOMICS Rare Epilepsy Syndrome Myoclonic-Astatic Epilepsy & Dravet working group, Helbig I, Striano Pasquale, Weckhuysen S, et al.	Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures.	AM J HUM GENET 2015; 96: 808-815.	10,931	8

Cianchetti C, Messina P, Pupillo E, Crichiutti G, Baglietto MG, Veggiotti P, Zamponi N, Casellato S, Margari L, Erba G, Beghi E; TASCA study group.	The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 24: 93-101.	1,822	2
Dazzo E, Fanciulli M, Seriola E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, Di Bonaventura C, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano P, Coppola G, Chiavegato A, Radovic S, Spadotto A, Uzzau S, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Tosatto SC, Ottman R, Michelucci R, et al.	Heterozygous Reelin Mutations Cause Autosomal-Dominant Lateral Temporal Epilepsy.	AM J HUM GENET 2015; 96: 992-1000.	10,931	4
Dazzo E, Santulli L, Posar A, Fattouch J, Conti S, Lodén-van Straaten M, Mijalkovic J, De Bortoli M, Rosa M, Millino C, Pacchioni B, Di Bonaventura C, Giallonardo AT, Striano S, Striano P, Parmeggiani A, Nobile C.	Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras. Epilepsy Res.	EPILEPSY RES 2015; 110: 132-138.	2,015	1
de Llano CT, Campuzano O, Pérez-Serra A, Mademont I, Coll M, Allegue C, Iglesias A, Partemi S, Striano P, Oliva A, Brugada R.	Further evidence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 25: 65-67.	1,822	1
Fattori F, Maggi L, Bruno C, Cassandrini D, Codemo V, Catteruccia M, Tasca G, Berardinelli A, Magri F, Pane M, Rubegni A, Santoro L, Ruggiero L, Fiorini P, Pini A, Mongini T, Messina S, Brisca G, Colombo I, Astrea G, Fiorillo C, Bragato C, et al.	Centronuclear myopathies: genotype-phenotype correlation and frequency of defined genetic forms in an Italian cohort.	J NEUROL 2015; 262: 1728-1740.	3,377	3
Franzoni E, Matricardi S, Di Pisa V, Capovilla G, Romeo A, Tozzi E, Pruna D, Salerno GG, Zamponi N, Accorsi P, Giordano L, Coppola G, Cerminara C, Curatolo P, Nicita F, Spalice A, Grosso S, Pavone P, Striano Pa, Parisi P, Boni A, Gobbi G, et al.	Refractory absence seizures: An Italian multicenter retrospective study.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 660-664.	2,301	3
Gazzerro E, Baldassari S, Assereto S, Fruscione F, Pistorio A, Panicucci C, Volpi S, Perruzza L, Fiorillo C, Minetti C, Traggiai E, Grassi F, Bruno C.	Enhancement of Muscle T Regulatory Cells and Improvement of Muscular Dystrophic Process in mdx Mice by Blockade of Extracellular ATP/P2X Axis.	AM J PATHOL 2015; 185: 3349-3360.	4,591	6
Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, Pegoraro E, Mora M, Astrea G, Magri F, Comi GP, Berardinelli A, Moggio M, Morandi L, Pini A, Petillo R, Tasca G, Monforte M, Minetti C, Mongini T, Ricci E, Gorni K, et al.	Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study.	NEUROLOGY 2015; 84: 904-911.	8,185	4

Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, Fons C, Campistol J, Stagnaro M, De Grandis E, Veneselli E, Rosewich H, Gianotta M, Zucca C, Ragona F, Granata T, Nardocci N, Mikati M, Helseth AR, Boelman C, Minassian BA, Johns S, Garry SI, Scheffer IE, Gourfinkel-An I, et al.	Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype.	BRAIN 2015; 138: 2859-2874.	9,196	4
Jissendi-Tchofo P, Severino M, Nguema-Edzang B, Toure C, Soto Ares G, Barkovich AJ.	Update on neuroimaging phenotypes of mid-hindbrain malformations.	NEURORADIOLOGY 2015; 57: 113-138.	2,485	4
Lal D, Pernhorst K, Klein KM, Reif P, Tozzi R, Toliat MR, Winterer G, Neubauer B, Nürnberg P, Rosenow F, Becker F, Lerche H, Kunz WS, Kurki MI, Hoffmann P, Becker AJ, Perucca E, Zara F, Sander T, Weber YG.	Extending the phenotypic spectrum of RBFOX1 deletions: Sporadic focal epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56(9): e129-e133.	4,571	3
Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, Kibaek M, von Spiczak S, Weckhuysen S, Frangu M, Neubauer BA, Uldall P, Striano P, Zara F, MAE working group of the EuroEPINOMICS RES Consortium, Kleiss R, Simpson M, Muhle H, Nikanorova M, Jepsen B, Tommerup N, Stephani U, et al.	The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome.	EPILEPSIA 2015; 56(12): e203-e208.	4,571	3
Legati A, Giovannini D, Nicolas G, Lopez-Sainchez U, Quintajns B, Oliveira JR, Sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo A, Castro-Fernandez C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizet C, Jen JC, Kirdlar S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, et al.	Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export.	NAT GENET 2015; 47: 579-581.	29,352	7,5
Lemay P, Guyot MC, Tremblay E, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Henrion E, Diallo O, De Marco P, Merello E, Massicotte C, Désilets V, Michaud JL, Rouleau GA, Capra V, Kibar Z.	Loss-of-function de novo mutations play an important role in severe human neural tube defects.	J MED GENET 2015; 52: 493-497.	6,335	3
Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi MM, Ruggieri M, Catassi C.	Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity.	NUTRIENTS 2015; 7: 5532-5539.	3,27	2

Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi G, Donati M, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Santorelli F, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Bello L, Caldarazzo Ienco E, Cardaioli E, Catteruccia M, Da Pozzo P, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino M, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.	Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion.	J NEUROL 2015; 262: 1301-1309.	3,377	3
Merello E, Mascelli S, Raso A, Piatelli G, Consales A, Cama A, Kibar Z, Capra V, Marco P.	Expanding the mutational spectrum associated to neural tube defects: literature revision and description of novel VANGL1 mutations.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 51-61.	2,089	2
Miceli F, Striano P, Soldovieri MV, Fontana A, Nardello R, Robbiano A, Bellini G, Elia M, Zara F, Taglialatela M, Mangano S.	A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability.	EPILEPSIA 2015; 56: e15-e20.	4,571	6
Mirabelli-Badenier ME, Morana G, Bruno C, Di Rocco M, Striano P, De Grandis E, Veneselli E, Rossi A, Biancheri R.	Inferior olivary nucleus involvement in pediatric neurodegenerative disorders: does it play a role in neuroimaging pattern-recognition approach?	NEUROPEDIATRICS 2015; 46: 104-109.	1,24	2
Mirabelli-Badenier ME, Severino M, Tappino BA, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M.	A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child.	METAB BRAIN DIS 2015; 30: 681-686.	2,638	2
Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, van Kempen MJ, Klinkenberg S, Andrews I, Kelley K, Ronen GM, Callen D, McMahon JM, Yendle SC, Carvill GL, Mefford HC, Nabbout R, Poduri A, Striano P, Baglietto MG, Zara F, Smith NJ, et al.	Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies.	EPILEPSIA 2015; 56: e114-e120.	4,571	6
Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nobili F, Rossi A.	Late Persistent Increased Putaminal 18F-DOPA Uptake Following Ipsilateral Frontal Resection: Evidence for Corticostriatal Synaptic Plasticity?	CLIN NUCL MED 2015; 40: e451-e452.	3,931	6
Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garre' ML, Rossi A.	Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study.	NEURO-ONCOLOGY 2015; 17: 1637-1647.	6,776	6

Mumoli L, Tarantino P, Michelucci R, Bianchi A, Labate A, Franceschetti S, Marini C, Striano P, Gagliardi M, Ferlazzo E, Sofia V, Pennese L, Annesi G, Aguglia U, Guerrini R, Zara F, Gambardella A; Genetic Commission, Italian League	No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56: e40-e43.	4,571	3
Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, de Vries B, Goubau C, Weckhuysen S, Kemlink D, Scheffer I, Lesca G, Rabilloud M, Klich A, Ramirez-Camacho A, Ulate-Campos A, Campistol J, Giannotta M, Moutard ML, Doummar D, Hubsch-Bonneaud C, Jaffer F, Cross H, Gurrieri F, Tiziano D, Nevsimalova S, Nicole S, Neville B,...The Italian IBAHC Consortium	Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients.	THER ADV GASTROENTER 2015; 10: 123.	3,925	6
Pane M, Fanelli L, Mazzone ES, Olivieri G, D'Amico A, Messina S, Scutifero M, Battini R, Petillo R, Frosini S, Sivo S, Vita GL, Bruno C, Mongini T, Pegoraro E, De Sanctis R, Gardani A, Berardinelli A, Lanzillotta V, Carlesi A, Viggiano E, Cavallaro F, et al.	Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test.	NEUROMUSCULAR DISORD 2015; 25: 749-753.	2,638	2
Parisi P, Verrotti A, Costa P, Striano P, Zanus C, Carrozzi M, Raucci U, Villa MP, Belcastro V.	Diagnostic criteria currently proposed for "ictal epileptic headache": Perspectives on strengths, weaknesses and pitfalls.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 31: 56-63.	1,822	1
Partemi S, Vidal M, Striano P, Campuzano O, Allegue C, Pezzella M, Elia M, Parisi P, Belcastro V, Casellato S, Giordano L, Mastrangelo M, Pietrafusa N, Striano S, Zara F, Bianchi A, Buti D, La Neve A, Tassinari C, Oliva A, Brugada R.	Genetic and forensic implications in epilepsy and cardiac arrhythmias: a case series	INT J LEGAL MED 2015; 129: 495-504.	2,714	3
Pavanello M, Melloni I, Antichi E, Severino M, Ravegnani M, Piatelli G, Cama A, Rossi A, Gandolfo C.	Sinus pericranii: diagnosis and management in 21 pediatric patients.	J NEUROSURG-PEDIATR 2015; 15: 60-70.	1,482	4
Pavanello M, Severino M, D'Antiga L, Castellan L, Calvi A, Colledan M, Gandolfo C.	Pretransplant management of basilar artery aneurysm and moyamoya disease in a child with Alagille syndrome.	LIVER TRANSPLANT 2015; 21: 1227-1230.	4,241	6

Piard J, Aral B, Vabres P, Holder-Espinasse M, Mégarbané A, Gauthier S, Capra Valeria, Pierquin G, Callier P, Baumann C, Pasquier L, Baujat G, Martorell L, Rodriguez A, Brady AF, Boralevi F, González-Enseñat MA, Rio M, Bodemer C, Philip N, Cordier MP, Goldenberg A, Demeer B, Wright M, Blair E, Puzenat E, Parent P, Sznajder Y, Francannet C, DiDonato N, Boute O, Barlogis V, Moldovan O, Bessis D, Coubes C, Tardieu M, Cormier-Daire V, Sousa AB, Franques J, Toutain A, Tajir M, Elalaoui SC, Geneviève D, Thevenon J, Courcet JB, Rivière JB, Collet C, Gigot N, Faivre L, Thauvin-Robinet C.	Search for ReCQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes.	CLIN GENET 2015; 87: 244-251.	3,931	3
Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, Giacomini T, Giordano L, Renieri A, Russo S, Canevini M, Veneselli E.	Antiepileptic drugs in Rett Syndrome.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 446-452.	2,301	6
Roosing S, Hofree M, Kim S, Scott E, Copeland B, Romani M, Silhavy JL, Rosti RO, Schroth J, Mazza T, Miccinilli E, Zaki MS, Swoboda KJ, Milisa-Drautz J, Dobyns WB, Mikati MA, Incecik F, Azam M, Borgatti R, Romaniello R, Boustany RM, Clericuzio CL, D'Arrigo S, Stromme P, Boltshauser E, Stanzial F, Mirabelli-Badenier ME, et al.	Functional genome-wide siRNA screen identifies KIAA0586 as mutated in Joubert syndrome.	ELIFE 2015; 30: 4.	9,322	4
Rossi Andrea	Pediatric Spinal Infection and Inflammation.	NEUROIMAG CLIN N AM 2015; 25: 173-191.	1,527	2
Salvarinova R, Ye CX, Rossi A, Biancheri R, Roland EH, Pavlidis P, Ross CJ, Tarailo-Graovac M, Wasserman WW, van Karnebeek CD.	Expansion of the QARS deficiency phenotype with report of a family with isolated supratentorial brain abnormalities.	NEUROGENETICS 2015; 16: 145-149.	2,884	2
Sanchez-Montanez A, Morana G, Mancardi MM, Janis S, Severino M, Verrina E, Rossi A.	Reversible cerebral vasoconstriction mimicking posterior reversible encephalopathy syndrome in an infant with end-stage renal disease.	CEPHALALGIA 2015; 35: 1031-1033.	4,891	6
Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, Falsaperla R, Capovilla G, Beccaria F, Mancardi MM, Santangelo G, Giunta L, Boniver C, Cantalupo G, Cappellari A, Costa P, Dalla Bernardina B, Dilella R, Natali Sora MG, Pelizza	Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 453-463.	2,301	3

MF, Pruna D, Serino D, Vanadia F, Vigeveno F, Zamponi N, Zanusi C, Toldo I, Suppiej A.				
Schwartz ES, Rossi A.	Congenital spine anomalies: the closed spinal dysraphisms.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: S413-S419.	1,57	4
Severino M, Consales A, Doglio M, Tortora D, Morana G, Barra S, Nozza P, Garré ML.	Intradural Extramedullary Ependymoma with Leptomeningeal Dissemination: The First Case Report in a Child and Literature Review.	WORLD NEUROSURG 2015; 84: 865.e13-9.	2,878	6
Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, Pasini E, Gambardella A, Michelucci R, Striano S, Nobile C.	DEPDC5 mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56: 168-171.	4,571	6
Tarailo-Graovac M, Sinclair G, Stockler-Ipsiroglu S, Van Allen M, Rozmus J, Shyr C, Biancheri R, Oh T, Sayson B, Lafek M, Ross CJ, Robinson WP, Wasserman WW, Rossi A, van Karnebeek CD.	The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency.	ORPHANET J RARE DIS 2015; 10: 23.	3,358	3
Tonni G, Bonasoni MP, De Felice C, Rossi A, Tonni S.	Histopathological Findings in Spontaneous Hematoma of the Umbilical Cord: Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a Term Survived Newborn.	AM J FOREN MED PATH 2015; 36: 254-256.	0,701	1
Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P, Cappelletti S, Claps DJ, Vigeveno F, Zara F, Specchio N.	CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-atonic seizures.	EPILEPSY BEHAV 2015; 51: 53-56.	2,257	4
Varsani H, Charman SC, Li CK, Marie SK, Amato AA, Banwell B, Bove KE, Corse AM, Emslie-Smith AM, Jacques TS, Lundberg IE, Minetti C, Nennesmo I, Rushing EJ, Sallum AM, Sewry C, Pilkington CA, Holton JL, Wedderburn LR; UK Juvenile Dermatomyositis Research Group.	Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease.	ANN RHEUM DIS 2015; 74: 204-210.	10,377	8
Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garre' ML, Pitto F, Ravetti JL, Vagge S, Corvò R, Profumo A, Baio G, Marcello D, Frosina G.	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy on pediatric tumors of the glioma radiosensitizer KU60019.	INT J CANCER 2015; 136: 1445-1457.	5,085	6
Verrotti A, Carelli A, di Genova L, Striano P.	Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 32: 78-83.	1,822	2

Verrotti A, Cusmai R, Laino D, Falsaperla R, Margari L, Rizzo R, Savasta S, Grosso S, Striano P, Belcastro V, Franzoni E, Curatolo P, Giordano L, Freri E, Matricardi S, Pruna D, Toldo I, Tozzi E, Lobefalo L, Operto F, Altobelli E, Chiarelli F, Spalice A.	Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome.	J NEUROL 2015; 262: 116-123.	3,377	3
Wang M, De Marco P, Merello E, Drapeau P, Capra V, Kibar Z.	Role of the planar cell polarity gene Protein tyrosine kinase 7 in neural tube defects in humans.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 1021-1027.	2,089	2

Seminari 2015

Data	Servizio proponente	Nome relatore	Titolo
23 gennaio	U.O.C. Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari	Pantaleo Romanelli	Novel avenues of brain mapping and therapeutics
29 gennaio	U.O.C. Genetica Medica	Ferdinando Fiumara	Psychological and pathological roles of polyalanine repeats
03 febbraio	Centro Regionale per la Fibrosi Cistica	Edon Melloni e Luis J. V. Galiotta	1) Fibrosi cistica e calcio: amici o nemici?; 2) Strategie per la correzione del difetto di base nella fibrosi cistica
12 febbraio	U.O.S.D. Rianimazione Centro di Rianimazione neonatale e pediatrica	Gianluca Lista e Andrea Moscatelli	Il trattamento intensivo del neonato affetto da ernia diaframmatica congenita
26 febbraio	U.O.S.D. Malattie Rare	Stefano Bertolini	Ipercolesterolemia familiare in età pediatrica
20 marzo	Direzione Scientifica	Daniel Olive	Co-signaling molecules in lymphomas: let's talk of ICOS
26 marzo	U.O.C. Anestesia e Rianimazione	Danilo Celleno e Fabrizio Bracco	Resilience and risk management in obstetric division
09 aprile	U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati	W Hamish Wallace	Endocrine late effects after treatment for childhood cancer
08 maggio	Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche Direzione Scientifica	Arthur J Atkinson jr	1) Personalization of drug therapy 2) Data driven vs a priori pharmacokinetics models
25 maggio	Direzione Scientifica	Claudio Ortolani	Citometria e FACS analisi
09 giugno	U.O.C. Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari	Sisodiya Sanjay	The unfolding story of genetics in epilepsy: experiences and lessons
18 giugno	U.O.C. Ematologia	Jack Bleesing	ALPS and beyond - The diagnosis and management of autoimmunolymphoproliferative disease and related disorders

22 giugno	Biblioteca Scientifica	Massimiliano Carloni	Web of Science and the journal and highly cited Data
25 giugno	U.O.C. Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari	Sonja Vernes	Decoding the genetics of speech, language and vocal communication
29 giugno	U.O.C. Neurochirurgia U.O.C. Neuroradiologia	Martin Catala	Cerebellum: mini-brain but maxi-data on development
01 luglio	Direzione Scientifica	Alessandro Barbieri	Immunodeficienza acquisita: studio delle popolazioni cellulari mediante analisi al citofluorimetro
02 luglio	Direzione Scientifica	Alessandro Barbieri	Uso delle tecniche citofluorimetriche nelle malattie autoimmuni sistemiche
21 settembre	U.O.C. Pediatria III	Silvia Salvatore	PpH-impedenziometria e altre novità sul reflusso gastroesofageo in età pediatrica
26 ottobre	U.O.C. Laboratorio Oncologia	Roberto Gramignoli	Clinical cell-based approaches for liver diseases
24 novembre	Biblioteca Direzione Scientifica	Yelena Parada	BMJ (e-learning FAD ECM)/Best Practice
04 dicembre	U.O.C. Neurologia Pediatria	Fabio Arturo Iannotti	Studio del profilo di espressione e del ruolo farmacologico del recettore dei cannabinoidi CB1 nella Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD): una nuova opportunità per rinforzare la rigenerazione del muscolo e l'attività motoria

Potenzialità progetti Anno 2015

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dal Ministero della Salute

“Role of the novel presynaptic protein PRRT2 in neuronal physiology and in the pathogenesis of proxysmal neurological disorders”

In collaborazione con Ospedale “San Raffaele S.r.l” di Milano

Responsabile Scientifico: Dottor Federico Zara

Finanziamento: € 135.000,00

“Natural Killer cell-based immunotherapy for high-risk Neuroblastoma: pharmacological treatment to efficiently improve the expression of activating ligands”

In collaborazione con I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma

Responsabile scientifico: Dottoressa Elisa Ferretti

Finanziamento: € 286.493,76

Assegnazione contributo 5x1000 2013 (redditi 2012) percepito nell’anno 2015: € 2.970.179,48.

Si rappresenta che il contributo per la Ricerca Corrente non è inserito nel presente elenco di finanziamenti.

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dall’Unione Europea

“Development and Epilepsy – Strategy for Innovative Research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat Epilepsy – DESIRE”

In collaborazione con Università degli Studi di Firenze.

Responsabile Scientifico: Dottor Federico Zara

Finanziamento: € 192.600,00

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dall’Associazione per la Ricerca sul Cancro (AIRC)

“Tissue-penetrating peptides-coated nanoparticles as a personalized strategy for the targeted therapy of Neuroblastoma”

II annualità.

Responsabile scientifico: Dottor Mirco Ponzoni

Finanziamento: € 77.835,60

“Interleukin-27 in the control of pediatric acute leukemia cell growth in humanized mice”

III annualità

Responsabile scientifico: Dottoressa Irma Airoidi

Finanziamento: € 140.000,00

“Post-transcriptional control of RET gene expression: implications in thyroid cancer”

III annualità

Responsabile scientifico: Dottoressa Isabella Ceccherini

Finanziamento € 64.994,40

“NK cell subsets in germinal center B cell lymphoma microenvironment: cellular and molecular characterizations”

III annualità

Responsabile scientifico: Dottor Vito Pistoia

Finanziamento: € 87.949,25

“Prediction of liver adenoma and carcinoma onset by assessment on miRNA in the blood”

I annualità

Responsabile scientifico: Dottoressa Alessandra Eva

Finanziamento: € 39.420,00

“MicroRNA replacement and RNAi-mediated silencing of ALK as combined targeted therapies for neuroblastoma”

III annualità

Responsabile scientifico: Dottoressa Patrizia Perri

Finanziamento: € 54.998,94

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Pubblici

“Ausili cibernetici riabilitativi per la diagnosi e la valutazione quantitativa della disabilità motoria dell’arto superiore nei bambini e negli adulti” nell’ambito del progetto ACIRAS

In collaborazione con Istituto Italiano di Tecnologia (I.I.T.)

Responsabile Scientifico: Dottor. Paolo Moretti

Finanziamento: € 114.604,02

“Sistema di teleassistenza delle attività riabilitative domiciliari” nell’ambito del progetto STARC

In collaborazione con Istituto Italiano di Tecnologia (I.I.T.)

Responsabile Scientifico: Dottor Paolo Moretti

Finanziamento: € 49.871,90

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Privati

“La transizione dal pediatra gastroenterologo nell’adulto per pazienti adolescenti con Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI)”

Finanziato dalla Società farmaceutica “ABBVIE” S.r.l.

Responsabile Scientifico: Dottor Arrigo Barabino

Finanziamento: € 13.000,00

“Ricerca di mutazioni nelle malattie ematologiche ed immunitarie ad eziologia genetica”

Finanziato dall’Associazione Donatori Midollo Osseo (ADMO Onlus)

Responsabile Scientifico: Dottor Carlo Dufour

Finanziamento: € 65.930,97

“Iperglicemia e diabete melliti nell’infanzia: diagnostica differenziale delle forme a patogenesi non autoimmune”

Finanziato dalla Società 3DI S.r.l.

Responsabile Scientifico: Professor Roberto Cerone

Finanziamento: € 20.000,00

“Correlazione tra genotipo-fenotipo dei tumori cerebrali pediatrici isolati od associati a sindromi neuro-oncologiche”

Finanziato dall’Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (O.N.L.U.S.)

Responsabile Scientifico: Dottor Armando Cama

Finanziamento: € 40.600,00

“Meccanismo alla base dell’Uptake di P-DOPA nei gliomi pediatrici: ruolo di fattore predittivo di malignità”

Finanziato dall’Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (O.N.L.U.S.)

Responsabile Scientifico: Dottor Alessandro Raso

Finanziamento: € 49.300,00

“Cardiac and skeletal caveolinopathies: a molecular and functional analysis of alterations in membrane excitability/CHANNEL”

Finanziato da Fondazione Cariplo di Milano in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano

Responsabile Scientifico: Dottoressa Elisabetta Gazzero

Finanziamento: € 65.000,00

“Studio del microambiente e targeting terapeutico nei tumori pediatrici”

Finanziato dalla Fondazione “Umberto Veronesi”

Responsabile Scientifico: Dottoressa Gabriella Pagnan

Finanziamento: € 27.000,00

“Expression and function of the receptor for IL-25 and IL-17B in neoplastic B cells of germinal center origin”

Finanziato dalla Fondazione “Umberto Veronesi”

Responsabile Scientifico: Dottoressa Elisa Ferretti

Finanziamento: € 35.000,00

“Research on development, characterization and maintenance of cells expressing wild type and mutant chloride channels (ChannExpress)”

Finanziato dalla Ditta Enterprise Therapeutics Ltd di Brighton (UK)

Responsabile Scientifico: Dottor Luis V. Galiotta

Finanziamento € 12.000,00

Contributo da Fondazione Gerolamo Gaslini per ricerca € 170.000,00

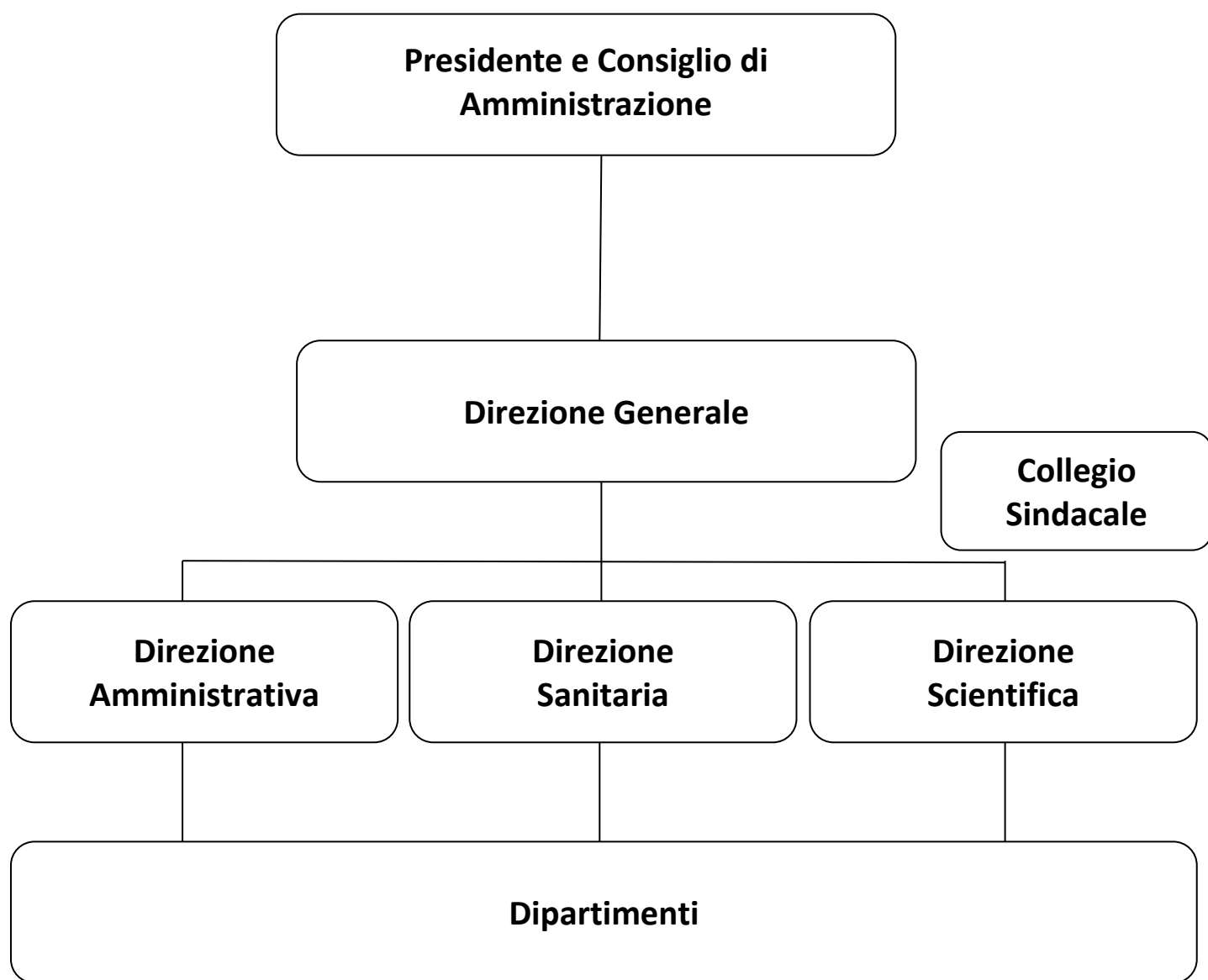
“Attività clinica nel Neuroblastoma”

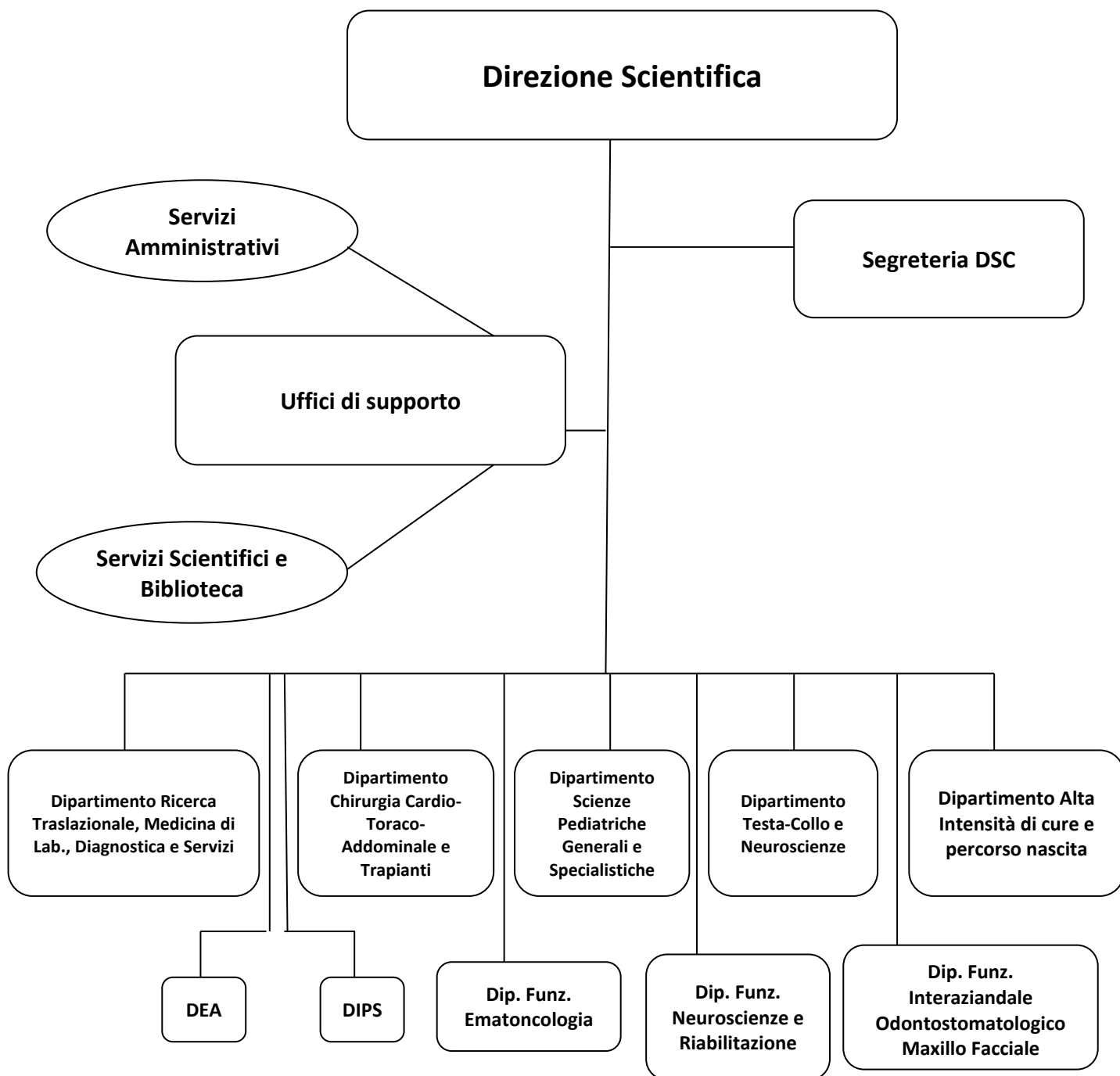
Finanziato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS.

Finanziamento: € 577.300,00

Contributi liberali da varie associazioni/organizzazioni a sostegno della ricerca scientifica in ambiti diversi

€ 314.211,00





Curriculum Vitae et Studiorum Prof. Lorenzo Moretta

Prof. Lorenzo Moretta Nato a Genova il 26/09/1948 Coniugato, due figli
--

Istruzione	1966	Maturità classica, Genova
	1972	Laurea in Medicina e Chirurgia cum laude, Università di Genova
Specializzazioni:		Microbiologia Medica (1974); Immunologia Clinica ed Allergologia (1982)
Incarichi professionali	1972-80	Assistente presso l'Istituto di Microbiologia, Università di Genova
	1976-77	"Visiting Scientist" presso il Dept. of Pediatrics and Microbiology, Cancer Center, University of Alabama, Birmingham, USA
	1980-84	Direttore dei laboratori di "Clinical Immunology" del Ludwig Institute for Cancer Research di Losanna, Svizzera
	1984-90	Professore associato di Immunopatologia, Università di Genova e Direttore dei laboratori di Immunopatologia dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova
	1990-1991	Professore Straordinario di Patologia Generale, Università di L'Aquila
	1991-1994	Professore Straordinario di Immunologia, Università di Torino, Sede di Novara
	1994-oggi	Professore Ordinario, Cattedra di Patologia Generale, Università di Genova.
	1994-2000	Direttore dei laboratori di Immunopatologia dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro presso il Centro di Biotecnologie Avanzate
	1996-1997	Presidente, Società Italiana di Immunologia e Immunopatologia
	1998-2000	Vice-Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova
	dal 1-11-2000-oggi	Direttore Scientifico dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova
	2009-oggi	President Elect, European Federation of Immunological Societies (EFIS)
	2012-oggi	President, European Federation of Immunological Societies (EFIS)
Premi	1989	Lyon's Prize per il miglior contributo italiano all'Immunologia/Oncologia (insieme a R. Foà)
	1998	Cancer Research Institute W.B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology (insieme a K. Kärre e a R. Steinman) (New York)
	1998	Biotech Award (insieme a A. Mantovani e E. Pinna) (Siena)
	1999	The IInd PISO International Prize for Research (insieme a A.S. Fauci) (Cagliari)
	2000	Premio Invernizzi per la Medicina (Milano)
	2000	Premio San Salvatore 2000 (Lugano)
	2001	Yvette Mayent Prize, Institut Curie (insieme a K. Kärre e A. Moretta) (Paris)
	2001	Novartis Award for Basic Immunology (insieme a K. Kärre e W. Yokoyama) (Stockholm)

	2001	Premio Regionale Ligure (Genova)
	2002	Premio Galeno (Milano)
	2003	Medaglia "Cristoforo Colombo" per Meriti Scientifici (Genova)
	2004	Riconoscimento quale "Eminente Studioso italiano" Università di Genova (highly cited scientist, ISI) (Genova)
	2006	Premio "Guido Venosta" (FIRC/AIRC) per la ricerca sul cancro (Roma)
	2011	Premio "Delfini d'Argento"
	2014	Premio "L'altra Italia – Vite da Premio"
Principali memberships su invito / cooptazioni:	2000	Accademia Europaea
	2003	European Molecular Biology Organization (EMBO)
	2003	Gruppo 2003 (highly cited scientists)
	2009	Accademia dei Lincei
Onorificenze	2006	Commendatore della Repubblica per alti meriti scientifici (Roma)
Pubblicazioni Internaz. in extenso	603	
"Impact factor" Totale	oltre 3400	
N° totale di citazioni bibliografiche	Oltre 46.000 (è nell'elenco degli "Highly Cited Scientists" secondo ISI)	
H-index	115 (Google Scholar)	

Il Prof. Lorenzo Moretta, Professore Ordinario di Patologia Generale e di Fisiopatologia presso l'Università di Genova. E' attualmente Direttore Scientifico dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova.

Il Prof. Moretta ha compiuto studi che vengono ritenuti fondamentali in Immunologia e nella terapia di tumori e leucemie. Sua è stata la prima definizione delle sottopopolazioni di linfociti T nell'uomo. Questi studi hanno fornito la base per la comprensione di malattie che coinvolgono il sistema immunitario quali immunodeficienze e malattie autoimmuni. La pubblicazione relativa è stata identificata come **"Citation Classic"** dai Current Contents Life Science (vol.28, n.50, 16 dicembre 1985) essendo stata citata oltre 1300 volte in un periodo di soli 7 anni. Il Prof. Moretta è Autore di **603** pubblicazioni in extenso su riviste e libri internazionali di notevole prestigio ed è stato in assoluto **il ricercatore italiano più citato** nella letteratura scientifica **in un periodo di 10 anni** (1977-87, come riportato dalla rivista "THE SCIENTIST", Current Contents, February 19, 1990).

Ad oggi, il numero di citazioni bibliografiche totali riferite alle sue pubblicazioni è di oltre **46.000**. Il Prof. Moretta risulta tra gli "Highly Cited Scientists" dell'Institute of Scientific Information (ISI), lista di cui fa parte un numero limitato di ricercatori italiani. Il suo **h-index** è **115** (al 23/09/14). Inoltre, in una recente analisi di Via Academy, il Prof. Moretta è stato individuato tra circa 200 autori (su un totale di oltre 3 milioni di autori in tutte le discipline) con un H-index >100. Solo 6 italiani operanti in Italia erano inclusi in questa lista. Questi dati rappresentano un importante indicatore di come le ricerche compiute dal Prof. Moretta e dai suoi collaboratori abbiano un notevole impatto sulla ricerca biomedica internazionale.

Il Prof. Moretta è membro o è stato membro dell'Editorial Board delle seguenti riviste internazionali: Trends in Immunology (Immunology Today), European Journal of Immunology, International Immunology, Immunology Letters, Human Immunology, European Journal of Inflammation.

E' stato cooptato quale membro di Accademie esclusive quali: l'**"Accademia Europaea"** (dal 2000), l'**European Molecular Biology Organization (EMBO)** dal 2003 e l'**Accademia dei Lincei** (dal 2009).

Il Prof. Moretta é abitualmente invitato ai principali Meeting Internazionali (e Nazionali) di Immunologia in qualità di speaker e/o chairman di Simposi e sessioni plenarie. E' inoltre invitato annualmente a proporre "nominations" per il premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia e per altri premi internazionali di grande prestigio.

Il gruppo di ricerca diretto dal Prof. Moretta svolge ricerche di base e applicate all'**immunologia dei tumori e ai trapianti di midollo osseo per la terapia di gravi forme di leucemie acute**. Le ricerche sono principalmente focalizzate sui linfociti T e sui linfociti NK dell'uomo.

Un contributo fondamentale del laboratorio diretto dal Prof. Moretta in stretta collaborazione con il Laboratorio diretto dal Prof. Alessandro Moretta, Professore Ordinario di Istologia presso l'Università di Genova, é rappresentato dalla definizione dei meccanismi alla base della funzione delle cellule NK (uccisione di cellule tumorali) con la scoperta di una serie di nuovi recettori inibitori specifici per molecole HLA di classe I (denominati KIR) e dei recettori responsabili dell'attivazione delle cellule NK e dell'induzione dei processi di uccisione delle cellule tumorali. I geni che codificano per questi recettori sono stati clonati nel laboratorio del Prof. Moretta. Nel complesso oltre 15 nuove molecole recettoriali sono state identificate e clonate dal gruppo del Prof. Moretta. Le conoscenze acquisite sulle cellule NK e sui loro recettori sono alla base di importanti risultati nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio basati sull'identificazione di "mismatches" tra recettori KIR delle cellule NK del donatore e alleli HLA di classe I del paziente (tipicamente, nel trapianto aploidentico da genitore). Questi studi sono stati realizzati con notevole successo in pazienti pediatrici con leucemie acute ad alto rischio dal Prof. Lorenzo Moretta in collaborazione con i Proff. Alessandro Moretta e Franco Locatelli (centinaia di vite salvate grazie al trapianto aploidentico).

In conclusione, le scoperte scientifiche del Prof. Moretta e dei suoi collaboratori hanno avuto un notevole impatto sulla ricerca biomedica anche per le applicazioni all'immunoterapia dei tumori solidi e, soprattutto, delle leucemie ad alto rischio e hanno valso al Prof. Moretta premi e riconoscimenti internazionali di notevole prestigio (vedi elenco nella tabella).

Staff

Segretaria Direttore Scientifico

Cinzia Miriello (Università)

Segreteria ed editoria del Direttore

Stefano Canu

Cura le attività amministrative inerenti le Ricerche in cui è direttamente coinvolto il Direttore Scientifico e le attività di Editor e/o di Referee per varie Riviste Internazionali svolte dallo stesso.

Segreteria Direzione Scientifica

Roberta Fossati

Attività di segreteria, ordini di cancelleria e di manutenzione strutturale, logistica posta interna.

Segreteria Scientifica

Laura Diamanti

Provvede alla raccolta delle pubblicazioni, all'aggiornamento del data base degli Autori e alla rendicontazione della produttività scientifica (monitoraggio IF).

Segreteria Seminari Scientifici

Orietta Poggi

Gestione amministrativa e logistica dei Seminari scientifici e di attività.

Segreteria Amministrativa

Maria Gabriella Marinari

Giuseppina Fabbri

Giorgio Sangalli

Anna Cesarini

Vincenza Nalbone

Eva Canepa

Gestione amministrativa dei finanziamenti da parte del Ministero della Salute (ricerca corrente e finalizzata) e di vari Enti pubblici e privati.

Sezione Grafica

Anna Cesarini

Realizza elaborazioni di fotografie e stampati da inserire nelle presentazioni di relazioni scientifiche per relatori a congressi internazionali e nazionali.

Predisporre ed elaborare immagini e tabelle per pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e nazionali.

Elaborazione grafico-contabile delle rendicontazioni intermedie e finali dei progetti di ricerche correnti e finalizzate, ministeriali e regionali e di Enti vari per l'erogazione dei relativi fondi.

Gestisce i vari indirizzi per l'invio della corrispondenza della Direzione Scientifica.

Biblioteca

Angela Carbonaro

Orietta Poggi

Fornisce servizio Biblosan, di "document delivery" per il personale interno ed il personale esterno. Si occupa inoltre della formazione e informazione degli utenti per il migliore utilizzo delle risorse disponibili.

Traduzioni e Consulenza Linguistica

Anna Capurro

Si occupa della traduzione, redazione e revisione linguistica in lingua straniera (inglese e francese) di articoli scientifici, progetti di ricerca, consuntivo annuale della attività di ricerca, contratti e convenzioni, accordi di collaborazione, linee guida e protocolli clinici, varia documentazione clinico/sanitaria. Traduzione di documentazione relativa all'accreditamento dell'Istituto da parte di organismo internazionale (JCI).

Grant Office, Relazioni Scientifiche e Brevetti

Rosa Bellomo

Vincenza Nalbone

Mantiene i rapporti tra la Direzione Scientifica e il Ministero della Salute, la Regione Liguria ed altri Enti o Istituzioni pubbliche e private Nazionali che finanziano la ricerca. Assiste il Direttore Scientifico e i Ricercatori dell'Istituto alla progettazione, gestione e rendicontazione scientifica della Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente.

Coordina la redazione della Relazione Scientifica annuale ministeriale.

Composizione e revisione tipografica del Report Scientifico Annuale.

Referente Sistema di Gestione per la Qualità della Direzione Scientifica.

Progetti e attività di ricerca internazionali

Thomas Wiley

Fornisce un servizio di supporto per i ricercatori dell'Istituto per il reperimento di informazioni e documentazioni relative ai programmi di ricerca promossi da enti ed agenzie internazionali (quali la Commissione Europea, l'European Science Foundation, la NATO Science Program), nonché per la preparazione, gestione e rendicontazione dei progetti svolti. Inoltre fornisce consulenza per opportunità per la Ricerca offerte da enti nazionali o internazionali in merito a borse di studio, soggiorni all'estero o a ricercatori stranieri che trascorrono un periodo di formazione/collaborazione presso il Gaslini.

Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Ornella Della Casa Alberighi	Dirigente Medico	Ruolo
Laura Accame	Biologo- Clinical Research Associate	Contrattista
Michela Silvestri	Biologo- Clinical Research Associate	Contrattista
Antonia Gigante	Assistente Gestionale	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Il Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche attraverso l'annesso Ufficio Sperimentazioni Cliniche svolge le seguenti attività:

- 1) Preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica e di piani di sviluppo clinico di farmaci, di farmacovigilanza e farmaco economia applicati alla Pediatria e alle Malattie Rare.
- 2) Progettazione, conduzione e reporting di studi clinici collaborativi in Pediatria e Malattie Rare (da studi di Fase 1 a studi di Fase 4 , Farmacovigilanza e Farmacoeconomia), con reti specialistiche di Istituti Pediatrici di eccellenza, con istituzioni nazionali (Istituto Superiore di Sanità) e internazionali (Comunità Europea, Orphanet), con enti regolatori (EMA ed FDA, AIFA) e aziende farmaceutiche nazionali e internazionali.
 - **Studio GRIPO_AIFA_FARM8MR2J7:** *Biphasic insulin metabolic control and QoL in paediatric T1DM: a multicenter (MC) cluster randomized trial.* Principal Investigator (PI) Dr.G. d'Annunzio, Clinica Pediatrica, Diabetologia.
 - **Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N:** *24-month, MC, prospective, DB, RCT to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and cost-effectiveness of allergen specific sublingual immunotherapy vs placebo in combination with standard of care in pediatric allergic asthma.* PI Dr.ssa MA Tosca, UOC. di Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico.
 - **Studio AIFA/Regione Liguria PdP_SR_IGG01_Progetto MAREA:** Sorveglianza della sicurezza d'uso degli antibiotici nei bambini con broncopneumite, faringotonsillite e otite media acuta della Regione Liguria. PI Dr. P. Di Pietro, UOC di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza, DEA Pediatrico.
 - **RaDiCEA Project No. 40-41800-98-007_ERA-NET PrioMedchild:** *New drugs for rare diseases: cost-effectiveness modelling in cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)* Coordinatore del Consorzio IT, F, NL Prof. A. Martini, Pediatria 2.
 - **HEAD-US Project_ODCA_ACM_CM_IGG1:** *Haemophilic arthropathy and Ultrasound: development and 1st validation steps of the simplified Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound (HEAD-US) score.* PI Prof. C. Martinoli, Università Genova.
- 3) Formazione continua del personale sanitario che effettua la sperimentazione clinica in Pediatria e Malattie Rare (Es. Corsi presso CISEF).
- 4) Stesura e mantenimento di policies, procedure operative standard, e istruzioni operative per la conduzione di studi clinici sia no profit che profit per l'Istituto G. Gaslini in collaborazione con Servizi/ Unità competenti (UOSD Epidemiologia Clinica e Biostatistica e Comitati, UO Farmacia, Laboratori, Ufficio Affari Legali, Amministrazione, Comitato Etico Regionale della Liguria).
- 5) Ottimizzazione delle dosi di farmaci nuovi o in uso *off-label* attraverso il monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring–TDM*) per l'individualizzazione della dose ottimale per singolo paziente in base alle concentrazioni di farmaco e alle risposte

terapeutiche sia di efficacia che di tossicità, attraverso l'applicazione di tecniche farmacometriche e clinimetriche e la messa a punto di micrometodi di TDM in collaborazione con. Settore Chimica Clinica - Tossicologia-Cromatografia dell'UO Laboratorio Centrale di Analisi.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof. Arthur J. Atkinson, jr, Dept. of Pharmacology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Chicago, per i programmi di formazione in Farmacologia Clinica con NIH e per progetti di modelling e simulation (M&S) e definizione di dose/concentrazione/risposta – progetti cinacalcet, caffeina; crampi, farmacometrica nel NB.
- Istituto Superiore di Sanità, Child Health Unit, Dept. of Pharmacology and Therapeutic Research, Dr. Pietro. Panei,: per il programma di formazione annuale in metodologia delle sperimentazioni cliniche in Pediatria e Malattie Rare, presso l'Istituto G. Gaslini, CISEF e ISS.
- Scuola Superiore S. Anna (SSSA), Pisa, Istituto di Management, Prof. Giuseppe Turchetti, per i progetti di Farmacoeconomia in malattie rare (RaDiCEA) e asma (ALLEGRIA).

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“New drugs for rare diseases: cost-effectiveness modelling in cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)” RaDiCEA Project

Obiettivo: L'obiettivo primario sarà quello di valutare l'efficacia reale *“effectiveness”* (efficacia, sicurezza, tollerabilità, e aderenza al trattamento) a lungo termine degli agenti biologici anti IL-1 o delle altre terapie in uso, come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi (CS), in soggetti con CAPS.

Descrizione: Studio di Farmacoeconomia: Il progetto RaDiCEA valuterà l'efficacia reale a lungo termine di diverse strategie terapeutiche potenzialmente da usare per tutta la vita di pazienti pediatrici e adulti con CAPS, ne calcolerà il COI, esplorando l'applicabilità di modelli innovativi di farmacoeconomia per le valutazioni di CEA (cost-effectiveness analysis).

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Pediatria 2

Collaborazioni Esterne

8 Centri Italiani di Pediatria ed 1 centro estero (Hôpital Necker-Enfants Malades di Parigi); Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa Prof. G. Turchetti

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Trieste L, Della Casa Alberighi O, Accame L, Lorenzoni V, Frenkel J, Gattorno M, Quartier P, Martini A, Turchetti G¹. An In Silico Health Economic Model Applied to Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (Caps): Cost Effectiveness of Prevention Effects of Ultra-Orphan Drugs for Rare Diseases. Value Health. 2015 Nov;18(7): A669.
2. Romantsik O, Bruschi M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 18.
3. D, Gialetti S, Carducci C, Rabbone I, Lo Presti D, Toni S, Zito E, Bolloli S, Lorini R, Della Casa Alberighi O Italian translation, cultural adaptation and validation of the PedsQL™ 3.0 Diabetes Module questionnaire in children with type 1 diabetes and their parents. Health Qual Life Outcomes. 2014 Jul 19; 12(1):115.

4. Della Casa Alberighi O, Barrett JS, Läer S, Meibohm B. Response to "Physiologically based pharmacokinetic modeling at the extremes of age". Clin Pharmacol Ther. 2013 Feb;93(2):149.
5. Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV, Garaventa Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma A. Ann Oncol. 2013 May;24(5):1406-13.
6. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, Russo G, Santagostino E, Tagliaferri A, Tagliafico A, Morfini M. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost. 2013 Jun 4;109(6):1170-9.
7. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M. Measuring the perception of symptom, drug use and allergen immunotherapy efficacy using the Visual Analogue Scale. Expert Rev Clin Immunol. 2014 Feb;10(2):179-82.
8. D'Annunzio G, Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, Romanisio G, Lorini R, Rossi GA, Ciprandi G. Type 1 diabetes mellitus and asthma: A follow-up study. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Mar-Apr;43(2):225-7.

Core Facilities

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Andrea Petretto	Chimico	Tempo Determinato
Genny Del Zotto	Biologo	Contrattista
Chiara Lavarello	Chimico	Contrattista
Francesca Antonini	Biologo	Contrattista
Elvira Inglese	Tenico	A Tempo Determinato
Irma Azzari	Tenico	A Tempo Determinato
Martina Bartolucci	Biologa	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

In questi ultimi anni, gli studi di proteomica, basati su Spettrometria di Massa ad Alta Risoluzione, hanno rivoluzionato il campo della biologia e della medicina, svelando meccanismi d'interazione prima sconosciuti e mappando quantitativamente le modulazioni proteiche in linee cellulari e tessuti. Le recenti tecniche di preparazione del campione, le nuove tecnologie e i software di ultima generazione consentono la caratterizzazione del *signaling* cellulare mediante lo studio delle alterazioni dei network proteici e dei *pathways* cellulari. L'informazione così raccolta è usata per proporre un modello di studio estremamente innovativo, **il proteotipo**. Raramente, infatti la sola informazione genetica ha consentito la comprensione dei meccanismi molecolari che sono alla base delle malattie, poiché genotipo e fenotipo non sono unicamente legati all'informazione presente nel genoma; la ragione è da cercarsi nel condizionamento ambientale e nei fenomeni che ne derivano (epigenetica). Al contrario il modello che proponiamo in molte delle nostre collaborazioni si basa sul concetto che ad un genotipo corrisponda un'espressione proteica che si organizza secondo interazioni specifiche e condizionate dall'ambiente - il proteotipo - e che da questo si determini il fenotipo. Quindi, attraverso il proteotipo possiamo spiegare o prevedere il fenotipo, ampliando la conoscenza dei meccanismi legati alla malattia.

L'obiettivo è stato sviluppare il modello aumentando il numero delle proteine, migliorando il sistema di quantificazione, con risultati pubblicati nel 2015 nell'ambito delle seguenti patologie: carcinoma del colon, neuroblastoma, carcinoma prostatico e fisiopatologia del muscolo scheletrico.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Le principali collaborazioni sono con:

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prof. F. Locatelli)
- IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST, UOC laboratorio di Immunologia (Prof. M.C. Mingari)
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. A. Moretta)
- Collaborazioni con diverse unità operative cliniche e sperimentali dell'Istituto G. Gaslini: Nefrologia (Dr. G.M. Ghiggeri), Reumatologia (Prof. A. Martini), Genetica (Prof. Ravazzolo), Immunologia (Prof. C. Bottino), Oncologia (Dr. V. Pistoia), Ematologia (Dr. F. Frassoni). Collaborazione con l'Unità di Proteomica e Metabolomica ITB-CNR (Dr. P.L. Mauri) per la messa a punto di approcci proteomici innovativi

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

La metabolomica come strumento avanzato per la diagnosi/prognosi di patologie neonatali, malattie pediatriche oncologiche e croniche e per lo sviluppo di terapie personalizzate

La diagnosi e prognosi delle malattie, incluse quelle oncologiche pediatriche, sono attualmente legate all'utilizzo di test molecolari ed istologici che valutano solo alcuni aspetti della malattia, fornendo quindi risultati diagnostico-terapeutici non sempre soddisfacenti. Al fine di una concreta ottimizzazione dei protocolli clinici, è necessaria una valutazione globale della malattia nella sua complessità, attraverso l'utilizzo delle più moderne tecnologie quali ad esempio la metabolomica. Nell'era post-genomica la metabolomica è emersa come campo di grande importanza per la ricerca di base, traslazionale e clinica. A differenza degli approcci in cui vengono studiate poche bio-molecole selezionate, questa disciplina si concentra sull'identificazione e sull'analisi di metaboliti multipli. L'analisi dei profili metabolici, quali prodotti finali dell'espressione genica e proteica, integra informazioni sui processi biologici e di malattia. Tale strategia, che consente di analizzare quantitativamente l'intero metaboloma, sarà impiegata per valutare come stimoli, farmaci, stress e malattie alterino le impronte chimiche dei processi cellulari. Le informazioni ottenute potranno essere utili per una più fine stratificazione dei pazienti e per lo sviluppo di trattamenti terapeutici personalizzati. Ci proponiamo, quindi, di utilizzare la metabolomica, basata su spettrometria di massa ad alta risoluzione, come strumento innovativo da applicare a studi clinici e traslazionali in malattie pediatriche, con particolare riferimento alle patologie neonatali, oncologiche e croniche. Le aree tematiche di applicazione possono essere: Patologie pre e post natali (Infiammazioni, Infezioni, Fetal Programming), Onco-ematologia (Leucemie acute pediatriche linfoidi e mieloidi, Neuroblastoma, Tumori cerebrali), Nefrologia (sindromi nefrosiche e patologie croniche renali), Reumatologia (sindromi auto-infiammatorie sistemiche), Genetica medica/Patologie NeuroMuscolari (distrofia muscolare dei cingoli e l'atassia spino-cerebellare), Malattie infettive (infezioni fungine nel paziente emato-oncologico trattato). I campioni biologici (prelevati a scopo di studio e diagnostico) oggetto di analisi potranno essere i) placenta, ii) sangue midollare e periferico, iii) liquido cefalorachidiano, iv) urine e v) biopsie di tessuti tra cui tumori primari e metastatici. Sarà possibile quindi avere una rappresentazione maggiormente integrata della malattia, studiare l'evoluzione ad un trattamento, i relativi marcatori e i prodotti dalla patologia, fornendo risultati che possano essere traslati alla pratica clinica ed utili per una fine stratificazione dei pazienti e lo sviluppo di terapie personalizzate.

Descrizione: L'integrazione delle diverse -Omics (parte di esse già in essere come la Proteomica), consentirebbe di avere una rappresentazione maggiormente integrata della malattia. La nostra eccellenza nel campo della proteomica, capace di descrivere le modulazioni di network proteici, pathways e cell signaling, unita allo studio dei metaboliti, i prodotti finali dell'espressione genica, potrà permettere un'immagine chiara e articolata della fisiologia cellulare. Sarà possibile, quindi, valutare come stimoli, farmaci, stress o malattie, alterino le impronte chimiche dei processi cellulari e studiare l'evoluzione ad un trattamento, i relativi marcatori e i prodotti dalla patologia.

Onco-Ematologia

- *Leucemie acute pediatriche linfoidi e mieloidi*

L'approccio di metabolomica potrà permettere di identificare: i) marcatori specifici che distinguono le cellule normali da quelle tumorali, ii) nuovi e più accurati parametri di stratificazione dei pazienti con valore predittivo della progressione di malattia, iii) trattamenti efficaci e personalizzati a seconda della risposta al trattamento di ogni singolo paziente ad un agente terapeutico.

- *Neuroblastoma*

Oltre il 90% dei pazienti affetti da neuroblastoma all'esordio presentano una produzione di fattori indicativi di prognosi sfavorevole. Un approccio di metabolomica potrà far luce sui meccanismi di insorgenza di questa malattia ad esito infausto, consentendo una migliore diagnosi del neuroblastoma, una più efficace stratificazione dei pazienti e lo sviluppo di terapie mirate più efficaci.

- *Tumori cerebrali*

Alcuni tumori pediatrici cerebrali come i tumori a cellule germinali intracranici e i gliomi ipotalamici, hanno profonde influenze e ripercussioni sull'apparato endocrino e sul metabolismo. Molti meccanismi della patogenesi, della diffusione tumorale e della risposta al trattamento terapeutico non sono ancora ben noti. Un approccio innovativo, basato sulla metabolomica, consentirebbe all'Istituto Giannina Gaslini di portare un contributo importante per la stratificazione dei pazienti nei futuri protocolli clinici e per l'adozione di terapie innovative.

Nefrologia

Un approccio di Metabolomica potrà consentire di i) identificare nuovi e affidabili marcatori urinari per la diagnosi precoce di sindromi nefrosiche e patologie croniche renali, ii) valutare la risposta individuale a trattamenti farmacologici (limitando l'uso di tecniche diagnostiche invasive quali la biopsia renale), iii) sviluppare terapie mirate personalizzate.

Reumatologia

Circa il 50% dei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID) mancano di precisi criteri di classificazione clinica, poiché non mostrano alterazioni genetiche. Ci proponiamo, mediante l'utilizzo di questa nuova tecnologia, di individuare profili metabolici quali strumento efficiente per la diagnosi di questa complessa malattia. Da ciò dipenderà la pianificazione di un trattamento farmacologico mirato.

Genetica medica

L'uso di un approccio basato sulla metabolomica potrà essere utilizzato per identificare alterazioni qualitative e quantitative di un ampio numero di fattori associati all'insorgenza di disturbi degenerativi del muscolo scheletrico e del sistema nervoso nel bambino, quali la distrofia muscolare dei cingoli e l'atassia spino-cerebellare. Analogamente, lo stesso approccio può venir utilizzato, in linea generale, nello studio della malattie rare, con particolare riferimento ai quadri sindromici non direttamente riconducibili alterazioni genetiche specifiche.

Malattie Infettive

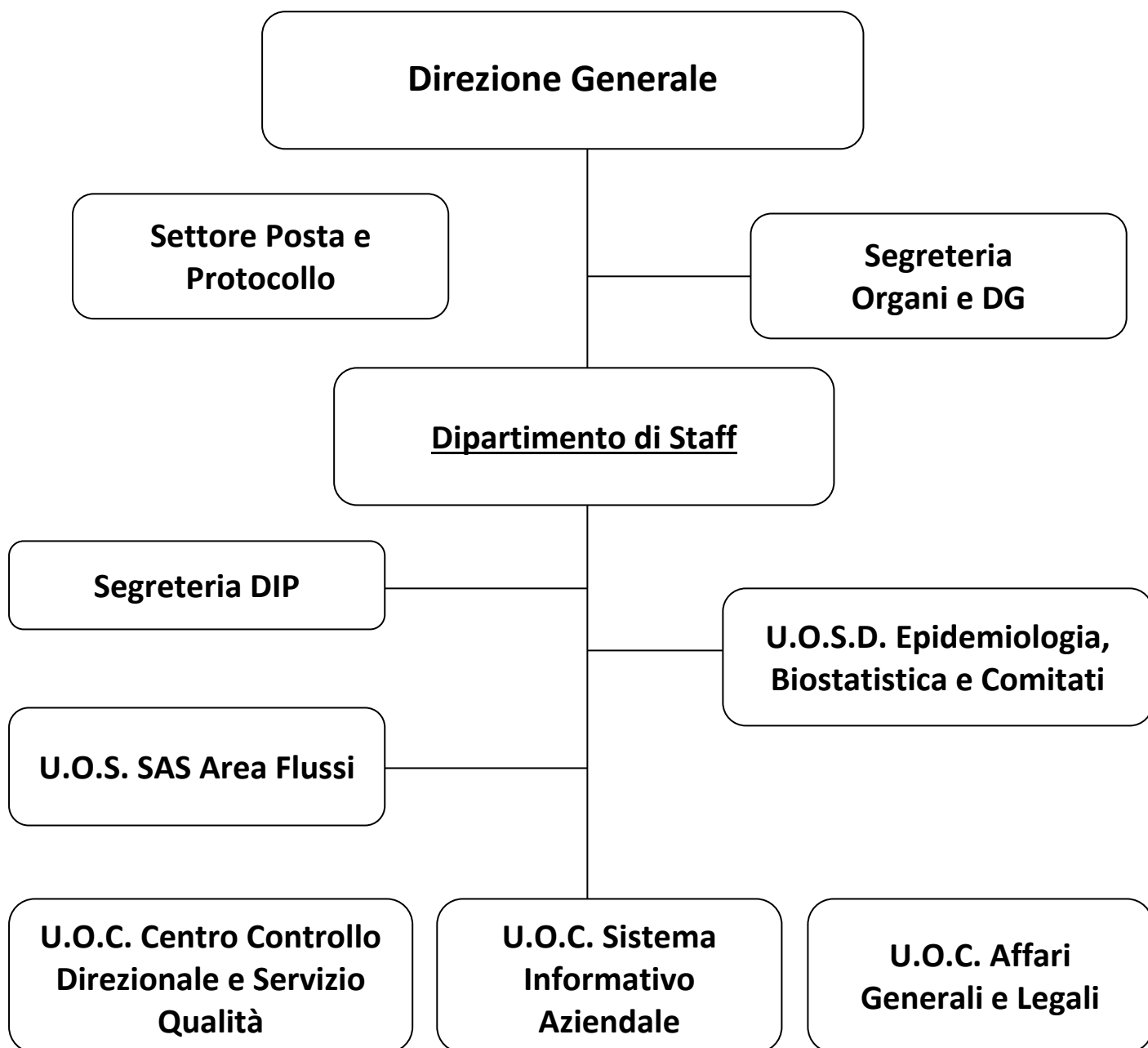
I pazienti affetti da malattie emato-oncologiche trattati con farmaci chemioterapici sono esposti ad infezioni fungine, batteriche e virali difficili da trattare e talvolta letali. Ci proponiamo di utilizzare la metabolomica in questi pazienti per identificare una vasta gamma di marcatori utili per meglio inquadrare clinicamente i pazienti con micosi invasiva, batterica e virale. Queste informazioni sono essenziali per poter tempestivamente pianificare terapie mirate personalizzate.

Collaborazioni Esterne

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST, UOC laboratorio di Immunologia
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES)
- Unità di Proteomica e Metabolomica ITB-CNR con il Dr. P.L. Mauri

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Prunotto M, Bruschi M, Gunning P, Gabbiani G, Weibel F, Ghiggeri GM, Petretto A, Scaloni A, Bonello T, Schevzov G, Alieva I, Bochaton-Piallat ML, Candiano G, Dugina V, Chaponnier C. Stable incorporation of α -smooth muscle actin into stress fibers is dependent on specific tropomyosin isoforms. *Cytoskeleton* (Hoboken). 2015 Jun;72(6):257-67. doi: 10.1002/cm.21230.
2. Zuccari G, Milelli A, Pastorino F, Loi M, Petretto A, Parise A, Marchetti C, Minarini A, Cilli M, Emionite L, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Tumiatto V, Pistoia V, Pagnan G, Ponzoni M. Tumor vascular targeted liposomal-bortezomib minimizes side effects and increases therapeutic activity in human neuroblastoma. *J Control Release*. 2015 Aug 10;211:44-52. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.05.286. Epub 2015 May 29.
3. Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, Emionite L, Lavarello C, Amaro A, Petretto A, Pfeffer U, Sambucetti G, Pistoia V, Raffaghello L, Longo VD. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget*. 2015 May 20;6(14):11806-19.
4. Barboro P, Ferrari N, Capaia M, Petretto A, Salvi S, Boccardo S, Balbi C. Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in prostate cancer. PARP-1: New player in tumor progression. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1574-86. doi: 10.1002/ijc.29531. Epub 2015 Apr 6.
5. Morandi F, Di Carlo E, Ferrone S, Petretto A, Pistoia V, Airolidi I. IL-27 in human secondary lymphoid organs attracts myeloid dendritic cells and impairs HLA class I-restricted antigen presentation. *J Immunol*. 2014 Mar 15;192(6):2634-42. doi: 10.4049/jimmunol.1302656. Epub 2014 Feb 19.
6. Marimpietri D, Petretto A, Raffaghello L, Pezzolo A, Gagliani C, Tacchetti C, Mauri P, Melioli G, Pistoia V. Proteome profiling of neuroblastoma-derived exosomes reveal the expression of proteins potentially involved in tumor progression. *PLoS One*. 2013 Sep 19;8(9):e75054. doi: 10.1371/journal.pone.0075054. eCollection 2013.
7. Capanni C, Bruschi M, Columbaro M, Cuccarolo P, Ravera S, Dufour C, Candiano G, Petretto A, Degan P, Cappelli E. Changes in vimentin, lamin A/C and mitofilin induce aberrant cell organization in fibroblasts from Fanconi anemia complementation group A (FA-A) patients. *Biochimie*. 2013 Oct;95(10):1838-47. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.024. Epub 2013 Jul 2.
8. Loi M, Di Paolo D, Soster M, Brignole C, Bartolini A, Emionite L, Sun J, Becherini P, Curnis F, Petretto A, Sani M, Gori A, Milanese M, Gambini C, Longhi R, Cilli M, Allen TM, Bussolino F, Arap W, Pasqualini R, Corti A, Ponzoni M, Marchiò S, Pastorino F. Novel phage display-derived neuroblastoma-targeting peptides potentiate the effect of drug nanocarriers in preclinical settings. *J Control Release*. 2013 Sep 10;170(2):233-41. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.04.029. Epub 2013 May 25.
9. Orecchia P, Conte R, Balza E, Petretto A, Mauri P, Mingari MC, Carnemolla B. A novel human anti-syndecan-1 antibody inhibits vascular maturation and tumour growth in melanoma. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(8):2022-33. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.019. Epub 2013 Jan 24.
10. Santucci L, Candiano G, Bruschi M, Bodria M, Murtas C, Petretto A, Ghiggeri GM. Urinary proteome in a snapshot: normal urine and glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2013 Jul-Aug;26(4):610-6. doi: 10.5301/jn.5000233. Epub 2012 Oct 12. Review.



Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Ubaldo Rosati	Direttore UOC	Dirigente Medico
Fulvia Cavaneghi	Amministrativo	Coadiutore Amministrativo
Chiara Giuliano	Amministrativo	Coadiutore Amministrativo
Elena Battistini	Dirigente sanitario	Contrattista
Valentiva Cantova		Borsista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“La cartella elettronica quale strumento di supporto alla sicurezza dei pazienti”

Il progetto di Cartella Clinica Elettronica in corso di completamento presso l'Istituto Gianni Gaslini ha visto la realizzazione e l'attivazione della stessa nel 97% dei reparti aziendali.

I moduli attivati orizzontalmente sui reparti in oggetto sono costituiti da Valutazione Clinica di ingresso (Frontespizio, Anamnesi, Esame Obiettivo), Diario medico e infermieristico, Parametri Vitali, Lettera di dimissione, Diagnosi e Procedure, Cartella Infermieristica, Referti interni. Al modello aziendale di Valutazione clinica di ingresso adottato quanto più uniformemente possibile da tutte le UU.OO., si sono affiancati modelli personalizzati per reparti caratterizzati da significative specificità che hanno portato ad Esami Obiettivi e schede personalizzate per i reparti di Terapia Intensiva, Neurologia, Neurochirurgia ed Ostetricia/Ginecologia. Un'ultima importante personalizzazione è in corso per il reparto di Patologia Neonatale e ciò consentirà l'attivazione definitiva della CCE su tutti i reparti aziendali (prima metà 2016). Il sistema è inoltre completato da una Cartella Clinica Oncologica, comprensiva di gestione della prescrizione e somministrazione della terapia antitumorale.

La cartella clinica ambulatoriale è attiva per la totalità dei reparti aziendali e sono state implementate numerose schede informatizzate a supporto di specifici processi e procedure medico/chirurgiche (scale di rischio E.T.A., Day Surgery, scale dolore, cateteri, dispositivi, V.A.S...)

Tutte le procedure di Order Entry Aziendale (OE per consulenze interne, OE Laboratorio di Analisi, OE RIS, OE Anatomia Patologica, quest'ultima in fase di progressiva diffusione) sono informatizzate ed integrate alla CCE sia per la fase di richiesta che di ritorno del referto.

In 3 reparti aziendali è operante il modulo di pianificazione infermieristica e si programma di completarne la diffusione entro il 2016 unitamente all'attivazione della gestione della terapia farmacologica informatizzata.

La Cartella Clinica Elettronica dell'Istituto è integrata con l'Anagrafica Pazienti aziendale, con il Sistema di ADT e di Gestione del Pronto Soccorso, con il Centro Unico di Prenotazione, con il sistema di Elettrocardiografia digitale ed il PACS Cardiologico, con il LIS ed il RIS-PACS aziendale nonché con il sistema di prescrizione di ricette dematerializzate per farmaci ed esami.

Ad oggi, per quanto noto, rimane il progetto di CCE più ampio affrontato nell'ambito degli Ospedali Pediatrici nazionali e costituisce anche l'infrastruttura alla base del Dossier Clinico dell'Istituto.

Dall'anno dell'attivazione (2013) nel primo reparto della CCE per interni sono state registrate oltre 45.000 Cartelle Cliniche Elettroniche, e raccolti, comprendendo anche la funzione di Dossier Clinico, oltre 1.500.000 di documenti.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Tutte le UU.OO. dell'Istituto

Collaborazioni Esterne

Sickkids Hospital Toronto

ISMETT Palermo

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

“Gestione del rischio clinico nell’ambito del ri accreditamento Joint Commission International”

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Riccardo Haupt	Direttore	Ruolo
Angela Pistorio	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Maria Grazia Calevo	Dirigente analista	Ruolo
Francesca Bagnasco	Biostatistico	Contrattista
Silvia Caruso	Data manager	Contrattista
Giovanni Erminio	Data manger	Contrattista
Annarita Gigliotti	Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

- a. L'attività di **epidemiologia clinica**, è principalmente consistita nella collaborazione con diverse U.O. dell'istituto (principalmente Pediatria II, Ematologia ed Oncologia, e Malattie infettive) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Personale della UOSD ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche.

In termini di risultati di questa attività, il personale della UOSD è stato autore o co-autore, nel corso dell'anno 2015 (dati aggiornati al 21/10/2015) di 14 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 50,578 e per un IF Ministeriale pari a 65,5. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 3,613 e un numero medio di lavori per ricercatore di 2.

- b. L'attività di **gestione dei Registri di Malattia** è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) il Registro della Sindrome di Poland e 5) di quello della ipoacusia congenita neonatale.

Questa attività si mantiene per lo più grazie a progetti di ricerca per i quali si è ottenuto finanziamento specifico. In particolare, all'interno del progetto quinquennale europeo ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents), personale del SEBC sta coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale. Il dr. Haupt è stato invitato a presentare il progetto ad una riunione presso il Parlamento Europeo che si terrà il 18 novembre p.v. All'interno di un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel registro Italiano fuori terapia dell'AIEOP. Inoltre, personale del SEBC, in collaborazione con il dipartimento di Ematologia ed Oncologia sta portando avanti 2 progetti: PancareLIFE, finanziato dalla comunità Europea per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico e ExPo-r-Net per la definizione di un network di esperti europei in oncologia pediatrica.

Si è inoltre continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore. In questo contesto il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo di lavoro internazionale per la stesura delle linee guida riguardanti la sorveglianza a lungo termine per l'insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissute da tumore pediatrico.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

All'interno dei vari progetti Europei cui collabora il SEBC mantiene strette collaborazioni con svariati centri di ricerca internazionali.

Tra questi, i più importanti sono: Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito; University of Mainz, Germania; University of Birmingham, Regno Unito; Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia; St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria. La Dr.ssa Pistorio è inoltre membro dello Steering Committee del progetto NECTARINE della società europea di anestesiologia. Inoltre, a livello Italiano, il SEBC collabora principalmente con il CINECA; e con la clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca. La Dr.ssa Calevo è membro del Cochrane Neonatal Review Group della Cochrane Collaboration.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Epidemiologia clinica e registri di malattia in pediatria"

Obiettivo: Contribuire con supporto metodologico e biostatistico per il disegno e analisi di studi clinici, di laboratorio o epidemiologici in vari aspetti della ricerca di base e applicata in campo pediatrico. Condurre studi di farmacovigilanza in ambito di reumatologia pediatrica. Mantenere e migliorare i registri di malattia attivi presso la UOSD.

Descrizione: In collaborazione con colleghi di differenti Unità Operative istituzionali, nazionali od internazionali, il personale sarà responsabile del disegno dello studio, predisposizione schede raccolta dati e data base, monitoraggio dati, inserimento dati ed analisi di dati clinici.

L'attività prevista include la collaborazione metodologico-statistica per analisi di dati di studi clinici controllati, di studi osservazionali e di studi a scopo descrittivo principalmente nei seguenti settori di ricerca: reumatologia, pneumologia/allergologia, emato-oncologia, endocrinologia, malattie metaboliche, infettivologia e neonatologia. Particolare attenzione verrà riservata all'analisi degli effetti a distanza delle terapie antitumorali.

L'attività collaborativa riguarderà il supporto per: i) Stesura dei protocolli e per l'analisi di dati di studi sperimentali; ii) Validazione di strumenti diagnostici standardizzati clinici e/o radiologico/ecografici per la valutazione dell'attività e del danno articolare/muscolare; iii) Sviluppo di nuovi sistemi classificativi per la diagnosi, e di nuovi criteri standardizzati per la valutazione dell'outcome; iv) Realizzazione di revisioni sistematiche e di meta-analisi.

Si provvederà in collaborazione con i vari ricercatori alla stesura dei manoscritti scientifici con particolare riguardo alle sezioni materiali e metodi, analisi statistica e risultati.

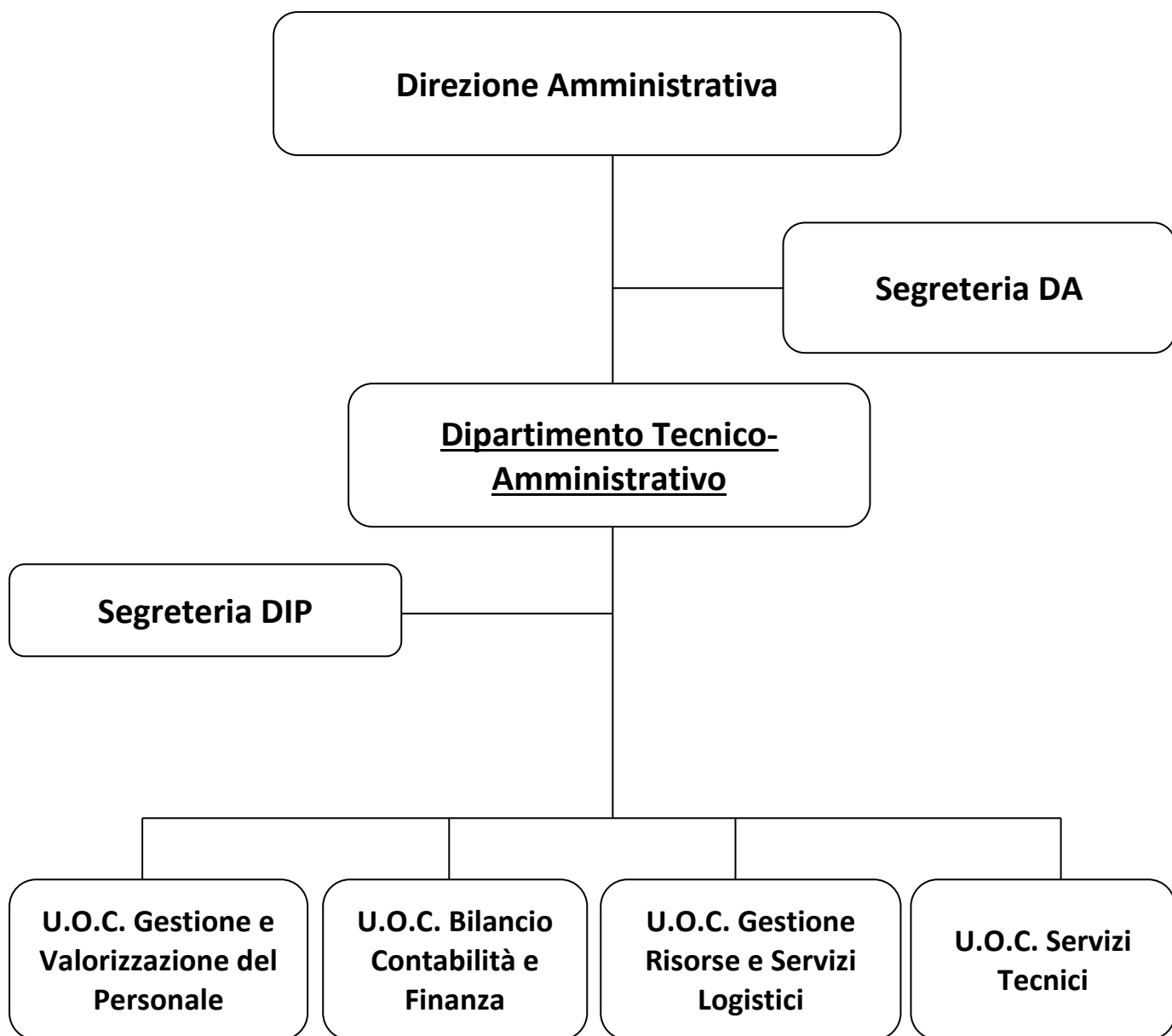
Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini: PRINTO. Clinica Pediatrica Università di Genova, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Unità operativa Malattie Infettive, Centro neonati a rischio, Centro Fibrosi Cistica, Laboratorio di Oncologia, Laboratori Generali,

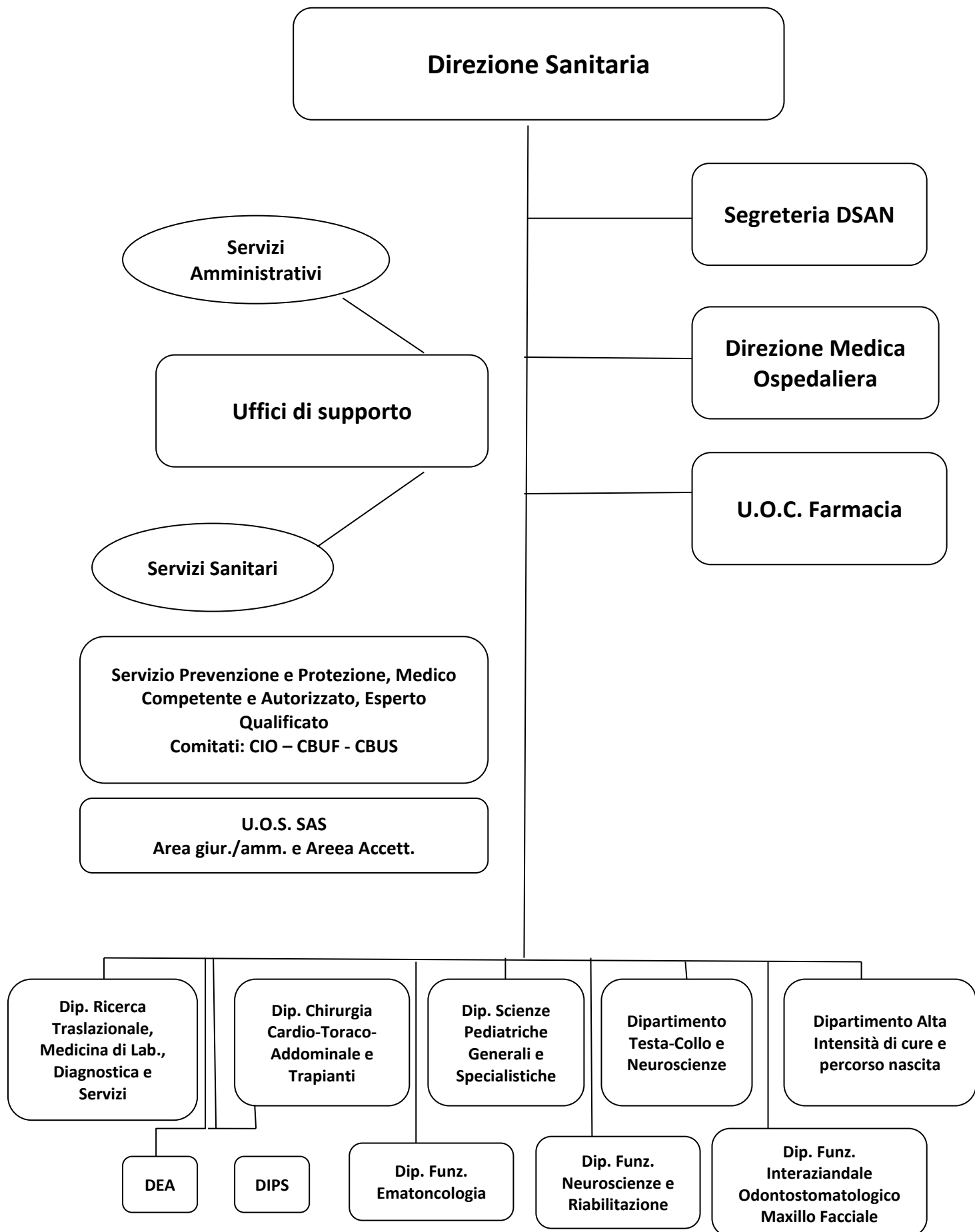
Collaborazioni Esterne: Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito; Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; University of Mainz, Germania; University of Birmingham, Regno Unito; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia; St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria; CINECA, Bologna; Clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca, Monza.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. AM J MED 2015; 167A: 1082-1088.

2. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bajrdi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1203-1211. [IF: 5.417; IF Ministeriale: 6].
3. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget* 2015; 6(10): 7493-7503.
4. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo M, Pistorio A, Verazza S, Negro G, Gerloni V, Goldenstein-Schainberg C, Sztajn bok, Wulffraat N, Martini A, Ravelli A. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2014; 73 (7):1380-1383.
5. Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, Vannati M, Rossi A, Bagnasco F, Haupt R, Maghnie M. Central diabetes insipidus in children and young adults: Etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99 (4):1264-1272.
6. Malattia C, Damasio MB, Madeo A, Pistorio A, Providenti A, Pederzoli SM, Viola S, Buoncompagni A, Mattiuz C, Beltramo A, Consolaro A, Ravelli A, Ruperto N, Picco P, Magnano GM, Martini A. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2014; 73 (6):1083-1090.
7. Pezzolo A, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Gambini C, Cilli M, Horenstein A, Malavasi F, Pistoia V. Failure of anti tumor-derived endothelial cell immunotherapy depends on augmentation of tumor hypoxia. *Oncotarget* 2014; 5 (21):10368-10381.
8. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, et Al. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2013;72: 686-693.
9. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli SM, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, et Al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2013;72: 363-368.
10. Miettunen PM, Pistorio A, Palmisani E, Ravelli A, Silverman E, Oliveira S, et Al. Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2013;72: 1503-1509.





U.O.C FARMACIA

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Paola Barabino	Responsabile f.f.	Ruolo
Chiara Francesca Intra	Dirigente Farmacista	Ruolo
Ines Lorenzi	Dirigente Farmacista	Ruolo
Eleonora Panetta	Dirigente Farmacista	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'U.O.C. Farmacia porta avanti, dal 1999, uno studio multicentrico sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria di cui il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità è coordinatore.

Si tratta di una sorveglianza attiva, su tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso, di alcune condizioni cliniche acute di interesse; viene stimato il rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini utilizzando un modello di analisi caso-controllo.

Finora lo studio ha permesso di mettere in evidenza e confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci, permettendo di integrare le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

Con i dati raccolti è stato possibile effettuare stime più attendibili di rischio di reazioni avverse rispetto alle stime derivanti dalle segnalazioni spontanee.

Complessivamente, nel periodo 01/01/2015 al 18/11/2015, sono stati arruolati 75 pazienti. Nel gruppo delle patologie neurologiche, quelle più rappresentate sono state: episodi di sincope e iporeattività, epilessia, ed ALTE nei pazienti più piccoli.

Le patologie muco-cutanee più rappresentate sono state le vasculiti, la porpora e sindromi di Schoenlein-Henock.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

La U.O.C. Farmacia ha proseguito la collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità di Roma e con l'Università degli Studi di Genova.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Gestione delle prescrizioni off-label all'interno dell'Istituto Gaslini"

Obiettivo: Analizzare il ricorso a terapie off-label in pediatria, monitorare gli esiti di efficacia.

Descrizione: La U.O.C. Farmacia, all'interno del gruppo "Comitato Buon Uso del Farmaco" partecipa alla discussione dei nuovi utilizzi offlabel analizzando la documentazione scientifica disponibile a supporto della richiesta, gestisce i monitoraggi periodici delle terapie approvate.

Dalla frequenza degli usi richiesti si individuano percorsi terapeutici da sottoporre al Comitato Etico.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini:

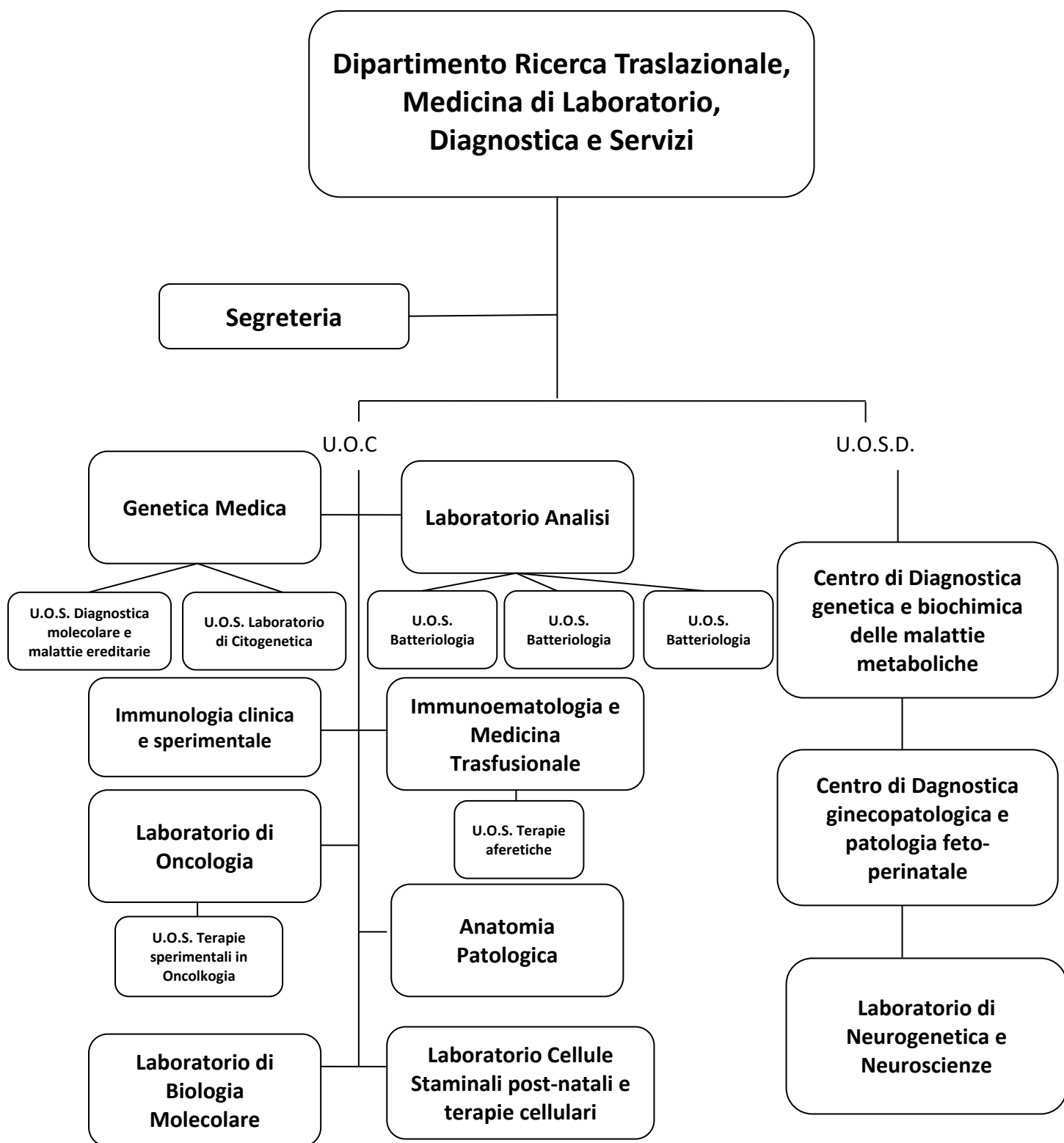
Comitato Buon Uso del Farmaco

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Traversa G, Santuccio C, Felicetti P, Tartaglia L, Trotta F, Di Pietro P, Barabino P, Renna S, Riceputi L, Tovo PA, Gabiano C, Urbino A, Baroero L, Le Serre D, Virano S, Perilongo G, Daverio M, Gnoato E, Maretti M, Galeazzo B, Rubin G, Scanferla S, Da Dalt L, Stefani C, Zerbinati C, Chiappini E, Sollai S, De Martino M, Mannelli F, Becciani S, Giacalone M,

Montano S, Remaschi G, Stival A, Furbetta M, Abate P, Leonardi I, Pirozzi N, Raucci U, Reale A, Rossi R, Russo C, Mancinelli L, Manuela O, Carlo C, Mores N, Romagnoli C, Chiaretti A, Compagnone A, Riccardi R, Delogu G, Sali M, Prete V, Tipo V, Dinardo M, Auricchio F, Polimeno T, Sodano G, Maccariello A, Rafaniello C, Fucà F, Di Rosa E, Altavilla D, Mecchio A, Arrigo T; Italian Multicentre Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: results of two consecutive seasons in Italy. *Vaccine*, 2014, 31, 32(35), 4466-70.

2. Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32,1,1-10.
3. Castagnola E, Amoroso L, Banov L, Faraci M, Loy A, Moscatelli A, Risso F, Barabino P, Ciucci A, Bandettini R. Activity of linezolid and daptomycin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci with increased MIC for vancomycin isolated from blood cultures in pediatric patients. *J Chemother*, 2014, 26, 5, 273-5.
4. Giardino S, Bandettini R, Perotti M, Piaggio G, Degl'Innocenti L, Sacco R, Ciucci A, Caviglia I, Barabino P, Ginocchio F, Losurdo G, Haupt R, Castagnola E. Gram-negative urinary tract infections and increasing isolation of ESBL-producing or ceftazidime-resistant strains in children: results from a single-centre survey. *Infez Med*, 2013,21,1, 29-33.
5. Disma N, Mameli L, Pistorio A, Davidson A, Barabino P, Locatelli BG, Sonzogni V, Montobbio G. A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24, 9, 980-6.



U.O.C. Genetica Medica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto Ravazzolo	Direttore	Professore Ordinario convenzionato UNIGE
Isabella Ceccherini	Dirigente biologo	Ruolo
Luis J.V. Galletta	Dirigente biologo	Ruolo
Margherita Lerone	Dirigente medico	Ruolo
Angela E. Covone	Dirigente biologo	Ruolo
Nicoletta Pedemonte	Dirigente biologo	Ruolo a tempo determinato
Aldamaria Puliti	Biologa	Ricercatore Universitario convenzionato
Renata Bocciardi	Biologa	Ricercatore Universitario convenzionato
Cristina Cuoco	Biologa	Ruolo
Patrizia Fiorio	Biologa	Ruolo
Cristina Morerio	Biologa	Ruolo
Simona Porta	Biologa	Ruolo
Patrizia Ronchetto	Biologa	Ruolo
Cristina Cuoco	Biologa	Ruolo
Ivana Matera	Capo-Tec. Lab. Laureato	Ruolo
Giuseppe Santamaria	Tecnico di Laboratorio	Ruolo
Francesco Caroli	Tecnico di Laboratorio	Ruolo
Loredana Velo	Ass. Amministrativo	Ruolo
Gaetana Veneziano	Ausiliaria specializzata	Ruolo
Tiziana Bachetti	Biologa	Contrattista
Valeria Capurro	Biotechnologa	Dottoranda
Emanuela Caci	Biologa	Contrattista
Eleonora Di Zanni	Biotechnologa	Contrattista
Loretta Ferrera	Biologa	Contrattista
Ambra Gianotti	Biologa	Contrattista
Monica Marini	Biologa	Contrattista
Paola Griseri	Biologa	Contrattista
Alice Grossi	Biologa	Contrattista
Emanuela Pesce	Biologa	Borsista
Marta Rusmini	Biologa	Assegnista di Ricerca UNIGE
Paolo Scudieri	Biologa	Contrattista
Elvira Sondo	Biologa	Contrattista
Elisa Tassano	Biologa	Contrattista
Valeria Tomati	Biologo	Contrattista
Carlotta Vaccari	Medico	Dottoranda
Olga Zegarra Moran	Medico/Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Le ricerche dell'U.O.C. Genetica Medica hanno riguardato malattie genetiche rare, in particolare i geni implicati, i meccanismi di malattia e possibili approcci terapeutici. Per lo studio dei geni mutati, particolare attenzione è stata dedicata alla messa a punto di nuovi metodi di diagnosi basati sulla tecnologia di Next Generation Sequencing sia predisponendo l'analisi di pannelli di geni sia eseguendo l'analisi dell'esoma.

Tra le malattie rare e sindromi malformative che sono oggetto di studio da più tempo o giungono all'osservazione anche in collaborazione con altri gruppi dell'Istituto Gaslini o di altre Istituzioni, sono stati pubblicati i risultati su Malattia di Hirschsprung, Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Atassia cerebellare, Sindromi Autoinfiammatorie, Paraparesi Spastica, sindrome con disabilità intellettiva e varie sindromi con riarrangiamenti cromosomici.

Un settore di ricerca importante è quello che riguarda proteine con funzione di trasporto ionico, in particolare le Anoctamine, la CFTR e altri canali ionici, il cui studio è particolarmente correlato ai meccanismi patogenetici della Fibrosi Cistica. Per questa ragione buona parte degli studi funzionali sono stati eseguiti in cellule dell'epitelio respiratorio, ma sono stati anche rivolti a individuare nuove funzioni in altri tipi cellulari.

Sono proseguiti e anzi sono stati sviluppati gli approcci metodologici per eseguire screening ad alta capacità (High Throughput) di composti per sviluppare nuovi approcci terapeutici per la Fibrosi Cistica in primo luogo e inoltre per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e il Neuroblastoma.

Si sono consolidate le relazioni con fondazioni e associazioni di pazienti affetti da malattie rare come la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FOP Italia, Associazione AISICC-Sindrome di Ondine, AISP-Sindrome di Poland, che hanno contribuito in parte al raggiungimento dei risultati scientifici.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Prof. Peter ten Dijke, Leiden University Medical Center, The Netherlands

D. Riccardi: School of Biosciences, University, Cardiff, UK

Prof Eileen M. Shore, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

International Consortium for Hirschsprung disease (ICHSCR)

U.O.C. Chirurgia Pediatrica IGG

U.O.C. Pediatria II Reumatologia IGG

U.O.C. Clinica Pediatrica-Centro Fibrosi Cistica IGG

Prof. Silvia Brunelli: San Raffaele Scientific Institute and University of Milano-Bicocca

Prof. Giorgio Casari: San Raffaele Scientific Institute, Milano

Prof. Diego Fornasari: Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Malattie Genetiche Rare: geni, meccanismi e approcci terapeutici"

Obiettivo: La ricerca sulle malattie genetiche rare si propone di raggiungere come obiettivi principali: 1) individuazione della causa genetica, cioè un gene o geni mutati; 2) messa a punto di nuove metodologie di diagnosi; 3) studio approfondito dei meccanismi di malattia; 4) individuazione di bersagli biologici aggredibili nell'ambito dei meccanismi alterati per effetto dell'anomalia genetica.

Descrizione: La ricerca genetica presso l'Istituto Gaslini si sviluppa grazie a una casistica di enorme interesse e valore scientifico che viene all'osservazione dei clinici che operano presso l'Istituto e grazie alle molte collaborazioni nazionali e internazionali.

La scoperta e lo studio dei geni che sono mutati nei pazienti affetti conduce alla messa a punto dei metodi di diagnosi molecolare. In questo campo l'Istituto si è dotato delle moderne tecnologie di indagine genomica come CGH-Array e Next Generation Sequencing (NGS) e inoltre è dotato di apparecchiature aggiornate per l'analisi dell'espressione genica e proteica, per indagini fini a livello cellulare di citofluorimetria e di analisi di immagini.

Per casi di particolare complessità è in funzione l'analisi dell'esoma con la quale sono stati studiati numerosi casi per alcuni dei quali quest'analisi ha condotto a una diagnosi molecolare che era stata a lungo ricercata senza successo.

Nel campo dell'individuazione di nuovi approcci terapeutici, le metodologie e la tecnologia per eseguire screening ad alta capacità (High Throughput Screening, HTS) si è ulteriormente sviluppata permettendo di valutare gli effetti di migliaia di composti chimici e di siRNA in saggi basati su colture cellulari in vitro.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Chirurgia Pediatrica
- U.O.C. Pediatria II Reumatologia
- U.O.C. Clinica Pediatrica-Centro Fibrosi Cistica
- U.O.C. Gastroenterologia
- U.O.C. Ortopedia

Collaborazioni esterne

- International Consortium for Hirschsprung disease (ICHSCR)
- D. Riccardi: School of Biosciences, University, Cardiff, UK
- Prof Eileen M. Shore, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
- Prof. Giorgio Casari: San Raffaele Scientific Institute, Milano
- Prof. Diego Fornasari: Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015 (max 10 pubblicazioni)

1. Gianotti A, Melani R, Caci E, Sondo E, Ravazzolo R, Galletta LJ, Zegarra-Moran O. Epithelial sodium channel silencing as a strategy to correct the airway surface fluid deficit in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Sep;49(3):445-52.
2. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, D'Ossualdo A, Fraldi A, Ballabio A, Ravazzolo R, Martini A, Gattorno M, Ceccherini I. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):1044-52.
3. Giacomelli F, Cappato S, Tonachini L, Mura M, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Bocciardi R. Identification and characterization of regulatory elements in the promoter of ACVR1, the gene mutated in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Sep 18;8:145.
4. Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl).* 2014 Jun;92(6):583-94.
5. Pedemonte N, Galletta LJ. Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):419-59.
6. Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Baldi M, Obici L, Insalaco A, Tommasini A, Caorsi R, Gallo E, Olivieri AN, Marzano A, Coviello D, Ravazzolo R, Martini A, Gattorno M, Ceccherini I. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep 17.
7. Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri P, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A. Functional loss of semaphorin 3C and/or semaphorin 3D and their epistatic interaction with ret are critical to Hirschsprung disease liability. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr 2;96(4):581-96.

8. Tomati V, Sondo E, Armirotti A, Caci E, Pesce E, Marini M, Gianotti A, Jeon YJ, Cilli M, Pistorio A, Mastracci L, Ravazzolo R, Scholte B, Ronai Z, Galiotta LJ, Pedemonte N. Genetic Inhibition Of The Ubiquitin Ligase Rnf5 Attenuates Phenotypes Associated To F508del Cystic Fibrosis Mutation. *Sci Rep*. 2015 Jul 17;5:12138.
9. Tassano E, Mirabelli-Badenier M, Veneselli E, Puliti A, Lerone M, Vaccari CM, Morana G, Porta S, Gimelli G, Cuoco C. Clinical and molecular characterization of a patient with interstitial 6q21q22.1 deletion. *Mol Cytogenet*. 2015 Apr 28;8:31.
10. Maltecca F, Baseggio E, Consolato F, Mazza D, Podini P, Young SM Jr, Drago I, Bahr BA, Puliti A, Codazzi F, Quattrini A, Casari G. Purkinje neuron Ca²⁺ influx reduction rescues ataxia in SCA28 model. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):263-74.

U.O.C. Laboratorio Analisi

STAFF

NOME E COGNOME	QUALIFICA	POSIZIONE
Gino Tripodi	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Bandettini	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Raffaella Cozzani	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Fabio Facco	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Salvatore Mangraviti	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Montaldo	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Maura Aquila	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Biassoni	Chimico	Tempo Pieno di ruolo
Maria Patrizia Bicocchi	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Carmela Cirillo	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Eddi Di Marco	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Candida Palmero	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Luisa Pescetto	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Luigia Ricagni	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Rosella Ricci	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Elisabetta Ugolotti	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Giuliana Cangemi	Biologo	Tempo Pieno TD
Ofelia Iovovich	Biologo	Contrattista
Patrizia Morelli	Biologo	Contrattista
Sebastiano Barco	Chimico	Contrattista
Iulian Gennai	Medico	Specializzando
Giovanni Liggieri	Medico	Specializzando
Rodolfo Pessina	Tecnico Collaboratore F.O.	Tempo Pieno di ruolo
Stefano Amato	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Bagnasco	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Gyada Bazurro	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Massimo Benvenuti	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Paola Bonifazio	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Angela Cacciani	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Antonella Casalaro	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Emilio Facco	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Manuela Filippetti	Tecnico Coordinatore	Part Time di ruolo
Domenico Gaggero	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Gianna Galeazzi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Calogero Afflitto Gallo	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Marco Garaventa	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Vanda Maffei	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Fernando Marotta	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Anselmo Orsi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Giorgio Parodi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Anna Pellettieri	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Angela Enrica Scarfo'	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo

Fosca Truzzi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Vittorio Valente	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Gian Franco Bacchiddu	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Laura Barbagallo	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Federico Bottini	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Daniela Bugnone	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Giovanni Di Maira	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Fazzini	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Maria Laura Fenu	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Antonella Formiga	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Elisabetta Fraternale	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Carla Cinzia Gatti	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Fabrizio Guidi	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Angelo Maffia	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Laura Marcomini	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Emilio Pasquarella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Erika Rela	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Mauro Stella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Marina Talio	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Daniele Vailati	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Valter Ventrella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Chiara Bernardini	Amministrativo	Tempo Pieno di ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

"Identificazione di nuovi marker molecolari con impatto diagnostico e clinico"

Nel corso del 2015, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha continuato l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione alla identificazione eziologica e al trattamento delle malattie infettive. Per quanto riguarda il dosaggio di farmaci nei liquidi biologici è stata sviluppata e validata una nuova metodica per la quantificazione su campione di sangue raccolto su dried spot (da una singola goccia di sangue intero) mediante cromatografia/spettrometria tandem massa applicata a numerosi antibiotici in uso in istituto (piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, linezolid) e studiata l'interferenza di alcuni antibiotici nel dosaggio delle metanefrine frazionate nelle urine. Il dosaggio della micafungina mediante cromatografia/spettrometria tandem massa sviluppato nel nostro laboratorio è stato applicato alla terapia delle micosi permettendo di modificare tempi e posologia di somministrazione in pazienti leucemici con candidosi invasiva.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, le metodiche di Next Generation Sequencing per sviluppare e validare una procedura per la rapida identificazione di cluster responsabili di infezioni nosocomiali ad altissima risoluzione già validate per MRSA e Klebsiella pneumonia sono state estese ai ceppi di Klebsiella oxytoca e Acinetobacter baumannii. L'analisi dell'intero genoma batterico ha permesso di identificare geni e/o mutazioni che conferiscono resistenza agli antibiotici e determinano la virulenza dei ceppi studiati.

Le stesse metodiche sono state messe a punto per lo studio del microbiota intestinale per il quale abbiamo iniziato la valutazione dei pattern normali e patologici.

L'analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia ha permesso di identificare il ruolo cruciale delle molecole attivatorie KIRs e di HLA-C2 nei pazienti Elite Controller (ma non nei long-term nonprogressor) dimostrando per la prima volta un ruolo delle cellule Natural Killer nel controllo della viremia HIV-1.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stem cells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Divisione di Immunologia, trapianto e malattie infettive IRCCS San Raffaele Milano (HIV)
- Laboratorio di Genetica, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Core Facilities, Istituto G. Gaslini
- UOC Malattie Infettive, Istituto G. Gaslini
- UOC Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo, Istituto G. Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Sviluppo di nuove tecnologie a specifico orientamento pediatrico nella diagnostica delle patologie infettive”

Obiettivo: riduzione tempi di identificazione dei patogeni anche in relazione alla sorveglianza e al monitoraggio delle infezioni nosocomiali, migliorare la gestione delle infezioni farmaco resistenti, sviluppo della diagnostica e dell'identificazione precoce di cluster nosocomiali attraverso NGS, implementazione di micrometodi nel dosaggio dei farmaci, studio del microbioma intestinale e non, ruolo NK cells nella resistenza all'progressione nei pazienti HIV+.

Descrizione: Identificazione rapida batteri e miceti utilizzando spettrometria di massa, compresa la gestione delle infezioni da batteri carbapenemasi produttori (CPE). Validazione della identificazione dei ceppi batterici secondo standard internazionali. Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza e sviluppo di protocolli di trattamento per infezioni farmacoresistenti. Sviluppo di micrometodi per il dosaggio di farmaci e metaboliti utilizzando la tecnologia gold-standard (cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa-tandem ad alta risoluzione). Validazione di metodi per uso clinico secondo linee guida internazionali. Utilizzo della NGS per l'analisi del trascrittoma nelle neoplasie cerebrali e validazione della procedura in Real Time. Sviluppo di nuove tecniche di sequenziamento per l'analisi del supra-typing delle molecole HLA di classe I. Analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia. Studio dei meccanismi molecolari alla base della resistenza alla tigeciclina nelle infezioni da gram-. studio della metagenomica per l'analisi del microbioma intestinale e delle patologie correlate ad una sua disbiosi. Analisi del microbioma di altri distretti/o fluidi corporei e studio di metagenomica riguardante lieviti e/o funghi, sviluppo di tecnologie per l'analisi del contenuto virale di un campione (Viroma).

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
- Laboratorio di Core Facilities
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo

Collaborazioni Esterne

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stem cells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Divisione di Immunologia, trapianto e malattie infettive IRCCS San Raffaele Milano (HIV)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitorin in the treatment of MRSA trachea-pulmonary infection in a 10 month old infant. J Chemother. 2015 Oct 2, in press.
2. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Future Microbiol. 2015;10(3):357-64.
3. Naselli A, Faraci M, Lanino E, Morreale G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E. Persistent of high-level (1,3)- β -D-glucan after candidemia following autologous peripheral SCT in a pediatric patient. Bone Marrow Transplantat. 2015 Jan;50(1):137-8.
4. Barco S, Risso FM, Bruschettini M, Bandettini R, Ramenghi LA, Tripodi G, Castagnola E, Cangemi G. A validated LC-MS/MS method for the quantification of piperacillin/tazobactam on dried blood spot. Bioanalysis. 2014;6(21):2795-802.
5. Cangemi G, Barco S, Bandettini R, Castagnola E. Quantification of Micafungin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 2014 Feb;406(6):1795-8.
6. Castagnola E, Cangemi G, Barco S, Bandettini R, Dallorso S, Virga F, Dufour C. Maintenance of therapeutic concentrations of micafungin administered 5 days/week in a leukemic adolescent with invasive candidiasis. Clin Microbiol Infect. 2014, Nov;20(11):O975-6.
7. Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, Morreale G, Lanino E, Giardino S, Moroni C, Haupt R, Faraci M. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Jul;20(7):1068-73.
8. Castagnola E, Bagnasco F, Amoroso L, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Calvillo M, Moroni C, Bandettini R, Cangemi G, Magnano GM, Buffa P, Moscatelli A, Haupt R. Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant: a single center 30-year experience. Pediatr Infect Dis J. 2014 Mar;33(3):233-7.
9. Castagnola E, Amoroso L, Banov L, Faraci M, Loy A, Moscatelli A, Risso F, Barabino P, Ciucci A, Bandettini R. Activity of linezolid and daptomycin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci with increased MIC for vancomycin isolated from blood cultures in pediatric patients. J Chemother. 2014 Oct;26(5):273-5.

10. Marras F, Nicco E, Bozzano F, Di Biagio A, Dentone C, Pontali E, Boni S, Setti M, Orofino G, Mantia E, Bartolacci V, Bisio F, Riva A, Biassoni R, Moretta L, De Maria A. Natural killer cells in HIV controller patients express an activated effector phenotype and do not up-regulate NKp44 on IL-2 stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 16;110(29):11970-5.
11. Cangemi G, Barco S, Reggiardo G, Viscardi E, Di Cataldo A, Garaventa A, Melioli G, Conte M. Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):E170-2.
12. Marimpietri D, Petretto A, Raffaghello L, Pezzolo A, Gagliani C, Tacchetti C, Mauri P, Melioli G, Pistoia V. Proteome profiling of neuroblastoma-derived exosomes reveal the expression of proteins potentially involved in tumor progression. *Plos one*, September 2013, vol 8(9) e75054.
13. Cangemi G, Barco S, Verrina EE, Scurati S, Melioli G, Della Casa Alberighi O. Micromethod for quantification of cinacalcet in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a stable isotope-labeled internal standard. *Ther Drug Monit*. 2013 Feb;35(1):112-7.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Cristina Bottino	Direttore, PO Università di Genova	Ruolo
Michela Falco	Dirigente sanitario	Ruolo
Claudia Cantoni	Dirigente sanitario, PA Università di Genova	Ruolo
Antonio Puccetti	Dirigente medico, PA Universitario	Ruolo
Stefano Regis	Dirigente sanitario	Ruolo
Stefania Marcenaro	Dirigente sanitario	Ruolo TD
Laura Chiossone	Ricercatore	Contrattista
Paolo Carrega	Ricercatore	Contrattista
Elisa Montaldo	Ricercatore	Contrattista
Fabrizio Loiacono	Ricercatore	Contrattista
Francesca Petronelli	Ricercatore	Contrattista
Paolo Ambrosini	Ricercatore	Contrattista
Marzia Dolcino	Ricercatore	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Il laboratorio si è focalizzato sull'analisi della risposta immunitaria in pazienti affetti da tumori ematologici e solidi, malattie genetiche congenite e autoimmuni. A) *Microambiente tumorale e meccanismi che permettono alle cellule tumorali di sfuggire al riconoscimento da parte del sistema immunitario*: i) IFN-gamma induce in cellule di neuroblastoma metastatico, il più frequente tumore solido dell'età pediatrica, l'espressione dei ligandi per PD-1, recettore che inibisce l'attività citotossica di linfociti T e Natural Killers (NK); ii) TGF-beta prodotto dal neuroblastoma riduce l'espressione di CX3CR1, un recettore per chemochine espresso dai linfociti NK e fondamentale per il loro reclutamento nei tessuti; iii) il carcinoma ovarico, la più comune causa di morte tra le neoplasie ginecologiche, esprime B7H6, un marker tumorale che riduce l'attività anti-tumorale NK modificando l'espressione del recettore attivatorio NKp30; iv) a contatto con cellule tumorali quali il melanoma, le NK rilasciano HMGB1 che agendo da chemochina promuove il reclutamento di altre cellule NK in sede intra-tumorale; v) Caratterizzazione delle cellule progenitrici delle cellule linfoidi dell'immunità innata di tipo 3 (ILC3) e del loro ruolo funzionale nel microambiente tumorale; vi) IL-1 β inibisce la generazione di ILC3 mentre favorisce in differenziamento delle cellule NK; vii) le cellule stromali mesenchimali (MSC) inducono la generazione di macrofagi con caratteristiche funzionali simili a macrofagi associati a tumore (TAM), in grado di contrastare la risposta anti-tumorale sia innata che adattativa. B) *Trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC)*: i) abbiamo continuato la caratterizzazione del genotipo/fenotipo KIR in cellule NK di soggetti sani candidati come donatori di HSC al fine di selezionare il donatore ottimale di HSC per la cura di leucemie pediatriche. Abbiamo inoltre esteso l'analisi a pazienti pediatriche affette da malattie congenite quali SCID, XLP, Talassemia, Anemia di Fanconi e WAS; ii) ERAP1 è un'aminopeptidasi essenziale nella formazione delle molecole di Istocompatibilità di Classe I (HLA I). La diminuzione della sua funzione, indotta geneticamente o farmacologicamente, altera il riconoscimento HLA I da parte dei recettori inibitori KIR e CD94/NKG2A espressi dai linfociti NK. Ciò determina un'aumentata lisi da parte delle NK di cellule tumorali leucemiche. C) *Malattie autoimmuni sistemiche*: abbiamo identificato nuovi marcatori sierologici (anticorpi) nell'artrite psoriasica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova: UOC Lab. Oncologia, Ematologia-Oncologia e Trapianto, Pediatria a indirizzo reumatologico e endocrinologico, Immunoematologia e Medicina Trasfusionale; Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) e Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università di Genova; IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; Emato-Oncologia pediatrica, IRCCS Bambino Gesù, Roma; Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze; Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita e Università di Torino; Università di Messina; Dipartimento di Medicina, Università di Verona; INSERM-Université-CNRS Marseille, France; University of Ghent, Belgium; Boston Children's Hospital, Boston, Mass; Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, United Kingdom

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Potenziamento/ripristino della risposta immune in pazienti pediatrici oncologici o immunodeficienti”

Obiettivo: Il progetto si prefigge di caratterizzare i meccanismi alla base del deficit della risposta immunitaria in patologie quali neoplasie ematologiche, tumori solidi e immunodeficienze congenite al fine di progettare nuovi protocolli diagnostici, identificare nuovi criteri prognostici e disegnare terapie innovative volte a potenziare/ripristinare le funzioni del sistema immunitario nel paziente.

Descrizione: A) Studio del microambiente tumorale e caratterizzazione di nuove interazioni molecolari e meccanismi epigenetici (miRNA) coinvolti nella modulazione dell'attività anti-tumorale di linfociti NK e ILCs. Effetto degli inibitori tirosinchinasici di 1° e 2° generazione (imatinib, nilotinib), sulla funzione di cellule ad attività anti-tumorale (NK) o pro-tumorale (monociti/macrofagi M2). Generazione di cellule T e/o NK modificate con recettore chimerico (CAR) specifico per B7-H3, antigene neuroblastoma-associato, e analisi della loro funzione *in vitro* e in modelli preclinici. Analisi del polimorfismo allelico e del numero di copie dei geni KIR al fine di migliorare i criteri di selezione del donatore ottimale di HSC per il trapianto e la cura di leucemie pediatriche e immunodeficienze congenite. Identificazione della sorgente di HSC con migliore potenziale differenziativo verso ILCs. B) Studio di pazienti pediatrici affetti da linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) e sindrome da attivazione macrofagica (MAS), sindromi iperinfiammatorie con quadro clinico simile ma meccanismo fisiopatologico diverso. Analisi delle diverse mutazioni geniche e dei loro effetti sulla funzione delle cellule del sistema immune. Disegno di un nuovo protocollo diagnostico rapido ed efficace per discriminare le diverse sindromi e per scegliere il corretto trattamento terapeutico.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

UOC Lab. Oncologia, Ematologia-Oncologia e Trapianto, Pediatria a indirizzo reumatologico ed endocrinologico, Immunoematologia e Medicina Trasfusionale. Spettrometria di massa, Core facilities.

Collaborazioni Esterne

Università di Genova, Messina, Torino e Verona; IRCCS AOU San Martino-IST (Genova); Oncoematologia pediatrica IRCCS Bambino Gesù (Roma), AOU Meyer, Ospedale Infantile Regina Margherita (Torino); INSERM-Université-CNRS (Marseille, France); Children's Hospital (Boston, Mass); Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (Berlin, Germany)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Dondero A, Pastorino F, Della Chiesa M, Corrias MV, Morandi F, Pistoia V, Olive D, Bellora F, Locatelli F, Castellano A, Moretta L, Moretta A, Bottino C, Castriconi R. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. *Oncoimmunology* 2015.
2. Cifaldi L, Romania P, Falco M, Lorenzi S, Meazza R, Petrini S, Andreani M, Pende D, Locatelli F, Fruci D. ERAP1 regulates natural killer cell function by controlling the engagement of inhibitory receptors. *Cancer Res.* 2015.
3. Pesce S, Tabellini G, Cantoni C, Patrizi O, Coltrini D, Rampinelli F, Matta J, Vivier E, Moretta A, Parolini S, Marcenaro E. B7-H6-mediated downregulation of NKp30 in NK cells contributes to ovarian carcinoma immune escape. *Oncoimmunology*. 2015.
4. Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, Zorzoli A, Pagliara D, Cocco C, Meazza R, Loiacono F, Lucarelli B, Bernardo ME, Barbarito G, Pende D, Moretta A, Pistoia V, Moretta L, Locatelli F. $\gamma\delta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ + / CD19+ lymphocytes. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2349-58.
5. Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, Scaramuccia A, Mora M, Conte R, Benelli R, Spaggiari GM, Cantoni C, Campana S, Bonaccorsi I, Morandi B, Truini M, Mingari MC, Moretta L, Ferlazzo G. NCR(+)ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nat Commun*. 2015.
6. Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, Beri R, Lunardi C, Puccetti A. Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis. *PLoS One*. 2015.
7. Vitale C, Ambrosini P, Montaldo E, Ballerini F, Moretta L, Mingari MC. IL-1 β -releasing human acute myeloid leukemia blasts modulate natural killer cell differentiation from CD34+ precursors. *Haematologica*. 2015.
8. Bellora F, Castriconi R, Dondero A, Pessino A, Nencioni A, Liggieri G, Moretta L, Mantovani A, Moretta A, Bottino C. TLR activation of tumor-associated macrophages from ovarian cancer patients triggers cytolytic activity of NK cells. *Eur J Immunol*. 2014.
9. Montaldo E, Teixeira-Alves LG, Glatzer T, Durek P, Stervbo U, Hamann W, Babic M, Paclik D, Stölzel K, Gröne J, Lozza L, Juelke K, Matzmohr N, Loiacono F, Petronelli F, Huntington ND, Moretta L, Mingari MC, Romagnani C. Human ROR γ t(+)CD34(+) cells are lineage-specified progenitors of group 3 ROR γ t(+) innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014.
10. Meazza R, Tuberosa C, Cetica V, Falco M, Loiacono F, Parolini S, Micalizzi C, Moretta A, Mingari MC, Moretta L, Bottino C, Aricò M, Pende D. XLP1 inhibitory effect by 2B4 does not affect DNAM-1 and NKG2D activating pathways in NK cells. *Eur J Immunol*. 2014.

U.O.C Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Gino Tripodi	Dirigente Medico (RUOC)	Tempo Pieno di ruolo
Marco Risso	Dirig.Medico (RUOS Terapie Aferetiche)	Tempo Pieno di ruolo
Marina Martinengo	Dirigente Medico	Tempo Pieno di ruolo
Mariapina Montera	Dirigente Medico	Tempo Pieno di ruolo
Francesca Cottalasso	Dirigente Medico	Tempo Pieno di ruolo
Fulvia Sindaco	Dirigente Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Angelo Arleo	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Cecilia Brighenti	Collaboratore Sanitario Infermiere	Part-time di ruolo
Simonetta Bosio	Collaboratore Sanitario Infermiere	Part-time di ruolo
Silvia Cecchini	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Nadia Fornaro	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Pietrina Mangiavillano	Collaboratore Sanitario Infermiere	Part-time di ruolo
Lucia Noviello	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Cinzia Nuara	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Olga Schenone	Collaboratore Sanitario Infermiere	Tempo Pieno di ruolo
Massimo Solari	Coord. Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Diego Fabio Ardenghi	Coord. Tecnico RSQ	Tempo Pieno di ruolo
Daniela Bisi	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Laura Bocciardo	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Claudio Cermelli	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Fabio Gallino	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Mario Iannachino	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Cristina Malavasi	Collaboratore Sanitario Tecnico	Part-time di ruolo
Piero Messina	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Mario Marcello	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Maurizio Meta	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Giuseppe Molè	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Paola Nardi	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Paola Petrone	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Pietrasanta	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Simona Rastelli	Collaboratore Sanitario Tecnico	Part-time di ruolo
Corrado Schiazza	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo
Patrizia Toselli	Collaboratore Sanitario Tecnico	Tempo Pieno di ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Immunomodulazione da procedure aferetiche e TRIM (Transfusion Related ImmunoModulation): studio degli effetti del contatto tra sangue e materiali plastici biocompatibili (circuiti plastici per separatori cellulari)”

Obiettivo: Analogamente a quanto dimostrato per molti emoderivati e alcuni emocomponente, il contatto prolungato tra il sangue umano ed i materiali plastici biocompatibili che compongono i circuiti monouso dei separatori cellulari per aferesi determina importanti incrementi di sFasL e sHLA-I.

Scopo dello studio è verificare se anche in questo modello si verifica il coinvolgimento di CD8 solubile (sCD8).

Risultati: La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Nei pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto, a cui corrispondono elevati livelli di sHLA-I adesi alla parete interna dei circuiti plastici. Analogamente a quanto osservato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, abbiamo confermato sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche l'attivazione transitoria dei linfociti T CD8+ (con liberazione in circolo di sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+) e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Anche i neutrofili mostrano l'inibizione transitoria della capacità di migrazione pur in assenza di alterazioni della funzionalità immunitaria con follow-up biennale dei donatori studiati. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti nei prelievi eseguiti dopo 21 giorni dalla procedura aferetica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Cattedra di Immunologia Clinica Università degli Studi di Genova
- Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Core Facilities, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare, IRCCS Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Donazione di emocomponenti mediante separatori cellulari: effetti biologici in vitro a carico del sistema immunitario”

Obiettivo: Analogamente a quanto dimostrato per molti emoderivati e alcuni emocomponente, il contatto prolungato tra il sangue umano ed i materiali plastici biocompatibili che compongono i circuiti monouso dei separatori cellulari per aferesi determina importanti incrementi di sFasL e sHLA- con rilevanti effetti biologici nei pazienti trattati con procedure aferetiche. Scopo dello studio consiste nell'approfondire le modalità di coinvolgimento delle diverse sottopopolazioni leucocitarie e delle molecole solubili ad esse correlate nei donatori di emocomponenti mediante aferesi.

Descrizione: La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) è coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Esistono dati per cui sembrano esistere differenze nell'entità e nella tipologia delle modificazioni biologiche osservare in pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie rispetto a soggetti sani quali i donatori di plasma e piastrine. Intendiamo proseguire lo studio delle modificazioni indotte a carico delle sottopopolazioni leucocitarie estendendolo a cellule NK e monociti circolanti.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Dipartimento di Emato-Oncologia
- Laboratorio Centrale di Analisi
- Laboratorio di Core Facilities
- Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare

Collaborazioni Esterne

- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Cattedra di Immunologia Clinica Università degli Studi di Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Prigione I, Covone AE, Giacomelli F, Bocca P, Risso M, Tripodi G, Pistorio A, Sozzi G, Airolidi I, Ravazzolo R, Pistoia V. IL12RB2 polymorphisms correlate with risk of lung adenocarcinoma. *Immunobiology*. 2015 Oct 29. In press.
2. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. Immunomodulation due to plasma or plasma-platelet apheresis donation: Events occurring during donation procedures. *J Clin Apher*. 2015 Aug;30(4):204-11.
3. Ghio M, Bertolotto M, Ottonello L, Contini P, Ubezio G, Tripodi G. Transient inhibition of neutrophil migration following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures. *Blood Transfus*. 2015 Oct;13(4):682-3.
4. Li Pira G, Ivaldi F, Starc N, Landi F, Rutella S, Locatelli F, Sacchi N, Tripodi G, Manca F. A registry of HLA-typed donors for production of virus-specific CD4 and CD8 T lymphocytes for adoptive reconstitution of immune-compromised patients. *Transfusion*. 2014 Dec;54(12):3145-54.
5. Ubezio G, Ghio M, Contini P, Bertorello R, Marino G, Tomasini A, Tripodi G. Bio-modulators in platelet-rich plasma: a comparison of the amounts in products from healthy donors and patients produced with three different techniques. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s214-20.
6. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. A possible role of soluble HLA-I molecule in the immunomodulatory effects of therapeutic apheresis. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s167-9.
7. Li Pira G, Ivaldi F, Starc N, Landi F, Locatelli F, Rutella S, Tripodi G, Manca F. Miniaturized and high-throughput assays for analysis of T-cell immunity specific for opportunistic pathogens and HIV. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Apr;21(4):488-95.
8. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. Donor neutrophil activation and transforming growth factor- β 1 modulation induced by donor apheresis procedures. *Blood Transfus*. 2014 Oct;12(4):615-617.
9. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s105-8.
10. Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Mazzoni A, Carlier P, Perotti C, Salvaneschi L, Risso M, Fanin R, Olivieri A, Accorsi P, Locatelli F, Bacigalupo A, Pierelli L, Bosi A. Best practice recommendations in: (1) Peripheral blood stem cell mobilization and collection and (2) acute and chronic GvHD treatment using extracorporeal photopheresis. A joint effort from SidEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). *Transfus Apher Sci*. 2013 Apr;48(2):195-6.

U.O.C. Laboratorio di Oncologia

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Vito Pistoia	Direttore	Ruolo
Mirco Ponzoni	Dirigente Biologo	Ruolo
Annalisa Pezzolo	Dirigente Biologo	Ruolo
Maria Valeria Corrias	Dirigente Biologo	Ruolo
Ignazia Prigione	Dirigente Biologo	Ruolo
Anna Corcione	Dirigente Biologo	Ruolo
Irma Airoidi	Dirigente Biologo	Ruolo
Lizzia Raffaghello	Dirigente Biologo	Ruolo T.D.
Danilo Marimpietri	Tec. San. Laboratorio Biomedico	Ruolo
Paola Bocca	Tec. San. Laboratorio Biomedico	Ruolo
Fabio Pastorino	Ricercatore	Contrattista
Patrizia Perri	Ricercatore	Contrattista
Chiara Brignole	Ricercatore	Contrattista
Gabriella Pagnan	Ricercatore	Contrattista
Daniela Di Paolo	Ricercatore	Borsista
Fabio Morandi	Ricercatore	Contrattista
Elisa Ferretti	Ricercatore	Contrattista
Marzia Ognibene	Ricercatore	Contrattista
Giovanna Bianchi	Ricercatore	Contrattista
Alessia Zorzoli	Ricercatore	Borsista
Giulia Barbarito	Ricercatore	Contrattista
Barbara Carlini	Tec. San. Laboratorio Biomedico	Contrattista
Francesca Piaggio	Biotechnologo	Frequentatrice
Irene Cossu	Tec. San. Laboratorio Biomedico	Frequentatrice

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Nel corso del 2015 l'UOC Laboratorio di Oncologia ha contribuito in maniera significativa ad identificare nuovi meccanismi che controllano la crescita dei tumori pediatrici. E' stato dimostrato che i) una disregolazione della via di adesione focale mediata da miR-659-3p è implicata nell'infiltrazione di cellule di neuroblastoma metastatico nel midollo osseo, ii) una nuova via non canonica CD38-dipendente di generazione di adenosina è coinvolta nella soppressione della proliferazione dei linfociti T nel melanoma, e iii) la pentraxina-2 neuronale è un nuovo target terapeutico nel neuroblastoma. E' stata inoltre messa a punto una nuova formulazione liposomiale di bortezomib, caratterizzata da maggiore attività antitumorale e minima tossicità, potenzialmente trasferibile alla cura del neuroblastoma, E' stata infine caratterizzata in dettaglio la popolazione di linfociti T gamma-delta che si espande nel sangue periferico di bambini sottoposti a trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche depleto di linfociti T alfa-beta e linfociti B CD19⁺. Questo studio apre alla possibilità di stimolare in vivo con zoledronato i linfociti T gamma-delta potenziandone l'attività anti-tumorale.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof. Fabio Malavasi, Università di Torino
- Prof. Francesco Di Virgilio, Università di Ferrara

- Prof. Franco Locatelli, Ospedale Pediatrico Bambino FGesù, Roma
- Prof. Domenico Ribatti, Università di Bari
- Prof. Claudio Tripodo, Università di Palermo
- Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti
- Prof. Renata Pasqualini, University of Texas MD Anderson Cancer Center (USA)
- Prof. Maria Cristina Mingari, IRCCS San Martino-IST-Università di Genova
- Prof. Soldano Ferrone, Harvard Medical School, Boston (USA)
- Prof. Maurilio Ponzoni, Ospedale San Raffaele, Milano
- Prof. Gianmario Sambuceti, IRCCS San Martino-IST-Università di Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Il microambiente dei tumori pediatrici: studi meccanicistici e targeting terapeutico”

Obiettivo: Il progetto si propone di studiare il microambiente dei tumori pediatrici per identificare nuove alterazioni che promuovono la crescita neoplastica, con particolare riferimento al metabolismo. Verranno inoltre sviluppati nuovi approcci di targeting tumorale a fini terapeutici utilizzando veicolazione selettiva di siRNA con nanoparticelle o immunoterapia adottiva.

Descrizione: Studi precedenti del nostro gruppo hanno dimostrato che cicli di digiuno a breve termine potenziano l'efficacia della chemioterapia e ne riducono gli effetti collaterali. L'ipotesi di lavoro è che il digiuno a breve termine aumenti l'efficacia dell'immunoterapia cellulare adottiva basata sulla somministrazione di linfociti T alfa/beta con recettore chimerico anti-GD2 o linfociti T gamma/delta stimolati con zoledronato. Tale ipotesi verrà testata sperimentalmente studiando le basi metaboliche del fenomeno. Il recettore purinergico P2X7 stimola la crescita del neuroblastoma e contribuisce alla immunosoppressione tumore-indotta. Utilizzando un modello di topo geneticamente privo di tale recettore caratterizzeremo i meccanismi responsabili della più rapida crescita di tumore in assenza di infiltrato linfocitario. Proseguiranno gli studi di targeting tumorale e vascolare mediante nanoparticelle dirette contro i nuovi bersagli identificati nei nostri studi in cellule di neuroblastoma. Saranno condotti esperimenti di isolamento e caratterizzazione di cancer stem cells da neuroblastoma e tumore di Wilms. Proseguiranno gli studi su miRNA e neuroblastoma, con particolare riferimento a quelli contenuti negli esosomi dei pazienti, che potrebbero costituire marcatori prognostici.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Prof. Cristina Bottino, UCO Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
- Dr.ssa Angela Sementa, UOC Anatomia Patologica
- Dr. Luigi Varesio, UOC Laboratorio di Biologia Molecolare
- Dr. Alberto Garaventa, UOC Oncologia
- Prof. Bruno Azzarone

Collaborazioni Esterne

- Prof. Fabio Malavasi, Università di Torino
- Prof. Francesco Di Virgilio, Università di Ferrara
- Prof. Franco Locatelli, Ospedale Pediatrico Bambino FGesù, Roma
- Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti
- Prof. Gianmario Sambuceti, IRCCS San Martino-IST-Università di Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma. Ferretti E, Tripodo C, Pagnan G, Guarnotta C, Marimpietri D, Corrias MV, Ribatti D, Zupo S, Fraternali-Orcioni G, Ravetti JL, Pistoia V, Corcione A. *Leukemia*. 2015 Apr;29(4):958-67.
2. Gamma delta T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR-alpha beta+/CD19+ lymphocytes. Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, Zorzoli A, Pagliara D, Cocco C, Meazza R, Loiacono F, Lucarelli B, Bernardo ME, Barbarito G, Pende D, Moretta A, Pistoia V, Moretta L, Locatelli F. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2349-58.
3. Tumor vascular targeted liposomal-bortezomib minimizes side effects and increases therapeutic activity in human neuroblastoma. Zuccari G, Milelli A, Pastorino F, Loi M, Petretto A, Parise A, Marchetti C, Minarini A, Cilli M, Emionite L, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Tumiatto V, Pistoia V, Pagnan G, Ponzoni M. *J Control Release*. 2015 Aug 10;211:44-52.
4. Deregulation of focal adhesion pathway mediated by miR-659-3p is implicated in bone marrow infiltration of stage M neuroblastoma patients. Stigliani S, Scaruffi P, Lagazio C, Persico L, Carlini B, Varesio L, Morandi F, Morini M, Gigliotti AR, Esposito MR, Viscardi E, Cecinati V, Conte M, Corrias MV. *Oncotarget*. 2015 May 30;6(15):13295-308.
5. A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation. Morandi F, Morandi B, Horenstein AL, Chillemi A, Quarona V, Zaccarello G, Carrega P, Ferlazzo G, Mingari MC, Moretta L, Pistoia V, Malavasi F. *Oncotarget*. 2015 Sep 22;6(28):25602-18.
6. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study. Viprey VF, Gregory WM, Corrias MV, Tchirkov A, Swerts K, Vicha A, Dallorso S, Brock P, Luksch R, Valteau-Couanet D, Papadakis V, Laureys G, Pearson AD, Ladenstein R, Burchill SA. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1074-83.
7. ALK-dependent control of hypoxia-inducible factors mediates tumor growth and metastasis. Martinengo C, Poggio T, Menotti M, Scalzo MS, Mastini C, Ambrogio C, Pellegrino E, Riera L, Piva R, Ribatti D, Pastorino F, Perri P, Ponzoni M, Wang Q, Voena C, Chiarle R. *Cancer Res*. 2014 Nov 1;74(21):6094-106.
8. Clinical impact of the NKp30/B7-H6 axis in high-risk neuroblastoma patients. Semeraro M, Rusakiewicz S, Minard-Colin V, Delahaye NF, Enot D, Vély F, Marabelle A, Papoular B, Piperoglou C, Ponzoni M, Perri P, Tchirkov A, Matta J, Lapierre V, Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Commo F, Prada N, Poirier-Colame V, Bressac B, Cotteret S, Brugieres L, Farace F, Chaput N, Kroemer G, Valteau-Couanet D, Zitvogel L. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 15;7(283):283.
9. The Neuronal Pentraxin-2 Pathway Is an Unrecognized Target in Human Neuroblastoma, Which Also Offers Prognostic Value in Patients. Bartolini A, Di Paolo D, Noghero A, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Pasqualini R, Arap W, Bussolino F, Ponzoni M, Pastorino F, Marchiò S. *Cancer Res*. 2015 Oct 15;75(20):4265-71.
10. Accelerated tumor progression in mice lacking the ATP receptor P2X7. Adinolfi E, Capece M, Franceschini A, Falzoni S, Giuliani AL, Rotondo A, Sarti AC, Bonora M, Syberg S, Corigliano D, Pinton P, Jorgensen NR, Abelli L, Emionite L, Raffaghelli L, Pistoia V, Di Virgilio F. *Cancer Res*. 2015 Feb 15;75(4):635-44.

11. The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 β /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma. Amoroso F, Capece M, Rotondo A, Cangelosi D, Ferracin M, Franceschini A, Raffaghello L, Pistoia V, Varesio L, Adinolfi E. *Oncogene*. 2015 Oct 8;34(41):5240-51.

U.O.C. Anatomia Patologica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Angela Rita Sementa	Dirig. medico di I livello, Responsabile temporaneo (dal 1-9-2013) della U.O.C. di Anatomia Patologica, IAS, RAF (Referente Aziendale per la Formazione)	Ruolo
Maria Cristina Coccia	Dirigente Medico di I livello, IAS	Ruolo
Paolo Nozza	Dirigente Medico di I livello, IAS, Referente per il Dispositivo Vigilanza e Preposto alla sicurezza	Ruolo
Cesarina Savioli	Dirigente Medico di I livello, IP	Ruolo
Federico Comanducci	Coordinatore tecnico	Ruolo
Davide Ircolò	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Katia Mazzocco	Biologo Contrattista IGG	Contrattista
Raffaella Defferrari	Biologo Contrattista IGG	Contrattista
Francesca Negri	Biologo Contrattista IGG	Contrattista
Daniele Murgia	Tecnico Laboratorio Biomedico contrattista IGG	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2015 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2015, alla raccolta di dati su oltre 100 nuovi pazienti, ed è prevedibile che entro la fine dell'anno i casi centralizzati e indagati raggiungano circa il 95% dei casi diagnosticati sul territorio nazionale. Queste attività hanno consentito di ampliare il pannello di indagini immunoistochimiche allestite a scopo diagnostico e prognostico, e di validare le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o possibile risposta a nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio della amplificazione del gene ALK e le indagini di espressione delle proteine MYCN e c-MYC, correlate alla possibile individuazione di pazienti a rischio prognostico particolarmente grave, nell'ambito della definizione di un protocollo cosiddetto "ultra-high risk").

Tra i risultati scientifici conseguiti, lo studio della casistica italiana derivata dal registro NB (Neuroblastoma) di tumori neuroblastici in una popolazione di 34 pazienti adolescenti e giovani adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura), in collaborazione con la U.O.C. di Oncologia ed, Ematologia, è esitato in un lavoro pubblicato. Lo Studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione. Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e aspetti istologici della chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

SIOPEN-R-NET (European Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Research Network), Department of Pathology Rikshospitalet, Oslo, (Dott. Klaus Beiske). Service de Pathologie, Hopital Robert Debré, Université (Prof. Michel Peuchmaur).

Università di Padova (Istituto di Anatomia Patologica). Istituto Ortopedico Pini di Milano (Drsa Parafioriti). King's College dell'Università di Londra (Dr A.Quaglia). St. John's Hospital ,Dpt. Dermatopathology, (prof E.Calonje) di Londra. Istituto Nazionale per i Tumori di Milano (Drsa Collini). Anatomia Patologica Dip. Medicina Sperimentale, di Roma (Prof. F. Giangaspero). Institut für Neuropathologie di Bonn, Deutschland, (Prof. T. Pietsch). Childrens Hospital of Los Angeles, USA, Dpt Pathology (Prof. Hiro Shimada, Coordinatore INPC -International Neuroblastoma Pathology Committee).

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Studio istologico e biomolecolare di casistiche di patologia oncologica pediatrica”

Obiettivo: Per il triennio 2016-2018 continueremo e approfondiremo le indagini in corso nel 2015 sulle principali patologie oncologiche pediatriche, allo scopo di individuare caratteristiche istologiche e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento. Ci occuperemo in particolare, dei casi di tumore neuroblastico periferico diagnosticati in Italia, che afferiscono ai Centri di Oncologia Pediatrica Italiani (AIEOP).

Descrizione: Il neuroblastoma (NB), è il più frequente tumore solido pediatrico, tuttora mortale nel 40% dei casi. I principali fattori prognostici sono: età, estensione della malattia alla diagnosi, classificazione istopatologica e alterazioni genetiche. Fra i possibili marcatori prognostici di più recente individuazione, l'espressione delle proteine MYCN e c-MYC nei tumori indifferenziati, e le caratteristiche microscopiche correlate, nonché il riconoscimento di cloni cellulari “stem-cell-like” in neoplasie aggressive, costituiscono le linee di indagine più promettenti. I progetti di ricerca sul neuroblastoma in corso presso la U.O.C. di Anatomia Patologica sono particolarmente significativi in quanto estesi alla casistica disponibile a seguito della centralizzazione presso l'Istituto G. Gaslini, di queste neoplasie da 50 Centri Italiani di Oncologia Pediatrica, che per ogni paziente diagnosticato inviano, sia all'esordio che durante il trattamento, campioni tumorali e biologici per la completa caratterizzazione della neoplasia. La disponibilità dei dati raccolti nella biobanca integrata tessuto-genomica (BIT) - istituita presso l'IGG nel 2009, che cataloga i tumori e genera un data base molecolare a disposizione dei ricercatori e collegata al registro contenente dati clinici su oltre 3700 pazienti affetti da NB -costituisce un ulteriore punto di forza di questa ricerca.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo, U.O.C di Chirurgia, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia; Servizio di Epidemiologia e Biostatistica , U.O.C. Laboratorio Analisi , U.O.C. Laboratorio di Oncologia ,U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.S. Laboratorio di Citogenetica, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post natali e Terapie Cellulari, UOC Pediatria II - Reumatologia, U.O.C. Neurochirurgia.

Collaborazioni Esterne

Childrens Hospital of Los Angeles, USA, Children's Oncology Group Neuroblastoma Pathology Reference Laboratory; Laboratorio Fondazione NB, Padova; U.O.C. Terapia Immunologica, IRCCS S.Martino-IST, Genova; UU.OO. anatomia patologica e oncologia pediatrica afferenti alla Associazione Italiana di Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). Laboratori biomolecolari ENQUA (European Neuroblastoma Quality Assessment Group).

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Sorrentino S, Gigliotti AR, Sementa AR, Morsellino V, Conte M, Erminio G, Buffa P, Granata C, Mazzocco K, Garaventa A, De Bernardi B. Neuroblastoma in the adult: the Italian experience with 21 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;36(8):e499-505.
2. Pio L, Milanaccio C, Mascelli S, Raso A, Nozza P, Sementa AR, Cama A, Buffa P, Avanzini S, Vannati M, Capra V, Lanino E, Rossi A, Morana G, Magnano GM, Severino M, Garrè ML. Congenital multifocal rhabdoid tumor: a case with peculiar biological behavior and different response to treatment according to location (central nervous system and kidney). *Cancer Genet*. 2014 Sep;207(9):441-4.
3. Bartolini A, Di Paolo D, Noghero A, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Pasqualini R, Arap W, Bussolino F, Ponzoni M, Pastorino F, Marchiò S. The Neuronal Pentraxin-2 Pathway Is an Unrecognized Target in Human Neuroblastoma, Which Also Offers Prognostic Value in Patients. *Cancer Res*. 2015 Oct 15;75(20):4265-71.
4. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garrè ML, Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro Oncol*. 2015 Dec;17(12):1637-47.
5. Pavanello M, Melloni I, Fiaschi P, Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Nozza P, Gandolfo C, Cama A. A rare case of osteoblastoma associated to aneurysmal bone cyst of the spine. Case report. *Br J Neurosurg*. 2015 Jul 23:1-4.
6. Mazzocco K, Defferrari R, Sementa AR, Garaventa A, Longo L, De Mariano M, Esposito MR, Negri F, Ircolò D, Viscardi E, Luksch R, D'Angelo P, Prete A, Castellano A, Massirio P, Erminio G, Gigliotti AR, Tonini GP, Conte M. Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1725-32.
7. Mascelli S, Nozza P, Sak K, Joost K, Cama A, Capra V, Garrè ML, Raso A. Distinctive Genetic Profile With IDH1, TP53, and MLH1 Mutations in a Radiation-Induced Anaplastic Astrocytoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jul 16.
8. Cossu I, Bottoni G, Loi M, Emionite L, Bartolini A, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Sacchi A, Curnis F, Gagliani MC, Bruno S, Marini C, Gori A, Longhi R, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Tacchetti C, Corti A, Sambuceti G, Marchiò S, Ponzoni M, Pastorino F. Neuroblastoma-targeted nanocarriers improve drug delivery and penetration, delay tumor growth and abrogate metastatic diffusion. *Biomaterials*. 2015 Nov;68:89-99.
9. Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garrè ML, Pitto F, Ravetti JL, Vagge S, Corvò R, Profumo A, Baio G, Marcello D, Frosina G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy on pediatric tumors of the glioma radiosensitizer KU60019. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):1445-57.
10. Defferrari R, Mazzocco K, Ambros IM, Ambros PF, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Berbegall AP, Bown N, Combaret V, Couturier J, Erminio G, Gambini C, Garaventa A, Gross N, Haupt R, Kohler J, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson T, Noguera R, Parodi S, Schleiermacher G, Tweddle DA, Valent A, Van Roy N, Vicha A, Villamon E, Tonini GP. Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification. *Br J Cancer*. 2015 Jan 20;112(2):290-5.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Luigi Varesio	Direttore	Strutturato
Maria Carla Bosco	Dirigente Biologo di I livello	Strutturato
Alessandra Eva	Dirigente Biologo di I livello	Strutturato
Davide Cangelosi	Ricercatore	Contrattista
Massimiliano Izzo	Ricercatore	Contrattista
Federica Raggi	Ricercatore	Borsista
Roberta Resaz	Ricercatore	Contrattista
Daniela Segalerba	Ricercatore	Contrattista
Cristina Vanni	Ricercatore	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Abbiamo valutato la fisiopatologia delle cellule di Langerhans nel microambiente ipossico che caratterizza le cicatrici ipertrofiche e le ulcere da decubito con l'obiettivo di definire i meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione di queste patologie. Abbiamo dimostrato che l'ipossia gioca un ruolo critico nella patogenesi delle cicatrici ipertrofiche ed ulcere da decubito mediante riprogrammazione funzionale delle cellule di Langerhans e identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come nuovo gene inducibile da ipossia e importante regolatore dell'attività proinfiammatoria delle cellule di Langerhans, potenzialmente sfruttabile come bersaglio terapeutico per il trattamento di queste patologie.

Abbiamo utilizzato il modello animale della Glicogenosi 1a, da noi generato, per studiare le alterazioni del tessuto epatico con tecniche di immunoistochimica e proteomica. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo iniziato la raccolta di campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei miR, presenti in vescicole circolanti nel plasma (esosomi), che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano. Abbiamo raccolto 43 campioni di plasma di cui 22 sono stati analizzati. Parallelamente, abbiamo iniziato la raccolta di plasma da topi affetti da Glicogenosi 1a che saranno analizzati per l'espressione dei miR. Il confronto tra i dati ottenuti dal plasma dei pazienti, i dati ottenuti dal plasma dei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

Abbiamo generato un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b che sarà utilizzato per studiare la malattia, le infezioni e la neutropenia e possibili approcci terapeutici. Stiamo valutando le condizioni migliori per l'inducibilità in questi animali del fenotipo della Glicogenosi 1b. L'analisi dei miR esosomali è stata estesa al plasma dei pazienti di neuroblastoma per correlarne l'espressione con il decorso della malattia. E' stato testato il profilo di miR in 40 pazienti ed i dati sono in via di elaborazione bioinformatica.

Abbiamo definito il ruolo dell'ipossia nella progressione del neuroblastoma e derivato le regole per includere il profilo ipossico tra i fattori prognostici del neuroblastoma.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

1. M. Giovarelli, Università degli Studi e Città della Salute e della Scienza di Torino
2. Maja Di Rocco, U.O. Malattie Rare, Istituto Giannina Gaslini, Genova
3. Fiorella Altruda, Dip. Genetica, Biologia e Chimica Medica, Università di Torino
4. Janice Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA

5. Matthias Fischer, University of Cologne, Germany
6. Marco Muselli, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Genova
7. Paola Bettinsoli, Università degli Studi di Brescia
8. Elena Adinolfi, Dip. di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Ferrara
9. Angela Rita Sementa, Istituto Giannina Gaslini, Genova
10. Marco M. Fato, DIBRIS, Università di Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Biomarcatori, modelli e strategie nella prognosi e trattamento di patologie pediatriche”

Obiettivo: Identificazione di biomarcatori e fattori prognostici nelle patologie infiammatorie, nel neuroblastoma e nella glicogenosi. Utilizzo del nuovo modello animale per studiare nuove terapie della Glicogenosi 1b.

Analisi bioinformatica di dati genomici e sviluppo della rete4 bioinformatica ligure.

Descrizione: Studieremo la fisiopatologia delle cellule dell'immunità innata nel microambiente ipossico che caratterizza l'artrite idiopatica giovanile, gli adenomi epatici ed il neuroblastoma, al fine di definirne il ruolo nella patogenesi e identificare potenziali bersagli per la terapia. Questi studi saranno eseguiti su cellule primarie in vitro, su tessuti ottenuti da pazienti e modelli animali. Procederemo alla raccolta ed analisi del plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per lo studio dei miR. La caratterizzazione dei miR affetti da Glicogenosi 1a correlata ai dati ottenuti dai pazienti permetterà d'identificare i miR correlati alla patofisiologia della malattia ed all'identificazione di biomarcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine. Caratterizzeremo il nuovo modello animale della Glicogenosi 1b per la presenza delle caratteristiche anatomopatologiche di questa malattia. Questo modello sarà utilizzato per la valutazione di nuovi approcci terapeutici. Implementeremo e disegneremo nuovi processi/algoritmi per analizzare dati complessi quali struttura del DNA, espressione genica e di micro RNA. In particolare procederemo allo studio dei gene sets e di firme genomiche prognostiche tipiche di alterazioni del microambiente di tessuto quali l'ipossia.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Dr. A. R. Sementa, U.O.C. Anatomia Patologica
- Dr. A. Garaventa, U.O.C. Emato-Oncologia
- Dr. A. Martini, UOC Pediatria II – Reumatologia
- Dr. M. Di Rocco, Unità di Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria
- Dr. G. Tripodi, U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasmfusionale

Collaborazioni Esterne

- Prof. M. Giovarelli, Università degli Studi e Città della Salute e della Scienza di Torino
- Dr. Janice Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA
- Prof. M. M. Fato, DIBRIS, Università di Genova, Genova
- Dr. A. Canete, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spagna
- Dr. Gudrun Schleiermacher, Institut Curie, Parigi, Francia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Amoroso F, Capece M, Rotondo A, Cangelosi D, Ferracin M, Franceschini A, Raffaghello L, Pistoia V, Varesio L, Adinolfi E. (2015). The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 β /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma. *Oncogene*.

2. Vanni C, Ognibene M, Finetti F, Mancini P, Cabodi S, Segalerba D, Torrisi MR, Donnini S, Bosco MC, Varesio L, Eva A (2015). Dbl oncogene expression in MCF-10 A epithelial cells disrupts mammary acinar architecture, induces EMT and angiogenic factor secretion. *Cell Cycle* 14, 1426-1437.
3. Resaz R, Vanni C, Segalerba D, Sementa AR, Mastracci L, Grillo F, Murgia D, Bosco MC, Chou, JY, Barbieri O, Varesio L, Eva A. (2014). Development of hepatocellular adenomas and carcinomas in mice with liver-specific G6Pase-alpha deficiency. *Dis. Model. Mech.* 7, 1083-1091.
4. Izzo M, Mortola F, Arnulfo F, Fato MM, Varesio L. (2014). A digital repository with an extensible data model for biobanking and genomic analysis management. *BMC Genomics* 15, S3.
5. Cangelosi D, Muselli M, Parodi S, Blengio F, Becherini P, Versteeg R, Conte M, Varesio L. (2014). Use of Attribute Driven Incremental Discretization and Logic Learning Machine to build a prognostic classifier for neuroblastoma patients. *BMC Bioinformatics* 15, S4.
6. Ognibene M, Vanni C, Blengio F, Segalerba D, Mancini P, De MP, Torrisi MR, Bosco MC, Varesio L, Eva A. (2014). Identification of a novel mouse Dbl proto-oncogene splice variant: Evidence that SEC14 domain is involved in GEF activity regulation. *Gene* 537, 220-229.
7. Raggi F, Blengio F, Eva A, Pende D, Varesio L, Bosco MC. (2013). Identification of CD300a as a new hypoxia-inducible gene and a regulator of CCL20 and VEGF production by human monocytes and macrophages. *Innate. Immun.*, 1-14.
8. Pierobon D, Bosco MC, Blengio F, Raggi F, Eva A, Filippi M, Musso T, Novelli F, Cappello P, Varesio L, Giovarelli M. (2013). Chronic hypoxia reprograms human immature dendritic cells by inducing a proinflammatory phenotype and TREM-1 expression. *Eur. J Immunol* 43, 949-966.
9. Cangelosi D, Blengio F, Versteeg R, Eggert A, Garaventa A, Gambini C, Conte M, Eva A, Muselli M, Varesio L. (2013). Logic Learning Machine creates explicit and stable rules stratifying neuroblastoma patients. *BMC Bioinformatics* 14 Suppl 7, S12.
10. Bosco MC, Varesio L. (2012). Dendritic cell reprogramming by the hypoxic environment. *Immunobiology* 217, 1241-1249.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
F. Frassoni	Direttore	Ruolo
M. Podestà	Dir. San. Biologo	Ruolo
D. Di Martino	Dir. San. Biologo	Ruolo
F. Sabatini	Ricercatore	Contrattista
S. Ravera	Ricercatore	Contrattista
M. Ciarlo	Ricercatore	Contrattista
M. Dagnino	Tecnico San. Biom.	Ruolo Tempo Det.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015**Valutazione dell'espressione dei geni che presiedono al self-renewal (staminalità) prima e dopo trapianto, ricostituzione dei progenitori emopoietici in soggetti adulti e pediatrici.**

Il principio su cui si basa il trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (HSC) è dovuto alla loro capacità di espandersi e di mantenere valori stabili di globuli bianchi, rossi e piastrine per tutta la durata della vita del ricevente. Tuttavia diverse evidenze scientifiche, (i.e. il trapianto seriale nel modello murino, la ricostituzione a lungo termine nel trapianto di midollone nell'uomo) hanno sempre suggerito che questa espansione forzata portasse ad una ricostituzione limitata della riserva staminale. Poiché il trapianto è associato ad una espansione delle cellule staminali di circa 2 log per il midollo adulto (BM) e 3 log per il cordone (CB) è evidente che avvengono nelle HSC profonde modifiche nella loro espressione genica consentano di compiere la ricostituzione dell'intero sistema nel minor tempo possibile. Scopo dello studio è individuare: (a) quali sono i principali geni coinvolti in nella ricostituzione ematologica, (b) quali modifiche rispetto all'assetto "steady state", (c) per quanto tempo permangono tali modifiche e se e quando le cellule tornano allo "steady state", (d) se diverse sorgenti di HSC si comportano in maniera diversa (i.e. CB o BM); (e) infine se le HSC invecchiano dopo trapianto.

L'espressione genica basale è valutata su cellule CD34+ selezionate da sangue cordonale (CB) e da sangue midollare (BM) di soggetti adulti e pediatrici normali; cellule iPS sono state utilizzate come controllo positivo. I campioni erano costituiti da cellule CD34+ di pazienti (adulti e bambini) trapiantati con BM o CB a diversi intervalli dal trapianto (+30, +90, +180, +360 giorni, > 1 anno dal trapianto). La metodologia usata era costituita da low-density TaqMan-based CARDS su cui erano stati selezionati 93 geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nella proliferazione, differenziazione e self-renewal. L'analisi delle corrispondenti proteine è stata eseguita su cellule CD34+ tramite anticorpi fluorescinati corrispondenti; la loro quantificazione è avvenuta tramite confocale.

Sono stati individuati 10 geni "staminali", tra cui Nanog, Oct4 e Sox2, espressi in modo significativamente diverso dalle cellule staminali emopoietiche prima e dopo trapianto. In particolare tali geni risultano essere over-espressi nelle cellule di cordone trapiantate rispetto ai loro valori basali, a differenza degli stessi geni che sono espressi in modo significativamente più basso dopo trapianto nelle cellule emopoietiche adulte.

Sorprendentemente, tali livelli di espressione vengono mantenuti nel tempo, anche quando il sistema ematopoietico risulta completamente ricostituito ed opera secondo livelli standard di mantenimento.

In un secondo momento, abbiamo deciso di analizzare i dati ottenuti assieme al gruppo DIBRIS dell' Università di Genova. **I modelli matematici utilizzati sono stati in grado di individuare un pannello di geni (signature) specifico per tipo di sorgente di cellule trapiantate.**

I risultati, nel loro complesso, indicano che questo studio : **(1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; (2) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo della proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di “trasformazione” (3) individua la possibilità che esistano pathway genici diversi in grado di ottenere risultati simili (i.e. proliferazione) e/o che cellule di tessuti diversi modulino l’espressione di determinati geni in modo diverso per ottemperare alla stessa funzione. Naturalmente il CB ha necessità di proliferare un logaritmo in più per ottenere lo stesso risultato.**

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Luca Ramenghi
- Edoardo Lanino
- Riccardo Haupt

Collaborazioni Esterne

- D. Cilloni, Torino
- F. Bonifazi, Bologna
- F. Locatelli, (OBG) Roma
- F. Fagioli, OIRM Torino
- G. Vassiliou, Cambridge UK
- M. Piana, DIBRIS Università Genova
- A. Verri, DIBRIS Università Genova
- A. Barla, DIBRIS Università Genova
- M. Squillario, DIBRIS Università Genova

ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Espressione dei geni coinvolti nel self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC)”

Obiettivo: Valutazione comparativa della espressione dei geni coinvolti nel self-renewal (stemness) nelle cellule HSC di diverse fonti prima e dopo trapianto.

Descrizione: Abbiamo cominciato a valutare se i geni che rendono e mantengono la cellule staminali ematopoietiche (HSC) declinano o no dopo trapianto allogenico.

I dati preliminari sembrano indicare che le HSC dopo trapianto di cordone esaltano i geni stemness mentre dopo trapianto di midollo osseo questi geni tendenzialmente declinano.

In un secondo momento, abbiamo deciso di analizzare i dati ottenuti assieme al gruppo DIBRIS dell’ Università di Genova. I dati preliminari individuano classi di cellule trapiantate caratterizzate da un’ espressione genica piuttosto precisa e ripetibile (a seconda della sorgente di HSC trapiantate che consente di riconoscerle dalla “signature” costituita dall’assieme dei geni over-espressi.

I risultati, nel loro complesso, indicano che questo studio: (1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; (2) identifica come diverse sorgenti di HSC (CB vs adulte) dispongano di potenzialità profondamente diverse; (3) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo della proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di “trasformazione”.

Andremo quindi a fare le seguenti ulteriori valutazioni:

- a) confermare ed estendere i dati includendo anche nuovi geni.
- b) Fare una valutazione comparativa con cellule iPS ottenute da cellule diverse sorgente.
- c) Aumento della casistica dei campioni da analizzare.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Sambuceti G, Massollo M, Marini C, Podestà M, Cassanelli C, Morbelli S, Fiz F, Buschiazzi A, Capitanio S, Augeri C, Curti G, Piana M, Frassoni F. Trafficking and homing of systemically administered stem cells: the need for appropriate analysis tools of radionuclide images. *J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;57(2):207-15.
2. Rocha V, Labopin M, Ruggeri A, Podestà M, Gallamini A, Bonifazi F, Sanchez-Guijo FM, Rovira M, Socie G, Baltadakis I, Michallet M, Deconinck E, Bacigalupo A, Mohty M, Gluckman E, Frassoni F. Unrelated cord blood transplantation: outcomes after single-unit intrabone injection compared with double-unit intravenous injection in patients with hematological malignancies. *Transplantation*. 2013 May 27;95(10):1284-91.
3. Forni GL, Podestà M, Musso M, Piaggio G, Musallam KM, Balocco M, Pozzi S, Rosa A, Frassoni F. Differential effects of the type of iron chelator on the absolute number of hematopoietic peripheral progenitors in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):555-9.
4. Kurita N, Frassoni F, Chiba S, Podestà M. Impact of length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2015), 1–4.
5. Podestà M, Bruschettini M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F. Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0138680 September 29, 2015.
6. Fiz F, Marini C, Campi C, Massone AM, Podestà M, Bottoni G, Piva R, Bongioanni F, Bacigalupo A, Piana M, Sambuceti G, Frassoni F. Allogeneic cell transplant expands bone marrow distribution by colonizing previously abandoned areas: an FDG PET/CT analysis. *Blood*, 25 June 2015 Volume 125, n. 26.
7. Giebel S, Labopin M, Mohty M, Mufti GJ, Niederwieser D, Cornelissen JJ, Janssen JJ, Milpied N, Vindelov L, Petersen E, Arnold R, Bacigalupo A, Blaise D, Craddock C, Nagler A, Frassoni F, Sadosky M, Rocha V. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb;48(2):238-42.
8. Cilloni D, Carturan S, Bracco E, Campia V, Rosso V, Torti D, Calabrese C, Gaidano V, Niparuck P, Favole A, Signorino E, Iacobucci I, Morano A, De Luca L, Musto P, Frassoni F, Saglio G. Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2013 May;37(5):520-30. doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.014.
9. Bracco E, Rosso V, Serra A, Carnuccio F, Gaidano V, Nicoli P, Musto P, Saglio G, Frassoni F, Cilloni D. Design and application of a novel PNA probe for the detection at single cell level of JAK2V617F mutation in Myeloproliferative Neoplasms. *BMC Cancer*. 2013 Jul 18;13:348.
10. Rosso V, Bracco E, Pedrola R, Carturan S, Signorino E, Petiti J, Calabrese C, Nicoli P, De Gobbi M, Gaidano V, Gallo D, Ulisciani S, Fava C, Rege-Cambrin G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D. Detection of BCR-ABL T315I mutation by peptide nucleic acid directed PCR clamping and by peptide nucleic acid FISH. *Biomark Res*. 2015 Jul 3;3:15. doi: 10.1186/s40364-015-0039-y. eCollection 2015.

11. Horwitz ME, Frassoni F. Improving the outcome of umbilical cord blood transplantation through ex vivo expansion or graft manipulation. *Cytotherapy*. 2015 Jun;17(6):730-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.004. Epub 2015 Mar 14. Review.
12. Gregorini M, Bosio F, Rocca C, Corradetti V, Valsania T, Pattonieri EF, Esposito P, Bedino G, Collesi C, Libetta C, Frassoni F, Dal Canton A, Rampino T. Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and cytokine network in experimental kidney transplantation. *BMC Immunol*. 2014 Oct 3;15:44. doi: 10.1186/s12865-014-0044-1.
13. Fiz F, Marini C, Piva R, Miglino M, Massollo M, Bongioanni F, Morbelli S, Bottoni G, Campi C, Bacigalupo A, Bruzzi P, Frassoni F, Piana M, Sambuceti G. Adult advanced chronic lymphocytic leukemia: computational analysis of whole-body CT documents a bone structure alteration. *Radiology*. 2014 Jun;271(3):805-13. doi: 10.1148/radiol.14131944. Epub 2014 Mar 5.
14. Della Chiesa M, Falco M, Bertaina A, Muccio L, Alicata C, Frassoni F, Locatelli F, Moretta L, Moretta A. Human cytomegalovirus infection promotes rapid maturation of NK cells expressing activating killer Ig-like receptor in patients transplanted with NKG2C-/- umbilical cord blood. *J Immunol*. 2014 Feb 15;192(4):1471-9. doi: 10.4049/jimmunol.1302053. Epub 2014 Jan 17.
15. Frassoni F, Locatelli F, Moretta L. Foreword. *New frontiers in molecular and cellular therapy. Immunol Lett*. 2013 Sep-Oct;155(1-2):1. doi: 10.1016/j.imlet.2013.09.023. Epub 2013 Oct 8.
16. Frassoni F, Cilloni D, Podestà M. New possibilities to exploit the potentiality of cord blood cells in the context of transplantation. *Immunol Lett*. 2013 Sep-Oct;155(1-2):24-6. doi: 10.1016/j.imlet.2013.09.024. Epub 2013 Sep 27. Review.
17. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, van Tol MJ, Contoli B, Zwaginga JJ, Avanzini MA, Conforti A, Bertaina A, Giorgiani G, Jol-van der Zijde CM, Zecca M, Le Blanc K, Frassoni F, Egeler RM, Fibbe WE, Lankester AC, Locatelli F. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(4):501-9. doi: 10.1111/bjh.12545. Epub 2013 Aug 31.
18. Bracco E, Rosso V, Serra A, Carnuccio F, Gaidano V, Nicoli P, Musto P, Saglio G, Frassoni F, Cilloni D. Design and application of a novel PNA probe for the detection at single cell level of JAK2V617F mutation in Myeloproliferative Neoplasms. *BMC Cancer*. 2013 Jul 18;13:348. doi: 10.1186/1471-2407-13-348.
19. Cilloni D, Carturan S, Bracco E, Campia V, Rosso V, Torti D, Calabrese C, Gaidano V, Niparuck P, Favole A, Signorino E, Iacobucci I, Morano A, De Luca L, Musto P, Frassoni F, Saglio G. Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2013 May;37(5):520-30. doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.014. Epub 2013 Feb 12.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Mirella Filocamo	Biologo, Responsabile UOSD	Ruolo
Marina Stroppiano	Biologo	Ruolo
Fabio Corsolini	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Susanna Lualdi	Biologo	Contrattista
Serena Grossi	Biologo	Contrattista
Barbara Tappino	Biologo	Contrattista
Federica Lanza	Biologo	Contrattista
Giorgia Stroppiana	Tecnico di laboratorio	Contrattista
Giulia Amico	Biologo	Specializzando

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Il filone di ricerca della U.O.S.D. è principalmente incentrato sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica, situata presso la UOSD, dove sono conservati attualmente più di 8.500 campioni di pazienti affetti da malattie genetiche rare. Il 40% dei pazienti è tuttora in attesa della diagnosi definitiva.

Nel corso dell'anno è stata dedicata particolare attenzione a 14 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica e in cui erano state escluse negli anni la maggior parte delle malattie della sostanza bianca note. I campioni, ripresi dall'azoto liquido sono stati processati e sottoposti all'analisi degli esomi con le nuove tecnologie NGS (Next Generation Sequencing). L'analisi dei dati, effettuata presso il nostro centro mediante utilizzo di software statistici e specifici algoritmi, ha prodotto per paziente una media di circa 2000 varianti, che con ulteriori processi di filtraggio si sono ridotte a circa 40. Una successiva analisi, basata sul confronto del fenotipo del paziente e i dati della letteratura, ha infine permesso di individuare il possibile difetto genetico in 7/14. La validazione finale del risultato è stato eseguita con i metodi tradizionali (sequenza sanger) nel campione di DNA del paziente e, laddove possibile, confermato sul DNA dei genitori. I rimanenti dati sono ancora in fase di studio.

In parallelo era stata avviata una collaborazione con il TIGEM (Istituto Telethon di Genetica e Medicina) che aveva messo a disposizione del nostro centro un pannello con la sequenza di 800 geni lisosomiali per l'analisi tramite NGS. Nell'ambito di questa collaborazione sono stati selezionati e ripresi dalla biobanca 80 campioni provenienti da pazienti non-diagnosticati e in cui erano state escluse la maggior parte delle malattie lisosomiali. Con questo primo invio si era deciso di sottoporre ad analisi pazienti "storici" conservati nella biobanca negli anni 70/80 con l'obiettivo di raggiungere una diagnosi retrospettiva in modo da consentire la consulenza genetica alle famiglie a rischio. L'analisi informatica dei dati ha evidenziato mutazioni in geni lisosomiali associati a malattie note e non note. Attualmente, presso il nostro centro è in corso la validazione dei dati sperimentali con i metodi tradizionali (dosaggi enzimatici e analisi molecolare).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Istituto San Raffaele "Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET)"
- Istituto Telethon di genetica e medicina (TIGEM), Napoli
- Bambino Gesù, Roma
- Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze
- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Ramat Aviv 69978, Israel

- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova
- Clinica Neurologica, Università “Spedali Civili”, Brescia
- Dipartimento di medicina, Fondazione IRCCS Cà Grande Ospedale Maggiore, Milano

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Biobanca Genetica: Servizio per la diagnosi e la ricerca”

Obiettivo: Si intende proseguire il progetto, avviato nel 2015, vale a dire la definizione del difetto genetico in campioni conservati nella biobanca da pazienti in attesa di diagnosi. In parallelo continueranno a essere analizzati e validati i dati ottenuti con NGS nel 2015 associando studi funzionali per eventuali nuove varianti o geni non ancora associati a malattie. E' anche nostro obiettivo continuare a validare i 4 pannelli contenenti 40 geni target lisosomiali già disegnati e disponibili presso la U.O.S.D.

Descrizione:

- 1) prosecuzione dell'analisi informatica dei risultati ottenuti dall'NGS
- 2) validazione delle varianti selezionate utilizzando metodiche tradizionali su DNA del paziente e di eventuali familiari
- 3) studi funzionali delle varianti nuove in geni noti tramite la produzione di costrutti per la trasfezione in cellule COS per l'espressione “in vitro”
- 4) studi funzionali di potenziali varianti individuati in geni noti ma non ancora associati al fenotipo in analisi. Tale studio potrà prevedere differenti approcci:
 - studi di espressione in vitro, come ad esempio in caso di geni codificanti proteine enzimatiche;
 - studi in modelli animali tipo zebrafish per l'analisi di varianti in geni codificanti proteine coinvolte in pathway più complessi legati, ad esempio, alla mielinizzazione.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Servizio di Neuroradiologia Pediatrica
- U.O.S.D. Malattie Rare
- U.O.S.D. Laboratorio Neurogenetica e Neuroscienze
- U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

Collaborazioni Esterne

- Istituto Telethon di genetica e medicina (TIGEM), Napoli
- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Ramat Aviv 69978, Israel
- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

- 1 Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, Severino M, Filocamo M. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. *EJHG* 2013;21(1):34-9.

- 2 Gali M, Filocamo M, Horowitz M. Itch Regulates Degradation of Mutant Glucocerebrosidase: Implications to Gaucher Disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1316-27.
- 3 Filocamo M, Baldo C, Goldwurm S, Renieri A, Angelini C, Moggio M, Mora M, Merla G, Politano L, Garavaglia B, Casareto L, Dagna Bricarelli F for Telethon Network of Genetic Biobanks Staff (Corsolini F, Galotto S, Mazzotti R, Stroppiana G, et al). Telethon Network of Genetic Biobanks: a Key Service for Diagnosis and Research on Rare Diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:129.
- 4 Regis S, Corsolini F, Grossi S, Tappino B, Cooper DN and Filocamo M. Restoration of the normal splicing pattern of the PLP1 gene by means of an antisense oligonucleotide directed against an exonic mutation. *PlosOne*, 2013; 8:e73633.
- 5 Biancheri R, Grossi S, Regis S, Rossi A, Corsolini F, Rossi DP, Cavalli P, Severino M, Filocamo M. Further genotype-phenotype correlation emerging from two families with PLP1 exon 4 skipping. *Clin Genet.* 2014;85(3):267-72. doi: 10.1111/cge.12154.
- 6 Siri L, Rossi A, Lanza F, Mazzotti R, Costa A, Stroppiano M, Gaiero A, Cohen A, Biancheri R, Filocamo M. A novel homozygous splicing mutation in PSAP gene causes metachromatic leukodystrophy in two Moroccan brothers. *Neurogenetics.* 2014; 15:101-106.
- 7 Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, Stroppiana G, Cappellini MD, Filocamo M. Validity of β -d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem.* 2014; 47:1293-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005.
- 8 Mirabelli-Badenier M, Severino M, Tappino B, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M. A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis.* 2015;30(3):681-6. doi: 10.1007/s11011-014-9612-6.
- 9 Zancan I, Bellesso S, Costa R, Salvalaio M, Stroppiano M, Hammond C, Argenton F, Filocamo M, Moro E. Glucocerebrosidase deficiency in zebrafish affects primary bone ossification through increased oxidative stress and reduced Wnt/ β -catenin signaling. *Hum Mol Genet.* 2015;24(5):1280-94 doi: 10.1093/hmg/ddu538.
- 10 Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, Sinnott R, Geberhiwot T, Bembi B, Dardis A. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat.* 2015 Oct 26. doi: 10.1002/humu.22923. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26499107.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Fulcheri Ezio	Direttore	Ruolo
Negri Francesca	Biologo	Contrattista
Brisigotti Maria Pia	Medico, specialista in Anatomia Patologica	Dottorando
Ponte Rossella	Medico in formazione in Anat. Patologica	Specializzando
Pitto Francesca	Medico in formazione in Anat. Patologica	Specializzando
Calamaro Paola	Medico in formazione in Anat. Patologica	Specializzando
Bianchi Rita	Medico in formazione in Anat. Patologica	Specializzando
Trambaiolo Chiara	Medico in formazione in Anat. Patologica	Specializzando
Cestone Danilo	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Volontario
Trucco Silvia	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Volontario
Biggi Giulia	Ostetrica	Volontario

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'attività di ricerca nell'anno 2015 in corso è stata mirata principalmente a:

1. caratterizzazione dell'albero villare. Come risultato è stato possibile pervenire alla definizione di quadri anatomici normali di riferimento per le placente nelle forti prematurità (età gestazionale inferiore a 33 settimane). Sulla base di una casistica relativa a due anni di osservazione condotta su 250 placente è stato possibile pervenire ad una classificazione morfologica dei quadri maturativi delle strutture cotiledonare del disco coriale basata su quattro sottogruppi. Sono in tal modo stati definiti i quadri di normalità della rete vascolare, delle ramificazioni villari e della tipologia dei villi costituenti le ramificazioni stesse in base alla tipologia delle strutture rapportate all'età gestazionale (21-24 settimane, 25-28 settimane, 29-32 settimane, 33-36 settimane).
2. definizione della componente leiomuscolare e miofibroblastica nello stroma e nella parete dei vasi villari. Fino ad ora si riteneva che nei villi intermedi maturi e nei villi terminali non fosse presente alcuna componente contrattile di parete. Il risultato importante è costituito nella dimostrazione della presenza di una componente contrattile (sm-Actin – Desmin) nella parete dei vasi terminali di scambio in ogni settimana (da 22 a 33 GW). La definizione di parametri di valutazione volti a monitorare una perdita modesta seppur progressiva in relazione all'epoca gestazionale nelle placente di età gestazionale superiore e sino a termine, ha avuto una rilevante ricaduta sul piano clinico in relazione alla diagnostica delle placente ipermature o in stati di sofferenza ipossica relativa ad una ipertensione materna clinica o latente. L'introduzione di nuovi marcatori del muscolo liscio (smoothelina) e marcatori del funzionamento degli elementi contrattili (caldesmone e calponina) ha permesso di confermare il dato delineando quadri più dettagliati della modulazione delle proteine contrattili nell'ambito cellulare di parete.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Genetica Medica, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Laboratorio di Citogenetica. Labo de Biopathologie Cellulaire et Tissulaire des Tumeurs, CHRU Montpellier. Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano. Anatomia Patologica, Università Aldo Moro Bari. Anatomia Patologica IRCCS San Martino-IST, Genova.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Impianto, sviluppo e adattamento della placenta del terzo trimestre"

Obiettivo: Definire il ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto. Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici con quadri clinici ed evolutivi dei neonati pretermine (sotto le 37 settimane gestazionali) in particolare in quelli delle forti prematurità (sotto le 33 settimane gestazionali).

Descrizione: Trattasi di una ricerca traslazionale focalizzata su:

studio dell'attività proliferativa del trofoblasto villare (cito trofoblasto, sincizio trofoblasto e trofoblasto intermedio villare) in casi di sofferenza ipossica come pure di stati reattivi ed adattativi ad uno stato di ipossia o ipo perfusione. La proteina p63 (marker specifico del cito trofoblasto) e il marcatore della proliferazione cellulare Ki67 (espresso prevalentemente nel trofoblasto intermedio villare) hanno consentito di definire pattern di crescita villare ridotti, normali o incrementati per reazione o compensazione ed ancora correlare questi con IUGR o neonati "small for date"; studio dell'attività del trofoblasto intermedio extravillare (IEVT), finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell' EVT di accrescersi e invadere la decidua. Particolare attenzione sarà rivolta allo sviluppo della branca dello studio che riguarda le proprietà e le caratteristiche del trofoblasto di proliferare a cellule isolate, infiltrando i tessuti deciduali o miometriali questo tramite la dimostrazione dell'interazione delle molecole di adesione e di anti adesione (CD 146 e E-caderina) cellulare.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Genetica Medica, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Laboratorio di Citogenetica

Collaborazioni Esterne

1) Yuri Musizzano, Anatomopathologiste, Labo de Biopathologie Cellulaire et Tissulaire des Tumeurs, CHRU Montpellier. 2) Gaetano Bulfamante, Professore Associato, Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano. 3) Leonardo Resta, Professore Ordinario, Anatomia Patologica, Università Aldo Moro Bari. 4) Valerio Gaetano Vellone, Ricercatore, Università degli Studi di Genova, Anatomia Patologica IRCCS San Martino-IST, Genova.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Ventura F, Rutigliani M, Bellini C, Bonsignore A, Fulcheri E. Clinical difficulties and forensic diagnosis: histopathological pitfalls of villus mesenchymal dysplasia in the third trimester causing foetal death. Forensic Sci Int. 2013 Jun 10;229(1-3):e35-41.
2. Boccardo F, Fulcheri E, Villa G, Molinari L, Campisi C, Dessalvi S, Murdaca G, Campisi C, Santi PL, Parodi A, Puppo F, Campisi C. Lymphatic microsurgery to treat lymphedema: techniques and indications for better results. C. Ann Plast Surg. 2013 Aug;71(2):191-5.
3. Fulcheri E, Vellone VG, Brisigotti MP. Expression of p63 and mib 1 in villous cytotrophoblast in placental insufficiency. Pathologica, Vol 106 Sept. 2014; 268.
4. Marchetti D, Vellone V, Dhimitri O, Fulcheri E. Post-partum hemorrhage and malpractice claims: what can we learn from the findings of placental examination and endometrial curettage? A retrospective analysis of surgical pathology reports. Med Sci Law. 2014 Apr;54(2):99-104. Epub 2014 Feb 4.

5. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jul;24(6):1021-6.
6. Vellone VG, Calamaro P, Vignale C, Novaro G, Penna L, Fulcheri E. Atypical cellular chorangioma: a potential diagnostic pitfall with worrisome aspects but a favorable prognosis. *Int J Surg Pathol*. 2015.
7. Moscatelli A, Buratti S, Gregoretti C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs*. 2015 Sep 29.
8. Brisigoti MP, Paladini D, Velone VG, Fulcheri E. A case of twin to twin transfusion syndrome (TTTS) complicated by an angiodystopic vessel. *Congresso Annuale di Anatomia Patologica*. Milano. 23-25 settembre 2015. *Atti in Pathologica*, 2015; 2, Vol 107, pp 143-144.
9. Bogliolo S, Marchiole P, Sala P, Giardina E, Villa G, Fulcheri E, Menada MV. Sentinel node mapping with radiotracer alone in vulvar cancer: a five year single-centre experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36(1):10-5.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Federico Zara	Responsabile, Dirigente Biologo	Ruolo
Francesca Madia	Dirigente Biologo	Ruolo
Giuseppe Minniti	Collaboratore Tecnico Sanitario	Ruolo
Angela Robbiano	Collaboratore Tecnico Sanitario	Ruolo tempo determinato
Simona Baldassari	Ricercatore	Contrattista
Michele Iacomino	Ricercatore	Contrattista
Manuela Massaccesi	Ricercatore	Contrattista
Floriana Fruscione	Ricercatore DINOEMI	Assegnista di Ricerca

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Nel corso del 2015 sono state condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca

- **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino.**

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2015 sono stati identificati i geni KCNA2 e SLC6A1 per nuove forme di encefalopatia epilettica ed è in fase di valutazione il gene QSOX1 per una rara forma recessiva con anomalie neurologiche multiple.

- **Caratterizzazione funzionale di mutazioni geniche attraverso lo sviluppo di cellule umane neuronali indotte**

Nel corso del 2015 sono stati messi a punto protocolli per il differenziamento di cellule neuronali umane indotte (iNeurons) da cellule pluripotenti adulte (hiPSC) riprogrammate da fibroblasti di pazienti affetti da epilessia con crisi neonatali da mutazioni nel gene PRRT2. Analisi morfologiche (es. arborizzazione dendritica), dell'espressione di specifici marker neuronali (es. MAP2, NeuN), elettrofisiologiche (es. correnti del sodio, eccitabilità) e della connettività sinaptica hanno evidenziato la capacità dei protocolli sviluppati di generare iNeurons fisiologicamente maturi da cellule somatiche adulte riprogrammate. Sono attualmente in corso le analisi comparative tra le proprietà funzionali degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo per identificare specifici anomalie della fisiologia neuronale associati a deficit di PRRT2.

- **Studi di farmacogenomica nelle Epilessie per lo studio dei fattori di suscettibilità alla risposta ai farmaci antiepilettici (AED) e agli eventi avversi.**

Lo studio è stato condotto all'interno del progetto Europeo EpiPGX. Lo studio coinvolge più di 7000 soggetti europei con epilessia, di cui 600 provenienti da centri italiani coordinati dalla Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze. I casi sono stati tipizzati mediante tecnologia SNP array ed analizzati mediante la metodologia GWAS in relazione alla diversa risposta ai AED e agli eventuali eventi avversi. Lo studio ha consentito di rilevare la presenza di specifici fattori di suscettibilità per alcune specifiche eventi avversi: psicosi/Levitiracetam, rash cutanei/Fenitoina, tremore/Valproato. Non sono stati identificati al contrario fattori di predittivi dell'efficacia della risposta farmacologica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof. P. Striano/Prof. C. Minetti. U.O.C. Neurologia Pediatrica, Istituto Gaslini. Identificazione di nuovi geni per malattie neurologiche rare.

- Dr. C. Bruno. U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative. Identificazioni di geni per malattie muscolari
- Prof. S. Sisodiya, University College London, London (UK). Coordinatore studio EpiPGX. Studi di farmacogenomica
- Prof. F. Benfenati/Prof. A. Corradi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia. Generazione di Neuroni umani indotti da cellule pluripotenti riprogrammate.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Caratterizzazione funzionale di mutazioni geniche attraverso lo sviluppo di cellule umane neuronali indotte”

Obiettivo: Scopo dello studio è quello di generare modelli cellulari per lo studio di diverse epilessie di origine genetica attraverso le nuove tecniche di riprogrammazione e differenziamento cellulare e di analizzare i meccanismi patogenetici alla base dell'ipereccitabilità che caratterizza questo tipo di condizioni. Nel triennio verranno prese in considerazione l'encefalopatia epilettica con mutazioni nel gene TBC1D24, l'epilessia con crisi benigne del lattante dovute a mutazioni del gene PRRT2 e l'epilessia familiare del lobo temporale con mutazioni nel gene LGI1 e RELN.

Descrizione: I fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea verranno riprogrammate in cellule staminali pluripotenti indotte, (iPSC) attraverso il metodo di trasduzione non integrante “CytoTune®-iPS Sendai Reprogramming System”. La pluripotenza delle linee cellulari prodotte verrà testata mediante immunocitochimica, RT-PCR. Il differenziamento neuronale avverrà attraverso la generazione di corpi embrioidi (EB) e la formazione di rosette neuronali contenenti neuroprecursori (NP). Gli NP saranno piastrati in co-coltura su neuroni primari corticali di ratto E18 e mantenuti in coltura per 60 giorni. Per poter discriminare le cellule umane da quelle di ratto, gli NP e i neuroni corticali di ratto saranno infettati con lentivirus che esprimono rispettivamente la proteina GFP e il dtTomato prima di essere co-coltivati. Attraverso tecniche di immunoistochimica ed elettrofisiologia verranno analizzati diversi processi fisiologici neuronali per evidenziare specifici deficit funzionali quali la crescita asso-dendritica, la formazione di sinapsi, la morfogenesi delle spine dendritiche e l'eccitabilità neuronale.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Laboratorio di Genetica Medica
- U.O.C. Neurologia Pediatrica
- U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

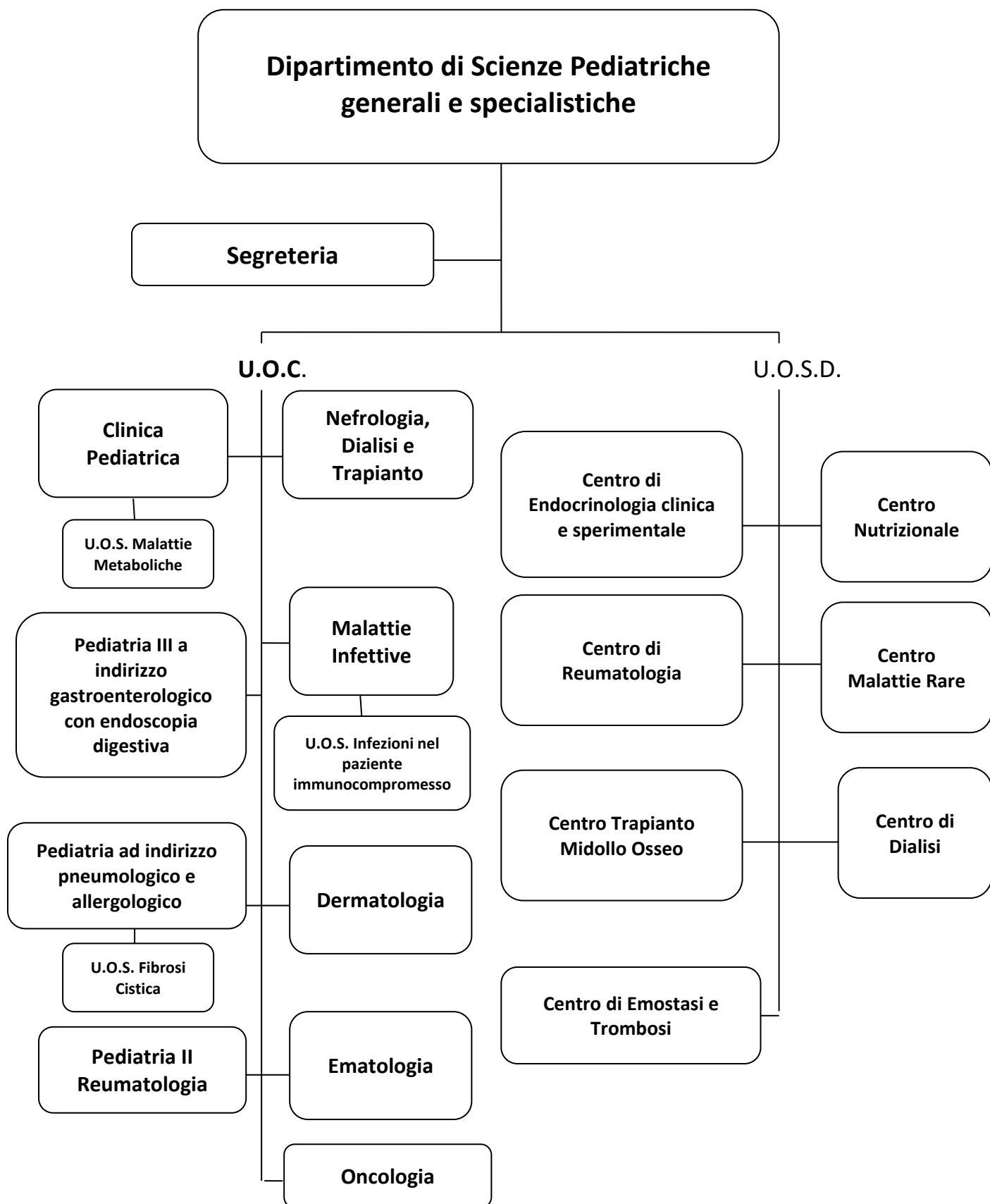
Collaborazioni Esterne

- Prof. F. Benfenati, Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
- Prof. De Jonghe, Dott.ssa S. Weckhuysen, Università di Anversa (Belgio)
- Dott. T. Sander, Cologne Center for Genomics, Cologne (Germany)
- Prof. S. Sisodiya, University College London, London (UK)

5) MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Kasperaviciute D, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. Brain. 2013;136:3140-50.
2. Suls A, et al. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. Am J Hum Genet. 2013; 93:967-75.

3. Franceschetti S, et al. Progressive myoclonic epilepsies: Definitive and still undetermined causes. *Neurology*. 2014; 82:405-11.
4. De Fusco M, et al. The α 2B-adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;75:77-87
5. Nava C, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014;46:640-5
6. Vanni N, et al. Impairment of ceramide synthesis causes a novel progressive myoclonus epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;76:206-12.
7. Canafoglia L, et al. Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: NEU1 mutations in adult-onset myoclonus. *Neurology*. 2014; 82:2003-6
8. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2014; 13:893-903.
9. Syrbe S, et al. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2015; 47:393-9.
10. Carvill GL, et al. Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet*. 2015; 96:808-815.



U.O.C. Clinica Pediatrica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto Cerone	Professore Associato	Ruolo
Giuseppe d'Annunzio	Dirigente medico	Ruolo
Alessandro Salina	Biologo	Contrattista IGG
Concetta Aloï	Biologo	Contrattista IGG
Michela Cassanello	Chimico Farmaceutico	Contrattista IGG
Nicola Minuto	Dirigente medico	Ruolo
Gianmarco Ghiggeri	Direttore UOC Nefrologia e Dialisi	Ruolo
Francesca Lugani	Dirigente medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Presso il Laboratorio di Diabetologia-LABSIEM della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2015 è stata potenziata l'attività di diagnosi molecolare di diverse patologie quali Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Sindrome di Wolfram 1 e 2, Iperinsulinismo Congenito dell'Infanzia, Diabete Neonatale e Glicosuria Renale Familiare.

Nello specifico è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 73 soggetti che previa valutazione dei dati clinici, anamnestici e glicometabolici presentavano una diagnosi clinica di iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale non ad eziologia autoimmune (documentata assenza di marker immunologici di diabete mellito tipo 1). Sono stati valutati pazienti con diagnosi clinica di MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) per i geni *GCK*, *HNF1a*, *HNF1b*, di Sindrome di Wolfram (gene *WFS1*), di diabete neonatale (geni *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affetti da diabete gestazionale (gene *GCK*), probandi con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*). Dei 73 pazienti analizzati, 55 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 18 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato. Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 44 casi, 6 risultati mutati. Nelle 30 gestanti con diabete l'analisi molecolare del gene *GCK* è risultata negativa.

Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 4 soggetti dei quali 2 sono risultati positivi e quello del gene *HNF1b* in 3 casi: tutti negativi. La ricerca di varianti alleliche in *KCNJ11* ed *ABCC8* effettuata in 3 casi è risultata negativa. *SLC5A2* è stato analizzato in 6 casi, tutti sono risultati mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato eseguito in 7 casi dei quali 1 positivo, 3 portatori di una mutazione in eterozigosi e 4 negativi. Il gene *INS* è stato testato in 2 casi con esito negativo. Ulteriori indagini molecolari sono al momento in corso.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Ospedale Maggiore di Novara, Servizio Sanitario Nazionale Regione Sardegna, Servizio Sanitario Nazionale Regione Campania, Azienda Ospedaliera Università Federico II Napoli, Azienda Ospedaliera Carlo Poma Mantova, Servizio Sanitario Regionale Piemonte, Servizio Sanitario Nazionale Regione Lombardia, Servizio Sanitario Nazionale regione Puglia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Servizio sanitario Regionale Emilia Romagna, Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria, USL1 Imperiese, IRCCS San Raffaele, Milano e le U.O. dell'Istituto G. Gaslini: Diabetologia Clinica Pediatrica DH, U.O. Clinica Pediatrica III piano, U.O. C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, U.O.C. Anestesia e Rianimazione, U.O. Pediatria II, U.O. Endocrinologia,, U.O. Genetica, U.O. Neurologia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Identificazione di nuovi geni responsabili di disglucemia in età pediatrica"

Obiettivo: Obiettivo principale è la corretta diagnosi genetica delle varie forme di disglucemia a partire dall'età neonatale sino alla adolescenza. Obiettivi secondari sono la raccolta di dati genetici, anamnestici, clinici e di follow up per queste forme rare di alterazioni del metabolismo glucidico e di conseguenza trattare appropriatamente le varie forme di disglucemia utilizzando i farmaci più indicati e innovativi.

Descrizione: L'identificazione di nuovi casi di disglucemia è seguita dalla analisi genetica orientata inizialmente in base al fenotipo clinico, per poi estendersi a eventuali altri geni per la diagnosi corretta. Successivamente avviene la presa in carico del paziente dal punto di vista diagnostico delle altre eventuali patologie associate alla malattia di base, e dal punto di vista clinico, per un inquadramento completo e corretto, impiegando i farmaci più indicati in base alle evidenze scientifiche note. Verrà inoltre offerto un consiglio genetico per la famiglia e verrà curata la qualità di vita dei pazienti e il loro inserimento nell'ambiente scolastico e lavorativo. Sarà inoltre curata la diffusione della attività specifica e dei risultati sia a livello regionale che a livello nazionale, al fine di incrementare la conoscenza delle forme rare di disglucemia e offrire l'opportunità di una assistenza completa che inizia con la diagnosi genetica per poi estendersi alla gestione globale del paziente nella medesima struttura grazie alle competenze presenti. Il progressivo ampliamento delle casistiche permetterà di istituire registri di malattie e la stesura di percorsi assistenziali e di raccomandazioni di terapia che verranno diffuse alla comunità scientifica.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Clinica Pediatrica, U.O.C. Nefrologia e dialisi, U.O.C. Laboratorio di Genetica molecolare, U.O.C. Laboratorio analisi, U.O.C. Anestesia e Rianimazione, U.O.C. CCV, U.O.C. Oculistica, U.O.C. Otorinolaringoiatria, U.O.C. Chirurgia, U.O.C. Radiologia e U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Gastroenterologia.

Collaborazioni Esterne

Clinica Pediatrica, Università di Messina

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, Grandone E, Palumbo P, Salina A, Aloï C, Buono P, Izzo A, D'Annunzio G, Vecchione G, Orrico A, Genesio R, Simonelli F, Franzese A. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. BMC Med Genet. 2014 Jul 24;15:88.
2. Poulton CJ1, Schot R, Seufert K, Lequin MH, Accogli A, D'Annunzio G, Villard L, Philip N, de Coe R, Catsman-Berrevoets C, Grasshoff U, Kattentidt-Mouravieva A, Calf H, de Vreugt-Gronloh E, van Unen L, Verheijen FW, Galjart N, Morris-Rosendahl DJ, Mancini GM. Severe presentation of WDR62 mutation: Is there a role for modifying genetic factors? Am J Med Genet A. 2014.;164:2161-71.
3. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, d'Annunzio G, Frongia AP, Lombardo F, Monciotti AC, Rabbone I, Schiaffini R, Toni S, Zucchini S, Frontino G, Iafusco D; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. Acta Diabetol. 2013; 51(2):173-184.

4. Piccinno E, Ortolani F, Vendemiale M, Tummolo A, Masciopinto M, Natale M, De Luca A, Agolini E, Aloï C, Salina A, D'Annunzio G, Fischetto R, Papadia F. Novel homozygous mutation in exon 5 of WFS1 gene in an Apulian family with mild phenotypic expression of Wolfram syndrome. *Clin Genet*. 2013 Oct 3. doi: 10.1111/cge.12260.
5. Bason C, Lorini R, Lunardi C, Dolcino M, Giannattasio A, d'Annunzio G, Rigo A, Pedemonte N, Corrocher R, Puccetti A. In type 1 diabetes a subset of anti-coxsackievirus B4 antibodies recognize autoantigens and induce apoptosis of pancreatic beta cells. *PLoS One*. 2013;8(2):e57729.
6. D'Annunzio G, Marchi M, Aloï C, Salina A, Lugani F, Lorini R. Hyperglycaemia and β -cell antibodies: is it always pre-type 1 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:e20-2.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Gian Marco Ghiggeri	Responsabile – Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Enrico Eugenio Verrina	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Alberto Canepa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Trivelli	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giorgio Piaggio	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giancarlo Barbano	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Ludovica Degl'Innocenti	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Alberto Magnasco	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanni Candiano	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Armando Di Donato	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Alba Maria Carrea	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Roberta Bertelli	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Marco Di Duca	Tecnico Laboratorio Biomedico	Ruolo
Gianluca Caridi	Tecnico Laboratorio Biomedico	Ruolo
Michela Cioni	Ricercatore Biologo	Borsista
Maurizio Bruschi	Ricercatore Biologo	Borsista
Laura Santucci	Ricercatore Biologo	Borsista
Francesca Lugani	Ricercatore Medico	Contrattista
Alice Bonanni	Ricercatore Medico	Contrattista
Roberta Rossi	Ricercatore Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Sono stati seguiti 4 filoni di ricerca:

1. caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state ottenuti avanzamenti rilevanti con l'identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica;
2. meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi;
3. messa a punto di diagnostica specifica per geni podocitari responsabili della sindrome nefrosica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica;
4. Combinatorial Protein Ligand Library (CPLL) per analisi proteomica di proteine urinarie. E' stata conclusa la parte riferita alle urine normali e sono iniziati studi per le patologie renali.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Ali Gharavi, Simone Sanna-Cherchi; Columbia University of New York (USA)
- Pietro Ravani; University of Calgary, (Canada)
- Landino Allegri; Università di Parma (Parma)
- Luca Rampoldi; Ospedale San Raffaele (Milano)
- Changli Wei, Jocken Reiser, University Chicago, (USA)
- Alessia Fornoni, University Miami, (USA)
- The Zeus study (GE, PV, PR, BS, PI)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

“Meccanismi implicati nelle glomerulo nefriti primitive e secondarie”

Obiettivo: definizione di meccanismi implicati nel danno infiammatorio renale che includono immunità innata e l'attività dei neutrofili circolanti legata al riconoscimento e cattura di elementi esogeni (NETosi). La applicazione più importante è la nefrite lupica.

Descrizione: si predisporranno tecniche d'analisi in vitro ed in vivo per definire l'implicazione di meccanismi attivi nell'immunità innata relativi allo sviluppo di infiammazione renale (radicali liberi, mediatori citochinici, B7, TLR4). Il progetto prevede anche di studiare la NETosi delle cellule neutrofile quale meccanismo di autoimmunità.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Prof. A. Martini, Dott.ssa G. Del Zotto, Dott. A. Petretto

Collaborazioni Esterne

Università di Parma, Brescia, Pisa e Pavia

“Mediatori della sindrome nefrosica umana e nuove terapie”

Si stanno definendo i ruoli di potenziali mediatori della sindrome nefrosica umana con riferimento a cellule coinvolte nel danno podocitario e che rappresentano il target di nuove terapie biologiche. Sono in evoluzione tre potenziali mediatori attualmente testati in modelli animali.

Collaborazioni Esterne

Changli Wei, Jocken Reiser, University Chicago, (USA)

Alessia Fornoni, University Miami, (USA)

“Componenti genetiche della sindrome nefrosica”

Programma interamente condotto presso il nostro Istituto.

“Le sindromi rene-cervello”

E' in fase avanzata la caratterizzazione molecolare tramite 'sequenza di esomi' del DNA di pazienti con malformazione renale (CAKUT). Il programma futuro prevede di estendere la diagnostica per immagini (RMN encefalo con tecnica 3T) ai pazienti che presentano alterazioni molecolari rilevanti.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Neuroradiologia

Collaborazioni Esterne

Simone Sanna-Cherci ed Al' Gharavi, Columbia University di NY city (USA)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Bruschi M, Ravera S, Santucci L, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I. The human urinary exosome as a potential metabolic effector cargo. Expert Rev Proteomics. 2015 Aug;12(4):425-32. doi: 10.1586/14789450.2015.1055324.
2. Bonanni A, Bertelli R, Rossi R, Bruschi M, Di Donato A, Ravani P, Ghiggeri GM. A Pilot Study of IL2 in Drug-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. PLoS One. 2015 Sep 28;10(9):e0138343. doi: 10.1371/journal.pone.0138343.

3. Bonanni A, Vaglio A, Bruschi M, Sinico RA, Cavagna L, Moroni G, Franceschini F, Allegri L, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Pesce G, Ravelli A, Puppo F, Martini A, Tincani A, Ghiggeri GM. Multi-antibody composition in lupus nephritis: isotype and antigen specificity make the difference. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):692-702. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.004.
4. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799.
5. Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Moroni G, Bonanni A, Radice A, Tincani A, Pratesi F, Migliorini P, Murtas C, Franceschini F, Trezzi B, Brunini F, Gatti R, Tardanico R, Barbano G, Piaggio G, Messa P, Ravani P, Scolari F, Candiano G, Martini A, Allegri L, Ghiggeri GM. Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo (2): Planted Antigens. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):1905-24. doi: 10.1681/ASN.2014050493.
6. Bruschi M, Sinico RA, Moroni G, Pratesi F, Migliorini P, Galetti M, Murtas C, Tincani A, Madaio M, Radice A, Franceschini F, Trezzi B, Bianchi L, Giallongo A, Gatti R, Tardanico R, Scaloni A, D'Ambrosio C, Carnevali ML, Messa P, Ravani P, Barbano G, Bianco B, Bonanni A, Scolari F, Martini A, Candiano G, Allegri L, Ghiggeri GM. Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis InVivo: α -Enolase and Annexin AI. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov;25(11):2483-98. doi: 10.1681/ASN.2013090987.
7. Bertelli R, Di Donato A, *Cioni M*, Grassi F, Ikehata M, Bonanni A, Rastaldi MP, Ghiggeri GM. LPS Nephropathy in Mice Is Ameliorated by IL-2 Independently of Regulatory T Cells Activity. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e111285. doi: 10.1371/journal.pone.0111285.
8. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, Choi M, Bodria M, Liu Y, Weng PL, Lozanovski VJ, Verbitsky M, Lugani F, Sterken R, Paragas N, Caridi G, Carrea A, Dagnino M, Materna-Kiryluk A, Santamaria G, Murtas C, Ristoska-Bojkovska N, Izzi C, Kacak N, Bianco B, Giberti S, Gigante M, Piaggio G, Gesualdo L, Kosuljandic Vukic D, Vukojevic K, Saraga-Babic M, Saraga M, Gucev Z, Allegri L, Latos-Bielenska A, Casu D, State M, Scolari F, Ravazzolo R, Kiryluk K, Al-Awqati Q, D'Agati VD, Drummond IA, Tasic V, Lifton RP, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):621-9. doi: 10.1056/NEJMoa1214479.
9. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, Bodria M, Caridi G, Wei C, Belingheri M, Ghio L, Merscher-Gomez S, Edefonti A, Pasini A, Montini G, Murtas C, Wang X, Muruve D, Vaglio A, Martorana D, Pani A, Scolari F, Reiser J, Ghiggeri GM. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):1025-33. doi: 10.1038/ki.2013.211.
10. Lugani F, Arora R, Papeta N, Patel A, Zheng Z, Sterken R, Singer RA, Caridi G, Mendelsohn C, Sussel L, Papaioannou VE, Gharavi AG. A retrotransposon insertion in the 5' regulatory domain of Ptf1a results in ectopic gene expression and multiple congenital defects in Danforth's short tail mouse. *PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003206. doi: 10.1371/journal.pgen.1003206.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Barabino Arrigo	Direttore	Ruolo
Gandullia Paolo	Dirigente medico	Ruolo
Calvi Angela	Dirigente medico	Ruolo
Vignola Silvia	Dirigente medico	Ruolo
Arrigo Serena	Dirigente medico	Ruolo
Bodini Giorgia	Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

E' stato portato a termine un RCT multicentrico pilota su efficacia e sicurezza della talidomide nella colite ulcerosa cronica attiva del bambino. Remissione clinica a 8 settimane (83% talidomide, 18.5% placebo, $p=0.005$). Dei pazienti in placebo il 72% ha ottenuto la remissione a 8 settimane dopo switch in talidomide. Risposta a lungo termine: in talidomide remissione a 135 settimane in media, in placebo 8 settimane ($p=0.0001$). Effetti collaterali 3 per 1000/pz/sett; neuropatia, amenorrea.

Studio su di una casistica pediatrica personale dell'esito di nuove tecniche chirurgiche nella malattia di Crohn perianale (cone-like resection, mucosal sleeve, fistulectomia).

Indagine multicentrica italiana sulle tecniche e sulle complicanze della colectomia totale nella colite ulcerosa del bambino.

E' proseguita l'indagine osservazionale long-term multicentrica internazionale sui pazienti con malattia di Crohn (17) e rettocolite ulcerosa (2) esposti o meno alla terapia biologica

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Centro Trapianti Ospedale di Bergamo

Chirurgia Pediatrica Ospedale di Brescia

Gastroenterologia e Chirurgia-Endoscopia Digestiva Ospedale Bambino Gesù Roma

IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

UOC Gastroenterologia-Endoscopia Digestiva Ospedali Galliera.

Cattedra di Gastroenterologia Università di Genova

ISMETT Palermo

Ospedale Pediatrico Bechir Hamza Tunisi

Fondazione Rava-NPH Milano

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Mantenimento della remissione nella rettocolite ulcerosa in età pediatrica: nuove strategie terapeutiche" Studio AIFA FARM97BHH4

Obiettivo: RCT multicentrico italiano finalizzato a verificare l'efficacia della terapia di induzione standard (corticosteroidi) rispetto all'associazione steroidi-azatioprina nella terapia della RCU moderata-severa all'esordio.

Determinare l'efficacia sul mantenimento della remissione nella popolazione suddetta

Descrizione: I bambini reclutati dovranno presentare nuova diagnosi di RCU definita in conformità a criteri clinici, endoscopici, istologici, radiologici e clinicamente definita come moderata-severa per PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) ≥ 35 . I pazienti eleggibili saranno randomizzati in due gruppi tramite un sistema informatico centralizzato.

Il primo gruppo riceverà la terapia di induzione standard: tale terapia prevede l'utilizzo di corticosteroidi a dosaggio pieno (metilprednisolone orale: 1mg/kg/die, max 40 mg/die x 4 settimane) e di mesalazina (50 mg/kg/die). Il dosaggio pieno dello steroide sarà mantenuto per 4 settimane, dopo le quali si inizierà a scalare del 25% su base settimanale. Il secondo gruppo sarà da subito sottoposto ad una terapia basata sull'associazione di corticosteroidi (metilprednisolone orale: 1mg/kg/die, max 40 mg/die x 4 settimane) e azatioprina (2 mg/kg/die). I pazienti arruolati in questo studio saranno seguiti durante il trattamento, lo svezzamento dagli steroidi e per l'anno successivo all'arruolamento con controlli clinici ogni 2 settimane per i primi due mesi e successivamente ogni 2 mesi per la valutazione del PUCAI e degli esami laboratoristici sulla base della quale si orienterà il comportamento terapeutico. Inoltre a 6 mesi e ad un anno verrà praticata colonoscopia con valutazione degli score endoscopici e istologici.

Benefici: Riduzione della steroido-dipendenza e della steroido-resistenza. Raggiungimento di una più stabile remissione. Verifica degli effetti avversi.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Anatomia patologica, U.O.C. Chirurgia, U.O.C. Radiologia

Collaborazioni Esterne

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli; Gastroenterologia Pediatrica Università Umberto I, Roma; Gastroenterologia Pediatrica Università di Bari

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Barabino AV, Gandullia P, Vignola S, Arrigo S, Zannini L, Di Pietro P. Lithium battery lodged in the oesophagus: A report of three paediatric cases. *Dig Liver Dis.* 2015;47:984-6.
2. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1739-49.
3. Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato A, Montobbio G, Disma NM, Barabino A. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. *Dig Liver Dis.* 2015 Aug;47(8):658-62.
4. Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martelossi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L. Paediatric ulcerative colitis surgery: Italian survey. *J Crohns Colitis.* 2015 Jul;9(7):558-64.
5. Oliva S, Pennazio M, Cohen SA, Aloï M, Barabino A, Hassan C, Pession A, Lima M, Frediani S, Di Nardo G. Capsule endoscopy followed by single balloon enteroscopy in children with obscure gastrointestinal bleeding: A combined approach. *Dig Liver Dis.* 2015 Feb;47(2):125-30.
6. Barabino A, Nardi F, Arrigo S, Gandullia P, Vignola S, Muraca M, Montobbio G, Pini-Prato A. Tubular esophageal duplication: further evidence of a possible endoscopic treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):e53.
7. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, Romano C, Lombardi G, Miele E, Alvisi P, Diaferia P, Baldi M, Romagnoli V, Gasparetto M, Di Paola M, Muraca M, Pellegrino S, Cucchiara S, Martelossi S; SIGENP IBD Group. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Apr;20(4):597-605.

8. Torrente F, Barabino A, Bellini T, Murch SH. Intraepithelial Lymphocyte Eotaxin-2 Expression and Perineural Mast Cell Degranulation Differentiate Allergic/Eosinophilic Colitis From Classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:300-7.
9. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheeën P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1179-1207.
10. Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2164-73.

U.O.C. Malattie Infettive

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Elio Castagnola	Dirigente Sanitario Medico, Responsabile ff	Ruolo
Elisabetta Bondi	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Emilio Cristina	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giuseppe Losurdo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Anna Loy	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Cristina Moroni,	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Angela Tacchella	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Manuela Rescali	Coadiutore Amministrativo	Ruolo
Ilaria Caviglia	Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate nel 2014, in alcuni casi con completamento di alcuni degli studi in corso. In particolare:

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2016.
2. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO): batteriemie da Gram-negativi nel post trapianto di midollo; studio italiano, completato.
3. European Bone Marrow Transplant (EBMT): batteriemie da Gram-negativi resistenti post trapianto; studio multicentrico internazionale, completato.

Per gli studi 2 e 3 sono attese le analisi dei dati.

E' stata inoltre eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I dati preliminari confermano che la presenza e la gravità della malattia da trapianto contro l'ospite è un fattore di rischio importante, indipendentemente dall'età del paziente. Questa osservazione potrebbe condurre al disegno di strategie profilattiche specifiche.

4. European Pediatric Mycosis Network (EPMYn): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei.
5. Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): stesura di linee guida per la gestione della tubercolosi in pediatria.
6. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) – Gruppo di Lavoro Infezioni: epidemiologia delle infezioni da ceppi produttori di carbapenemasi; epidemiologia delle infezioni da C.difficile, uso del cotrimossazolo nella profilassi della pneumocystosi.
E' iniziato un programma di valutazione dei livelli ematici di antibiotici in pediatria al fine di ottimizzare i trattamenti in termini di raggiungimento di livelli efficaci e controllo della tossicità. Infine è proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto, ma al momento i dati non sono ancora sufficienti per presentare risultati scientifici.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Pediatric Fungal Network (PFN), European Paediatric Mycology Network (EPMYn), Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), Gruppo Italiano Per Il Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO), European Bone Marrow Transplant (EBMT), Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Epidemiologia e terapia delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici"

Obiettivo: Identificare i pazienti a rischio di infezione da batteri resistenti agli antibiotici e le migliori strategie terapeutiche in termini di risposta clinico-microbiologica e sopravvivenza

Descrizione: saranno raccolti i dati riguardanti la sensibilità a particolari antibiotici dei ceppi isolati in Istituto, con particolare riguardo agli isolamenti da emocolture, liquorcoltura e colture di liquido peritoneale, e ai pazienti più fragili (emato-oncologia, terapia intensiva neonatale e pediatrica). Parallelamente saranno eseguiti monitoraggi dei livelli ematici degli antibiotici in rapporto alle specifiche caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica. Sarà infine valutata l'efficacia e/o la tossicità delle terapie in rapporto alla sensibilità ai farmaci e ai livelli ematici raggiunti.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Laboratorio Analisi Chimica-clinica (dosaggio farmaci), Laboratorio Microbiologia (identificazione ceppi e sensibilità agli antibiotici), Dipartimento di Emato Oncologia, UOC Patologia Neonatale, UOC Terapia Intensiva, altre UOC dell'Istituto in base agli isolamenti clinici.

Collaborazioni Esterne

Istituto Farmacologia Università di Genova (Prof.ssa F. Mattioli), Istituto Farmacologia Università di Firenze (Prof. A. Novelli)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, Tomà P, Cirillo D, Russo C, Gabiano C, Ciofi D, Losurdo G, Bocchino M, Tortoli E, Tadolini M, Villani A, Guarino A, Esposito S; Italian Pediatric TB Study Group. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct 17.
2. Caselli D, Cesaro S, Fagioli F, Carraro F, Ziino O, Zanazzo G, Meazza C, Colombini A, Castagnola E; Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. Infect Dis (Lond). 2015 Feb;48(2):152-5.
3. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Future Microbiol. 2015;10(3):357-64.
4. Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of Candida infections in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 Sep;100(5):F454-9.
5. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); International Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):e327-40.

6. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, Halasa N, Hubbard S, Brozovich AA, Fisher BT, Steinbach WJ. Candida speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Dec;33(12):1294-6.
7. Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, Morreale G, Lanino E, Giardino S, Moroni C, Haupt R, Faraci M. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jul;20(7):1068-73.
8. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, Pecoraro C, Guidi S, Iori AP, Montante B, Chiusolo P, Lanino E, Carella AM, Zucchetti E, Bruno B, Irrera G, Patriarca F, Baronciani D, Musso M, Prete A, Risitano AM, Russo D, Mordini N, Pastore D, Vacca A, Onida F, Falcioni S, Pisapia G, Milone G, Vallisa D, Olivieri A, Bonini A, Castagnola E, Sica S, Majolino I, Bosi A, Busca A, Arcese W, Bandini G, Bacigalupo A, Rambaldi A, Locasciulli A. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):872-80.
9. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, Carraro F, Colombini A, Muggeo P, Ziino O, Melchionda F, Russo G, Pierani P, Soncini E, DeSantis R, Zanazzo G, Barone A, Cesaro S, Cellini M, Mura R, Milano GM, Meazza C, Cicalese MP, Tropia S, De Masi S, Castagnola E, Aricò M; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in children with cancer. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):389-92.e1.
10. Castagnola E, Bagnasco F, Amoroso L, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Calvillo M, Moroni C, Bandettini R, Cangemi G, Magnano GM, Buffa P, Moscatelli A, Haupt R. Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant: a single center 30-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar;33(3):233-7.

U.O.C. Pediatria a indirizzo pneumologico e allergologico

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Oliviero Sacco	Direttore FF	Ruolo
Rosaria Casciaro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Alessandra De Alessandri	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Donata Girosi	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Daniela Massocco	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Laura Minicucci	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Roberta Olcese	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Angela Tosca	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Michela Silvestri	Clinical Research Associate/Ricercatore	Contrattista
Emilia Ghibaudo	Caposala	Ruolo
Rossella Amata	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Alessandra Braghè	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Cinzia Cisico	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Paola Collufio	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Fernanda Costa	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Flavia Dalcorsio	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Gabriella Del Bono	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Lidia Fantini	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Maria Grazia Ferrario	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Mariella Ghio	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Antonietta Izzo	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Monica Lanfranchi	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Maria Lazzaroli	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Marina Macciò	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Chiara Poletto	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Anna Sabatino	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Piera Sale	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Stefania Springhetti	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Maria Cristina Villasenor	Collaboratore Sanitario Infermiere	Ruolo
Maria Pia Lombardi	Amministrativo	Borsista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Resistenza ai macrolidi da parte del *Mycoplasma pneumoniae*”

Nel 2015 non è stato possibile inserire nuovi casi a causa della estrema brevità della stagione epidemica. La ricerca continuerà anche nel 2016, coinvolgendo anche la U.O.C. di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza DEA Pediatrico del nostro Istituto.

“L’anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” Ancora attiva nel 2016

E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di

cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine “anafilassi” nella “diagnosi testo” della dimissione del pz da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l’adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2016 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart).

Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica. Ancora attiva nel 2016.

Per verificare le correlazioni tra livelli delle IgE sieriche per alimenti e la gravità della manifestazione clinica, sono stati valutati: i) 20 pz con anafilassi (ANA) da proteine del latte vaccino (PLV) e 33 con allergia alle PLV senza ANA ii) 14 pz con ANA da arachide (AR) e 15 con allergia a AR senza ANA, iii) 17 pz con ANA da uovo e 37 con allergia all’uovo senza ANA, iv) 45 pz con ANA da noce e 31 con allergia alla noce senza ANA. **Allergia a PLV:** Nel gruppo ANA era prevalente il sesso maschile e l’età media era più bassa (5,5 mesi vs 32,4 mesi). Il livello delle IgE sieriche era più elevato nel gruppo ANA e non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il livello delle IgE sieriche per Bos d4, Bos d5 e Bos d8). **Allergia a AR:** Il livello di IgE specifiche era significativamente più elevato nel gruppo ANA e la sensibilizzazione ad Ara h2 o Ara h3 si riscontrava più frequentemente nel gruppo ANA. **Allergia all’uovo:** L’età era più bassa nel gruppo ANA (10 mesi vs 35,4 mesi), il livello delle IgE sieriche specifiche era superiore nel gruppo ANA, così come il livello delle IgE per Gal d3 e Gal d5. **Allergia alla noce:** il livello delle IgE sieriche specifiche è risultato significativamente più alto nel gruppo ANA, così come i livelli delle IgE specifiche per Jug r1, Jug r2, Jug r3.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Andrew A. Colin. Division of Pediatric Pulmonology, University of Miami, FL, USA
- Giorgio Ciprandi. Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova
- Andrew Bush. Department of Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London, UK
- Franca Rusconi. Unità di Epidemiologia , Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze
- Angelo Barbato. Dipartimento di Pediatria, Università di Padova (Padova)
- Massimo Pifferi Clinica Pediatrica, Universitaria Pisana (Pisa)
- Anna Marchese. Sezione di Microbiologia, Università degli Studi di Genova
- Nicola Principi Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano
- Marcello Lanari Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola, Imola

ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Asma e atopia nella Fibrosi Cistica (FC)”

Obiettivo: Determinare l’utilità della diagnostica tradizionale per asma nei pz con FC. Approfondire il ruolo della sensibilizzazione allergica a inalanti/alimenti e/o di altri fattori, nel determinare i sintomi, nel concorrere al declino della funzionalità respiratoria e nel predire la risposta alla terapia ai farmaci β_2 -adrenergici, steroidi topici, anticolinergici, antileucotrienici e teofillinici.

Descrizione: Lo scopo del progetto è quello di valutare nei pazienti FC: a) la presenza di atopia (IgE totali) nonché tipo e gravità di sensibilizzazione allergica (mediante PRICK test e/o ImmunoCAP); b) la presenza di eosinofilia a livello ematico e nelle secrezioni bronchiali; c) il rapporto di questi elementi con la presenza di limitazione dei flussi espiratori e con l’entità della reversibilità dopo inalazione di salbutamolo; d) l’effetto dei farmaci “anti-asmatici” sui sintomi e sui parametri respiratori.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, Bianchi A, Candelotti P, Ricci G, Bellini F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Sodano S9, Dello Iacono I10, Macrì F9, Peparini I9, Povesi Dascola C3, Patria MF, Varin E, Peroni D, Comberiati P, Chini L, Moschese V, Lucarelli S, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Tosca M, Cirisano A, Faggian D, Travaglini A, Plebani M, Matricardi PM; The Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN) The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:75-81.
2. Panigada S, Sacco O, Gironi D, Magnano GM, Tuo P, Tarantino V, Gambini C, Petecchia L, Silvestri M, Rossi GA. Corticosteroids may favor proliferation of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:E109-11.
3. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:353-62.
4. Rossi GA, Silvestri M, Colin A. Respiratory syncytial virus infection of airway cells: Role of microRNAs. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:727-32.
5. Ciprandi G, Silvestri M, Buttafava S, Frati F. Pre-co-seasonal Allergen Immunotherapy in Parietaria allergic patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:145-8.
6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220-31.
7. Paganin P, Fiscarelli EV, Tuccio V, Chiancianesi M, Bacci G, Morelli P, Dolce D, Dalmastrì C, De Alessandri A, Lucidi V, Taccetti G, Mengoni A, Bevivino A. Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function. *PLoS One*. 2015;10:e0124348.
8. Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, Rossi GA, Ciprandi G. Kiwifruit Anaphylaxis: The Usefulness of Molecular-Based Allergy Diagnostics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:227-9.
9. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. *Allergy*. 2015;70:129-30.
10. Rossi GA, Silvestri M, Colin AA. Respiratory syncytial virus infection of airway cells: Role of microRNAs. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:727-32.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Corrado Occella	Direttore	Medico
Dario Bleidl	Dirigente medico	Medico
Gianmaria Viglizzo	Dirigente medico	Medico
Francesca Manunza	Dirigente medico	Medico

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Studio clinico della vitamina D nei pazienti con alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi in età pediatrica”

Sono stati reclutati 2 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 7 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 4 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD > 20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

Su tutti i pazienti è stata valutata la concentrazione sierica della 25 idrossivitamina D.

In accordo con le direttive della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione e dell’American Academy of Pediatrics il valore di 20 ng/mL di 25 idrossivitamina D sierica è stato individuato come cut off per definire la deficienza di vitamina D.

I valori tra 20 e 29,9 ng/mL indicano una insufficienza di Vit D che si considera sufficiente a concentrazioni ematiche di 25 idrossivitamina D $\geq$ 30 ng/mL.

Una prima valutazione ha evidenziato valori normali di 25 idrossivitamina D nei soggetti con dermatite atopica e psoriasi, mentre 2 paz con alopecia areata presentavano valori di 25 idrossivitamina D compresi tra 20 e 29,9 ng/mL).

Non è stata riscontrata alcuna variazione statisticamente significativa rispetto ai controlli.

I risultati non confermano, nel nostro campione di pazienti, (come suggerito da alcuni lavori in letteratura) l’associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata, psoriasi e dermatite atopica.

RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Studio clinico della vitamina D nei pazienti con alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi in età pediatrica”

Obiettivo: reclutare nuovi pazienti per rendere il campione statistico significativo, identificare casi di ipovitaminosi e correlarli con la severità della malattia.

Descrizione: Verrà eseguito il dosaggio ematico della vitamina D sui pazienti afferenti agli ambulatori dedicati alla psoriasi, alla dermatite atopica e all’alopecia areata; successivamente verranno valutati i casi di ipovitaminosi (e l’eventuale correlazione con la severità della malattia) e gli effetti di un’integrazione orale di vitamina D sull’andamento clinico della patologia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Gipponi M, Solari N, Giovinnazzo D, Queirolo P, Bertoglio S, Villa G, Gualco M, Bleidl D, Cafiero F. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma. *Anticancer Res.* 2014 Jun;34(6):3197-203.
2. Vercellino N, Romanini MV, Pelegrini M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas. *Int J Dermatol.* 2013 Sep;52(9):1140-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05795.x. Epub 2013 Jul 8.

3. Occella C, Bleidl D, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Gimelli G, Gimelli S, Tassano E. Identification of an interstitial 18p11.32-p11.31 duplication including the EMILIN2 gene in a family with porokeratosis of Mibelli. PLoS One. 2013 Apr 10;8(4).

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Antonella Buoncompagni	Dirigente medico	Personale di ruolo
Maja Di Rocco	Dirigente medico	Personale di ruolo
Marco Gattorno	Dirigente medico	Personale di ruolo
Angelo Ravelli	Dirigente medico	Personale di ruolo
Paolo Picco	Dirigente medico	Personale di ruolo
Nicolino Ruperto	Dirigente medico	Personale di ruolo
Stefania Viola	Dirigente medico	Personale di ruolo
Clara Malattia	Dirigente medico	Personale di ruolo
Francesca Minoia	Dirigente medico	Personale di ruolo TD
Roberta Caorsi	Dirigente medico	Personale di ruolo TD
Simona Angioloni	Collaboratore amministrativo	Personale di ruolo
Alessandra Rebolino	Collaboratore amministrativo	Personale di ruolo
Luca Villa	Collaboratore amministrativo	Personale di ruolo
Alessandro Consolaro	Dirigente medico Ricercatore universitario	Personale di ruolo TD
Francesca Bovis	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Stefano Lanni	Ricercatore Medico	Dottorando
Silvia Federici	Ricercatore Medico	Dottorando
Sara Verazza	Ricercatore Medico	Dottorando
Benedetta Schiappapietra	Ricercatore Medico	Dottorando
Pieter Van Dijkhuizen	Ricercatore Medico	Marie Curie - Borsista
Martina Finetti	Ricercatore Medico	Dottorando
Marta Bertamino	Ricercatore Medico	Dottorando
Gabriella Giancane	Ricercatore Medico	Dottorando
Sergio Davì	Ricercatore Medico	Borsista

Specializzandi in pediatria dal primo al quinto anno in rotazione presso la nostra U.O.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

La Pediatria 2 è sede del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 3 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG) con oltre 7800 pazienti raccolti; SHARE per il rinnovo e l'aggiornamento del sito web dedicato alle famiglie, e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche (www.pediatric-rheumatology.printo.it) ed Abirisk finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi. Ha inoltre contribuito alla scrittura di diversi Pediatric Investigation Plan (PIP) da sottoporre alla European Medicine Agency (EMA) e alla gestione di diverse sperimentazioni di fase III con farmaci biologici (tocilizumab). È stata inoltre completata la traduzione in 52 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l'AIG e la relativa raccolta dati con più di 8000 pazienti con AIG arruolati (progetto EPOCA).

L'Unità Operativa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell'outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG), ha aderito ad un progetto con la casa farmaceutica Novartis per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l'AIG sistemica e attivato progetti collaborativi con il Great Ormond Street Hospital di Londra per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG. Sono stati inoltre definiti i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'AIG sistemica in collaborazione con la Histiocyte Society.

L'unità è inoltre centro di riferimento internazionale per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche. In tale ottica si è occupata della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche e ha coordinato la Task Force dell'EULAR e della PRES per lo sviluppo delle raccomandazioni per un corretto uso dell'imaging nella valutazione dell'AIG. In questo ambito è poi in corso di svolgimento un altro progetto UE (MD Paedegree) che mira ad integrare dati di imaging, clinici, genetici (incluso lo studio del microbiota) e immunologici al fine di identificare fattori predittivi del decorso dell'AIG.

In ambito immunologico la ricerca della nostra unità si è concentrata ulteriormente sull'analisi del ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati condotti progetti di ricerca relativi all'influenza dell'immunità innata nello sviluppo delle cellule TH17, alla caratterizzazione del fenotipo immunologico e funzionale delle diverse popolazioni di cellule B e al ruolo dei TLRs e dei recettori purinergici nel corso del processo di sviluppo delle cellule B.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie auto infiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 3000 pazienti. Le attività cliniche si sono focalizzate sullo sviluppo di un nuovo strumento per la valutazione dell'attività di malattia delle malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2015 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al gene NLRP3 e al gene CECR1 (DADA2).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 550 centri di reumatologia pediatrica)
- Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova
- Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie
- Gruppo internazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- Laboratorio di Immunologia IST (A Rubartelli)
- Laboratorio Genetica Molecolare IGG.
- Istituto di Immunologia IGG (C. Bottino)
- Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
- Histiocyte Society (A.C. Horne)
- EULAR/PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni per un corretto impiego delle metodiche di imaging per la valutazione del paziente con AIG
- The department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
- Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
- CAMELOT Biomedical Systems, Genova
- ESAOTE S.p.a Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Caratterizzazione clinica e patogenetica dei bambini con malattie reumatiche”

Obiettivo: Mantenere e sviluppare ulteriormente i seguenti registri internazionali di malattia (descrizione sotto): Pharmachild, SHARE, EPOCA, ed imaging nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) ed EUROFEVER nelle malattie autoinfiammatorie.

Descrizione: L'unità di ricerca Pediatria II-Reumatologia è centro di Eccellenza in Reumatologia 2008-2018 della European League Against Rheumatism (EULAR) e sede del centro di coordinamento internazionale del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Di seguito un breve descrizione dei principali registri internazionali.

Pharmachild: farmacovigilanza nell'AIG trattata con farmaci biologici o methotrexate.

SHARE: Single HUB and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) sviluppo ed attivazione del sito web dedicato alle famiglie di bambini con malattie reumatiche nelle oltre 50 lingue della rete PRINTO.

EPOCA: Studio multinazionale sulla epidemiologia, trattamento ed evoluzione a lungo-termine dell'AIG. Pubblicazione del supplemento dedicato con risultato della validazione del questionario Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR).

Eurofever: registri internazionale di pazienti (bambini e adulti) con malattie autoinfiammatorie al fine di studiare nuovi criteri classificativi, il rapporto genotipo-fenotipo ed i meccanismi patogenetici delle stesse.

L'unità si occuperà inoltre di approfondire ulteriormente lo studio di nuove tecniche di imaging per la valutazione dell'AIG e della dermatomiosite giovanile.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Laboratorio di Immunologia IST (A Rubartelli)
- Laboratorio Genetica Molecolare IGG
- Istituto di Immunologia IGG (C. Bottino)

Collaborazioni Esterne

- Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 500 centri di reumatologia pediatrica)
- Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova
- Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie
- Gruppo internazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- The department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
- Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
- CAMELOT Biomedical Systems, Genova
- ESAOTE S.p.a Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DEL 2015

1. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselli A, Bader-Meunier B, Insalaco A, Al-Mayouf SM, Ozen S, Hofer M, Frenkel J, Modesto C, Nikishina I, Schwarz T, Martino S, Meini A, Quartier P, Martini A, Ruperto N, Neven B, Gattorno M; for PRINTO and Eurofever. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis. 2015 Nov;74(11):2043-9.

2. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:265-75.
3. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, Maas M, Martini A, Naredo E, Østergaard M, Rooney M, Tzaribachev N, van Rossum MA, Vojinovic J, Conaghan PG, Malattia C. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1946-57.
4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, Brown D, Chaitow J, Pardeo M, Espada G, Gerloni V, Myones B, Frane J, Wang J, Lipman TH, Bharucha KN, Martini A, Lovell D for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from the TENDER trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(3):840-848.
5. Federici S, Sormani , Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P,6 Koné-Paut I, Dewarrat N, Cantarini L, Insalaco A, Uziel Y, Rigante D, Quartier P, Demirkaya E, Herlin T, Meini A, Fabio G, Kallinich T, Martino S, Butbul AY, Olivieri A, Kuemmerle-Deschner J, Neven B, Simon A, Ozdogan H, Touitou I, Frenkel J, Hofer M, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 2015;74:799–805.
6. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell DJL, Martini A, De Benedetti F, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110-1117.
7. Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, Ayaz NA, Al-Mayouf SM, Barone P, Bica B, Bolt I, Breda L, De Cunto C, Enciso S, Gallizzi R, Griffin T, Hennon T, Horneff G, Jeng M, Kapovic AM, Lipton JM, Magni Manzoni S, Rumba-Rozenfelde I, Magalhaes CS, Sewairi WM, Stine KC, Vougiouka O, Weaver LK, Davidsons Z, De Inocencio J, Ioseliani M, Lattanzi B, Tezer H, Buoncompagni A, Picco P, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(6):994-1001.
8. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselli A, Bader-Meunier B, Insalaco A, Al-Mayouf SM, Ozen S, Hofer M, Frenkel J, Modesto C, Nikishina I, Schwarz T, Martino S, Meini A, Quartier P, Martini A, Ruperto N, Neven B, Gattorno M, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), and Eurofever. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2043–2049.

9. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Huppertz HI, Deslandre CJ, Minden K, Punaro M, Block AJ, Giannini EH, Martini A for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759-70.
10. Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, Carini C, Creeke P, Davidson J, De Vries N, Finco D, Fogdell-Hahn A, Havrdova E, Hincelin-Mery A, C Holland M, H Jensen PE, Jury EC, Kirby H, Kramer D, Lacroix-Desmazes S, Legrand J, Maggi E, Maillère B, Mariette X, Mauri C, Mikol V, Mulleman D, Oldenburg J, Paintaud G, R Pedersen C, Ruperto N, Seitz R, Spindeldreher S, Deisenhammer F; ABIRISK Consortium. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. *Clin Exp Immunol*. 2015 Sep;181(3):385-400.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Dufour	Dirigente medico	Ruolo
Concetta Micalizzi	Dirigente medico	Ruolo
Francesca Fioredda	Dirigente medico	Ruolo
Maurizio Miano	Dirigente medico	Ruolo
Elena Palmisani	Dirigente medico	Incaricata Temporanea
Michaela Calvillo	Dirigente medico	Ruolo
Marina Lanciotti	Biologo	Ruolo
Enrico Cappelli	Biologo	Contrattista
Tiziana Lanza	Biologo	Contrattista
Francesca Riccardi	Psicologa	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

- Definita natura del difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond
- Definita posizione di NGS nella diagnostica di alcuni sottotipi genetici di AF
- Identificato in collaborazione internazionale, nuovo gene-malattia in AF (gene Fanconi T)
- Definito outcome di malattia nei pazienti pediatrici affetti da Aplasia Midollare acquisita e ruolo del trapianto di midollo osseo come opzione di prima linea (collaborazione internazionale)
- Definito ruolo del trapianto di midollo osseo nelle Neutropenie genetiche (collaborazione internazionale)
- Definito profilo clinico delle Neutropenie Autoimmuni (ALPS e sindromi correlate. ALPS= Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome)
- Definito profilo clinico terapeutico delle Citopenie immunologiche

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Mariland, K. Rao per ALPS and ALPS like), Cincinnati Children's Hospital, (J. Bleesing per ALPS and ALPS like), Harvard (J.Walter, per ALPS and ALPS like), OHSU (G. Bagby per Fanconi Anemia), centri EBMT (per Aplasia e Neutropenie), centri AIEOP per Neutropenie e Leucemie

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"ALPS and ALPS like disorders e Marrow failure Syndromes"

L'obiettivo circa **ALPS and ALPS like disorders** è quello di definire il profilo clinico, citofluorimetrico e molecolare delle ALPS e sindromi correlate; Creazione di registro nazionale ALPS e sindromi correlate. All'uopo è stato, infatti, predisposto pannello citofluorimetrico e NGS; Reclutato personale dedicato per la parte citofluorimetrica e molecolare; Reclutamento di n. 65 pazienti gasliniani, principale casistica nazionale e fra le prime internazionali. A tal fine si collabora con Genetica, Reumatologia, Centro Trasfusionale di IGG e con esterni quali National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Mariland, K. Rao per ALPS and ALPS like), Cincinnati Children's Hospital, (J. Bleesing per ALPS and ALPS like), Harvard (J.Walter, per ALPS and ALPS like), centri AIEOP per Neutropenie e Leucemie. Per quanto riguarda, invece il filone di ricerca relativo alla **Marrow Failure Syndromes** si vuole implementare i registri correnti di patologia (Neutropenie e Anemia di Fanconi).

Proseguire la ricerca dei mediatori del danno ematopoietico e del difetto metabolico. Per far ciò si è predisposta una raccolta casi clinici su scala nazionale con apposita scheda di arruolamento e di follow up nonché specifiche analisi di laboratorio per la parte ematopoietico-metabolica. Si collabora con il Centro Trasfusionale IGG e esterni quali :Laboratorio mutagenesi IST (S. Martino, GE); OHSU (G. Bagby per Fanconi Anemia), centri AIEOP.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, van 't Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fisher A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault Delatour R, de Toledo Codina JS, Or R, Ganser A, Afanasyev B, Wynn R, Kalwak K, Marsh J, Dufour C. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2015 Jul 16. pii: blood-2015-02-628859. [Epub ahead of print].
2. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Rojo A, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Bader P, van Biezen A, Aljurf MD, Kuleskararaj A, Marsh JC, Samarasinghe S. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015 Jul 28. doi: 10.1111/bjh.13614. [Epub ahead of print].
3. Virts EL, Jankowska A, Mackay C, Glaas MF, Wiek C, Kelich SL, Lottmann N, Kennedy FM, Marchal C, Lehnert E, Scharf RE, Dufour C, Lanciotti M, Farruggia P, Santoro A, Savasan S, Scheckenbach K, Schipper J, Wagenmann M, Lewis T, Leffak M, Farlow JL, Foroud TM, Honisch E, Niederacher D, Chakraborty SC, Vance GH, Pruss D, Timms KM, Lanchbury JS, Alpi AF, Hanenberg H. AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*. 2015 Sep 15;24(18):5093-108. doi: 10.1093/hmg/ddv227. Epub 2015 Jun 17.
4. Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. *Br J Haematol*. 2015 Jun 8. doi: 10.1111/bjh.13533. [Epub ahead of print].
5. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, Fioredda F, Iori AP, Ladogana S, Locasciulli A, Longoni D, Lanciotti M, Macaluso A, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Maruzzi M, Menna G, Notarangelo LD, Palazzi G, Pillon M, Ramenghi U, Russo G, Svahn J, Timeus F, Tucci F, Cugno C, Zecca M, Farruggia P, Dufour C, Saracco P. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun;55(1):40-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007. Epub 2015 Mar 31.
6. Dufour C, Pillon M, Sociè G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, Oneto R, Passweg J, Risitano A, Tichelli A, Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Peters C, Kulasekararaj A,

- Van Biezen A, Samarasinghe S, Hussein AA, Ayas M, Aljurf M, Marsh J. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2015 May;169(4):565-73. doi: 10.1111/bjh.13297. Epub 2015 Feb 14.
7. Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G, Carraro E, Oneto R, Risitano AM, Peffault de Latour R, Tichelli A, Rovo A, Peters C, Hoechsmann B, Samarasinghe S, Kulasekararaj AG, Schrezenmeier H, Aljurf M, Marsh J. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1574-81. doi: 10.3324/haematol.2014.106096. Epub 2014 Aug 1.
 8. Miano M, Calvillo M, Palmisani E, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Banov L, Russo G, Lanza T, Dufour C. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):571-4. doi: 10.1111/bjh.13010. Epub 2014 Jun 30. No abstract available.
 9. De Rocco D, Bottega R, Cappelli E, Cavani S, Criscuolo M, Nicchia E, Corsolini F, Greco C, Borriello A, Svahn J, Pillon M, Mecucci C, Casazza G, Verzegnassi F, Cugno C, Locasciulli A, Farruggia P, Longoni D, Ramenghi U, Barberi W, Tucci F, Perrotta S, Grammatico P, Hanenberg H, Della Ragione F, Dufour C, Savoia A; Bone Marrow Failure Study Group of the Italian Association of Pediatric Onco-Hematology. Molecular analysis of Fanconi anemia: the experience of the Bone Marrow Failure Study Group of the Italian Association of Pediatric Onco-Hematology. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6): 1022-31. doi: 10.3324/haematol.2014.104224. Epub 2014 Feb 28. Erratum in: *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):1532.
 10. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socie G, Dufour C; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow. Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*. 2013 Dec 19;122(26):4279-86. doi: 10.1182/blood-2013-01-479733. Epub 2013 Oct 21.

STAFF

NOME e COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Alberto Garaventa	Dirigente Medico	Ruolo
Massimo Conte	Dirigente Medico	Ruolo
Carla Manzitti	Dirigente Medico	Ruolo
Marilina Nantron	Dirigente Medico	Ruolo
Loredana Amoroso	Dirigente Medico	Contrattista
Stefania Sorrentino	Medico	Borsista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell'età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci antiemetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO relativo ai pazienti sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. Si tratta di un progetto di sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati, progetto tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell'area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica e con il consorzio europeo PANCARE.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Centri di Onco-Ematologia Pediatrica Italiani ed Europei nell'ambito delle reti A.I.E.O.P. (*Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica*) e S.I.O.P. (*International Society of Paediatric Oncology*)
- Laboratorio di ricerca del CEINGE (Napoli)
- Laboratorio della Fondazione Neuroblastoma (Padova)
- Laboratorio di Bioterapie dell'I.R.C.S. IST- Ospedale San Martino (Genova)
- Consorzio europeo I.T.C.C. (*The Innovative Therapies for Children with Cancer-Parigi*)
- Servizio di Medicina Nucleare – Ospedale Galliera (Genova)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“NEUROBLASTOMA: sviluppo dell'attività clinico-biologica e di ricerca traslazionale”

Obiettivo: Questo progetto intende migliorare l'inquadramento diagnostico e l'approccio terapeutico per i pazienti affetti da Neuroblastoma in Italia (programma di medicina di precisione) e sviluppare nuovi ed efficaci approcci terapeutici (ricerca traslazionale).

Descrizione: Si prevede di coordinare le strutture che garantiscono il corretto inquadramento diagnostico, istologico e biologico del bambino affetto da NB, e che potrebbero consentire anche un deciso miglioramento e approfondimento nella conoscenza di questa malattia, con le strutture a livello nazionale che stanno portando avanti progetti di ricerca ad impatto terapeutico così da sviluppare ricerca clinica e traslazionale ancora più efficace. In particolare la ricerca traslazionale si focalizzerà sulla ricerca di mutazioni/iperespressione di ALK al fine di selezionare i pazienti candidati al trattamento con nuovi inibitori di ALK, sullo studio di esosomi e micro vescicole circolanti nel sangue periferico e midollare (biopsia liquida), la cui composizione in miRNA e

proteine potrà essere investigata anche in linee cellulari di NB trattate con diversi farmaci candidati, lo sviluppo di linfociti CAR specifici per le cellule di NB, lo studio immunofenotipico approfondito dei pazienti trattati con CAR a con anticorpo monoclonale anti GD2 e l'identificazione di nuovi biomarker predittivi di risposta all'immunoterapia.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Oncologia; U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo; U.O.C. Anatomia Patologica; U.O.S.D. Epidemiologia e Biostatistica e Comitati; U.O.C. Laboratorio Analisi; U.O.C. Laboratorio di Oncologia; U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare; U.O.C. Chirurgia, U.O.C. Radiologia.

Collaborazioni Esterne

- I.R.C.C.S. – IST - Ospedale San Martino, Genova: Struttura Semplice di Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali, Laboratorio di Bioterapia
- Ospedali Galliera, Genova: U.O.C. Medicina Nucleare
- I.R.C.C.S. - Istituto Tumori, Milano: Centro di Onco-Eematologia Pediatrica; Servizio di Medicina Nucleare; Laboratorio di Immunologia
- I.R.C.C.S. - Ospedale Bambino Gesù, Roma: Dipartimento di Emato-Oncologia; Laboratorio di Immunoterapia
- Oncoematologie pediatriche centri AIEOP
- CINECA
- Laboratorio della Fondazione Neuroblastoma, Padova
- CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli
- Università di Trento

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2015

1. Mazzocco K, Defferrari R, Sementa AR, Garaventa A, Longo L, De Mariano M, Esposito MR, Negri F, Ircolò D, Viscardi E, Luksch R, D'Angelo P, Prete A, Castellano A, Massirio P, Erminio G, Gigliotti AR, Tonini GP, Conte M. Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1725-32.
2. De Mariano M, Gallesio R, Chierici M, Furlanello C, Conte M, Garaventa A, Croce M, Ferrini S, Tonini GP, Longo L. Identification of GALNT14 as a novel neuroblastoma predisposition gene. *Oncotarget*. 2015 Sep 22;6(28):26335-46.
3. Piccardo A, Morana G, Massollo M, Pescetto M, Conte M, Garaventa A. Brain Metastasis from Neuroblastoma Depicted by (18)F-DOPA PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Sep;49(3):241-2.
4. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget*. 2015 Apr 10;6(10):7493-503.
5. Defferrari R, Mazzocco K, Ambros IM, Ambros PF, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Berbegall AP, Bown N, Combaret V, Couturier J, Erminio G, Gambini C, Garaventa A, Gross N, Haupt R, Kohler J, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson T, Noguera R, Parodi S, Schleiermacher G, Tweddle DA, Valent A, Van Roy N, Vicha A, Villamon E, Tonini GP. Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification. *Br J Cancer*. 2015 Jan 20;112(2):290-5.

6. Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, Nakagawara A, Cohn SL, Pearson AD, Park JR. Significance of clinical and biologic features in Stage 3 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov;61(11):1932-9.
7. Piccardo A, Puntoni M, Lopci E, Conte M, Foppiani L, Sorrentino S, Morana G, Naseri M, Cistaro A, Villavecchia G, Fanti S, Garaventa A. Prognostic value of ¹⁸F-DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun;41(6):1046-56.
8. De Ioris MA, Prete A, Cozza R, Podda M, Manzitti C, Pession A, Schiavello E, Contoli B, Balter R, Fagioli F, Bisogno G, Amoroso L, Locatelli F, Luksch R. Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age. *PLoS One*. 2013;8(1):e53223.
9. Kohler JA, Rubie H, Castel V, Beiske K, Holmes K, Gambini C, Casale F, Munzer C, Erminio G, Parodi S, Navarro S, Marquez C, Peuchmaur M, Cullinane C, Brock P, Valteau-Couanet D, Garaventa A, Haupt R. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(17):3671-9.
10. Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV, Garaventa A. Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1406-13.

STAFF

Responsabile U.O.S.D. Prof. Mohamad Maghnie (UNIGE in convenzione)

Medici responsabili: Prof.ssa Di Iorgi Natascia (UNIGE in convenzione) , Dott. Gastaldi Roberto (IGG), Dott.ssa Napoli Flavia (IGG)

Dottorandi e collaboratori: Dott.ssa Calcagno Annalisa, Dott.ssa Allegri Anna E.M., Dott.ssa Nadia Fratangeli, Dott.ssa Elena Poggi, Dott.sa Patti Giuseppina

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Prosecuzione dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:

Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antitumorale in età pediatrica (Prot. n. IGG MOMA 001), RCT

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1. Tali dati devono essere però confermati da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta.

13 pazienti hanno concluso il protocollo di 4 anni raggiungendo perfettamente gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.

Ippogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale (Prot IGG MOMA 002), RCT

I dati preliminari sembrano mostrare una buona risposta al trattamento con gonadotropine durante la minipuntura in termini di incremento del volume gonadico e della risposta ematica al trattamento; al momento sono stati arruolati 2 pazienti.

Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterina (Prot. n. IGG MOMA 006), osservazionale

I dati preliminari su 16 neonati pretermine e 7 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

Studio clinico Valutazione a lungo termine del profilo rischio-beneficio della terapia con Levotiroxina in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito: influenza della dose iniziale di Levotiroxina sugli outcomes neuro comportamentali, auxologici e cardio vascolari (cod.: FARM8A8FHP)

Sono stati arruolati nello studio 6 neonati affetti da ipotiroidismo congenito sia con tiroide in sede che con tiroide disgenetica i quali sono stati assegnati secondo il criterio di randomizzazione a due regimi terapeutici differenti di Levotiroxina. Questi pazienti stanno procedendo nel follow up auxologico e neuro comportamentale.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Ospedale Bambino Gesù
- IRCCS San Raffaele-Università Vita Salute Milano
- Università Federico Endocrinologia Pediatrica II Napoli
- Ospedale Regina Margherita Torino-Endocrinologia Pediatrica
- Università di Bologna- Endocrinologia Pediatrica Ospedale Sant'Orsola-Malpighi

Collaborazione con il gruppo multidisciplinare Acondroplasia dell'Istituto Giannina Gaslini (Ortopedia, NPI, NCH, Neuroradiologia, Medicina Fisica e Riabilitazione) (lavoro submitted).

Collaborazione con il laboratorio analisi dell'Istituto Giannina Gaslini per la messa a punto di range di riferimento dei marcatori ossei in età pediatrica (lavoro submitted)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Next Generation Sequencing nell'ipopituitarismo congenito con difetti linea mediana"

Obiettivo:

Scoprire nuovi geni coinvolti nello sviluppo precoce della regione ipotalamo-ipofisi

Ottenere una definizione genetico molecolare di queste patologie.

Ottenere una rapida identificazione delle mutazioni a livello dei geni noti

Effettuare correlazioni genotipo-fenotipo identificando sottogruppi uniformi

Assicurare una consulenza genetica alle famiglie

Descrizione: Verranno selezionati dai differenti centri di Endocrinologia Pediatrica Italiani coinvolti pazienti con difetti endocrini centrali con alterazioni malformative a carico della linea mediana encefalica ed in particolare della regione ipotalamo-ipofisaria. Tutti i pazienti selezionati che verranno valutati mediante NGS saranno classificati in fenotipi uniformi in base alle caratteristiche cliniche, endocrinologiche e neuroradiologiche (con studio mediante risonanza magnetica encefalica).

Per ogni paziente verrà effettuato, previa acquisizione di consensi dedicati sia alla conservazione di materiale biologico sia all'esecuzione dell'NGS stesso, prelievo ematico ed estrazione DNA per allestimento di coltura linfocitaria, sia del paziente stesso sia dei genitori. Il DNA estratto del trio familiare verrà sottoposto a NGS. I risultati verranno interpretati attraverso il supporto di un bioinformatico e di un'equipe multidisciplinare coinvolgente pediatra endocrinologo, genetista clinico, biomolecolare, neuroradiologo

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Genetica
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, sede della Biobanca

Collaborazioni Esterne

Lo studio è uno studio multicentrico, coinvolge differenti Unità Operative di Endocrinologia Pediatrica Italiane coordinate dall'Unità Operativa Semplice di Endocrinologia Clinica e Sperimentale dell'IGG. Per le definizioni genetico molecolari con metodo Sanger potrebbe essere prevista collaborazione con altri Centri di Genetica nazionali ed internazionali.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, Delvecchio M, Peroni E, Pistorio A, Corrias A. Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. J Pediatr. 2014 May;164(5):1189-94.
2. Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, Vannati M, Rossi A, Bagnasco F, Haupt R, Maghnie M. Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults: Etiological Diagnosis and Long - Term Outcome of Idiopathic Cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1264-72.
3. Perrotta S, Di Iorgi N, Ragione FD, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AE, Ferraro M, Santoro C, Napoli F, Calcagno A, Giaccardi M, Cappa M, Salerno MC, Cozzolino D, Maghnie M. Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations. Eur J Endocrinol. 2015 Apr;172(4):461-72.

4. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 June.
5. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Angelo Ravelli	Dirigente medico	Personale di ruolo
Maria Giannina Alpigiani	Dirigente medico	Personale di ruolo
Alessandro Consolaro	Dirigente medico Ricercatore Univ.	Personale di ruolo a TD
Sergio Davì	Ricercatore Medico	Borsista
Benedetta Schiappapietra	Ricercatore Medico	Dottorando
Sara Verazza	Ricercatore Medico	Dottorando
Gabriella Giancane	Ricercatore Medico	Dottorando

Specializzandi in pediatria dal primo al quinto anno in rotazione presso la nostra U.O.C. (Dott.sa Serena Calandra e Dott.sa Giulia Varnier)

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Nel corso del 2015, con la collaborazione di oltre 120 centri di Reumatologia Pediatrica in tutto il mondo appartenenti alla rete di PRINTO, è stata completata la traduzione in 52 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l'AIG e la relativa raccolta dati con più di 8000 pazienti con AIG arruolati (progetto EPOCA).

L'Unità Operativa Complessa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell'outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG). Inoltre, è stato concepito un progetto per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l'AIG sistemica e per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG. Sono stati inoltre definiti i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'AIG sistemica in collaborazione con la Histiocyte Society.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Rete di PRINTO con centri di Reumatologia Pediatrica in circa 80 paesi (circa 550 centri).
- OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
- Histiocyte Society (A.C. Horne)
- Novartis Pharma Italia
- Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)
- Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della Società italiana di Pediatria

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"A multinational study of the EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA study)"

Obiettivi: 1- la valutazione su scala mondiale dell'epidemiologia delle diverse forme di Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) e l'analisi delle differenti modalità di trattamento e dell'outcome nei diversi Paesi e Continenti, 2- la promozione dell'utilizzo nella pratica clinica di metodiche standardizzate nella valutazione del bambino affetto da AIG, con particolare riguardo ai dati relativi all'osservazione dei genitori e dei pazienti.

Descrizione: Partecipano allo studio più di 120 centri di reumatologia pediatrica in 53 Paesi. Sono stati fino ad ora arruolati oltre 8.000 pazienti.

Presso ciascun centro sono stati arruolati circa 100 soggetti consecutivi non selezionati affetti da AIG o, qualora il centro non prevedesse di poterne arruolare in 6 mesi tale numero, tutti i pazienti affetti da AIG visti consecutivamente in un periodo di 6 mesi a partire dall'avvio dello studio.

Ogni paziente arruolato deve essere sottoposto ad una accurata valutazione retrospettiva, basata sulla revisione della cartella clinica, e ad una valutazione trasversale. Prima della visita, al genitore ed al bambino, se di età superiore a 7-8 anni, viene richiesto di completare la versione del genitore e del bambino del questionario JAMAR tradotto nella lingua del paziente (il processo di traduzione del JAMAR nelle diverse lingue è stato completato nella prima fase dello studio). L'analisi di questi dati permetterà di validare il questionario nelle sue diverse traduzioni e di raggiungere gli obiettivi del progetto, ovvero: il confronto dell'outcome dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) della frequenza delle categorie di AIG e di iridociclite tra diversi paesi e continenti; il confronto tra le differenti strategie terapeutiche, la valutazione dell'accesso ai farmaci biologici nei diversi paesi e continenti ed infine la promozione dell'uso delle misure quantitative basate sull'osservazione del medico, del genitore e del paziente nella pratica clinica quotidiana.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Servizio di epidemiologia e biostatistica

Collaborazioni Esterne

Hanno partecipato e Parteciperanno allo studio più di 120 centri di Reumatologia Pediatrica in 53 paesi appartenenti alla rete di PRINTO.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, Ayaz NA, Al-Mayouf SM, Barone P, Bica B, Bolt I, Breda L, De Cunto C, Enciso S, Gallizzi R, Griffin T, Hennon T, Horneff G, Jeng M, Kapovic AM, Lipton JM, Magni Manzoni S, Rumba-Rozenfelde I, Magalhaes CS, Sewairi WM, Stine KC, Vougiouka O, Weaver LK, Davidsons Z, De Inocencio J, Ioseliani M, Lattanzi B, Tezer H, Buoncompagni A, Picco P, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Jun;42(6):994-1001. doi: 10.3899/jrheum.141261. Epub 2015 Apr 15. PubMed PMID: 25877504.
2. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):265-75. doi: 10.1038/nrrheum.2014.208. Epub 2014 Dec 16. Review. PubMed PMID: 25512012.
3. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmberg K, Weitzman S, Insalaco A, Wouters C, Shenoi S, Espada G, Ozen S, Anton J, Khubchandani R, Russo R, Pal P, Kasapcopur O, Miettunen P, Maritsi D, Merino R, Shakoory B, Alessio M, Chasnyk V, Sanner H, Gao YJ, Huasong Z, Kitoh T, Avcin T, Fischbach M, Frosch M, Grom A, Huber A, Jelusic M, Sawhney S, Uziel Y, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3160-9. doi: 10.1002/art.38802. PubMed PMID: 25077692.

4. Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, Bovis F, Cimaz R, Gamir ML, Ilowite NT, Kone-Paut I, Feitosa de Oliveira SK, McCurdy D, Silva CA, Sztajn bok F, Tsitsami E, Unsal E, Weiss JE, Wulffraat N, Abinun M, Aggarwal A, Apaz MT, Astigarraga I, Corona F, Cuttica R, D'Angelo G, Eisenstein EM, Hashad S, Lepore L, Mulaosmanovic V, Nielsen S, Prahalad S, Rigante D, Stanevicha V, Sterba G, Susic G, Takei S, Trauzeddel R, Zletni M, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2871-80. doi: 10.1002/art.38769. PubMed PMID: 25044674.
5. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, Pistorio A, Bovis F, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1703-9. doi: 10.1002/acr.22393. PubMed PMID: 24980508.
6. Calandra S, Gallo MC, Consolaro A, Pistorio A, Lattanzi B, Bovis F, Muratore V, De Marco R, Martini A, Ravelli A. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jul;41(7):1416-25. Doi: 10.3899/jrheum.131494. Epub 2014 Jun 15. PubMed PMID: 24931957.
7. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo MC, Pistorio A, Verazza S, Negro G, Gerloni V, Goldenstein-Schainberg C, Sztajn bok F, Wulffraat NM, Martini A, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1380-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204186. Epub 2013 Dec 17. PubMed PMID: 24347571.
8. Giancane G, Pederzoli S, Norambuena X, Ioseliani M, Sato J, Gallo MC, Negro G, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Frequency of radiographic damage and progression in individual joints in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):27-33. doi: 10.1002/acr.22123. PubMed PMID: 23983211.
9. Rodriguez-Lozano AL, Giancane G, Pignataro R, Viola S, Valle M, Gregorio S, Norambuena X, Ioseliani M, Pistorio A, Magnaguagno F, Riganti S, Martini A, Ravelli A. Agreement among musculoskeletal pediatric specialists in the assessment of radiographic joint damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):34-9. doi: 10.1002/acr.22145. PubMed PMID: 23983057.
10. Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Pistorio A, Lanni S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jul;65(7):1112-20. doi: 10.1002/acr.21947. PubMed PMID: 23335483.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maja Di Rocco	Dirigente medico	Responsabile UOSD
Bertamino Marta	Medico	Dottoranda
Madeo Annalisa	Medico	Specializzanda

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Sono stati implementati gli studi clinici osservazionali internazionali relativi a Niemann Pick tipo C, malattia di Pompe, malattia di Fabry, malattia di Gaucher, Mucopolisaccaridosi I, difetto di lipasi acida lisosomiale. E' iniziato lo studio internazionale di storia naturale di malattia relativamente alla fibrodisplasia ossificante progressiva. Sono continuati gli studi interventzionali di fase III relativamente ad afosfatase e sebalipase alfa.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Ingo Kurt. Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Friedrich-Schiller-University Jena ed Emanuela Tolosano Molecular Biotechnology Center, University of Torino Ruolo del trasportatore dell'eme FLVCR1 nella patogenesi della compromissione neurologica dei soggetti con mutazioni di questo gene e correlazioni genotipo/fenotipo
- Carla Hollack Department of Internal Medicine Endocrinology and Metabolism F5-166AMC Amsterdam e altri membri di European Working Group Gaucher Disease e della European Gaucher Alliance per la ridefinizione dei goals terapeutici nella malattia di Gaucher
- Timothy M. Department of Medicine Addenbrooke's Hospital Cambridge per lo studio dei modificatori genetici del fenotipo nella malattia di Gaucher tipo III

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Sviluppo e validazione di indici clinici di severità nella fibrodisplasia ossificante progressiva"

Obiettivo: Non esistono sistemi validati per la quantificazione della severità di malattia nella fibrodisplasia ossificante progressiva; La prospettiva di terapie specifiche (palovarotene, anticorpi monoclonali contro l'attivina) impone la necessità di avere a disposizione misure cliniche validate per questa malattia.

Metodo: La U.O.S.D. Malattie rare è l'unico centro di riferimento in Italia per la fibrodisplasia ossificante progressiva. Nella popolazione dei soggetti italiani con questa patologia verrà valutata la limitazione articolare derivante dall'ossificazione eterotopica dei tessuti periarticolari e l'entità dell'ossificazione rilevata radiologicamente. I dati saranno comparati con sistemi di valutazione della disabilità già validati per altre patologie (Gross Motor Function Classification System).

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Medicina Fisica e riabilitazione
- U.O.C. Radiologia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sánchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficicioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med. 2015 Sep 10;373(11):1010-20.

2. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, Cederbaum S, Chan A, Dhawan A, Di Rocco M, Domm J, Enns GM, Finegold D, Gargus JJ, Guardamagna O, Hendriksz C, Mahmoud IG, Raiman J, Selim LA, Whitley CB, Zaki O, Quinn AG. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2015 Aug 27.
3. Di Rocco M, Barone R, Madeo A, Fiumara A. Miglustat Does Not Prevent Neurological Involvement in Niemann Pick C Disease. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):e15. doi: 10.1016.
4. Haupt J, Deichsel A, Stange K, Ast C, Bocciardi R, Ravazzolo R, Di Rocco M, Ferrari P, Landi A, Kaplan FS, Shore EM, Reissner C, Seemann P. ACVR1 p.Q207E causes classic fibrodysplasia ossificans progressiva and is functionally distinct from the engineered constitutively active ACVR1 p.Q207D variant. *Hum Mol Genet*. 2014 Oct 15;23(20):5364-77.
5. Besio R, Maruelli S, Gioia R, Villa I, Grabowski P, Gallagher O, Bishop NJ, Foster S, De Lorenzi E, Colombo R, Diaz JL, Moore-Barton H, Deshpande C, Aydin HI, Tokatli A, Kwiek B, Kasapkara CS, Adisen EO, Gurer MA, Di Rocco M, Phang JM, Gunn TM, Tenni R, Rossi A, Forlino A. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. *Bone*. 2015 Mar;72:53-64.
6. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov;61(11):1905-9.
7. Michot C, Le Goff C, Mahaut C, Afenjar A, Brooks AS, Campeau PM, Destree A, Di Rocco M, Donnai D, Hennekam R, Heron D, Jacquemont S, Kannu P, Lin AE, Manouvrier-Hanu S, Mansour S, Marlin S, McGowan R, Murphy H, Raas-Rothschild A, Rio M, Simon M, Stolte-Dijkstra I, Stone JR, Sznajer Y, Tolmie J, Touraine R, van den Ende J, Van der Aa N, van Essen T, Verloes A, Munnich A, Cormier-Daire V. Myhre and LAPS syndromes: clinical and molecular review of 32 patients. *Eur J Hum Genet*. 2014 Nov;22(11):1272-7. doi: 10.1038/ejhg.2013.288.
8. Wilson GR, Sunley J, Smith KR, Pope K, Bromhead CJ, Fitzpatrick E, Di Rocco M, van Steensel M, Coman DJ, Leventer RJ, Delatycki MB, Amor DJ, Bahlo M, Lockhart PJ. Mutations in SH3PXD2B cause Borrone dermatocardio-skeletal syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014 Jun;22(6):741-7.
9. Erba PA, Minichilli F, Giona F, Linari S, Dambrosia J, Pierini A, Filocamo M, Di Rocco M, Buffoni F, Brady RO, Mariani G. 99mTc-sestamibi scintigraphy to monitor the long-term efficacy of enzyme replacement therapy on bone marrow infiltration in patients with Gaucher disease. *J Nucl Med*. 2013 Oct;54(10):1717-24.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Edoardo Lanino	Dirigente Medico – Resp. UOSD	Ruolo
Maura Faraci	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Morreale	Dirigente Medico	Ruolo
Stefano Giardino	Medico, specialista Pediatria	Incarico tempo determinato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'attività trapiantologica di cellule staminali emopoietiche (CSE) ha implementato il programma da donatore familiare incompatibile (aploidentico) utilizzando la piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 nei pazienti con patologie non neoplastiche e la piattaforma mieloablative con ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) nelle emopatie maligne, consentendo a pazienti privi di donatore compatibile di accedere velocemente al trapianto. La casistica con PTCy è stata analizzata unitamente ad altri centri AIEOP, presentata in sedi congressuali ed è in corso di pubblicazione. Il programma di autotrapianto si è sviluppato su 2 filoni principali: 1) valutazione di un protocollo di doppio trapianto con intercalata terapia radiometabolica con ¹³¹MIBG nei pazienti con neuroblastoma a cattiva prognosi; 2) doppio o triplo autotrapianto condizionato con Thiotepa $\pm$ Carboplatino in neoplasie cerebrali a cattiva prognosi (medulloblastomi, tumori rabdoidi atipici). Nell'ambito del programma di follow-up a lungo termine per il monitoraggio degli effetti tardivi nei pazienti sottoposti a TCSE è stato attivato uno studio collaborativo europeo (EBMT) per la valutazione dell'impatto dei diversi tipi di condizionamento sulla funzione gonadica. Sono state proposte e gestite iniziative di formazione ed aggiornamento interno all'Istituto relativamente alle principali criticità del paziente emato-oncologico sottoposto a TCSE. Particolare attenzione è stata dedicata all'analisi epidemiologica ed all'implementazione delle misure atte alla prevenzione delle infezioni da germi multiresistenti emergenti, definendo protocolli comportamentali di sorveglianza e prevenzione.

Nell'ambito dei programmi di cooperazione internazionale è proseguita la collaborazione con il CHU Mohammed VI di Marrakech – Marocco, con stage di personale sia medico che infermieristico, ed in collaborazione con il Pediatric Diseases WP dell'EBMT è stato organizzato (Marrakech, 14-17 maggio 2015) un corso di formazione medico-infermieristico dedicato agli operatori del settore.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- UOSD Ematologia, Oncologia e Neuro-oncologia, SIMT, Lab Cellule Staminali
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia pediatrica (AIEOP)
- Gruppo Italiano e Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo (GITMO, EBMT)
- UOS Radioterapia Ospedale San Martino-IST, Genova
- Tettamanti Research Center - Pediatric Clinic University of Milano Bicocca - Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri Azienda Ospedaliera San Gerardo
- Ist. Clinico HUMANITAS, Laboratorio Biotecnologie Mediche, Rozzano
- CHU Mohammed VI – Marrakech, Marocco
- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale – Ospedale Galliera, Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Nuove strategie di trapianto da donatore alternativo e di terapia cellulare”

Obiettivo: Consentire l'accesso al trapianto di CSE a tutti i pazienti privi di un donatore familiare o

alternativo compatibile, utilizzando due diverse piattaforme di trapianto aploidentico e supporto con terapie cellulari patogeno-specifiche. Valutazione degli outcomes (TRM, DFS, incidenza di GVHD acuta e cronica, complicanze infettive, ricostituzione immunologica) a confronto tra le diverse tipologie di trapianto con l'obiettivo di ridefinirne le indicazioni.

Descrizione: tipizzazione HLA alta risoluzione estesa del nucleo familiare dei candidati a TCSE allogenico, attivazione ricerca donatore non consanguineo tramite IBMDR, valutazione dei potenziali donatori, del tempo ottimale per il trapianto in base a diagnosi e stato di malattia. Selezione del donatore secondo algoritmo interno: fam. Identico → MUD 10/10, aploidentico. Analisi di outcome in termini di tempi attecchimento, complicanze acute severe, incidenza e severità GVHD acuta e cronica, ricostituzione immunologica, complicanze infettive, durata ricovero (primario e riammissioni), sopravvivenza, qualità di vita, costi.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
- U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post-natali e terapie cellulari
- U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

Collaborazioni Esterne

- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale- Osp. Galliera
- Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri, AO San Gerardo, Monza

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Lawitschka A, Faraci M, Yaniv I, Veys P, Bader P, Wachowiak J, Socie G, Aljurf MD, Arat M, Boelens JJ, Duarte R, Tichelli A, Peters C. Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP. Bone Marrow Transplant. 2015 Apr;50(4):592-7.
2. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, Dalissier A, Davis JH, Eames GM, Egeler RM, Filipovich AH, Fischer A, Jürgens H, Krance R, Lanino E, Leung WH, Matthes S, Michel G, Orchard PJ, Pieczonka A, Ringdén O, Schlegel PG, Sirvent A, Vetteranta K, Eapen M. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):711-8.
3. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, Faraci M. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e211-5.
4. Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, Messina C, Lanino E, Bertina A, Favre C, Giorgiani G, Ripaldi M, Ziino O, Palumbo G, Piloni M, Pession A, Rutella S, Prete A. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. Bone Marrow Transplant. 2015 Feb;50(2):181-8.
5. Naselli A, Faraci M, Lanino E, Morreale G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E. Persistence of high-level (1,3)- β -D-glucan after candidemia following autologous peripheral SCT in a pediatric patient. Bone Marrow Transplant. 2015 Jan;50(1):137-8.

6. Pio L, Milanaccio C, Mascelli S, Raso A, Nozza P, Sementa AR, Cama A, Buffa P, Avanzini S, Vannati M, Capra V, Lanino E, Rossi A, Morana G, Magnano GM, Severino M, Garrè ML. Congenital multifocal rhabdoid tumor: a case with peculiar biological behavior and different response to treatment according to location (central nervous system and kidney). *Cancer Genet*. 2014 Sep;207(9):441-4.
7. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, Pecoraro C, Guidi S, Iori AP, Montante B, Chiusolo P, Lanino E, Carella AM, Zucchetti E, Bruno B, Irrera G, Patriarca F, Baronciani D, Musso M, Prete A, Risitano AM, Russo D, Mordini N, Pastore D, Vacca A, Onida F, Falcioni S, Pisapia G, Milone G, Vallisa D, Olivieri A, Bonini A, Castagnola E, Sica S, Majolino I, Bosi A, Busca A, Arcese W, Bandini G, Bacigalupo A, Rambaldi A, Locasciulli A. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):872-80.
8. Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, Caviglia I, Morreale G, Lanino E, Giardino S, Moroni C, Haupt R, Faraci M. Role of acute graft-versus-host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jul;20(7):1068-73.
9. Faraci M, Zecca M, Pillon M, Rovelli A, Menconi MC, Ripaldi M, Fagioli F, Rabusin M, Ziino O, Lanino E, Locatelli F, Daikeler T, Prete A; Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Feb;20(2):272-8.
10. Maury S, Balère-Appert ML, Pollichieni S, Oneto R, Yakoub-Agha I, Locatelli F, Dalle JH, Lanino E, Fischer A, Pession A, Huynh A, Barberi W, Mohty M, Risitano A, Milpied N, Socié G, Bacigalupo A, Marsh J, Passweg JR; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Outcome of patients activating an unrelated donor search for severe acquired aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2013 Oct;88(10):868-73.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Enrico Eugenio Verrina	Responsabile UOSD	Dirigente Medico
Maurizio Bruschi	Ricercatore Biologo	Contrattista
Marco Bonsano	Ricercatore Medico	Contrattista (01/01/2015 – 30/06/2015)

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2015 dall'UOSD Dialisi è stata finalizzata alla produzione e/o messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento della gestione e della cura dei pazienti pediatrici in terapia dialitica acuta o cronica, questi ultimi in attesa di ricevere un trapianto renale.

In particolare nell'anno 2015 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti pediatrici in insufficienza renale terminale. In particolare, lo scopo dello studio è quello di identificare la dose pediatrica più efficace e sicura e ottenere la formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento nei bambini.
3. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla valutazione del rischio di perdita del rene trapiantato in riceventi pediatrici mediante l'applicazione della survival tree analysis.
4. In collaborazione con l'IPPN (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sui fattori di rischio di perdita della funzione renale residua in pazienti pediatrici in trattamento con dialisi peritoneale cronica.
5. In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
 - a) Sopravvivenza a breve termine di neonati con iperammoniemia trattati con dialisi.
 - b) Trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi due anni di vita.
 - c) Analisi della sopravvivenza del paziente e della tecnica in dialisi peritoneale e in dialisi extracorporea con il metodo della *propensity matched comparison*.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry – ESPN/ERA-EDTA Registry (Registro Pediatrico Europeo di terapia sostitutiva renale)
- Registro Italiano di Dialisi Cronica Pediatrica (RIDP) (coordinamento nazionale)
- Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
- Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

- International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (IPPN)
- Dept of Pediatric Nephrology, Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO, USA

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Caratterizzazione proteomica degli esosomi degli effluenti peritoneali di bambini uremici”

Obiettivo: L'obiettivo primario di questo studio è la caratterizzazione degli esosomi presenti nell'effluente peritoneale di pazienti pediatrici con insufficienza renale terminale in trattamento con dialisi peritoneale cronica al fine di identificare nuovi potenziali biomarcatori da utilizzare nella diagnosi precoce delle complicanze correlate alla terapia dialitica a lungo termine, come la fibrosi e la sclerosi della membrana peritoneale.

Descrizione: Gli esosomi sono nanovesicole che vengono rilasciate da tutte le cellule e sono presenti in tutti i fluidi corporei. La loro composizione e funzione è estremamente eterogenea ed è dipendente dalle condizioni fisio-patologiche dell'organismo-cellula produttore. Sono state individuate molteplici funzioni tra cui il trasporto d'informazioni cellula-cellula/cellula-organo attraverso mRNA e miRNA, l'angiogenesi, un'attività antimicrobica nelle vie urinarie ed il coinvolgimento nei processi infiammatori e coagulativi. Non vi sono studi su composizione e funzione degli esosomi presenti nel liquido peritoneale di pazienti pediatrici in funzione della terapia con dialisi peritoneale a lungo termine. Recenti studi da noi eseguiti sulla caratterizzazione degli esosomi di altri liquidi biologici ci hanno consentito la messa a punto di una metodica altamente riproducibile per la loro purificazione (*J Proteomics* 2015,112,53-62) e l'identificazione di una loro importante attività biochimica (*Expert Rev Proteomics* 2015,12,425-32). La conoscenza acquisita con gli studi di caratterizzazione proteica degli effluenti peritoneali (*Nephrol Dial Transplant* 2011,26,308-316; *J Proteomics* 2015,116,68-80) rappresenta una base di partenza per la realizzazione di questo studio. Gli esosomi saranno purificati utilizzando appropriate metodiche chimico-fisiche, la loro complessità e composizione proteica sarà valutata con tecniche di proteomica (elettroforesi bidimensionale e spettrometria di massa) e i dati ottenuti saranno analizzati e correlati alle caratteristiche cliniche dei pazienti studiati. I dati ottenuti saranno elaborati con softwares statistici dedicati per determinare l'eventuale rilevanza chimico-clinica dei biomarcatori proteici identificati.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

La *Core Facility* di Spettrometria di Massa dell'Istituto G. Gaslini verrà coinvolta per l'identificazione delle proteine presenti negli esosomi.

Collaborazioni Esterne

Il Laboratorio di Biochimica dell'Università di Genova (Responsabile Prof.ssa Isabella Panfoli) sarà parte attiva di questo progetto per quanto riguarda lo studio di particolari attività metaboliche che verranno identificate negli esosomi.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojević B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug 27. [Epub ahead of print].

2. Ha IS, Yap HK, Munarriz RL, Zambrano PH, Flynn JT, Bilge I, Szczepanska M, Lai WM, Antonio ZL, Gulati A, Hooman N, van Hoeck K, Higuera LM, Verrina E, Klaus G, Fischbach M, Riyami MA, Sahpazova E, Sander A, Warady BA, Schaefer F; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):605-13. Epub 2015 Apr 15.
3. Bonthuis M, Busutti M, van Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Bakkaloğlu S, Battelino N, Gaydarova M, Gianoglio B, Parvex P, Gomes C, Heaf JG, Podracka L, Kuzmanovska D, Molchanova MS, Pankratenko TE, Papachristou F, Reusz G, Sanahuja MJ, Shroff R, Groothoff JW, Schaefer F, Verrina E. Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: a European society for paediatric nephrology/european renal association-European dialysis and transplant association registry study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 May 7;10(5):767-75. Epub 2015 Feb 20.
4. Bruschi M, Candiano G, Santucci L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Bonsano M, Ghiggeri GM, Verrina E. Combinatorial Peptide Ligand Library and two dimensional electrophoresis: new frontiers in the study of peritoneal dialysis effluent in pediatric patients. *J Proteomics.* 2015 Feb 26;116:68-80. Epub 2015 Jan 10.
5. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina E, Inward C, Rönholm K, Vondrak K, Warady BA, Zurowska AM, Schaefer F, Cochat P; ESPN/ERA-EDTA registry; IPPN registry; ANZDATA registry; Japanese RRT registry. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int.* 2014 Jul;86(1):168-74. Epub 2014 Feb 5.
6. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, Jahnukainen T, Leroy V, Reusz G, Sandes AR, Sinha MD, Groothoff JW, Combe C, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):92-9. Epub 2013 Oct 31.
7. Bonthuis M, van Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Jahnukainen T, Laube GF, Podracka L, Seeman T, Tyerman K, Ulinski T, Groothoff JW, Schaefer F, Verrina E. Dyslipidaemia in children on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Mar;29(3):594-603. Epub 2013 Oct 29.
8. Bonthuis M, van Stralen KJ, Verrina E, Groothoff JW, Alonso Melgar Á, Edefonti A, Fischbach M, Mendes P, Molchanova EA, Paripović D, Peco-Antic A, Printza N, Rees L, Rubik J, Stefanidis CJ, Sinha MD, Zagożdżon I, Jager KJ, Schaefer F. Underweight, overweight and obesity in paediatric dialysis and renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv195-iv204. Epub 2013 Aug 23.
9. Vidal E, Edefonti A, Puteo F, Chimenz R, Gianoglio B, Lavoratti G, Leozappa G, Maringhini S, Mencarelli F, Pecoraro C, Ratsch IM, Cannavò R, De Palo T, Testa S, Murer L, Verrina E; Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Encapsulating peritoneal sclerosis in paediatric peritoneal dialysis patients: the experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jun;28(6):1603-9. Epub 2013 Apr 12.
10. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):67-74. Epub 2012 Oct 18.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Angelo Claudio Molinari	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Laura Banov	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Johanna Svahn	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo

- La U.O.S.D. è stata istituita il 1 gennaio 2015 e l'attività è appena iniziata.
- La d.ssa Banov è stata in gravidanza fino a marzo 2015 e dal 27 luglio 2015 è al Sick Kids di Toronto.
- la d.ssa Svahn ha preso servizio presso la U.O.S.D. il 1 settembre 2015.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- RITI (Registro Italiano Trombosi Infantili) www.trombosiinfantili.it
- Hospital for Sickkids Toronto Canada
- PEDNET (European PEDIatric NETwork for haemophilia management)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Determinanti e complicanze della trombosi pediatrica e neonatale"

Obiettivo: individuare i pazienti pediatrici a rischio di sviluppo trombosi e follow up delle complicanze.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

UTI, Ortopedia, Chirurgia, Patologia neonatale, Ostetricia, CCV, UOSD radiologia Interventistica, U.O.C. Radiologia

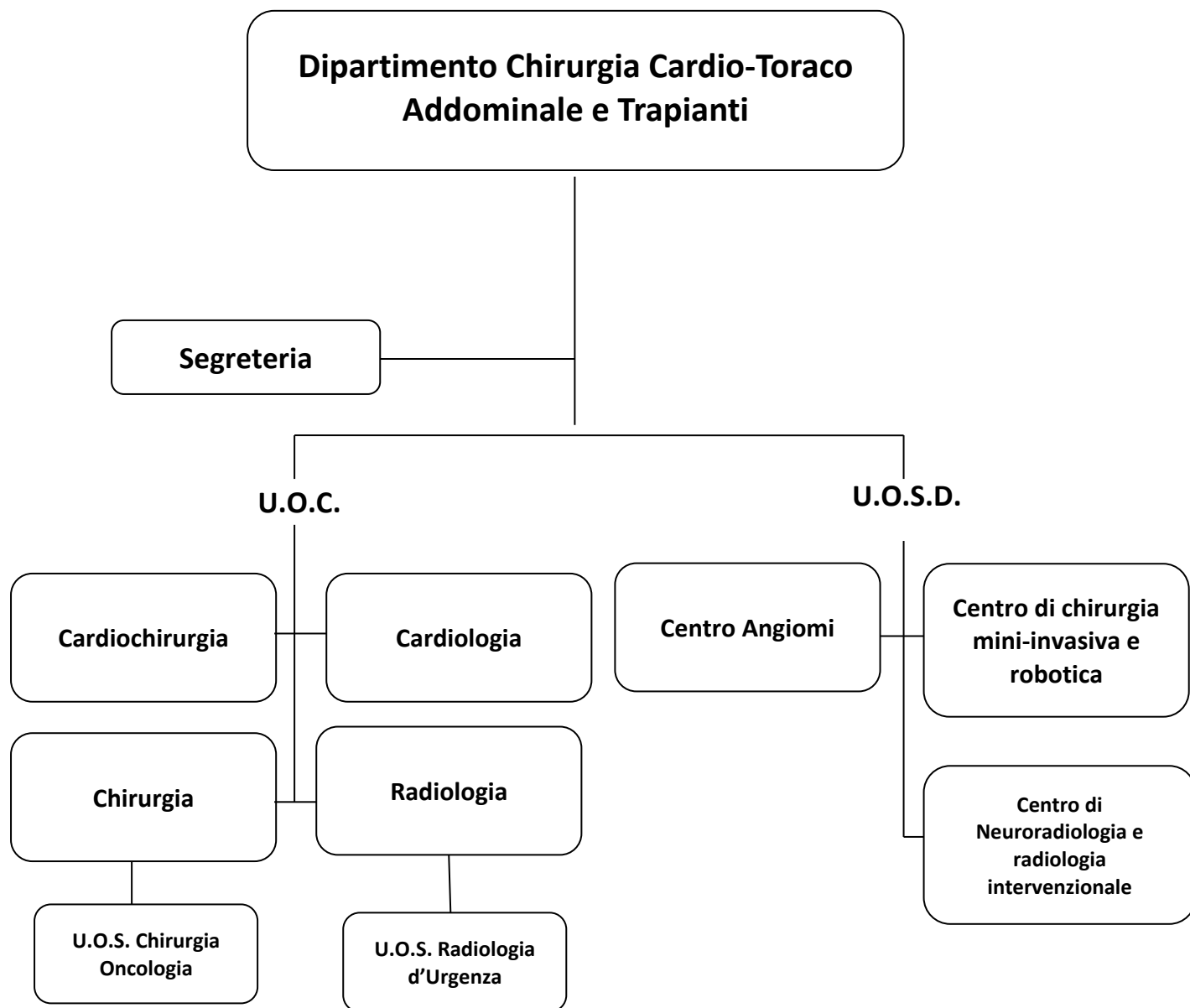
Collaborazioni Esterne

- RITI (Registro Italiano Trombosi Infantili) www.trombosiinfantili.it
- Hospital for Sickkids Toronto Canada

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Coppola A, Santoro C, Franchini M, Mannucci C, Mogavero S, Molinari AC, Schinco P, Tagliaferri A, Santoro RC. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age-related comorbidities. *Semin Thromb.Hemost.* 2013 Oct;39(7):794-802.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van GC, Kenet G, Makiperna A, Molinari AC, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N.Engl.J.Med.* 2013 Jan 17;368(3):231-9.
3. Martinoli C, la Casa AO, Di MG, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, Russo G, Santagostino E, Tagliaferri A, Tagliafico A, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb.Haemost.* 2013 Jun;109(6):1170-9.
4. Bertamino M, Banov L, Molinari AC. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the Emergency Department: lessons from a "model" family. *Blood Transfus.* 2015 Apr;13(2):324-7.

5. Castaman G, Rocino A, Mazzucconi MG, Zanon E, Gagliano F, Molinari AC. Prophylaxis therapy in paediatric patients with haemophilia: a survey of clinical management trends in Italy. *Blood Transfus.* 2015 Oct;13(4):631-8.
6. Ghinolfi D, Cecconi N, Molinari AC, Marengo S, Picciotto A, Paolicchi A, De SP, Bindi L, Filipponi F. Liver transplantation in type III von Willebrand disease. *Am J. Transplant.* 2015 Nov 28.
7. Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov L, Carraro F, Crocoli A, Cesaro S, Zanazzo GA, Molinari AC. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann. Hematol.* 2015 Nov;94(11):1765-76.
8. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Molinari AC et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb. Haemost.* 2015 Jun;113(6):1270-7.
9. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdre L, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb. Haemost.* 2015 Jul;114(1):35-45.
10. Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, Mathew P, Pocoski J, Molinari AC, Mantovani LG, Giordano P. Health economic models in hemophilia A and utility assumptions from a clinician's perspective. *Pediatr. Blood Cancer* 2015 Oct;62(10):1826-31.



U.O.C Cardiochirurgia U.O.S.D. Centro Angiomi

STAFF

Lucio Zannini Coordinatore Dipartimento Cardio-toraco-addominale e trapianto
Responsabile UOC Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare

UOC Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare

Francesco Santoro	Dirigente Medico IAS
Giuseppe Cervo	Dirigente Medico IAS
Elena Ribera	Dirigente Medico
Alfredo Virgone	Dirigente Medico

U.O.S.D Centro Angiomi

Dr Pietro Dalmonte	Responsabile UOSD fino al 31/7/2015
Nadia Vercellino	Dirigente Medico

Referente per la qualità: Giuseppe Cervo

Coordinatrice infermieristica e referente assicurazione qualità

Rosanna Viacava

Coordinatrice infermieristica Degenza Dipartimentale

Gabriella Magioncalda

Supporto Amministrativo

Daniela Leonardini

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

U.O.C. Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare

“Valutazione della “rigenerazione autologa” del patch Cor-Matrix (extracellular matrix graft) in cardiocirurgia pediatrica”

Obiettivo: Valutare la rigenerazione cellulare e la “crescita” del patch di matrice extracellulare Cor-Matrix utilizzato per la correzione di cardiopatie congenite e per la sostituzione vascolare in pazienti pediatrici.

Si tratta di un nuovo materiale in commercio da alcuni anni con tutte le certificazioni ed autorizzazioni all’uso in cardiocirurgia pediatrica, costituito da matrice extracellulare decellularizzata di provenienza dall’intestino bovino, che dovrebbe fornire all’ospite il substrato per una ricellularizzazione, garantendo la capacità plastica e la potenzialità di una crescita dimensionale.

Descrizione: valutazione clinica e strumentale dei pazienti in cui è stato utilizzato il patch di “matrice extracellulare” ed analisi istologica dei frammenti di patch espantati nel caso questa opportunità si renda disponibile (per esempio nel caso di interventi stadiati e palliativi in attesa di correzione).

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Dipartimento Cardiovascolare per imaging cardiovascolare (ecografia, angioTAC e angio RM cardiaca)
- U.O.C. Anatomia Patologica (istologia)

U.O.S.D. Centro Angiomi

“Studio multicentrico a carattere epidemiologico della sindrome dell’osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout)”

Obiettivo: L’obiettivo dello studio è di pervenire alla formulazione di un Protocollo diagnostico-terapeutico di questa malattia “rara” il cui trattamento è ancora controverso.

Descrizione: La SGS è una malformazione vascolare rara e complessa caratterizzata da un’osteolisi spontanea e massiva associata a proliferazione locale intraossea di piccoli vasi di natura prevalentemente linfatica, che determina la distruzione progressiva e riassorbimento dell’osso. Nelle sedi colpite, la lesione si estende anche ad infiltrare i tessuti molli (cute, sottocute, muscoli); nella localizzazione toracica si associa a chilotorace.

Si tratta di una condizione rara, sporadica, ad eziologia sconosciuta, che di solito colpisce bambini e adolescenti, senza differenza tra i sessi, ad evoluzione progressiva e con carattere invalidante. Sono stati descritti meno di 300 casi nella letteratura internazionale.

La gestione di questi malati è complessa e necessariamente di tipo multidisciplinare.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Clinica Pediatrica (metabolismo dell’osso), Neuroradiologia e Radiologia (iter diagnostico strumentale e procedure di radiologia interventzionale), Fisioterapia ed Ortopedia (monitoraggio e trattamento dell’osteolisi), Unità Operativa di Pediatria II (terapia medica), Laboratorio di Genetica Molecolare e Citogenetica.

Collaborazioni Esterne

Centro Linfatici dell’Università di Genova (Direttore prof C. Campisi); Dr J. C. Gutierrez (Hospital Universitario La Paz, Madrid), con il quale già da qualche anno è stata iniziata la gestione terapeutica congiunta dei casi più difficili, ed è allo studio anche una collaborazione di carattere genetico.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Prof. Pascal Vouhé - Hôpital Necker, Parigi: Chirurgia della trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi (doppio Switch); chirurgia dell’aorta (tecnica di Ross); chirurgia dell’atresia polmonare con DIV e MAPCA in epoca neonatale

Prof Patrick Diner –Chirurgia Plastico ricostruttiva maxillo facciale per patologia vascolare malformativa cervico-facciale

Dr J. C. Gutierrez - Hospital Universitario La Paz, Madrid Sindrome dell’osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout)

Progetti Cooperazione 2015

Formazione personale medico/infermieristico e realizzazione interventi Cardiochirurgici

Kosovo Cardiologia Pediatrica - Ospedale di Pristina e Ministero della Sanità Kosovo

Kurdistan Ospedale Universitario Sulimania e Ministero salute Kurdistan (in collaborazione con Policlinico Le Scotte di Siena)

Marocco Centre hospitalier IBN Sina, Rabat PROF Cherti Chef de Service de la Cardiologie

ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Studio Multicentrico controllato, randomizzato, prospettico, in aperto di fase III - Valutazione dell’efficacia e della sicurezza della Colla di Fibrina come coadiuvante per il controllo dell’emostasi in pazienti pediatrici dopo intervento di cardiocirurgia a cuore aperto”

Obiettivo: verificare l'efficacia e la sicurezza della colla di fibrina usata come coadiuvante nell'emostasi

Descrizione: Studio Multicentrico Italiano coordinato dalla cardiocirurgia pediatrica dell'Ospedale Pasquinucci di Massa

"Valutazione della "rigenerazione autologa" del patch Cor-Matrix (extracellular matrix graft) in cardiocirurgia pediatrica"

Prosecuzione studio iniziato nel 2014.

U.O.S.D. Centro Angiomi

"Studio multicentrico a carattere epidemiologico della sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout)"

Prosecuzione dello studio iniziato nel 2014

"Studio della terapia con Rapamicina delle malformazioni vascolari venose e linfatiche refrattarie alle altre terapie"

Obiettivo: Terapia farmacologica alternativa alle procedure chirurgiche e di sclero-embolizzazione delle malformazioni vascolari complesse.

Descrizione: E' in corso di definizione un protocollo operativo di diagnostica strumentale a distanza per valutare gli esiti della terapia.

Lo studio è stato avviato in collaborazione con l'U.O.C. di Oncologia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Coordinators P Dalmonte et al, Authors N Vercellino et al. Italian Guidelines for vascular anomalies Journal Of The International Union Of Angiology Volume: 34 Issue: 2 Suppl 1 (2015-04-01) p. 1-45. ISSN: 0392-9590.
2. Moscatelli A, Buratti S, Gregoretti C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. . Int J Artif Organs. 2015 Oct 19;38(9):517-21.
3. Coletti G, Dalmonte P, Moneghini L, Ferrari D, Allevi F. Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations:. Medical Hypotheses 2015;85: 298-302.
4. Albanese SB, Zannini LV, Perri G, Crupi G, Turinetto B, Pongiglione G, The Baby Heart Committee. Baby Heart Project: The Italian Project for Accreditation and Quality Management in Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. PEDIATR CARDIOL 2014; 35: 1162-1173.
5. Luciani GB, Lucchese G, Carotti A, Brancaccio G, Abbruzzese P, Caianiello G, Galletti L, Gargiulo GD, Marianeschi SM, Mazzucco A, Faggian G, Murzi B, Pace Napoleone C, Pozzi M, Zannini L, Frigiola A. Two decades of experience with the Ross operation in neonates, infants and children from the Italian Paediatric Ross. Heart 2014;100:1954-1959.
6. Vercellino N, Romanini MV, Pelegrini M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile capillary hemangiomas. Int Journal Dermatol 2013;52:1140-1146.
7. Sacco O, Panigada S, Solari N, Ribera E, Gardella C, Rosina S, Ghezzi M, Rizzo F. Vascular Malformation in Paediatric Respiratory Medicine ERS handbook 2013 Chapter 13, 452 Congenital malformation.
8. Parodi A, Gandolfo C, Palombo S, Zannini L, Ghiggeri GM. A challenging case of renovascular hypertension. Vasc Med 2013; 18:318-9.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maurizio Marasini	Direttore	Ruolo Tempo Indeterminato
Alessandro Rimini	Dirigente	Ruolo Tempo Indeterminato
Gianluca Trocchio	Dirigente	Ruolo Tempo Indeterminato
Sara Bondanza	Dirigente	Ruolo Tempo Indeterminato
Alessandra Siboldi	Dirigente	Ruolo Tempo Indeterminato
Enrico De Caro	Dirigente	Ruolo Tempo Indeterminato
Giulia Tuo	Dirigente	Ruolo Tempo Determinato
Francesca Cairello	Dirigente	Ruolo Tempo Determinato
Maria Derchi	Dirigente	Ruolo Tempo Determinato
Martino Cheli	Dirigente	Ruolo Tempo Determinato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Studio RASopatie: Fine raccolta dati. In fase di analisi ed elaborazione dei dati al fine di pubblicare lo Studio.

Studio Caratteristiche del setto interatriale nei feti affetti da Trasposizione delle Grandi Arterie (dTGA): Fine raccolta ed elaborazione dei dati: E' stato scritto il lavoro ed inviato per la revisione.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Great Ormond Street Hospital for children
- Hôpital Necker-Enfants malades

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Biomarker Assessment Of The Radiation-Related Cancer Risks In Patients With Congenital Heart Disease (Biorad-CHD)"

Obiettivo: 1) determinare se l'esposizione medica a radiazioni ionizzanti in età pediatrica sia associata ad un accorciamento dei telomeri dei leucociti (LTL) in un'ampia coorte di pazienti con CHD; 2) determinare se l'entità del danno sia associata con l'attivazione di processi coinvolti sia nella riparazione del danno che nell'apoptosi cellulare al fine di minimizzare il rischio di mutazione; 3) determinare se la suscettibilità genetica possa influire sulla risposta biologica in seguito all'esposizione medica a radiazioni ionizzanti.

Descrizione: Le cardiopatie congenite rappresentano uno dei difetti più comuni alla nascita con un'incidenza dell'1% nei nati vivi. Un numero sempre maggiore di cardiopatici congeniti raggiunge l'età adulta, anche quelli con difetti più complessi e la popolazione di pazienti adulti con cardiopatia congenita (GUCH) è in continuo aumento. Nell'ambito della gestione di questi pazienti riveste particolare importanza l'aspetto legato agli effetti a lungo termine dell'intensa esposizione medica a radiazioni ionizzanti durante i primi mesi di vita e l'infanzia, sia per procedure diagnostiche che terapeutiche. I bambini sono i più vulnerabili agli effetti oncogenici delle radiazioni ionizzanti; inoltre, gli effetti oncogenici ad esse associati richiedono un lungo periodo di latenza (decadi) prima che si manifestino e pertanto, con un'aspettativa di vita maggiore, il bambino "esposto" ha un maggior rischio di sviluppare durante la vita un cancro indotto da radiazioni rispetto ad un adulto. È pertanto fondamentale quantificare il rischio biologico associato alle tecniche di imaging che prevedono l'uso di radiazioni ionizzanti, come fortemente raccomandato nell'ultimo rapporto BEIR.

L'approccio epidemiologico richiede grandi numeri, decine di migliaia di pazienti, per documentare un rischio clinicamente significativo connesso a dosi di esposizione relativamente basse. Una strategia integrativa è rappresentata dall'epidemiologia molecolare che si basa sull'utilizzo di endpoints surrogati (biomarcatori cromosomici e molecolari) che sono spie precoci di alterazioni cellulari e funzionali prognosticamente collegati al danno clinico. Il progetto prevede l'uso di un'ampia coorte retrospettiva di pazienti con CHD, in un disegno di studio caso-controllo.

Collaborazioni Esterne

I pazienti saranno arruolati in collaborazione con centri clinici di riferimento per pazienti CHD e GUCH. In particolare saranno coinvolti l'ospedale PAPA GIOVANNI XXIII di Bergamo, l'Istituto di Fisiologia Clinica-CNR di Pisa, l'Istituto di Radioprotezione e di Sicurezza Nucleare (IRSN), Laboratorio di epidemiologia molecolare, di Fontenay-aux-Roses (Francia).

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 201-2014

1. Moscatelli A, Buratti S, Gregoretti C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs*. 2015 Oct 19;38 (9):517-21. doi: 10.5301/ijao.5000432. Epub 2015 Sep 29 PMID.
2. Scaglione M, Ebrille E, Caponi D, Siboldi A, Bertero G, Di Donna P, Gabbarini F, Raimondo C, Di Clemente F, Ferrato, Marasini M, Gaita F. Zero-Fluoroscopy Ablation of Accessory Pathways in Children and Adolescents: CARTO3 Electroanatomic Mapping Combined with RF and Cryoenergy Pacing. *Clin Electrophysiol*. 2015 Jun;38(6):675- 81. doi: 10.1111/pace.12619.. Epub 2015 Apr 15. PMID.
3. Tuo G, Pini Prato A, Derchi M, Mosconi M, Mattioli G, Marasini M. Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution. *Front Pediatr*. 2014 Sep 17;2:99. doi: 10.3389/fped.2014.00099. eCollection 2014. PMID: 25279367 [PubMed].
4. Baban A, Postma AV, Marini M, Trocchio G, Santilli A, Pelegrini M, Sirleto P, Lerone M, Albanese SB, Barnett P, Boogerd CJ, Dallapiccola B, Digilio MC, Ravazzolo R, Pongiglione G. Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with Tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet A*. 2014 Dec 164A(12):3100-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36783. Epub 2014 Sep 26. PMID.
5. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, Romagnoli C, Colonna P, Biondi A, Biban P, Chiamenti G, Bernardini R, Picca M, Cappa M, Magazzù G, Catassi C, Urbino AF, Memo L, Donzelli G, Minetti C, Paravati F, Di Mauro G, Festini F, Esposito S, Corsello G. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014 Oct 24;40:65. doi: 10.1186/1824-7288-40-65. PMID:25344148.
6. De Caro E, Bondanza S, Calevo MG, Trocchio G, Lupi G, Domenicucci S, Marasini M. Tricuspid annular plane systolic excursion for the assessment of ventricular function in adults operated on with mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis*. 2014 May-Jun;9(3):252-8. doi: 10.1111/chd.12135. Epub 2013 Sep 8.
7. Vercellino N, Romanini MV, Pelegrini M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2013 Sep;52(9):1140-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05795.x. Epub 2013 Jul 8. PMID:23829783.

8. Paladini D, Tiesi M, Buffi D, Tuo G, Marasini M. Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Apr;43(4):475-6. doi: 10.1002/uog.13238. Epub 2014 Mar 3.
9. Tuo G, Volpe P, Buffi D, De Robertis V, Marasini M. Assessment of the ductus arteriosus in fetuses with tetralogy of fallot and the implication for postnatal management. *Congenit Heart Dis.* 2014 Sep-Oct;9(5):382-90. doi: 10.1111/chd.12158. Epub 2013 Dec 26.
10. Ciliberti P, McLeod I, Cairello F, Kaski JP, Fenton M, Giardini A, Marek J. Semi-supine Exercise Stress Echocardiography in Children and Adolescents: Feasibility and Safety. *Pediatr Cardiol.* 2014 Nov 20.

STAFF

Girolamo Mattioli, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini
Giuseppe Martucciello, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini
Stefano Avanzini, Dirigente Medico
Giovanni Maria Bisio, Dirigente Medico
Silvio Ferretti, Dirigente Medico
Giuseppe Fratino, Dirigente Medico
Francesco Lacanna, Dirigente Medico
Cinzia Mazzola, Dirigente Medico
Alberto Michelazzi, Dirigente Medico
Ludovico Muller, Dirigente Medico
Alessio Pini Prato, Dirigente Medico
Fabio Sanfilippo, Dirigente Medico
Piero Scarsi, Dirigente Medico
Michele Torre, Dirigente Medico
Maria Grazia Faticato, Specializzanda
Lorenzo Leonelli, Specializzando
Irene Paraboschi, Specializzanda
Luca Pio, Specializzando
Michela Wong, Specializzando
Manuela Mosconi, Contrattista

Sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'anno 2015

“Caratterizzazione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung e ruolo del proto-oncogene Ret nell'omeostasi immunitaria e microbica dell'intestino umano e murino”

Durante il 2015 è proseguita l'attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell'NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell'espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell'infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l'enterocolite. Nel complesso, al 15/11/2015, sono stati arruolati 207 pazienti, di cui 123 sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di enterocoliti. I risultati ottenuti sui primi 106 pazienti sono stati già pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease (Pini Prato A et al. *A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease*. Orphanet J Rare Dis. 23;8(1):184, 2013). Un altro paper relativo a 133 pazienti consecutivi con malattia di Hirschsprung sottoposti a screening ecocardiografico è stato pubblicato nel 2014 sulla rivista Frontiers in Pediatrics (Tuo G et al. *Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution*. Front Pediatr Sep 17, 2014).

Il progetto di Ricerca prosegue nel contest della Ricerca finalizzata con durata triennale e quindi **fino a tutto il 2017**.

“L’approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l’anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l’analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell’outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung”

Durante il 2014 ed il 2015 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o *“preliminary data”*). Sono state intervistati 179 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggiorenni) e 166 controlli age-matched. Sono stati riscontrati 18 casi di ricorrenza di tumore del colon-retto nelle famiglie dei pazienti e 23 nei controlli. I risultati, su una numerosità di campione non ancora sufficiente per consentire una potenza statistica adeguata, suggeriscono al momento che il background genetico non agisce quale predisposizione al tumore del colon retto nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung. Su tale progetto di ricerca è attivo il coinvolgimento multicentrico dell’Ospedale Vittore Buzzi di Milano, dell’azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e del Children Hospital di Helsinki, Finlandia. **Il progetto proseguirà fino a tutto il 2017**.

“Hirschsprung disease as a model of neuro-immune dysfunctions in the gut: role of the ret proto-oncogene in the correct development and maintenance of microbial homeostasis”

Progetto concluso il 30/11/2014 con la pubblicazione sulla rivista scientifica internazionale *Plos-One* nel 2013 di un paper che ha descritto i risultati dello studio con particolare attenzione alla valutazione dell’espressione del proto-oncogene RET su varie linee cellulari dell’immunità circolante, in pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, e dell’effetto, negli stessi pazienti, della stimolazione di RET sulla up- o down-regulation di determinati geni dell’infiammazione (Rusmini M et al. *Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients*. PLoS One. 2013;8(3):e59066).

“Interactions of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of Hirschsprung's disease associated enterocolitis”

Tale progetto di Ricerca, attivato il 1°dicembre del 2014, prevede l’arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l’Istituto Giannina Gaslini per l’esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un’analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell’affezione in esame.

Nel solo anno 2015 (al 15/11/2015) sono stati arruolati 18 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

Attuali principali collaborazioni nazionali ed internazionali

Professor Paolo De Coppi, Great Hormond Street Hospital – London, UK

Prof. Prem Puri, Our's Lady Hospital, Dublin, Ireland

Prof. Mikko Pakarinen – Children Hospital, Helsinki, Finland

Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA

Dr. Andrew Davidson – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia

Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Dott.ssa Giovanna Riccipetroni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano

Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia

Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Attività di ricerca prevista nel 2016-2018

“Ottimizzazione della ricerca in chirurgia pediatrica”

Obiettivo: L'obiettivo di questo progetto è quello di affrontare le principali affezioni pediatriche di pertinenza chirurgica con un approccio scientifico che preveda l'applicazione di ricerca clinica (trials, studi cross-sectional, studi osservazionali, randomizzazioni, etc) e di base (genetica, metagenomica, istologia in tutte le sue accezioni) in parallelo ed in integrazione reciproca. Ottimizzare inoltre l'utilizzo delle risorse umane ed economiche consente di ottenere il massimo risultato in termini di produttività scientifica e risultati clinici traslazionali.

Descrizione: Numerosissime affezioni pediatriche di pertinenza chirurgica sono fonte di interesse scientifico. La rarità della stragrande maggioranza delle affezioni in esame ed il ruolo centrale dell'Istituto Giannina Gaslini nel panorama internazionale spiegano l'importanza della ricerca clinica e di base presso il nostro Istituto. Data la suddivisione in *Disease Management Team*, il chirurgo pediatra affronta con sempre più settoriale dedizione le varie affezioni oggetto di diagnosi e cura presso il nostro Istituto. Lo scopo di questa ricerca è di coordinare i vari progetti nei settori strategici della chirurgia pediatrica, siano essi clinici o di base, al fine di ottimizzare l'attività scientifica e contenere la dispersione di energie e risorse. Vi è inoltre l'intenzione di integrare e sfruttare al massimo le risorse umane ed economiche disponibili per massimizzare la produttività scientifica in un settore altrimenti a rischio di esaurimento ed “estinzione”. Al momento le principali linee di ricerca interessano le malformazioni toraciche e delle vie aeree, le malformazioni gastrointestinali, l'urologia ed i tumori pediatrici della cresta neurale. Sono in corso di implementazione o in fase preliminare di esecuzione *trials clinici, studi osservazionali, studi randomizzati e studi retrospettivi di coorte*. Arruoliamo annualmente nei progetti di ricerca oltre 200 pazienti affetti dalle principali malattie argomento di studio (Malattia di Hirschsprung, Malformazioni anorettali, Malattie Infiammatorie Croniche, Malformazioni della Gabbia Toracica, Malformazioni Tracheali, Neuroblastoma, Tumori rari, Malformazioni Congenite del Rene e delle Vie Urinarie). La collaborazione interdisciplinare stimola anche progetti di ricerca di base inerenti genetica molecolare, istologia e metagenomica che risultano essere estremamente promettenti ed in grado di integrare efficacemente i risultati derivanti dalla ricerca clinica di cui sopra. L'ambizioso progetto prevede quindi di integrare tutti le ricerca evitando sovrapposizioni, duplicazioni, dispersioni di energia e sostanzialmente perdita di tempo e mezzi in un settore strategico per l'attività Istituzionale.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Genetica Molecolare, Pediatria ad indirizzo Gastroenterologico, Onco-ematologia, Anestesiologia e Terapia Intensiva, Laboratorio Analisi, Patologia Neonatale, Cardiologia, Otorinolaringoiatria, Oculistica, Radiologia

Collaborazioni Esterne

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova, OPBG Roma, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Ospedale Buzzi Milano, AORN Santobono Pausillipon Napoli, Ospedale infantile Regina Margherita Torino, Policlinico Universitario P.Giaccone Palermo, Ospedale Santo Spirito Pescara, Ospedale Meyer Firenze, Ospedale Antonio e Biagio Cesare Arrigo Alessandria, Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona

Migliori pubblicazioni scientifiche (2013-2015)

1. Pini-Prato A, Faticato MG, Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Disma N, Montobbio G, Mattioli G. Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28;21(40):11312-20.
2. Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct 30.
3. Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato A, Montobbio G, Disma NM, Barabino A. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):658-62.
4. Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, Paradies G, Manzoni C, Noccioli B, Tramontano A, Jasonni V, Vaccarella F, De Pascale S, Alberti D, Riccipetitoni G, Falchetti D, Caccia F, Pelizzo G, Schleef J, Lima M, Andriolo P, Franchella A, Cacciari A, Caravaggi F, Federici S, Andermarcher M, Perrino G, Codrich D, Camoglio FS, Chiarenza FS, Martino A, Appignani A, Briganti V, Caterino S, Cozzi D, Messina M, Rizzo A, Liotta L, Salerno D, Aceti MG, Bartoli F, Romeo C, Esposito C, Lelli Chiesa PL, Clemente E, Mascia L, Cacciaguerra S, Di Benedetto V, Licciardi S, De Grazia E, Ubertazzi M, Piazza G, Mattioli G, Rossi F, Nobili M. A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep;50(9):1441-56.
5. Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa AR. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):326-8.
6. Mattioli G, Avanzini S, Pio L, Costanzo S, Faticato MG, Montobbio G, Disma N, Buffa P. Transperitoneal Laparoscopic Approach to the Perinephric Area in Children: Technical Report and Lessons Learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Oct;25(10):841-6.
7. Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martelossi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L. Paediatric ulcerative colitis surgery: Italian survey. *J Crohns Colitis*. 2015 Jul;9(7):558-64.
8. Mattioli G, Avanzini S, Pini Prato A, Pio L, Granata C, Garaventa A, Conte M, Manzitti C, Montobbio G, Buffa P. Laparoscopic resection of adrenal Neuroblastoma without image-defined risk factors: a prospective study on 21 consecutive pediatric patients. *Pediatr Surg Int*. 2014 Apr;30(4):387-94.

9. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri G, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Nov 23;8(1):184.
10. Rusmini M, Griseri P, Lantieri F, Matera I, Hudspeth KL, Roberto A, Mikulak J, vanzini S, Rossi V, Mattioli G, Jasonni V, Ravazzolo R, Pavan WJ, Pini-Prato A, Ceccherini I, Mavilio D. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59066.

U.O.C. Radiologia

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Gian Michele Magnano	Direttore UOC di Radiologia	Ruolo tempo indeterminato
Maria Beatrice Damasio	Medico radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Mirella Ghiorzi	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Claudio Giuseppe Granata	Medico radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Giorgio Lucigrai	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Francesca Magnaguagno	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Anna Marzoli	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Francesca Nardi	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Francesca Rizzo	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Nicola Stagnaro	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Maura Maria Valle	Medico radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Elisabetta Vignale	Medico Radiologo	Ruolo tempo indeterminato
Del mirto Paolo	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Franceschi Stefano	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Maiuri Francesca	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Ciccone Marco Antonio	Coord tsrm posizione funzionale	Ruolo tempo indeterminato
Chessa Gian Piero	Coord tsrm posizione funzionale	Ruolo tempo indeterminato.
Laura Alba Di Sabato	Coord infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

1. Whole body MRI con seq. STIR/ imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie reumatiche e oncologiche: definitiva validazione per diagnosi e monitoring di malattia nella CRMO e nella JDM, con buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale patologico. I risultati sono stati presentati all'ESPR Congress 2015.
2. URO RM con valutazione funzionale. Nel 2015 sono stati acquisiti altri 90 esami Continua (con l'Università di Rouen) la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale.
3. MD Paedigree: attualmente è sempre in corso l'arruolamento dei pazienti.
4. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC nel pectus excavatum: è in corso l'arruolamento dei pazienti e i risultati preliminari, molto positivi, saranno presentati all'ESPR e ECR congress del 2016.
5. Ottimizzazione della dose. E' stata definitivamente completata la survey nazionale sulla dose in TC e i risultati sono pubblicati su European Radiology. Continua la nostra partecipazione al progetto PiDRL oggetto di relazione al Congresso Europeo di Radioprotezione Lisbona e successiva presentazione all'ECR di Vienna del 2017.
6. Continua l'arruolamento dei lattanti con IVU febbrile e lo studio DWI con RM e tecnica di sedazione "feed and wrap" (definitivamente messa a punto).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France (fURO RM)
- Prof Michael Riccabona: Uroradiology European Task Force RM DW e Uro RM

- Prof Rutger J. Nievelstein, Utrecht, NL Whole Body Lymphoma: European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma
- Prof. Andrew Taylor Cardiac MRI and Pectus: Cardiac-MRI unit of (GOSH), London
- Radiologia "Bambino Gesù" e Università di Sheffield MD pedigree

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Proseguo nuovo Imaging nefrourologico, reumatologico, cardio-vascolare e oncologico pediatrico con contenimento/alternativa all'esposizione radiante"

Obiettivo: imaging diagnostico a bassa dose radiante, anche funzionale.

Descrizione:

1. Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie reumatiche e oncologiche.
2. MD Paedegree: studio multicentrico europeo per costruire modelli computerizzati di malattie pediatriche e in particolare l'AIG come predittori di outcome.
3. URO RM funzionale come alternativa alla Scintigrafia sequenziale, come diagnostica "all in one" senza energia radiante nella patologia nefrourologica.
4. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC e in particolare nel pectus excavatum: definizione di nuovi indici patologici per decisioni chirurgiche.
5. Ottimizzazione della dose radiante in pediatria (in particolare TC): centro pilota SIRM.
6. RM con seq. DWI, nelle infezioni delle vie urinarie per selezionare popolazione a > rischio di sviluppare recidive e/o complicanze per prevenire l'IR.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Nefrologia
- U.O.C. Reumatologia
- U.O.S.D. Chirurgia
- U.O.C. Oncoematologia
- U.O.C. Ortopedia

Collaborazioni Esterne

- fURO RM: Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France
- RM DW e Uro RM: Prof Michael Riccabona Uroradiology European Task Force
- Whole Body Lymphoma: Prof Rutger J. Nievelstein, Utrecht, NL. Nell'ambito dell'European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma
- Cardiac MRI and Pectus Prof. Andrew Taylor: Cardiac-MRI unit of (GOSH), London
- MD pedigree: la Radiologia del "Bambino Gesù" e l'Università di Sheffield

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Granata C, Origgi D, Palorini F, Matranga D, Salerno S. Radiation dose from multidetector CT studies in children: results from the first Italian nationwide survey. *Pediatr Radiol.* 2015 Apr;45(5):695-705. doi: 10.1007/s00247-014-3201-z. Epub 2014 Nov 8.
2. Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, de Keizer B, Beek FJ, Hobbelink MG, Fijnheer R, Stoker J, Nievelstein RA. Accuracy of whole-body MRI in the assessment of splenic involvement in lymphoma. *Acta Radiol.* 2015 Feb 13. pii: 0284185115571657.

3. Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa AR. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):326-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.
4. Naselli A, Losurdo G, Castagnola E, Granata C, Garaventa A, Conte M. Tuberculosis diagnosed after chemotherapy for presumed mediastinal malignant neoplasia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1897-8. doi: 10.1002/pbc.25053. Epub 2014 Apr 4.
5. Sorrentino S, Gigliotti AR, Sementa AR, Morsellino V, Conte M, Erminio G, Buffa P, Granata C, Mazzocco K, Garaventa A, De Bernardi B. Neuroblastoma in the adult: the Italian experience with 21 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;36(8):e499-505.
6. Malattia C, Damasio MB, Madeo A, Pistorio A, Providenti A, Pederzoli S, Viola S, Buoncompagni A, Mattiuz C, Beltramo A, Consolaro A, Ravelli A, Ruperto N, Picco P, Magnano GM, Martini A. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1083-90.
7. Riccabona M, Vivier PH, Ntoulia A, Darge K, Avni F, Papadopoulou F, Damasio B, Ording-Muller LS, Blickman J, Lobo ML, Willi U. ESPR uroradiology task force imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VII: standardised terminology, impact of existing recommendations, and update on contrast-enhanced ultrasound of the paediatric urogenital tract. *Pediatr Radiol*. 2014 Nov;44(11):1478-84.
8. Littooi AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, Vermoolen MA, Enríquez G, Zsíros J, Soh SY, de Keizer B, Beek FJ, Hobbelink MG, Bierings MB, Stoker J, Nievelstein RA. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. *Eur Radiol*. 2014 May;24(5):1153-65.
9. Palorini F, Origgi D, Granata C, Matranga D, Salerno S. Adult exposures from MDCT including multiphase studies: first Italian nationwide survey. *Eur Radiol*. 2014 Feb;24(2):469-83.
10. Pio L, Milanaccio C, Mascelli S, Raso A, Nozza P, Sementa AR, Cama A, Buffa P, Avanzini S, Vannati M, Capra V, Lanino E, Rossi A, Morana G, Magnano GM, Severino M, Garrè ML. Congenital multifocal rhabdoid tumor: a case with peculiar biological behavior and different response to treatment according to location (central nervous system and kidney). *Cancer Genet*. 2014 Sep;207(9):441-4. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.08.003. Epub 2014 Aug 24.
11. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Girosi D, Magnano GM, Rossi GA. Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jun 22. doi: 10.1002/ppul.23231.

Staff

- Girolamo Mattioli, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini
- Maria Grazia Faticato, Specializzanda
- Lorenzo Leonelli, Specializzando
- Irene Paraboschi, Specializzanda
- Luca, Pio, Specializzando
- Michela Wong, Specializzando

Sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'anno 2015

“L’approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l’anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l’analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell’outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

Attuali principali collaborazioni nazionali ed internazionali

- Professor Paolo De Coppi, Great Hormond Street Hospital – London, UK
- Prof. Prem Puri, Our’s Lady Hospital, Dublin, Ireland
- Prof. Mikko Pakarinen – Children Hospital, Helsinki, Finland
- Dr. William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Dr. Andrew Davidson – Royal Children’s Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Dott.ssa Giovanna Riccipetroni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano
- Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia
- Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

ATTIVITÀ DI RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Studio Osservazionale In Chirurgia Coloretale Mininvasiva: Dall’analisi Delle Criticità All’implementazione Di Check List Di Timeout Specifiche”

Obiettivo: L’obiettivo di questo studio è identificare eventuali limiti organizzativi, tecnologici e procedurali occorrenti nel contesto della chirurgia mini-invasiva coloretale pediatrica. L’identificazione di tali criticità verrà sfruttata per l’implementazione di una *check-list* specifica per le procedure coloretali mini-invasive al fine di migliorare la sicurezza, contenere i tempi chirurgici e di *setting* tecnologico ed ottimizzare i costi socio-sanitari con il fine ultimo di massimizzare l’efficienza di tale branca superspecialistica in chirurgia pediatrica.

Descrizione: Prendendo spunto da un paper del 2007 (Verdaasdonk et al, Surg Endosc 21(2), 2007) che ha indagato le problematiche tecniche occorse durante 30 colecistectomie laparoscopiche nell'adulto, implementeremo una scheda di raccolta dati prospettici che includerà una serie di **items** inerenti *criticità tecnologiche* (insufflatore, elettrobisturi, Ligasure, monitor, fonte luminosa, ottica, telecamera, dispositivi di suzione ed irrigazione e strumentario) ed *organizzative* (tempistica di trasferimento fra reparto e sala operatoria, presenza/assenza del consenso informato adeguato e specifico per la procedura mini-invasiva, idoneità e completezza della comunicazione medico-infermieristica circa i dispositivi da utilizzare, adeguata preparazione del paziente, adempimenti di *timeout*, etc) identificate sulla base della letteratura scientifica internazionale da un gruppo di lavoro multidisciplinare medico-infermieristico.

Saranno identificate ed elencate, con metodologia osservazionale in *singolo cieco*, tutte le anomalie riscontrate durante 50 appendicectomie laparoscopiche eseguite consecutivamente a partire dalla data di completamento della scheda di raccolta dati (**fase osservazionale iniziale**). Parallelamente verranno anche raccolti dati necessari alla misurazione dell'efficienza procedurale (durata del ricovero, incidenza di complicanze, durata della procedura, tempi chirurgici complessivi, eventuali complicanze intraoperatorie, etc). A tal fine solo un numero estremamente limitato di soggetti (1-2 individui per gruppo di lavoro – medico, infermieristico ed amministrativo) sarà al corrente del progetto in questione con lo scopo di evitare interferenze e *bias* di selezione.

In una fase successiva eseguiremo l'analisi dei risultati ed implementeremo una *check-list* di timeout specifica per la chirurgia mini-invasiva coloretale basata sulle criticità emerse durante il periodo di studio.

Ulteriore fase del progetto sarà l'applicazione della check list di cui sopra a 50 appendicectomie laparoscopiche consecutive al fine di valutare eventuali miglioramenti delle misure di efficienza e definire l'utilità di un sistema di controllo e *risk management* di questo tipo (**fase osservazionale di controllo**).

La durata complessiva del progetto sarà di circa 24 mesi distribuiti con la seguente tempistica: 1) 3 mesi per l'implementazione della scheda di raccolta dati; 2) 6 mesi per la fase osservazionale iniziale; 3) 3 mesi per l'analisi dei dati e l'implementazione della check-list; 4) 6 mesi per la fase osservazionale di controllo; 5) 6 mesi per l'analisi statistica dei dati e la stesura di un paper scientifico da sottoporre ad adeguata rivista peer-reviewed e per l'implementazione di un protocollo istituzionale traslazionale derivante da tale ricerca clinica.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Pediatria ad indirizzo Gastroenterologico
- Anestesiologia e Terapia Intensiva
- Laboratorio Analisi
- Radiologia

Collaborazioni Esterne

- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Ospedale Buzzi Milano
- Ospedale infantile Regina Margherita Torino
- Ospedale Antonio e Biagio Cesare Arrigo Alessandria

Migliori pubblicazioni scientifiche 2013-2015

1. Pini-Prato A, Faticato MG, Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Disma N, Montobbio G, Mattioli G. Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40):11312-20.

2. Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Oct 30.
3. Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato A, Montobbio G, Disma NM, Barabino A. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. *Dig Liver Dis.* 2015 Aug;47(8):658-62.
4. Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, Paradies G, Manzoni C, Noccioli B, Tramontano A, Jasonni V, Vaccarella F, De Pascale S, Alberti D, Riccipetitioni G, Falchetti D, Caccia F, Pelizzo G, Schleef J, Lima M, Andriolo P, Franchella A, Cacciari A, Caravaggi F, Federici S, Andermarcher M, Perrino G, Codrich D, Camoglio FS, Chiarenza FS, Martino A, Appignani A, Briganti V, Caterino S, Cozzi D, Messina M, Rizzo A, Liotta L, Salerno D, Aceti MG, Bartoli F, Romeo C, Esposito C, Lelli Chiesa PL, Clemente E, Mascia L, Cacciaguerra S, Di Benedetto V, Licciardi S, De Grazia E, Ubertaini M, Piazza G, Mattioli G, Rossi F, Nobili M. A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2015 Sep;50(9):1441-56.
5. Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa AR. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):326-8.
6. Mattioli G, Avanzini S, Pio L, Costanzo S, Faticato MG, Montobbio G, Disma N, Buffa P. Transperitoneal Laparoscopic Approach to the Perinephric Area in Children: Technical Report and Lessons Learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015 Oct;25(10):841-6.
7. Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martellosi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L. Paediatric ulcerative colitis surgery: Italian survey. *J Crohns Colitis.* 2015 Jul;9(7):558-64.
8. Mattioli G, Avanzini S, Pini Prato A, Pio L, Granata C, Garaventa A, Conte M, Manzitti C, Montobbio G, Buffa P. Laparoscopic resection of adrenal Neuroblastoma without image-defined risk factors: a prospective study on 21 consecutive pediatric patients. *Pediatr Surg Int.* 2014 Apr;30(4):387-94.
9. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri G, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Nov 23;8(1):184.
10. Rusmini M, Griseri P, Lantieri F, Matera I, Hudspeth KL, Roberto A, Mikulak J, Avanzini S, Rossi V, Mattioli G, Jasonni V, Ravazzolo R, Pavan WJ, Pini-Prato A, Ceccherini I, Mavilio D. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59066.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Gandolfo	Medico Responsabile	Ruolo
Pasetti Francesco	Medico Attribuito per Il 50% alla U.O.S.D.	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Rivalutazione sistematica dei numerosi casi di patologia vascolare intracranica nota con il nome di “dilatazione aneurismatica dell’ampolla di Galeno” che sono afferiti al nostro Istituto.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Efficacia clinica dell’etanolo gelificato nella terapia delle malformazioni venose extratrancolari”

Obiettivo: comprovare la superiorità in termini di efficacia e sicurezza di questo nuovo farmaco verso altri per la terapia di patologia venosa malformativa.

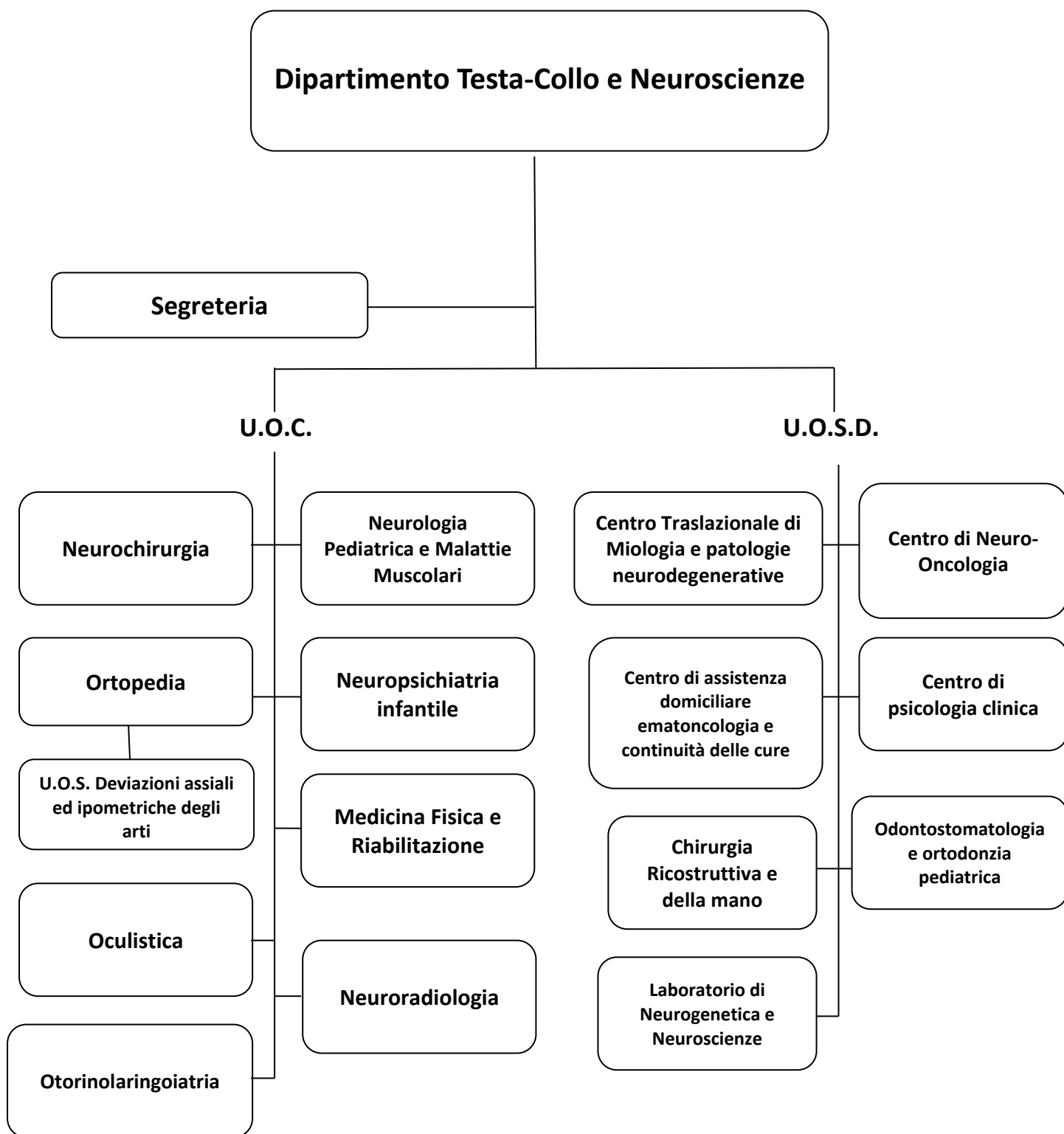
Descrizione: Le malformazioni venose (MV) sono anomalie vascolari. Studi hanno dimostrato che la scleroterapia può essere una valida alternativa alla chirurgia. Lo scopo di questo studio multicentrico è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia della scleroterapia percutanea con etanolo gelificato come trattamento primario per pazienti pediatrici affetti da MV di testa e collo. Verranno reclutati circa 20 pz in diversi centri esperti nel trattamento e valuteremo il successo mediante controlli clinici, RM e Doppler. I dettagli sono ancora da definire.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Cardiochirurgia
- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Ortopedia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Pavanello M, Melloni I, Fiaschi P, Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Nozza P, Gandolfo C, Cama A. A rare case of osteoblastoma associated to aneurysmal bone cyst of the spine. Case report. Br J Neurosurg. 2016;30(1):106-9. doi: 10.3109/02688697.2015.1071332. Epub 2015 Jul 23.
2. Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercellio G, Amato B, Bellini C, Bergui M, Bianchini G, Diociaiuti A, Campisi C, Gandolfo C, Gelmetti C, Moneghini L, Monti L, Magri C, Neri I, Paoloantonio G, Patrizi A, Rollo M, Santecchia L, Vaghi M, Vercellino N; Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). Int Angiol. 2015 Apr;34(2 Suppl 1):1-45.
3. Pavanello M, Severino M, D'Antiga L, Castellan L, Calvi A, Colledan M, Gandolfo C. Pretransplant management of basilar artery aneurysm and moyamoya disease in a child with Alagille syndrome. Liver Transpl. 2015 Sep;21(9):1227-30. doi: 10.1002/lt.24187. Epub 2015 Jul 27.



STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Armando Cama	Direttore UOC	Neurochirurgo
Valeria Capra	Dirigente medico	Neurogenetista
Patrizia De Marco	Ricercatore biologa	Contrattista
Elisa Merello	Ricercatore biologa	Contrattista
Alessandro Raso	Ricercatore biologo	Contrattista
Samantha Mascelli	Ricercatore biologa	Contrattista
Andrea Accogli	Medico	Specializzando

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

a. Linea di ricerca 1. Sono stati sequenziati gli esomi di sette individui di due famiglie multiplex (con più di un individuo affetto) con Malformazione di Chiari I (MCI), e di un caso familiare di Schizencefalia (SCH) (tre individui affetti e due non affetti) usando la piattaforma Illumina. Sono state selezionate le varianti rare ($MAF < 0,01$) trasmesse dai genitori affetti ai probandi, secondo un modello di trasmissione autosomico dominante, privilegiando le varianti con un impatto sulla funzione proteica (nonsense, frameshift, di splicing e missenso) e che potessero avere una plausibilità biologica in base alla funzione, al pattern di espressione genica e a modelli animali della patologia. Per quanto riguarda la MCI, sono state validate mediante Sanger 9 varianti missenso a carico dei geni: *DKK1*, *FBN3*, *MATN3*, *ITG10*, *LRP4*, *BMP1*, *EXT2*, *ITGAD*, *FHOD3*. In base alla predizione *in silico*, le mutazioni a carico di *DKK1* e *LRP4* sono quelle più deleterie per la funzione proteica. E' degno di nota che entrambe queste proteine svolgano un ruolo chiave nell'inibizione del pathway Wnt canonico che controlla lo sviluppo del mesoderma cranico. Nella famiglia con SCH, sono emerse 5 varianti rare missenso, danneggianti la funzione proteica *in silico*, che sono state confermate con Sanger: *COL24A1*, *PCDHGA1*, *PCDHGB4*, *CNTNAP2* e *PLECTIN*. In base all'espressione e alla funzione genica, le varianti più significative sembrano essere quelle a carico dei primi 3 geni.

b. Linea di ricerca 2. Moyamoya (MM) è una rara vasculopatia che determina ictus nei bambini. Esistono due varianti principali la forma sindromica MMS e la forma idiopatica MMD. Poco è noto sulla MMS, mentre la maggior parte degli studi riguardano la MMD, in particolare nella popolazione asiatica dove le mutazioni a carico del gene *RNF213* sembrano avere effetto fondatore. E' stato effettuato il sequenziato (mediante NGS su piattaforma Ion, Thermo-Fisher) delle regioni codificanti (CDS) dei geni *RNF213*, *TGFB1* e *PDGFRB* in 21 bambini italiani affetti da Moyamoya (MM); per 8 di loro sono stati indagati anche i genitori per un totale di 35 casi. Sono state identificate 2 nuove mutazioni patogenetiche a carico del gene *RNF213* in 2 pazienti MM (rispettivamente MMS e MMD). Inoltre è stata identificata una nuova mutazione patogenetica a carico del gene *PDGFRB* in un ulteriore paziente affetto da MMS. Non sono state trovate alterazioni a carico del *TGFB1*. Questi risultati possono dimostrare che: (1) l'eziologia della MM negli asiatici diverge da quella caucasica; (2) non sembrano esserci differenze supplementari tra MMD e MMS.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Dr. Kibar Zoha, Department of Neurosciences, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada.
- Dr. Magi Alberto e Dr. Tattini Lorenzo Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Firenze.

- Dr. Gharavi Ali, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University, New-York-USA.
- Prof. Stefan M. Pfister, German Cancer Research Centre (DKFZ) and Department of Paediatric Oncology/Haematology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.
- Prof. Dominique Figarella-Branger, APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Marseille, France.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Sequenziamento dell'esoma ed analisi del trascrittoma somatico in malformazioni ed in difetti vascolari del SNC"

Obiettivo: L'identificazione di varianti rare che possano spiegare la patogenesi di malformazioni del SNC di varia natura o patologie di tipo vascolare quali la malattia Moyamoya (MMD) di cui, ad oggi, non è noto il gene-malattia nella forma caucasica. L'analisi a livello somatico dei tessuti dove è esplicito il danno può risultare fondamentale per l'individuazione di fattori rilevanti nell'eziologia e nella patogenesi delle patologie a base genetica.

Descrizione: E' in progetto il ri-sequenziamento di tutta la regione codificante dei geni *LRP4*, *DKK1*, *FBN3*, and *BMP1* in cinque casi familiari e in 150 casi sporadici di Malformazione di Chiari 1 e dei geni *COL24A1* e *PCDHGA1-GB4* in una trentina di casi sporadici di Scizencefalia ed in casi aggiuntivi provenienti da altri centri. Sarà effettuata l'analisi degli esomi di 25 famiglie con bambini affetti da MM ed, inoltre, sarà effettuata l'analisi del trascrittoma sui tessuti di tipo meningeo dei pazienti affetti da MM. Le analisi saranno effettuate su piattaforma Ion, Thermo-Fisher. Inoltre si provvederà, in collaborazione con la Dr. Kibar, alla messa a punto ed esecuzione di studi funzionali *in vitro* ed *in vivo* delle varianti che risulteranno più significative.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Dr. Paolo Nozza, Neuropatologo, U.O.C. Anatomia Patologica
- Dr. Roberto Biassoni, U.O.S. Medicina Molecolare

Collaborazioni Esterne

- -Dr. Zoha Kibar, Department of Neurosciences, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada
- -Dr. Alberto Magi e Dr. Lorenzo Tattini Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Firenze

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Lemay P, Guyot M-C, Tremblay E, Dionne-Laporte A, Piegelman D, Henrion E, Diallo O, De Marco P, Merello E, Massicotte C, Désilets V, Michau JL, Roleau GA, Capra V, Kibar Z. Excess of deleterious de novo variants in human neural tube defects identifies novel predisposing genes. *J Med Genet* 2015 Jul;52(7):493-497.
2. Campbell DD, Porsch RM, Cherny S, Capra V, Merello E, De Marco P, Sham PC and Garcia-Barcelò MM. Cost effective assay choice for rare disease study designs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015 Feb 4;10(1):10.
3. Merello E, Mascelli S, Raso A, Piatelli G, Consales A, Cama A, Kibar Z, Capra V, De Marco P. Expanding the mutational spectrum associated to Neural Tube Defects: literature revision and description of novel *VANGL1* mutations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2015 Jan;103(1):51-61.

4. Mascelli S, Nozza P, Sak K, Joost K, Cama A, Capra V, Garrè ML, Raso A. Distinctive Genetic Profile With IDH1, TP53, and MLH1 Mutations in a Radiation-Induced Anaplastic Astrocytoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015, In press.
5. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garrè ML and Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR Spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro-Oncology* 2015, In press.
6. Allache R, Lachance S, Guyot MC, De Marco P, Merello E, Justice M, Capra V, Kibar Z. Novel mutations in Lrp6 orthologues in mouse and human neural tube defects affect a highly dosage-sensitive Wnt non canonical planar cell polarity pathway. *Human Molecular Genetics* 2014 Apr 1;23(7):1687-1699.
7. Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garrè ML Pitto F, Ravetti JL, Vagge S, Corvò R, Profumo A, Baio G, Marcello D, Frosina G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy on pediatric tumors of the glioma radiosensitizer KU60019. *Int J Cancer* 2015 Mar 15;136(6):1445-1457.
8. Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Baio G, Neumaier CE, Vagge S, Corvò R, Pia Brisigotti M, Louis Ravetti J, Zunino A, Poggi A, Mascelli S, Raso A, Frosina G. Predictability, efficacy and safety of radiosensitization of glioblastoma-initiating cells by the ATM inhibitor KU-60019. *Int J Cancer* 2014 Jul 15;135(2):479-491.
9. De Marco P, Merello E, Consales A, Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. Genetic Analysis of Disheveled 2 and Disheveled 3 in Human Neural Tube Defects. *J Mol Neurosci.* 2013 Mar;49(3):582-528.
10. Mascelli S, Barla A, Raso A, Mosci S, Nozza P, Biassoni R, Morana G, Huber M, Mircean C, Fasulo D, Noy K, Wittemberg G, Pignatelli S, Piatelli G, Cama A, Garrè ML, Capra V, Verri A. Molecular fingerprinting reflects different histotypes and brain region in low grade gliomas. *BMC Cancer* 2013 Aug 15;13(1):387.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Minetti	Professore Associato	Professore Associato DINO GMI
Pasquale Striano	Professore Associato	Professore Associato DINO GMI
Marina Pedemonte	Dirigente Medico	Medico Convenzionato SSN
Cristina Diana	Dirigente Medico	Medico Convenzionato SSN
Maria Stella Vari	Medico specialista	Assegnista di Ricerca
Francesca Pinto	Medico specialista	Contrattista
Elisabetta Gazzero	Contrattista di ricerca d'eccellenza	Contrattista (50%)
Chiara Fiorillo	Medico specialista	Contrattista
Stefania Assereto	Dottoranda di Ricerca	Dottoranda di Ricerca
Monica Traverso	Dottoranda di Ricerca	Dottoranda di Ricerca
Paolo Broda	Tecnico	Tecnico Laboratorio
Fabrizio Giusquiami	Tecnico	Tecnico Laboratorio
Luisa Pozzo	Infermiera Professionale	Caposala
Grazia Icardi	Infermiera Professionale	Infermiera

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Nuove prospettive diagnostiche ed indirizzi terapeutici nelle malattie neuromuscolari e neurogenetiche”

L'obiettivo generale è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

- Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica dell'U.O.C.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Studio EpiPGX ("Epilepsy Pharmacogenomics: delivering biomarkers for clinical use"), funded by European Community, 7th Framework programme coordinato da University College London, UK
- ILAE Consortium on Complex Epilepsies, (coordinato da S. Berkovic, University of Melbourne, Australia)

- EUROMAC European Registry of patients with McArdle Disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) with exercise intolerance as the major symptom (PR-MDMGM), 7th Framework programme coordinato da Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- Progetto CoGIE (Complex genetics of idiopathic epilepsies) in collaborazione con Università di Ulm, Germany (Prof. H. Lerche)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Nuove prospettive diagnostiche ed indirizzi terapeutici nelle malattie neuromuscolari e neurogenetiche”

Obiettivo: L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica.

Descrizione: La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è un disordine ereditario dell'infanzia causato da mutazioni del gene della distrofina che codifica per una proteina associata alla membrana muscolare. Nel corso dell'ultimo anno abbiamo dimostrato che il tessuto muscolare di pazienti DMD presenta una attivazione del sistema ubiquitina- proteasoma ed esprime alti livelli della ubiquitina ligasi TRIM32. Abbiamo evidenziato che l'espressione di TRIM32 è particolarmente accentuata in cellule muscolari in rigenerazione in cui l'ubiquitina ligasi avvia a degradazione due molecole, Piasy e NRDG4, che fisiologicamente arrestano la proliferazione e differenziazione mioblastica. Lo studio dei meccanismi d'azione di TRIM32 nella DMD e in altre distrofie muscolari è di particolare interesse poiché molte sono le strategie sperimentali mirate a incrementare la rigenerazione muscolare in tali patologie.

Le Distroglicanopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di distrofie muscolari congenite (CMD) che possono includere anche anomalie strutturali del sistema nervoso centrale (SNC) e/o alterazioni oculari.

Questi disordini sono causati da ipoglicosilazione dell' α -distroglicano (α -DG), una proteina di membrana che gioca un ruolo critico nello sviluppo e nel mantenimento dell'integrità strutturale delle membrane basali in tessuti muscolari e cerebrali. Studi su modelli murini di distroglicanopatie hanno dimostrato che l'iper-espressione esogena della glicosiltransferasi LARGE tramite vettori adenovirali è in grado di bypassare il difetto di glicosilazione causato da mutazioni in altre glicosiltransferasi migliorando così il fenotipo distrofico. Il laboratorio si propone di esplorare una strategia farmacologica per incrementare i livelli di LARGE endogeni attraverso HTS di farmaci o composti chimici. Infatti, l'uso di piccole molecole farmaco-simili offre evidenti vantaggi in termini di biodisponibilità e reazioni immunologiche rispetto alla terapia genica.

Nell'ambito dello studio delle patologie neurodegenerative, il laboratorio ha partecipato a uno progetto collaborativo con Yale University che ha condotto alla definizione dei meccanismi d'azione della proteina iccina, la molecola mutata in pazienti affetti da "Ipomielinizzazione e Cataratta Congenita (HCC)". Iccina, fa parte di un complesso enzimatico che produce un lipide della via dei fosfoinositidi e che è cruciale per la formazione della guaina mielinica. Il laboratorio ha dimostrato che tale lipide è ridotto in fibroblasti isolati da pazienti affetti da HCC ed è inibito nel tessuto cerebrale di topi iccina knock-out creati dal nostro gruppo.

Le epilessie sono un gruppo di patologie neurologiche che colpiscono l'1% della popolazione. Nel 30% dei casi le crisi non sono controllate dai farmaci disponibili.

L'eziologia di molte forme è presumibilmente genetica, tuttavia i fattori genetici alla base sono ad oggi in gran parte sconosciuti. Scopo della nostra ricerca è quindi principalmente identificare geni responsabili di epilessia nell'uomo attraverso il sequenziamento di geni candidati e nuove tecniche di approccio genetico. Nell'ambito del consorzio internazionale della International League Against Epilepsy è stato possibile identificare i fattori genetici predisponenti alle principali forme di epilessia generalizzata e focale (Lancet Neurology 2014). Inoltre, l'attività di ricerca è finalizzata alla sperimentazione di nuovi farmaci anticonvulsivi (perampanel e lacosamide) per il trattamento delle epilessie farmacoresistenti dell'età pediatrica nonché di nuove strategie terapeutiche in rare patologie geneticamente determinate (trial clinico di triptanoina in deficit di GLUT-1).

COLLABORAZIONI

- Dott. E. Bertini, IRCCS Ospedale Bambin Gesù, Roma
- Prof. G. Casari, Ospedale San Raffaele e Università Vita e Salute, Milano
- Dott. M. Elia, Istituto Oasi Maria SS, Troina (EN)
- Prof. R. Guerrini, Ospedale Meyer, Firenze
- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Dott.ssa A. Barbuti Università degli Studi, Milano
- Prof. S. Berkovic, University of Melbourne (AUS)
- Prof. S. DiMauro, Columbia University, New York (USA)
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona (SUI)
- Dr. AE Lehesjoki, Università di Helsinki (FIN)
- Prof. B. Minassian, The Hospital for Sick Children, Toronto (CAN)
- Dr. T. Sander, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin (GER)
- Prof. P. De Camilli, Yale School of Medicine, New Haven, USA

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Legati A, Giovannini D, Nicolas G, López-Sánchez U, Quintáns B, Oliveira JR, Sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo Á, Castro-Fernández C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizet C, Jen JC, Kirdlarp S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, Svenningsson P, Tison F, Unni VK, Vanakker O, Wessels MW, Wetchaphanphesat S, Yang M, Boller F, Champion D, Hannequin D, Sitbon M, Geschwind DH, Battini JL, Coppola G. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. Nat Genet. 2015;47(6):579-81.
2. De Fusco M, Vago R, Striano P, Di Bonaventura C, Zara F, Mei D, Kim MS, Muallem S, Chen Y, Wang Q, Guerrini R, Casari G. The α_2B adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. Ann Neurol. 2014 Jan;75(1):77-87.
3. Nava C, Dalle C, Rastetter A, Striano P, de Kovel CG, Nabbout R, Cancès C, Ville D, Brilstra EH, Gobbi G, Raffo E, Bouteiller D, Marie Y, Trouillard O, Robbiano A, Keren B, Agher D, Roze E, Lesage S, Nicolas A, Brice A, Baulac M, Vogt C, El Hajj N, Schneider E, Suls A, Weckhuysen S, Gormley P, Lehesjoki AE, De Jonghe P, Helbig I, Baulac S, Zara F, Koeleman BP; EuroEPINOMICS RES Consortium, Haaf T, Leguern E, Depienne C. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet. 2014;46(6):640-5.

4. Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E, Parrini E, Leventer RJ, Buhler E, McGillivray G, Michel FJ, Striano P, Mei D, Watrin F, Lise S, Pagnamenta AT, Taylor JC, Kini U, Clayton-Smith J, Novara F, Zuffardi O, Dobyns WB, Scheffer IE, Robertson SP, Berkovic SF, Represa A, Keays DA, Cardoso C, Guerrini R. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3378-94.
5. Natali A, Gastaldelli A, Camastra S, Baldi S, Quagliarini F, Minicocci I, Bruno C, Pennisi E, Arca M. Metabolic consequences of adipose triglyceride lipase deficiency in humans: an in vivo study in patients with neutral lipid storage disease with myopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9):E1540-8.
6. Gazzerò E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorder of Glycogen Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(3):333.
7. Pappalardo A, Pitto L, Fiorillo C, Alice Donati M, Bruno C, Santorelli FM. Neuromuscular disorders in zebrafish: state of the art and future perspectives. *Neuromolecular Med* 2013;15(2):405-19.
8. Garone C, Donati MA, Sacchini M, Garcia-Diaz B, Bruno C, Calvo S, Mootha V, Di Mauro S. Infantile mitochondrial encephalomyopathy due to a novel in ADAD9. *JAMA Neurol*. 2013; 8:1-3.
9. Nava C, Dalle C, Rastetter A, Striano P, de Kovel CG, Nabbout R, Cancès C, Ville D, Brilstra EH, Gobbi G, Raffo E, Bouteiller D, Marie Y, Trouillard O, Robbiano A, Keren B, Agher D, Roze E, Lesage S, Nicolas A, Brice A, Baulac M, Vogt C, El Hajj N, Schneider E, Suls A, Weckhuysen S, Gormley P, Lehesjoki AE, De Jonghe P, Helbig I, Baulac S, Zara F, Koeleman BP;EuroEPINOMICS RES Consortium, Haaf T, Leguern E, Depienne C. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014;46(6):640-5.
10. Vanni N, Fruscione F, Ferlazzo E, Striano P, Robbiano A, Traverso M, Sander T, Falace A, Gazzerò E, Bramanti P, Bielawski J, Fassio A, Minetti C, Genton P, Zara F. Impairment of Ceramide Synthesis Causes a Novel Progressive Myoclonus Epilepsy. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):206-12.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Silvio Boero	Direttore	Ruolo
Antonio Andaloro	Dirigente Medico	Ruolo IAS
Flavio Becchetti	Dirigente Medico	Ruolo incarico professionale
Mauro Di Stadio	Dirigente Medico	Ruolo IAS
Paolo Famà	Dirigente Medico	Ruolo incarico professionale
Sandro Gregorio	Dirigente Medico	Ruolo incarico professionale
Giorgio Marrè Brunenghi	Dirigente Medico	Ruolo IAS
Maria Beatrice Michelis	Dirigente Medico	Ruolo incarico professionale
Simone Riganti	Dirigente Medico	

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

E' stata ampliata la casistica nel campo della chirurgia ricostruttiva degli arti inferiori con l'utilizzazione di nuovi fissatori esterni circolari computer assistiti che hanno permesso di correggere gravissime deformità. I risultati, dei primi casi trattati, sono stati portati al Congresso Mondiale di chirurgia ricostruttiva degli arti.

E' in preparazione un lavoro scientifico, già sottoposto al Comitato Etico da presentare su una rivista internazionale.

Il ristretto gruppo di chirurghi internazionali che stanno sviluppando questo fissatore e le sue applicazioni, hanno apprezzato quanto studiato e le richieste di modifica da apportate al fissatore ed al software sono state tutte accolte.

Nel campo della chirurgia oncologica è stata incrementata la collaborazione con l'Ospedale Careggi per il trattamento ricostruttivo ("limb salvage") dei casi affetti da neoplasie maligne degli arti con l'impianto di protesi "custom made".

L'UO ha elaborato i dati raccolti a livello nazionale sulle cisti ossee solitarie essi sono stati presentati al CIOSM durante il Congresso Nazionale della Società di Ortopedia e Traumatologia con lo scopo di dare delle indicazioni terapeutiche in base ai dati elaborati.

Nel campo della chirurgia ricostruttiva dell'anca è stata ulteriormente approfondita la tecnica per la soluzione dell'impingement femoro acetabolare con la metodica di Ganz specialmente nelle epifisiolisi croniche gravi.

Nel campo della chirurgia vertebrale si è strutturata la collaborazione con il DIMES (Dipartimento di Medicina Sperimentale) dell'Università degli Studi di Genova, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale per il prelievo e la donazione di tessuto midollare osseo per la ricerca. Si è incrementato l'utilizzo di innovativi dispositivi atti alla correzione delle deformità vertebrali in età precoce allo scopo di valutarne efficacia e tollerabilità.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof. Rodolfo Capanna Ospedale Careggi - Firenze per la chirurgia ricostruttiva oncologica
- Prof. Alessandro Massè Clinica Ortopedica - Torino per la chirurgia ricostruttiva dell'anca secondo la tecnica di Ganz
- Prof. Dr. med. Ralf Stücker The Orthopaedic Department at Altona Children's Hospital, Hamburg

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Comparazione fra acciaio e titanio nel trattamento delle fratture e deviazioni assiali in ortopedia pediatrica”

Obiettivo: comparare l'efficacia dei materiali per il trattamento delle fratture e delle deviazioni assiali degli arti. In caso di risultati analoghi l'acciaio amagnetico sarebbe da preferire al titanio sia per i costi inferiori che per la minore osteointegrazione che lo rendono più facile da rimuovere.

Descrizione: in base all'esperienza maturata, fratture e deviazioni assiali degli arti inferiori trattate con i due materiali verrà eseguito uno studio comparativo riguardante: le complicazioni, i tempi di guarigione o di correzione, i tempi chirurgici impiegati per la rimozione dei mezzi impiantati.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- Neurochirurgia: per lo studio ed il trattamento delle deformità del rachide
- Fisiatria per migliorare il percorso riabilitativo: nell'applicazione dei fissatori esterni, nella patologia del rachide e nella PCI (Paralisi Cerebrale Infantile)
- Radiologia per approfondire lo studio delle deformità dell'anca (artro-RM) e degli arti inferiori
- Clinica Pediatrica per lo studio ed il trattamento dell'acondroplasia

Collaborazioni Esterne

- A.I.S.Ac. (Associazione per lo studio dell'Acondroplasia) con cui è stato iniziato un percorso di presa in carico presso la Clinica Pediatrica dei pazienti affetti da questa patologia
- ACAR (Associazione per lo studio ed il trattamento della malattia esostotica e della m. di Ollier e Maffucci) presa in carico dei pazienti con tali patologie e loro trattamento secondo le più recenti tecnologie

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Senes FM, Catena N, Boero S. The elbow: ligamentous and skeletal injuries. Pediatric and adolescent sport traumatology. Springer 2014.
2. Catena N, Sénès FM, Riganti S, Boero S. Diaphyseal femoral fractures below the age of six years. Results of plaster application and long term follow up. Ind Journ Orthop. 2014;48;1:30-34.
3. Catena N, Camurri V, Riganti S, Senes FM, Boero S. Applicazioni della fissazione esterna in ortopedia pediatrica. Tecniche Chirurgiche in Ortopedia e Traumatologia CIC Edizioni Internazionali Roma 2016.
4. Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi M, Anadaloro A et al Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNSLeu 3271T>MELAS mutation. Biochemical and Biophysical Research Communications 458 (2015) 601-604.

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Edvige Veneselli	Professore Ordinario - Direttore U.O.C.	Ruolo
Maria G Baglietto	Ricercatore Universitario convenz.	Ruolo
Lanteri Paola	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Roberta Biancheri	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo (aspett. sino a maggio)
Fabia Brera	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Maria Elena Celle	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Elisa De Grandis	Ricercatore Universitario convenz.	Ruolo a TD(sino a 2017)
Maria Margherita Mancardi	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Elisabetta Zanotto	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Prato Giulia	Contrattista Medico, dottoranda ric	Contrattista
Fornarino Stefania	Contrattista Medico IGG, assegnista universitario di ricerca	Contrattista, assegnista
Rossi Daniela Paola	Medico-Dottoranda ricerca	Dottoranda ricerca
Margherita Savoini	Dirigente Psicologo	Ruolo
Lucia Sciarretta	Dirigente Psicologo	Ruolo
Francesca Maria Battaglia	Psicologo	Contrattista
Maria Pintaudi	Medico NPI	Assegnista universitario di ricerca
Marisol Mirabelli Badenier	Medico NPI	Contrattista universitario di ricerca
Michela Stagnaro	Medico NPI	Contrattista di ricerca AISEA
Francesca Camia	Medico	Specializzanda
Alessandra Gamucci	Medico	Specializzanda

U.O.S. PSICOLOGIA CLINICA - aggregata

Vincenza Lertora	Psicologo Medico	Ruolo
Ezio Casari	Psicologo Medico, già Prof Ass	Contratto Univ di Ateneo
Francesca Burro	Psicologo	Borsista sino al 7.2015

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in bambini con epilessia, polimicrogiria e tumori glioneurali; si sono effettuati trials terapeutici innovativi; si sono svolti studi sulla diagnosi ed il trattamento di inconsuete manifestazioni parossistiche non epilettiche in soggetti con gravi encefalopatie epilettiche; si sono diagnosticate forme di condizioni genetiche molto rare, con collaborazioni internazionali.

Neuroimmunologia: si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato ai lavori del Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica.

Patologie della fossa cranica posteriore: si è valutato il significato del riscontro di ipertrofia olivare nella nostra casistica di patologia cerebellare, quale possibile indicatore di specifiche affezioni.

Disturbi dello Spettro Autistico: si è proseguita l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica per identificazione di forme sintomatiche inconsuete; si è elaborata una App per gestione dei disturbi comportamentali basata sulla Token economy; si è effettuato uno studio collaborativo con l'IIT sul funzionamento dei neuroni a specchio nella programmazione di atti motori in rapporto alle prassie, con gruppo controllo; si è avviato un protocollo terapeutico per soggetti con iperattività in comorbilità.

Malattie Rare neurologiche: sono effettuati studi per avanzamento della definizione clinica, neuroradiologica e laboratoristica della correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, in alcune malattie metaboliche (con riscontro di un nuovo allele mutante doppio omozigote MCOLN1 nella Mucopolipidosi IV) e genetiche (delezione interstiziale 6q21q22.1; delezione interstiziale de novo 1p31.1p31.3); nell'Emiplegia alternante si è delineato il profilo clinico dei pz con mutazioni ATP1A3 (studio internazionale innovativo) e si è evidenziata un'insufficiente riserva di ripolarizzazione cardiaca all'ECG, con collaborazioni internazionali; nella Sindrome di Rett si è evidenziato un marker di stress ossidativo, alterato nei soggetti con scoliosi e si sono evidenziati i farmaci antiepilettici maggiormente efficaci e meglio tollerati in un'ampia esperienza casistica nazionale. Quest'anno infine: abbiamo organizzato un *Congresso internazionale*, 4th European Congress on Rett Syndrome, Rome, 30.10/1.11.2015, con Edvige Veneselli Scientific Committee President; *due Convegni nazionali*, "I Disturbi della Condotta Alimentare: Percorsi di cura in Liguria", 26.5.2015, e "Adolescenza, terra di mezzo. Rete dei Servizi e Comunità, 4.12.2015, Genova; siamo stati riconosciuti dalla Società Italiana di Neurofisiologia Clinica, *Centro Certificato per il Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, avanzamento nelle metodiche di monitoraggio intraoperatorio in Pediatria* (maturazione ed eccitabilità corticale, maturazione delle vie spinali).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Neuroimmunologia: A Vincent, J Radcliffe Hospital Oxford, Gruppo Italiano Sclerosi Multipla Pediatrica

Epilessia: "Centro Munari", H. Niguarda, Milano

Sclerosi tuberosa: DN Franz, Cincinnati Children's Hospital

Sindrome di Rett, Emiplegia Alternante ed altre Malattie Rare Neurologiche: MS Van Der Knapp University Medical Center Amsterdam; D Glaze, Texas; B Ben Zeev, Safra Ped. Hospital, Ramat-Gan; MA Mikati Duke University, A Arzimanoglou, CHU Lyon, Sanjay Sisodiya, Institute of Neurology, UCL

PCI e altri Dis Movimento: J Campistol, H Sant Joan de Déu, Barcelon

Paralisi Cerebrali e Monitoraggio neurofisiologico: Cincinnati Children Hospital

Autismo: G De Leo, Georgia Regents University, Augusta; G Sandini, C Vecchio, IIT, Genova

Disturbi post-traumatici da stress in età evolutiva: V Ardino, London School of Economics and Political Science

Disturbi somatoformi e della condotta: Anna Freud Center, Londra

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Nuove acquisizioni nelle affezioni neuropsichiatriche infantili"

Obiettivo: Avanzamento delle conoscenze degli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici e neuroradiologici nelle patologie neuropsichiatriche, per migliorare l'iter diagnostico, il management, il trattamento ed il follow-up; nelle forme genetiche, studi correlazionistici fenotipo-genotipo, per pervenire anche alla connotazione di varianti e ad una precoce identificazione; avanzamento in neuropsicofarmacologia per terapie sempre più mirate.

Descrizione: Si intendono proseguire ed ampliare gli studi, già avviati, concernenti: Epilessie dell'età evolutiva, in particolare per studio pre- post- chirurgia dell'epilessia, unitamente a studio genetico ed elettroclinico delle Encefalopatie epilettiche precoci; Malattie rare neurologiche, con impegno specifico in studi internazionali su Neuropatie periferiche, Patologia cerebellare, Malformazioni cerebrali, Sindrome di Rett, Emiplegia alternante, Sclerosi Tuberosa; Neuroimmunologia per protocolli diagnostici e terapeutici in rete nazionale ed internazionale su Sclerosi Multipla, ADEM, Encefaliti immunomediate, OMA, CIDP; Disabilità Complesse e Paralisi Cerebrali Infantili, con aggiornamento dei percorsi diagnostico-terapeutici mirati alle manifestazioni accessuali intercorrenti ed alle problematiche correlate; per l'Autismo, analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici nei pazienti per escludere forme sintomatiche con tecniche avanzate, trattamento farmacologico delle comorbidità, approccio con tecniche didattiche computerizzate; nei Disturbi somatoformi e della condotta, valutazione del ruolo dell'attaccamento e della relazione emotiva; Neuropsicofarmacologia, per fornire risposte terapeutiche avanzate; Neurofisiopatologia, individuazione degli indicatori prognostici neurofisiologici precoci del danno cerebrale acuto ipossico e traumatico in normo e/o ipotermia, valutazione delle critical illness polyneuropathy and myopathy in UTI pediatrica. Nel 2016 organizzeremo il *primo incontro di Neuromonitoraggio intraoperatorio pediatrico. Studio sulla maturazione corticale dal pretermine. Implementazione delle metodiche di elettromiografia pediatrica.*

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Sono attive collaborazioni intra- ed inter-dipartimentali negli ambiti di: Epilessie con Laboratorio di Neurogenetica e UO Neurochirurgia; Disabilità Complesse con UO Medicina Fisica e Riabilitativa e UO Ortopedia; Malattie Rare Neurologiche con UUOO Neuroradiologia, Neurologia Pediatrica, Laboratorio M. Metaboliche, Clinica Pediatrica, Genetica; Neuroimmunologia con UUOO Pediatria II e IV e Labor. Biologia Molecolare; Neuroprotezione con UOC Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica; Team delle vie aeree per la Disfagia e la Dispnea.

Collaborazioni Esterne

SM ed altri disturbi neuro immunologici: Clinica Neurologica AOUSM; Epilessia: Centro C Munari O Niguarda Milano, Lab. Genetica EO Galliera, O Ped Meyer Firenze, AIST; M. Rare: Neuropsichiatria Infantile Università Verona, Messina, O P Bambino Gesù Roma, AOU San Paolo Milano, Genetica Medica Policlinico Gemelli Roma; AISEA, A XFragile, AIRett, I Auxologico It Milano, Neuropsichiatria Infantile e Genetica Medica AOU Senese, Dip Fisiologia e Biofisica Genova; PCI e altri Dis Movimento: Istituto Neurologico Besta Milano; Autismo: Istituto Italiano di Tecnologie, Genova; Psicologia-Psichiatria: Clinica Psichiatrica SPDC AOUSM, SISST Società Italiana per lo studio dello stress traumatico, Università La Sapienza Roma, Scuola di Scienze della Formazione Genova, SS in Psicoterapia, I di Psicologia e Terapia Cognitivo Comportamentale, Centro Genovese di Terapia della Famiglia, Il Ruolo Terapeutico di Genova; PsiBA Torino-Milano; Neuropsicomotricità: ANUPI, Coordinamento Nazionale CdS TNPEE, I N Mondino, Pavia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Pintaudi M, Veneselli E, Voci A, Vignoli A, Castiglione D, Calevo MG, Grasselli E, Ragazzoni M, Cogliati F, Calzari L, Scornavacca GF, Russo S, Vergani L. Blood oxidative stress and metallothionein expression in Rett syndrome: Probing for markers. World J Biol Psychiatry. 2015 Oct 15:1-12. [Epub ahead of print].

2. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, de Vries B, Goubau C, Weckhuysen S, Kemlink D, Scheffer I, Lesca G, Rabilloud M, Klich A, Ramirez-Camacho A, Ulate-Campos A, Campistol J, Giannotta M, Moutard ML, Doummar D, Hubsch-Bonneaud C, Jaffer F, Cross H, Gurrieri F, Tiziano D, Nevsimalova S, Nicole S, Neville B, van den Maagdenberg AM, Mikati M, Goldstein DB, Vavassori R, Arzimanoglou A; Italian IBAHC Consortium; French AHC Consortium; International AHC Consortium. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood- a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 26;10:123. doi: 10.1186/s13023-015-0335-5.
3. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, Giacomini T, Giordano L, Renieri A, Russo S, Canevini M, Veneselli E. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jul;19(4):446-52. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.02.007. Epub 2015 Mar 5.
4. Mirabelli-Badenier M, Morana G, Bruno C, Di Rocco M, Striano P, De Grandis E, Veneselli E, Rossi A, Biancheri R. Inferior olivary nucleus involvement in pediatric neurodegenerative disorders: does it play a role in neuroimaging pattern-recognition approach? *Neuropediatrics*. 2015 Apr;46(2):104-9. doi: 10.1055/s-0035-1544185. Epub 2015 Feb 16.
5. Prato G, Baglietto MG, Cama A, Battaglia FM, Morana G, Nozza P, Striano P, Consales A. Focal unilateral polymicrogyria and epilepsy surgery. *J Neurosurg Sci*. 2015 Jun 26. [Epub ahead of print] No abstract available.
6. Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, Fons C, Campistol J, Stagnaro M, De Grandis E, Veneselli E, Rosewich H, Gianotta M, Zucca C, Ragona F, Granata T, Nardocci N, Mikati M, Helseth AR, Boelman C, Minassian BA, Johns S, Garry SI, Scheffer IE, Gourfinkel-An I, Carrilho I, Aylett SE, Parton M, Hanna MG, Houlden H, Neville B, Kurian MA, Novy J, Sander JW, Lambiase PD, Behr ER, Schyns T, Arzimanoglou A, Cross JH, Kaski JP, Sisodiya SM. Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype. *Brain*. 2015 Oct;138(Pt 10):2859-74. doi: 10.1093/brain/awv243. Epub 2015 Aug 21.
7. Mirabelli-Badenier M, Severino M, Tappino B, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M. A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis*. 2015 Jun;30(3):681-6.
8. Fornarino S, Stagnaro M, Rinelli M, Tiziano D, Mancardi MM, Traverso M, Veneselli E, De Grandis E. Paroxysmal features responding to flunarizine in a child with rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):2037-8. Epub 2014 May 2.
9. Baglietto MG, Caridi G, Gimelli G, Mancardi M, Prato G, Ronchetto P, Cuoco C, Tassano E. RORB gene and 9q21.13 microdeletion: report on a patient with epilepsy and mild intellectual disability. *Eur J Med Genet*. 2014 Jan;57(1):44-6. Epub 2013 Dec 17.
10. Grandis ED, Mancardi MM, Carelli V, Carpaneto M, Morana G, Prato G, Mirabelli-Badenier M, Pinto F, Veneselli E, Baglietto MG. Epileptic Encephalopathy With Continuous Spike and Wave During Sleep Associated to Periventricular Leukomalacia *J Child Neurol*. 2013 Nov 28.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Paolo Capris	Direttore	Ruolo
Riccardo De Marco	Dirigente Medico	Ruolo
Simona Panarello	Dirigente Medico	Ruolo
Enrico Priolo	Dirigente Medico	Ruolo
Carlo Sburlati	Dirigente Medico	Ruolo
Paola Camicione	Dirigente Medico	Contrattista
Enrica Spaletta	Ortottista	Ruolo
Elisa Tassara	Ortottista	Ruolo
Aldo Vagge	Medico	Specializzando

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Viene concluso lo studio sulle manifestazioni retiniche della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile: la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR. Lo studio condotto su 98 bambini affetti da questa rara affezione, che può coinvolgere il sistema visivo, rappresenta il primo risultato ottenuto su una popolazione pediatrica così consistente e ha permesso di definire che il riscontro dei noduli coroideali è segno di quasi assoluta certezza della presenza della Neurofibromatosi di tipo 1 i risultati sono oggetto di pubblicazione su rivista internazionale.

E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale sugli effetti indesiderati dell'utilizzazione di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- Studio di coorte longitudinale, non interventistico, prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143).
- Studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144).

Continua lo studio dell'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che gli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Clinica Oculistica Università di Genova
- Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"
- U.O. Reumatologia IRCCS Gaslini
- U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Studio della papilla ottica nella sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare"

Obiettivo: Misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (RNFL), e studio dell'autofluorescenza (AF), mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) in pazienti

affetti da sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA).

Lo scopo dello studio: instaurare una terapia immunosoppressiva in presenza di deficit del RNFL e di valutarne la risposta nel tempo.

Descrizione: La sindrome CINCA appartiene ad un gruppo di rare malattie ereditarie autoinfiammatorie causate da una mutazione del gene NLRP3, che porta ad un'eccessiva produzione di citochine proinfiammatorie come, l'interleuchina 1 (IL1).

Le manifestazioni oculari della sindrome CINCA non sono ancora pienamente chiarite dalla letteratura scientifica a causa della scarsa incidenza di questa patologia; a livello della papilla ottica possono essere presenti le seguenti alterazioni: lieve rigonfiamento del disco ottico, papilledema, fino a veri e propri quadri di atrofia ottica.

La terapia con agenti che bloccano l'attività dell'IL1 sembra produrre nel tempo una riduzione dell'infiammazione.

L'analisi delle modificazioni della papilla ottica nel corso della malattia permette di valutare l'efficacia della terapia con agenti anti-IL1 sulla perdita delle fibre nervose retiniche peripapillari.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Unità Operativa di Reumatologia – Dott Gattorno

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Bernardini FP, Cetinkaya A, Capris P, Rossi A, Kaynak P, Katowitz JA. Orbital and Periorbital Extension of Congenital Dacryocystoceles: Suggested Mechanism and Management. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 Sep 2. [Epub ahead of print].
2. Mirabelli-Badenier M, Severino M, Tappino B, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M. A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis*. 2014 Aug 26. [Epub ahead of print].
3. Vagge A, Camicione P, Capris C, Sburlati C, Panarello S, Calevo MG, Traverso CE, Capris P. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol*. 2015 May 19. doi: 10.1111/aos.12750. [Epub ahead of print].
4. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri G, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Nov 23;8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184.
5. Calandra S, Gallo MC, Consolaro A, Pistorio A, Lattanzi B, Bovis F, Muratore V, De Marco R, Martini A, Ravelli A. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jul;41(7):1416-25. doi: 10.3899/jrheum.131494. Epub 2014 Jun 15.
6. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, Bracaglia C, Shardlow A, Parentin F, Cimaz R, Simonini G, Falcini F, Corona F, Viola S, De Marco R, Breda L, La Torre F, Vittadello F, Martini G, Zulian F. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013 Jan;40(1):74-9. doi: 10.3899/jrheum.120583.

7. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, De Ponti E, Bozzetti V, Console V, Capobianco S, Tagliabue P, on behalf of the Italian ROP study group (Istituto Gaslini UTI-CNR: E. Priolo M.D., P. Capris M.D.). Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:43.
8. Minniti G, Calevo MG, Giannattasio A, Camicione P, Armani U, Lorini R, Piana G Plasma homocysteine in patients with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Sep-Oct;24(5):735-43. doi: 10.5301/ejo.5000426. Epub 2014 Jan 30.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Paolo Moretti	Direttore	Ruolo Tempo Indeterminato
Luca Doglio	Dirigente Medico	Ruolo Tempo Indeterminato.
Chiara Tacchino	Dirigente Medico	Ruolo Tempo Indeterminato.
Anna Ronchetti	Dirigente Medico	Ruolo Tempo Determinato.
Carla Guenza	Coord. Sanitario Tecnico Fisioter.	Ruolo Tempo Indeterminato
Valentina Lanzillotta	Fisioterapista	Ruolo Tempo Determinato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

In fase di chiusura i progetti STARC (sistema di teleassistenza attività riabilitative domiciliari) e ACIRAS (ausili cibernetici riabilitativi arto superiore) con il consorzio Si4Life e in collaborazione con DIBRIS, Iit e DINOEMI. Completato studio sulla terapia con percezione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con IIT (in fase di completamento la stesura del primo articolo). In corso studio analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O. di Patologia Neonatale dell'Istituto Gaslini, con l'IIT. In corso studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide giovanile in collaborazione con la clinica pediatrica II dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. In corso progetti sull'introduzione di nuove metodiche nel trattamento della spasticità, dell'epilessia e tumori intra-midollari in collaborazione con l'U.O di Neurochirurgia e nell'ambito della collaborazione Internazionale con Il Cincinnati Children Hospital.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Istituto Italiano di Tecnologia, DIBRIS

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Azione e analisi del movimento nel recupero della disabilità senso-motoria"

Obiettivo: Sviluppo di sistemi affidabili e semplici di analisi dell'azione e del movimento al fine di migliorare l'individuazione precoce di condizioni potenzialmente disabilitanti e progettare e implementare programmi efficaci di trattamento ri-abilitativo.

Descrizione: I sistemi attuali di analisi del movimento sono complessi ed invasivi e sono perciò poco utilizzabili nella pratica clinico-riabilitativa. Per questo motivo abbiamo ideato una serie di studi con l'obiettivo di migliorare di strumenti oggettivi in grado di supportare l'intervento riabilitativo sia in termini di individuazione precoce di condizioni disabilitanti che di sostegno nella scelta e nell'implementazione del trattamento riabilitativo:

- Sviluppo di un sistema semplice e poco invasivo di analisi del movimento del neonato e nel bambino piccolo per favorire la precocità dell'intervento riabilitativo.
- Messa a punto di un protocollo di analisi del movimento combinato con l'esame RMN per lo studio del complesso caviglia-piede al fine di individuare precocemente alterazioni biomeccaniche nell'artrite reumatoide giovanile e consentire l'avvio tempestivo dell'intervento riabilitativo.
- Studio sulla percezione di azione nelle paralisi cerebrali infantili con l'obiettivo di evidenziare l'attivazione del sistema "mirror" e sfruttarne al meglio la componente multisensoriale per favorire il recupero dell'arto superiore paretico.
- Sviluppo di ambienti interattivi e sensibili al movimento per favorire tramite feed-back diretto interventi di recupero ecologici nel bambino disabile.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Clinica Pediatrica
- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Malattie Neuromuscolari

Collaborazioni Esterne

- Istituto Italiano di Tecnologia
- DIBRIS Università di Genova
- Ospedale Pediatrico Bambin Gesù Roma

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. Correction: 24 Month Longitudinal Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One. 2013 Nov 11;8.
2. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2013;8(1).
3. Prinold JA, Mazzà C, Di Marco R, Hannah I, Malattia C, Magni-Manzoni S, Petrarca M, Ronchetti AB, Tanturri de Horatio L, van Dijkhuizen EH, Wesarg S, Viceconti M; MD PAEDIGREE Consortium. A Patient-specific Foot model for the Estimate of ankle Joint Forces in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ann Biomed Eng, 2015.
4. Pane M, Fanelli L, Mazzone ES, Olivieri G, D'Amico A., Messina S, Scutifero M, Battini R, Petillo R, Frosini S, Sivo S, Vita GL, Bruno C, Mongini T, Pegoraro E, De Sanctis R, Gardani A, Berardinelli A, Lanzillotta V, Carlesi A, Viggiano E, Cavallaro F, Sframeli M, Bello L, Barp A, Bianco F, Bonfiglio S, Rolle E, Palermo C, D'angelo G, Pini A, Iotti E, Gorni K, Baranello G, Bertini E, Politano L, Sormani MP, Mercuri E. Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular Dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test. Neuromuscul Disord. 2015 Oct;25(10):749-53.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giovanni Morana	Dirigente medico	Ruolo, IAS Neuroradiologia Oncologica
Mariasavina Severino	Dirigente medico	Ruolo
Domenico Tortora	Medico- Ricercatore	Contrattista - Dottorando
Carola Martinetti	Studentessa VI anno Medicina	Volontario

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Imaging multiparametrico multimodale RM-PET dei tumori cerebrali pediatrici”

La linea di ricerca è stata mirata allo sviluppo di un modello diagnostico integrato PET ed RM nella valutazione dei tumori cerebrali diffusamente infiltranti.

In tale modello ci si è avvalsi del ruolo sinergico di metodiche RM avanzate (imaging di diffusione, perfusione con tecnica arterial spin labeling e di spettroscopia) e della PET con 18F-DOPA (tracciante amino-acidico).

Tale modello ha consentito di valutare in maniera non invasiva ed “in vivo” aspetti microstrutturali, emodinamici e soprattutto metabolici della neoplasie gliali infiltranti pediatriche in fase di caratterizzazione tumorale, nel monitoraggio post-trattamento, nel planning pre-chirurgico e a fini di stratificazione prognostica.

Il suddetto approccio integrato rappresenta uno dei principali avanzamenti nello scenario diagnostico neuro-oncologico pediatrico e i risultati ottenuti costituiscono una solida base di riferimento per successivi studi di “radio-genomica” e, possibilmente, per la validazione di agenti “teranostici”.

NEUROIMAGING AVANZATO

DTI nei neonati pretermine e nelle malformazioni:

- Valutazione multiparametrica del tensore
- Studio di gruppo con metodo statistico TBSS
- Trattografia deterministica e probabilistica

Perfusione:

- Adeguamento metodologico e tecnico della perfusione DSC – T2* al paziente pediatrico con patologia oncologica e vascolare-ischemica
- Introduzione studio non invasivo del CBF con tecnica pASL

BOLD:

- Introduzione di task sensitivo-motorio passivo in pazienti sedati e non per planning neurochirurgico in campo oncologico ed epilettologico
- Introduzione metodo di analisi Resting State in pazienti con anoressia nervosa e nei neonati pretermine

Morfometria:

- Introduzione di analisi voxel based morphometry per lo studio volumetrico e la segmentazione dei tessuti cerebrali

Tali tecniche sono state adottate per lo studio della prematurità, in ambito oncologico nei tumori diffusi sovratentoriali in associazione alla DOPA-PET, in ambito malformativo specie per le anomalie della placca commissurale telencefalica, in NPI per le anoressiche, nel planning prechirurgico delle epilessie e per lo studio di diverse patologie vascolari, specie il Moya-Moya.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Ospedali Galliera, Genova
- U.O. Neuro-oncologia IGG
- U.O. Neurochirurgia IGG
- U.O. Anatomia Patologica IGG
- U.O. Patologia Neonatale IGG
- Progetto multicentrico Colibrì – database pediatrico
- Gruppo di studio italiano sulle anomalie del corpo calloso
- Progetto ENIGMA per lo studio dell'epilessia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Neuroimaging pediatrico e fetale con Risonanza Magnetica 3T"

Obiettivo: Definire non soltanto l'utilità ma anche i limiti degli studi su apparecchio 3T rispetto a quelli eseguiti su un più basso campo magnetico (1.5 T) per rispondere a quesiti clinici, perfezionare e/o modificare la diagnosi neuroradiologica ed indirizzare i futuri campi di ricerca nell'ambito delle patologie del sistema nervoso centrale in via di sviluppo.

Descrizione:

Lo studio è suddiviso nei seguenti ambiti:

1. Patologia neuro oncologica: sarà valutato quanto l'utilizzo del magnete ad alto campo in correlazione con la PET permetta di meglio stabilire il grading delle lesioni espansive. Particolare attenzione verrà rivolta alla definizione dell'accuratezza delle nuove tecniche di perfusione senza mezzo di contrasto (ALS), alla DTI con trattografia per la valutazione dei rapporti anatomici tra neoplasia e fasci di fibre adiacenti, e alle tecniche fMRI per lo studio delle aree di attivazione corticale.
2. Nell'ambito della patologia neonatale ci si propone di studiare l'impatto (valutato mediante DTI e trattografia) della sofferenza ipossico-ischemica sullo sviluppo cerebrale. E' inoltre possibile studiare i risultati delle terapie neuroprotettive nei confronti dell'outcome neurologico a distanza.
3. Nelle patologie malformative cerebrali verrà implementata la DTI con trattografia per identificare nuove categorizzazioni classificative sulla base degli innovativi concetti di axonal pathfinding.
4. Nei quadri di epilessia criptogenetica farmacoresistente si valuterà l'impatto degli alti campi magnetici nel riconoscimento di anomalie corticali di tipo displasico.
5. Nello studio del distretto spinale e dell'encefalo fetale, campi nei quali report aneddotici suggeriscono una minore affidabilità degli studi su magnete 3T rispetto alle RM tradizionali a 1.5 T, il reclutamento di pazienti affetti da varie condizioni patologiche consentirà di verificare se il miglioramento delle sequenze RM e l'implementazione di specifici protocolli di studio apportano o meno un incremento qualitativo.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Endocrinologia
- U.O.S.D. Neurooncologia
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.S.D. Medicina Fetale
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Neurologia e Malattie Muscolari

Collaborazioni Esterne

- DIBRIS Università di Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Severino M, Tortora D, Pistorio A, Ramenghi LA, Napoli F, Mancardi MM, Striano P, Capra V, Rossi A. Expanding the spectrum of congenital anomalies of the diencephalic-mesencephalic junction. *Neuroradiology*. 2015 Oct 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26446148.
2. Jissendi-Tchofo P, Severino M, Nguema-Edzang B, Toure C, Soto Ares G, Barkovich AJ. Update on neuroimaging phenotypes of mid-hindbrain malformations. *Neuroradiology*. 2015 Feb;57(2):113-38.
3. Pinto J, Paladini D, Severino M, Morana G, Pais R, Martinetti C, Rossi A. Delayed rotation of the cerebellar vermis: an important pitfall in early second trimester fetal MR imaging studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Oct 8. doi:10.1002/uog.15782. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26482947.
4. Sanchez-Montanez A, Morana G, Mancardi MM, Janis S, Severino M, Verrina E, Rossi A. Reversible cerebral vasoconstriction mimicking posterior reversible encephalopathy syndrome in an infant with end-stage renal disease. *Cephalalgia*. 2015 Oct;35(11):1031-3.
5. Pavanello M, Severino M, D'Antiga L, Castellan L, Calvi A, Colledan M, Gandolfo C. Pretransplant management of basilar artery aneurysm and moyamoya disease in a child with Alagille syndrome. *Liver Transpl*. 2015 Sep;21(9):1227-30.
6. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jul;100(4):F289-92.
7. Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nozza P, Consales A, Rossi A. Multimodal MRI and 18F-DOPA PET in early characterization of pseudoresponse and nonenhancing tumor progression in a pediatric patient with malignant transformation of ganglioglioma treated with bevacizumab. *J CLIN ONCOL*. 2013;31:e1-5.
8. Morana G, Piccardo A, Milanaccio C, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Zefiro D, Cabria M, Rossi A, Garrè ML. Value of 18F-3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/MR Image Fusion in Pediatric Supratentorial Infiltrative Astrocytomas: A Prospective Pilot Study. *J NUCL MED*. 2014;55:718-23.
9. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garre` ML, Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *NEURO-ONCOLOGY*. 2015;17:1637-47.
10. Severino M, Allegri AE, Pistorio A, Roviglione B, Di Iorgi N, Maghnie M, Rossi A. Midbrain-hindbrain involvement in septo-optic dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Aug;35(8):1586-92.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Claudio Bruno	Dirigente medico	Responsabile Ruolo
Eugenio Bonioli	Dirigente medico	Professore Associato Ruolo
Gloria Incontrera	Infermiere	Ruolo
Fabrizio Giusquiami	Tecnico di laboratorio 50% con UOC Neurologia Ped. e Mal. Musc	Ruolo
Elisabetta Gazzerro	Dirigente Medico-ricercatrice 50% con UOC Neurologia Ped. e Mal. Musc	Contrattista Fondazione Gaslini
Guido Morcaldi	Dirigente Medico	Assegnista DINO GMI

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'attività di ricerca clinica e scientifica è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Dip. di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Istituto e presso il Lab. di Patologia Muscolare e Neurogenetica-UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Prof. C. Minetti, Dottori F. Zara e E. Gazzerro), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

Il principale progetto triennale riguardava lo sviluppo di nuove strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche -nel paziente con patologia neuromuscolare, con particolare riferimento alle distrofie muscolari e all'atrofia muscolare spinale (SMA).

In linea con quanto prodotto negli ultimi anni, in collaborazione con il Policlinico A. Gemelli di Roma, nell'ambito di network nazionali, sono state elaborate misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e SMA, e sono stati effettuati studi di storia naturale per la distrofia muscolare di Duchenne.

Per quel che concerne l'attività di ricerca di base, abbiamo dimostrato che l'inibizione farmacologica dei recettori purinergici P2X in topi *mdx*, un modello spontaneo di deficit di distrofina, attraverso l'utilizzo della molecola oATP, (i) incrementa la forza muscolare che è stata valutata attraverso la prova hangwire, (ii) migliora la morfologia muscolare (oATP ha indotto una diminuzione dei nuclei centralizzati e della variabilità miofibrile) e (iii) aumenta il potenziale rigenerativo (gli animali trattati con oATP mostrano un maggior numero di cellule positive al marcatore miogenina). Inoltre, l'effetto benefico esercitato dall'inibizione purinergica è risultato associato a una riduzione del numero e delle aree di infiltrati infiammatori reattivi nei gastrocnemii, tibiali anteriori e diaframmi e ha condotto ad una diminuzione dei livelli di trascritti per interleuchina (IL) -1 e IL -6 a livello muscolare. Infine abbiamo evidenziato un aumento della presenza di Tregs ad azione proregenerativa.

Questi dati rappresentano un approccio terapeutico promettente per la distrofia muscolare di Duchenne.

Il dr. Bruno è attualmente responsabile dei seguenti progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e SMA:

- "A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel, three-arm, placebo-controlled study of tadalafil in patients with Duchenne muscular dystrophy".
- "A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile onset Spinal Muscular Atrophy".
- "Multicenter, open label, single arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10 mg/kg olesoxime in patients with SMA".

L'Unità Operativa partecipa a network clinici nazionali ed internazionali nell'ambito di patologie neuromuscolari e metaboliche: -membro del consorzio europeo "EUROMAC", registro di pazienti affetti da Glicogenosi Muscolare (<http://euromacregistry.eu/>); -partner del progetto Telethon GSP13002 "Development of an Italian Clinical Network for Spinal Muscular Atrophy".

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Prof.ssa E. Pegoraro, Università di Padova, Padova
- Dott. E. Bertini, IRCCS Bambin Gesù, Roma
- Dott. M. Mancuso, Università di Pisa, Pisa
- Prof. A. Toscano, Policlinico Univ. Di Messina, Messina
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona
- Dr. R. Martì, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona
- Associazione Italiana di Miologia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Nuove strategie assistenziali, diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche per il bambino con patologia neuromuscolare"

Obiettivo: Si propone di sviluppare ulteriormente strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche -nel bambino con patologia neuromuscolare, con particolare riferimento alle distrofie muscolari e all'atrofia muscolare spinale.

Descrizione: Si prevede lo sviluppo di metodologie/tecnologie atte a migliorare l'indipendenza quotidiana attraverso una piattaforma di ricerca robotica integrando competenze cliniche, riabilitative e ingegneristiche.

E' in programma uno screening del CK sierico nel bambino in età prescolare. Si prevede la creazione di un muscle clinical trial center. Verranno implementati e sviluppati nuovi chip molecolari, in collaborazione con il Lab di Neurogenetica-dr. Zara.

E' in corso di studio il ruolo dell'ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo in un modello murino con deficit di alfasarcoglicano, causa della distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2D.

Collaborazioni Interne

- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari- Laboratorio di Neurogenetica
- U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitativa
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Cardiologia

Collaborazioni Esterne

- IRCCS Fondazione Stella Maris-Pisa
- Policlinico "A. Gemelli"-Roma
- IRCCS Ospedale Bambin Gesù-Roma
- Dept. of Robotics Brain and Cognitive Sciences-Istituto Italiano di Tecnologia (IIT)-Genova
- Institute for Research in Biomedicine-Bellinzona (CH)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Gazzerro E, Baldassari S, Assereto S, Fruscione F, Pistorio A, Panicucci C, Volpi S, Perruzza L, Fiorillo C, Minetti C, Traggiai E, Grassi F, Bruno C. Enhancement of muscle T regulatory cells and improvement of muscular dystrophic process in mdx mice by blockade of extracellular ATP/P2X axis. Am J Pathol 2015, 185(12):3349-60.

2. Biancheri R, Lamantea E, Severino M, Diodato D, Pedemonte M, Cassandrini D, Ploederl A, Trucco F, Fiorillo C, Minetti C, Santorelli FM, Zeviani M, Bruno C. Expanding the clinical and magnetic resonance spectrum of leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate (LTBL) in a patient harbouring a novel EARS2 mutation. *JIMD Rep.* 2015;23:85-9.
3. Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi M, Andaloro A, Assereto S, Morcaldi G, Pedemonte M, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C. Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) 3271T>C MELAS mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458(3):601-4.
4. Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: A population study. *Neurology.* 2015 3;84(9):904.
5. Fattori F, Maggi L, Bruno C, et al. Centronuclear Myopathies: phenotype-genotype correlation and frequency of defined genetic forms in an Italian Cohort. *J Neurol.* 2015; 262(7):1728-40.
6. Esposito S, Bruno C, Berardinelli A, Filosto M, Mongini T, Morandi L, Musumeci O, Pegoraro E, Siciliano G, Tonin P, Marrosu G, Minetti C, Servida M, Fiorillo C, Conforti G, Scapolan S, Ansaldi F, Vianello A, Castaldi S, Principi N, Toscano A, Moggio M. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine.* 2014;32(45):5893-900.
7. Fiorillo C, Moro F, Yi J, Weil S, Brisca G, Astrea G, Severino M, Romano A, Battini R, Rossi A, Minetti C, Bruno C, Santorelli FM, Vallee R. Novel dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat.* 2014 Mar;35(3):298-302.
8. Gazzerro E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorder of Glycogen Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(3):333.
9. Tasca G, Moro F, Aiello C, Cassandrini D, Fiorillo C, Bertini E, Bruno C, Santorelli FM, Ricci E. Limb-Girdle Muscular Dystrophy with α -Dystroglycan Deficiency and Mutations in the ISPD gene. *Neurology* 2013;80(10):963-5.
10. Fiorillo C, Brisca G, Cassandrini D, Scapolan S, Astrea G, Valle M, Scuderi F, Trucco F, Natali A, Magnano G, Gazzerro E, Minetti C, Arca M, Santorelli FM, Bruno C. Subclinical myopathy in a child with neutral lipid storage disease and mutations in the PNPLA2 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;430(1):241-4.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maria Luisa Garrè	Responsabile UOSD, Dirigente Medico	Ruolo
Claudia Milanaccio	Responsabile IAS, Dirigente Medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Il centro è referente Nazionale nell'ambito della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica-SIOP, per lo Studio dei bambini affetti da neoplasie maligne al di sotto dei 3 anni di vita, per il trattamento dei tumori a cellule germinali intracranici. Nel 2015, in collaborazione con l'UOC Neuropsichiatria infantile, sono stati condotti trials clinici sperimentali sull'impiego di farmaci mirati al difetto genetico, nei tumori associati a facomatosi come la Sclerosi Tuberosa e la Neurofibromatosi 2. Nel 2015 il centro ha contribuito come 2° centro più importante in Italia al reclutamento dei casi dello studio Internazionale per la sperimentazione del farmaco Bevacizumab nei gliomi maligni pediatrici (Studio "Herby"). Il servizio, accanto all'attività clinica, affianca il laboratorio di Neurochirurgia per lo studio degli Ependimomi, dei Gliomi ad alto e basso grado e del Medulloblastoma nel bambino molto piccolo alla diagnosi e con predisposizione genetica (sindrome di Gorlin in collaborazione con Genetica Medica, Università di Genova, ed IST). Inoltre è in corso lo studio della qualità di vita e gli effetti tardivi del trattamento in collaborazione con il Servizio di Epidemiologia dell'Istituto Gaslini diretto dal Dr. Haupt (Progetto DOPO-Ambulatorio dei Guariti). In collaborazione con l'UOC Neuroradiologia dell'istituto e con la Medicina Nucleare dell'Ospedale Galliera è stata svolta attività di ricerca clinica nel campo delle nuove tecnologie diagnostiche (imaging avanzato, DOPA-PET) per lo studio e le applicazioni cliniche della risposta ai farmaci, alla radioterapia e per lo studio della malattia residua minima dopo intervento o terapie mediche. Con il centro di Radioterapia Oncologica dell'IST-Ospedale San Martino, UOSD Radioterapia pediatrica e più di recente con il centro di Proton Terapia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento viene condotta la ricerca clinica di applicazione delle nuove tecniche radioterapiche atte a migliorare in campo pediatrico, il risultato dei trattamenti ma anche a ridurre gli effetti collaterali tardivi della radioterapia.

L'attività di ricerca di base supportata dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (<http://www.artuceba.org>) è svolta presso il Laboratorio di Neurochirurgia (Dott.ssa V. Capra) ed in collaborazione con l'U.O.C. Anatomia Patologica. Nel 2008 in collaborazione con l'UOSD Epidemiologia dell'istituto, è stato avviato un importante progetto di ricerca a valenza nazionale con lo scopo di creare un Registro Italiano dei Tumori Cerebrali ed esso è stato supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma ("Progetto Pensiero") (www.neuroblastoma.org).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- U.O.S.D. Radioterapia Ospedale San Martino-IST,
- U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera
- Ospedale Santobono Pausillipon, Napoli
- Oncologia Pediatrica Università di Catania
- Genetica Medica Università degli Studi di Genova
- Clinica Pediatrica Università di Padova (Dipartimento di Neuroscienze)
- Neurosurgery Department and Neuroncology Unit Sick Children's Hospital Toronto
- Centro di Protonterapia ASPP Trento

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Miglioramento dell'attività di Ricerca, Assistenza, Formazione inerenti la UOSD Neuro-Oncologia dell'Istituto G. Gaslini"

Obiettivo: il team si propone nel triennio 2016-2018 di incrementare l'attività di ricerca, assistenza, formazione della UOSD Neuroncologia dell'Istituto Giannina Gaslini.

Descrizione:

- Prosecuzione ed implementazione della ricerca genomica e biologica su Medulloblastoma, Ependimoma e ATRT, Gliomi Maligni, Gliomi a Basso grado, Gliomatosi Cerebri al fine di incrementare le informazioni sulle correlazioni cliniche ed identificare potenziali terapie mirate.
- Implementazione del Registro Italiano per i Tumori del Sistema Nervoso Centrale (RI-TSNC) con completamento raccolta dati e pubblicazioni dati relativi al periodo 2008-2014.
- Sviluppo collaborazione con Centro di Proton Terapia Pediatrica di Trento per definizione indicazioni per i tumori cerebrali pediatrici e condivisione dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici.
- Studio degli effetti tardivi dopo trattamento per Tumori del SNC in età pediatrica (Progetto Passaporto del guarito, Ototossicità, Fertilità, Transizione verso vita adulta) in collaborazione con centro di Epidemiologia Istituto Gaslini.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.S.D. Oncologia e Trapianto di Midollo Oseoso
- U.O.C. Riabilitazione
- U.O.S.D. Endocrinologia
- U.O.S.D. Centro di Epidemiologia e Biostatistica
- U.O.C. Neurochirurgia

Collaborazioni Esterne

- U.O.C. Radioterapia Oncologica Istituto Scientifico dei Tumori di Genova
- U.O. Protonterapia APSS di Trento
- Dr. Eric Bouffet Neuroncology Dept, Michael D. Taylor, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
- Dr. Torsten Pietsch, Neuropathology University of Bonn
- Dr. Lorenza Pastorino and Paola Ghiorzo per caratterizzazione genetica medulloblastoma bambino molto piccolo
- Dr. Arnoldo Piccardo, Medicina Nucleare Ospedale Galliera per studio DOPA PET tumori cerebrali
- Centro di Neuropatologia Policlinico Umberto 1°, Prof. Felice Giangaspero

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garrè ML, Pitto F, Ravetti JL, Vagge S, Corvò R, Profumo A, Baio G, Marcello D, Frosina G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy on pediatric tumors of the glioma radiosensitizer KU60019. Int J Cancer. 2014 Aug 4.

2. Modena P, Buttarelli FR, Miceli R, Piccinin E, Baldi C, Antonelli M, Morra I, Lauriola L, Di Rocco C, Garrè ML, Sardi I, Genitori L, Maestro R, Gandola L, Facchinetti F, Collini P, Sozzi G, Giangaspero F, Massimino M. Predictors of outcome in an AIEOP series of childhood ependymomas: a multifactorial analysis. *Neuro Oncol.* 2012 Nov;14(11):1346-56.
3. Morana G, Piccardo A, Milanaccio C, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Zefiro D, Cabria M, Rossi A, Garrè ML. Value of 18F-3,4-dihydroxyphenylalanine PET/MR image fusion in pediatric supratentorial infiltrative astrocytomas: a prospective pilot study. *J Nucl Med.* 2014 May;55(5):718-23.
4. Di Giannatale A, Morana G, Rossi A, Cama A, Bertoluzzo L, Barra S, Nozza P, Milanaccio C, Consales A, Garrè ML. Natural history of cavernous malformations in children with brain tumors treated with radiotherapy and chemotherapy. *J Neurooncol.* 2014 Apr;117(2):311-20.
5. Cefalo G, Massimino M, Ruggiero A, Barone G, Ridola V, Spreafico F, Potepan P, Abate ME, Mascarin M, Garrè ML, Perilongo G, Madon E, Colosimo C, Riccardi R. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial. *Neuro Oncol.* 2014 May;16(5):748-53.
6. Mascelli S, Barla A, Raso A, Mosci S, Nozza P, Biassoni R, Morana G, Huber M, Mircean C, Fasulo D, Noy K, Wittemberg G, Pignatelli S, Piatelli G, Cama A, Garrè ML, Capra V, Verri A. Molecular fingerprinting reflects different histotypes and brain region in low grade gliomas. *BMC Cancer.* 2013 Aug 15;13:387.
7. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garrè ML, Patte C, Ricardi U, Saran F, Frappaz D. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol.* 2013 Jun;15(6):788-96.
8. Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, von Bueren AO, Lacour B, Sommelet D, Nishi M, Massimino M, Garrè ML, Moreno F, Hasle H, Jakab Z, Greenberg M, von der Weid N, Kuehni C, Zurriaga O, Vicente ML, Peris-Bonet R, Benesch M, Vekemans M, Sullivan SG, Rickert C. A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries. *J Neurooncol.* 2013 Mar;112(1):107-14.
9. Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nozza P, Consales A, Rossi A. Multimodal magnetic resonance imaging and 18F-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in early characterization of pseudoresponse and nonenhancing tumor progression in a pediatric patient with malignant transformation of ganglioglioma treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):e1-5.

U.O.S.D. Centro di Assistenza Domiciliare Ematooncologica e continuità delle Cure

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Sandro Dallorso	Direttore	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Medico	Ruolo
Daniela Caprino	Dirigente Medico	Ruolo
Luca Manfredini	Dirigente Medico	Ruolo
Cristina Contarini	Infermiere Pediatrico	Ruolo
Debora Innocenti	Infermiere Pediatrico	Ruolo
Piera Monte	Infermiere Pediatrico	Ruolo
Serena Rossin	Infermiere Pediatrico	Ruolo
Francesca Virga	Infermiere Pediatrico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Estensione della gestione del dolore cronico e delle cure palliative a tutti i reparti dell'Ospedale. Prosecuzione studio Progetto Europeo: GAbepentin in Paediatric Pain" – GAPP. Grant Agreement n. FP7 – HEALTH – 2013 – 1 – 602962-2.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Ministero della Salute (Progetto "Niente Male Junior")
- Società Italiana Cure Palliative (SICP)
- Fondazione Maruzza Lefebvre D'Ovidio
- Scuola italiana di Medicina e Cure Palliative (SIMPA)
- Società Europea Oncologia Pediatrica-Neuroblastoma (SIOPEN-NB)
- Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Incremento attività UOSD"

Obiettivo: Estensione attività 7 giorni/7, piena funzionalità Centro riferimento regionale terapia del dolore e cure palliative pediatriche, avvio attività struttura residenziale Hospice.

Descrizione: L'estensione dell'attività della UOSD passa attraverso la presa in carico delle patologie cronico-complesse non emato-oncologiche ottimizzando i rapporti di collaborazione con le UOC dell'Istituto che gestiscono questa tipologia di pazienti, in primis Pneumologia, Gastroenterologia e Riabilitazione. Continuerà il lavoro di l'identificazione dei percorsi di presa in carico del paziente pediatrico, da attuarsi attraverso l'adozione di specifici protocolli condivisi, su tutto il territorio regionale, tra il Centro di riferimento regionale e le ASL (nella componente ospedaliera e territoriale) con l'obiettivo di dare una risposta tempestiva ed omogenea ai pazienti in terapia antalgica e cure palliative.

L'attivazione dell'Hospice permetterà di dare una risposta residenziale ai pazienti in cure palliative.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Tutti Dipartimenti assistenziali

Collaborazioni Esterne

UOC Pediatria ASL 1, ASL 2, ASL 4, ASL 5, Servizi di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Pediatri di libera Scelta Regione Liguria.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Massimo L, Rossoni N, Mattei F, Bonassi S, Caprino D. Needs and expectations of adolescent in-patients: the experience of Gaslini Children's Hospital. *Int J Adolesc Med Health*. 2015 Jan 23.
2. Lanza F, Dallorso S, Milone G, Spedini P, Viganò C, Johnsen H. Quality assessment of autologous haematopoietic blood progenitor cell grafting. *Ann Hematol*. 2014 Oct 16.
3. Cesaro S, Tridello G, Prete A, Dallorso S, Cannata E, Massaccesi E, Risso M, De Bortoli M, Caselli D. Biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of autologous peripheral blood stem cells in pediatric hematology-oncology patients. *Transfusion*. 2014 Jul 29.
4. Castagnola E, Cangemi G, Barco S, Bandettini R, Dallorso S, Virga F, Dufour C. Maintenance of therapeutic concentrations of micafungin administered 5 days/week in a leukemic adolescent with invasive candidiasis. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar 13.
5. Viprey VF, Gregory WM, Corrias MV, Tchirkov A, Swerts K, Vicha A, Dallorso S, Brock P, Luksch R, Valteau-Couanet D, Papadakis V, Laureys G, Pearson AD, Ladenstein R, Burchill SA. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1074-83.
6. Castagnola E, Dallorso S, Haupt R. Administration schedule and ototoxicity of amikacin in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):192.
7. Facco F, Agazzi A, Manfredini L, Dallorso S, Melioli G; MoLab Group. Evaluation of a mobile clinical pathology laboratory developed for the home care of pediatric patients following transplantation of peripheral blood precursor cells. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Aug;51(8):1637-42.
8. Cesaro S, Tintori V, Nesi F, Schiavello E, Calore E, Dallorso S, Migliavacca M, Capolsini I, Desantis R, Caselli D, Fagioli F, Luksch R, Panizzolo I, Tridello G, Prete A. A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncohematology patients. *Transfusion*. 2013 Jul;53(7):1501-9.
9. Castagnola E, Moroni C, Bandettini R, Caprino D, Haupt R. Ciprofloxacin prophylaxis in children with acute leukemia in an era of increasing antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):581.
10. Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, Furtwängler R, Hale JP, Moroz V, Machin D, Pritchard-Jones K. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):194-210.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Filippo M. Senes	Responsabile UOSD	Ruolo
Nunzio Catena	Dirigente Medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Nel corso del 2015 è proseguito lo studio delle lesioni nervose del plesso brachiale e del sistema nervoso periferico degli arti, che ha prodotto due pubblicazioni sul tema delle neurotizzazioni selettive tardive delle paralisi ostetriche e sull'utilizzo di condotti nervosi (tubulizzazione) in età pediatrica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Società Italiana di Microchirurgia: collaborazione con il Gruppo di studio delle lesioni nervose periferiche della per la definizione di raccomandazioni di trattamento nell'adulto ed in età pediatrica.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Chirurgia ricostruttiva secondaria delle paralisi ostetriche"

Obiettivo: individuare gli interventi chirurgici di maggior efficacia e le relative tempistiche di applicazione nei soggetti affetti da paralisi ostetrica durante l'età evolutiva, quando l'accrescimento somatico concorre a peggiorare gli esiti della lesione nervosa perinatale.

Descrizione: Per quanto la chirurgia di riparazione del plesso brachiale entro i primi mesi di vita sia la tecnica di scelta per i casi destinati prognosticamente ad avere importanti esiti sensitivo-motori, molti pazienti arrivano all'osservazione oltre l'anno di vita, quando la ricostruzione del plesso brachiale risulta infruttuosa. Le tecniche di neurotizzazione selettiva di recente introduzione nel campo specifico stanno modificando la prognosi dei pazienti ed hanno allargato le possibilità della chirurgia nervosa a tempi più lunghi. Non bisogna dimenticare la chirurgia ortopedica degli esiti muscolo-scheletrici della lesione nervosa primaria. Due filoni sono attualmente in studio con tecniche originali ed innovative 1)Correzione della flessione obbligata del gomito con tecnica di resezione parcellare dell'olecrano e capsulotomia anteriore del gomito e 2) la sublussazione posteriore dell'epifisi cefalica omerale con tecnica di riorientamento della faccetta glenoidea scapolare e capsuloplastica.- Nel prossimo periodo saranno materia di studio particolarmente questi due settori.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Ortopedia
- U.O.C. Anestesia e Rianimazione
- U.O.C. Neuropsichiatria
- U.O.C. Riabilitazione

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Senes FM, Catena N., Senes J : Nerve Transfer in Delayed Obstetrical Palsy Repair. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj 2015;10:e2–e14.
2. Senes FM Catena N Senes J: Use of tubulization (nerve conduits) in repairing nerve defects in children. Indian J Orthop. 2015 Sep-Oct;49(5):554-60.

3. Catena N., Senes FM, Riganti S, Boero S: Diaphyseal femoral fractures below the age of six years: Results of plaster application and long term followup. Indian J Orthop. 2014 Jan;48(1):30-4.
4. Catena N, Divizia MT, Calevo MG, Baban A, Torre M, Ravazzolo R, Lerone M, Sènès FM.: Hand and upper limb anomalies in Poland syndrome: a new proposal of classification. J Pediatr Orthop. 2012 Oct-Nov;32(7):727-31.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Nicola Laffi	Direttore	Ruolo Tempo Indeterminato dal 01/06/2015
Angelo Romano Martino	Dirigente Medico	Ruolo Tempo Indeterminato
Giacomo Chiappe	Dirigente Medico	Ruolo Tempo Indeterminato dal 06/07/2015
Roberto Servetto	Direttore f.f.	Ruolo Tempo Indeterminato fino al 31/06/2015

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Completamento dello studio randomizzato controllato (182 Reg 2014, 16/09/2014 Comitato Etico Regione Liguria, Sez.3) sull'effetto di differenti modalità di comunicazione e follow-up sul dolore post-operatorio in corso di trattamento Ortodontico; studio realizzato in collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia dell'Università di Cagliari. In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Lift Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore.

In avvio progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la Clinica Pediatrica II dell'Istituto Giannina Gaslini.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015 :

- Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia, dell'Università di Cagliari Direttore Prof. Vincenzo Piras.
- Dipartimento di Scienze Biomediche Chirurgiche e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Milano.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"AIG e Articolazione Temporomandibolare: diagnosi precoce e prospettive terapeutiche"

Obiettivo:

- valutare l'incidenza e prevalenza di interessamento di malattia dell'ATM in corso delle varie forme di AIG;
- individuare criteri clinici e di imaging standardizzati per lo screening dell'ATM in corso di AIG;
- monitorare la progressione delle alterazioni morfologiche cranio-facciali in corso di AIG.

Descrizione: L'Articolazione Temporo-mandibolare è frequentemente coinvolta in corso di Artrite Idiopatica Giovanile; i dati di prevalenza di interessamento dell'ATM presenti in letteratura riportano un ampio range di variabilità (17-87%), questo dato è in relazione all'assenza di omogeneità nei metodi di valutazione. L'interessamento di malattia dell'ATM può comportare l'insorgenza di dolore oro-facciale, diminuzione delle capacità masticatorie e cefalgia. L'artrite è, inoltre, responsabile di modificazioni morfologiche a carico dei capi articolari con conseguenti alterazioni occlusali e cranio-facciali: retrognazia, morso aperto, iper-divergenza, asimmetrie. L'intercettazione precoce rappresenta un obiettivo principale per poter mettere in atto le strategie terapeutiche più efficaci. Al fine di evitare e ridurre l'insorgenza di alterazioni irreversibili è opportuno mettere in essere un trattamento multidisciplinare in collaborazione tra Reumatologo e Odontostomatologo.

I principali punti da indagare sono l'individuazione di criteri clinici standardizzati per la valutazione dell'ATM in corso di Artrite, il timing e l'interpretazione delle indagini di imaging e la determinazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici nel controllo sia sintomatologico che delle possibili modificazioni dento-scheletriche.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

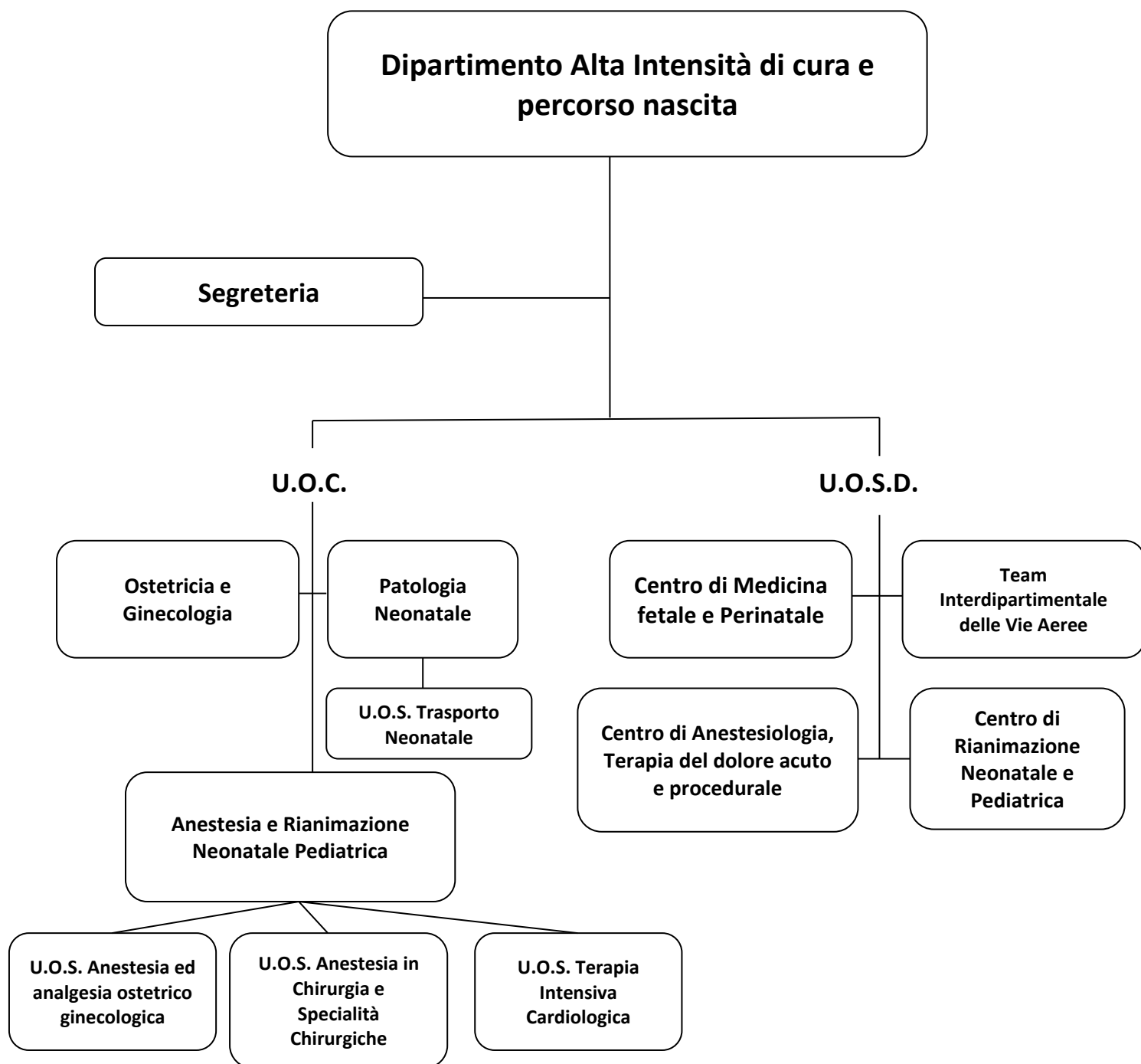
- Clinica Pediatrica

Collaborazioni Esterne

- Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche
- Diagnostiche e Pediatriche - Sezione di Odontoiatria – Università degli Studi di Pavia - Prof. Mario Bosco

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Cozzani M, Ragazzini G, Delucchi A, Barreca C, Rinchuse DJ, Servetto R, Calevo MG, Piras V. Self-reported pain after orthodontic treatments: a randomized controlled study on the effects of two follow-up procedures. Eur J Orthod. 2015 Jun 11. pii: cjv032. [Epub ahead of print].



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pietro Tuo	Direttore UOC	Ruolo, Direttore UOC
Nicola Disma	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Leila Mameli	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Clelia Zanaboni	Dirigente Medico	Ruolo
Gaia Giribaldi	Dirigente Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial”

Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il follow-up neuro cognitivo a 2 anni di età corretta è stato effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up è stato completato a gennaio del 2015 e ha portato ad un'analisi dei risultati pubblicati su The Lancet 2015.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Murdoch Research Children's Institute & Dept of Anesthesia and Pain Management Royal Melbourne Children's Hospital, Melbourne, Australia
- Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- Paediatric Anaesthesia Unit, Geneva Children's Hospital, University Hospitals of Geneva, Switzerland

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“THE T-REX PILOT STUDY: studio in aperto sull'utilizzo della dexmedetomidina in età pediatrica in combinazione con remifentanil per la chirurgia addominale e degli arti inferiori in età pediatrica”

Questo studio pilota avrà la finalità di valutare la fattibilità di questa combinazione di anestetici generali in bambini di età compresa tra 1 e 12 mesi di vita. L'outcome di questa fase pilota sarà valutare la richiesta di interventi volti a correggere fasi di anestesia troppi leggera, cambiamenti significativi dell'emodinamica, necessità di abbandonare il protocollo anestetico e tempi di risveglio dall'anestesia. Qualora la fase pilota fosse di successo (<10% di fallimenti) sarà disegnato un RCT di confronto con anestesia standard basata su sevoflurane e remifentanil. L'outcome principale sarà lo sviluppo cognitivo a 2 e 5 anni di età nei due gruppi di trattamento.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Chirurgia Pediatrica
- U.O.C. Laboratorio Analisi
- U.O.C. Farmacia

Collaborazioni Esterne

Murdoch Research Children's Institute & Dept of Anesthesia and Pain Management Royal Melbourne Children's Hospital, Melbourne, Australia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Davidson A, Disma N, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015; 24 Oct.
2. De Hert S, Disma N. European Society of Anaesthesiology task force on use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice: An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Aug;32(8):517-20.
3. Davidson AJ, Morton NS, Arnup SJ, de Graaff JC, Disma N, Withington DE, Frawley G, Hunt RW, Hardy P, Khotcholava M, von Ungern Sternberg BS, Wilton N, Tuo P, Salvo I, Ormond G, Stargatt R, Locatelli BG, McCann ME; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium. Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2015 May 14.
4. Davidson AJ, Becke K, de Graaff J, Giribaldi G, Habre W, Hansen T, Hunt RW, Ing C, Loepke A, McCann ME, Ormond GD, Pini Prato A, Salvo I, Sun L, Vutskits L, Walker S, Disma N. Anesthesia and the developing brain: a way forward for clinical research. *Paediatr Anaesth*. 2015 May;25(5):447-52.
5. Frawley G, Bell G, Disma N, Withington DE, de Graaff JC, Morton NS, McCann ME, Arnup SJ, Bagshaw O, Wolfler A, Bellinger D, Davidson AJ; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium. Predictors of Failure of Awake Regional Anesthesia for Neonatal Hernia Repair: Data from the General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes. *Anesthesiology*. 2015 May 14.
6. Disma N, Mameli L, Pistorio A, Davidson A, Barabino P, Locatelli BG, Sonzogni V, Montobbio G. A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Paediatr Anaesth*. 2014 Sep;24(9):980-6.
7. Banov L, Pavanello M, Piattelli G, Disma N, Severino M, Dufour C, Molinari AC. Successful urgent neurosurgery management with rFVIIa mega doses in a child with haemophilia A and high titre inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Feb 6.
8. Pini Prato A, Castagnola E, Micalizzi C, Dufour C, Avanzini S, Pio L, Guida E, Mattioli G, Jasonni V, Disma N, Mameli L, Montobbio G, Buffa P. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg*. 2012 Oct;47(10):e23-7.
9. Montobbio G, Pini-Prato A, Guida E, Disma N, Mameli L, Avanzini S, Scali R, Tuo P, Jasonni V, Mattioli G. Provisional unicentric experience with an electronic incident reporting form in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2012 Mar 16.
10. Ressa L, Calevo MG, Lerzo F, Carleo AM, Petrucci L, Montobbio G. Beneficial effect of fenoldopam mesylate in preventing peak blood lactate level during cardiopulmonary bypass for paediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Aug;19(2):178-82.

U.O.C. Patologia Neonatale

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Luca Antonio Ramenghi	Direttore	Direttore
Carlo Bellini	Dirigente medico	U.O.S. Trasporto di Emergenza Neonatale Regionale
Diego Minghetti	Dirigente medico	
Rita Cabano	Dirigente medico	
Francesco Campone	Dirigente medico	I.A.S. Medicina Perinatale
Alessandro Parodi	Dirigente medico	
Francesco Maria Risso	Dirigente medico	Co-Responsabile della terapia intensiva neonatale
Sara Mangini	Dirigente medico	
Andrea Sannia	Dirigente medico	Co-Responsabile della terapia intensiva neonatale
Fabio Scopesi	Dirigente medico	I.A.S. Patologie respiratorie e strategie ventilatorie del neonato; Responsabile della terapia intensiva neonatale
Cristina Traggiai	Dirigente medico	Referente qualità
Lucia Trail	Dirigente medico	
Angela Cicconetti	Coordinatore infermieristico	
Simona Serveli	Coordinatore infermieristico	

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'attività di ricerca scientifica ha sviluppato diversi filoni di ricerca. Il più rilevante è senza dubbio la neurologia neonatale, in particolare il *neuroimaging* nei neonati pretermine (ben 4 su 10 delle migliori pubblicazioni dell'ultimo triennio, come elencate al punto 5). L'Istituto Giannina Gaslini accoglie una delle terapie intensive neonatali più grandi a livello nazionale, con oltre 100 neonati di peso inferiore a 1500 grammi alla nascita (VLBW). Questa vulnerabile popolazione di pazienti è estremamente esposta al rischio di lesioni cerebrali, con potenziali implicazioni a lungo termine sulla sviluppo neurologico. Nell'ultimo triennio tutti i neonati VLBW sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale, grazie ad una sinergia ormai consolidata con la Neuroradiologia diretta dal prof. Andrea Rossi. Alcuni di questi dati sono stati recentemente riportati in articoli scientifici, attualmente in corso di referaggio. Parallelamente sono stati messi in correlazione gli aspetti cerebrali con dati prenatali, in collaborazione con il Prof. Dario Paladini per le immagini ecografiche in gravidanza e il Prof. Ezio Fulcheri per l'esame istologico della placenta.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- PREVENTROP: Studio prevenzione della Retinopatia del prematuro – in collaborazione con la Università di Goteborg (Svezia)
- Risonanza magnetica cerebrale nei neonati di peso molto basso – in collaborazione con la Neuroradiologia diretta da Andrea Rossi
- “Valutazione fenotipica e funzionale dei progenitori emopoietici e non emopoietici nel sangue e nel funicolo cordonale di neonati a termine e pre-termine” - in collaborazione con Lab. Cellule Staminali Post-Natali diretto dal prof. Frassoni. Un primo abstract è stato presentato al congresso di Pediatric American Societies 2014

- Studio degli esosomi nel sangue cordonale - in collaborazione con il dott. Giovanni Candiano del Laboratorio di Nefrologia
- + PDA

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Continuazione delle principali linee di ricerca attualmente in funzione.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2015

1. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1082-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36988. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712632.
2. Bruschetti M, Romantsik O, Ramenghi LA, Zappettini S, O'Donnell CP, Calevo MG. Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 11;1:CD011724. doi: 10.1002/14651858.CD011724.pub2. PMID: 26751585.
3. O'Donnell CP, Bruschetti M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, Zappettini S. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;7:CD004953. doi: 10.1002/14651858.CD004953.pub2. PMID: 26132716.
4. Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, Vento G, Magaldi R, Del Vecchio A, Agosti M, Gizzi C, Sandri F, Biban P, Bellettato M, Gazzolo D, Boldrini A, Dani C. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial.; SLI Trial Investigators. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e457-64. doi: 10.1542/peds.2014-1692. PMID: 25624390.
5. Panfoli I, Ravera S, Podestà M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschetti M, Ramenghi LA, Romantsik O, Marimpietri D, Pistoia V, Ghiggeri G, Frassoni F, Candiano G. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J*. 2015 Dec 11. pii: fj.15-279679. [Epub ahead of print] PMID: 26655706.
6. Martino F, Malova M, Cesaretti C, Parazzini C, Doneda C, Ramenghi LA, Rossi A, Righini A. Prenatal MR imaging features of isolated cerebellar haemorrhagic lesions. *Eur Radiol*. 2015 Oct 16. [Epub ahead of print] PMID: 26474987.
7. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Ramenghi LA, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I. Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability. *J Proteomics*. 2016 Feb 2. pii: S1874-3919(16)30024-0. doi: 10.1016/j.jprot.2016.02.001.
8. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, Ramenghi LA, Simioni P; Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI); Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili RITI. *J Pediatr*. 2016 Jan 16. pii: S0022-3476(15)01623-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035. [Epub ahead of print].
9. Podestà M, Bruschetti M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F. Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples. *PLoS One*. 2015 Sep 29;10(9):e0138680. doi: 10.1371/journal.pone.0138680. eCollection 2015. PMID: 26417990.

10. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA. Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul;100(4):F289-92. doi: 10.1136/archdischild-2014-307176. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25637005.

U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	Posizione
Pietro Tuo	Direttore Dipartimento	Ruolo
Andrea Moscatelli	Direttore UOSD	Ruolo
Franco Lerzo	Responsabile UOS Terapia Intensiva Cardiologica	
Elisabetta Lampugnani	IAS	Ruolo
Franco Puncuh	IAS	
Silvia Buratti	Dirigente Medico	Ruolo
Gabriella Bottari	Dirigente Medico	Ruolo
Anna Maria Carleo	Dirigente Medico	Ruolo
Alessia Franceschi	Dirigente Medico	Ruolo
Sara Frontalini	Dirigente Medico	Ruolo
Marco Pallavidino	Dirigente Medico	Ruolo
Lara Petrucci	Dirigente Medico	Ruolo
Stefano Pezzato	Dirigente Medico	Ruolo
Pietro Salvati	Dirigente Medico	Contratto Ass.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'attività di ricerca della U.O.S.D. è stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).
- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

- Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA
- Division of Critical Care, SickKids Children's Hospital, Toronto, Canada
- Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA
- Primary Care Children's Hospital, Salt Lake City, UT, USA
- Pediatric Intensive Care Unit, Rady Children's Hospital, San Diego, CA-USA
- Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK
- Neonatal Intensive Care Unit, Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australia
- Neonatal Intensive Care Unit, Columbia University, New York, USA

- Division of Cardiology, Keck School of Medicine, University of Southern California Los Angeles, USA

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Monitoraggio multiparametrico in terapia intensiva neurologica neonatale e pediatrica"

Sviluppo e validazione di protocolli di monitoraggio multiparametrico volti ad ottimizzare la perfusione ed il metabolismo cerebrale in pazienti con gravi neurolesioni.

Integrazione di informazioni relative a pressione intracranica; metabolismo, ossigenazione, flusso ematico ed attività elettrica cerebrali al fine di ottimizzare il trattamento dell'ipertensione endocranica e l'accoppiamento tra flusso ematico e metabolismo cerebrale. Sviluppo di modelli matematici per la determinazione non invasiva della pressione intracranica basati sul Doppler transcranico e sull'ecografia del nervo ottico.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

Collaborazioni Esterne

Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK; Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Pediatrico di Alessandria; Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Mayer, Firenze; Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico Gemelli, Roma; Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli; Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; Division of Critical Care, Sickkids Children's Hospital, Toronto, Canada; Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. *J Chemother.* 2015 Oct 2:1973947815Y0000000074.
2. Moscatelli A, Buratti S, Gregoret C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs.* 2015 Sep 29:0. doi: 10.5301/ijao.5000432.
3. Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P. Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support. *Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):e1043-6. doi: 10.1542/peds.2014-3291. Epub 2015 Sep 21.
4. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, Conte M, Micalizzi C, Castagnola E, Lampugnani E, Moscatelli A, Franceschi A, Carcillo JA, Haupt R. Intensive care unit admission in children with malignant or nonmalignant disease: incidence, outcome, and prognostic factors: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Oct;36(7):e403-9.
5. Castagnola E, Bagnasco F, Amoroso L, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Calvillo M, Moroni C, Bandettini R, Cangemi G, Magnano GM, Buffa P, Moscatelli A, Haupt R. Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant: a single center 30-year experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Mar;33(3):233-7.

6. Castagnola E, Amoroso L, Banov L, Faraci M, Loy A, Moscatelli A, Risso F, Barabino P, Ciucci A, Bandettini R. Activity of linezolid and daptomycin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci with increased MIC for vancomycin isolated from blood cultures in pediatric patients. *J Chemother*. 2014 Oct;26(5):273-5.
7. Bronco A, Pietrini D, Lamperti M, Somaini M, Tosi F, del Lungo LM, Zeimantz E, Tumolo M, Lampugnani E, Astuto M, Perna F, Zadra N, Meneghini L, Benucci V, Bussolin L, Scolari A, Savioli A, Locatelli BG, Prussiani V, Cazzaniga M, Mazzoleni F, Giussani C, Rota M, Ferland CE, Ingelmo PM. Incidence of pain after craniotomy in children. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jul;24(7):781-7.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giovanni Montobbio	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOSD
Nicola Disma	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Leila Mameli	Dirigente Medico	Ruolo, IAS

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

“Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study--Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, a Randomized Controlled Trial”

Studio randomizzato, controllato, multicentrico. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il confronto fra i due gruppi ha mostrato una minor incidenza di apnea post-anestesia nel periodo postoperatorio compreso tra 0-30 minuti, e sovrapponibile incidenza di anestesia nelle successive 12 ore. Pubblicato su Anesthesiology 2015.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Policlinico Gemelli, Roma
- Children's Hospital, Boston

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

ISACped: studio prospettico multicentrico osservazionale su incidenza di eventi avversi dopo posizionamento di catetere venoso centrale in età pediatrica. Outcome principale: incidenza di complicanze immediate e tardive entro 20 giorni dall'impianto.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Chirurgia Pediatrica
- U.O.C. Farmacia
- U.O.C. Oncologia e Ematologia

Collaborazioni Esterne

Policlinico Gemelli, Roma

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Davidson AJ, Morton NS, Arnup SJ, de Graaff JC, Disma N, Withington DE, Frawley G, Hunt RW, Hardy P, Khotcholava M, von Ungern Sternberg BS, Wilton N, Tuo P, Salvo I, Ormond G, Stargatt R, Locatelli BG, McCann ME; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium. Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2015 May 14.
2. Frawley G, Bell G, Disma N, Withington DE, de Graaff JC, Morton NS, McCann ME, Arnup SJ, Bagshaw O, Wolfler A, Bellinger D, Davidson AJ; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium. Predictors of Failure of Awake Regional Anesthesia for Neonatal Hernia Repair: Data from the General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes. Anesthesiology. 2015 May 14.

3. Disma N, Mameli L, Pistorio A, Davidson A, Barabino P, Locatelli BG, Sonzogni V, Montobbio G. A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Paediatr Anaesth*. 2014 Sep;24(9):980-6.
4. Pini Prato A, Castagnola E, Micalizzi C, Dufour C, Avanzini S, Pio L, Guida E, Mattioli G, Jasonni V, Disma N, Mameli L, Montobbio G, Buffa P. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg*. 2012 Oct;47(10):e23-7.
5. Ressa L, Calevo MG, Lerzo F, Carleo AM, Petrucci L, Montobbio G. Beneficial effect of fenoldopam mesylate in preventing peak blood lactate level during cardiopulmonary bypass for paediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Aug;19(2):178-82.

U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Dario Paladini	Direttore, dirigente medico	Ruolo
Gloria Donarini	Dirigente medico	Contrattista
Davide Buffi	Dirigente medico	Ruolo*
Daniela Pastorino	Dirigente medico	Ruolo*
Marco Tiesi	Dirigente medico	Ruolo*

*: ruolo presso UO Ostetricia, 40-60% monte ore presso UOSD Chirurgia fetale

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

Campi di ricerca principale:

- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali, e confronto con RMN (U.O.C. Neuroradiologia) ed anatomia patologica (U.O.S.D. Anatomia patologica feto-placentare)
- Studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (UOSD Anatomia patologica feto-placentare);
- Correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con UOSD Anatomia feto-placentare)
- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite
- Screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione
- Screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria utero-placentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PIGF

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Intra-Gaslini, con: U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Anatomia Patologica Feto-Placentare, U.O.C. Cardiologia Pediatrica, U.O.C. Neurochirurgia
- Extra-Gaslini: progetto ernia diaframmatica fetale: Hopital Clinic di Barcelona, University Hospital di Leuven, Necker Hospital di Parigi. Progetto studio 2d-3d di malformazioni cerebrali: Neurology Clinic, UNiversity Hospital, Tel Aviv. Progetto Brain lesions in CHD: ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

“Caratterizzazione delle lesioni cerebrali fetali congenite ed acquisite dal I al III trimestre: confronto ecografia 2D/3D/MRI/anatomia patologica”

Obiettivo: Verificare la performance diagnostica delle varie metodologie d'immagine sopra descritte nella valutazione complessiva delle anomalie cerebrali congenite ed acquisite. Eseguire uno studio comparativo ecografia 3D/anatomia patologica dello sviluppo normale ed anormale della fossa posteriore nel I trimestre.

Descrizione: tutti i casi di anomalie cerebrali congenite ed acquisite verranno studiati mediante ecografia 2D/3D ed MRI. La caratterizzazione diagnostica prenatale sarà verificata in relazione alla MRI postnatale o reperto autoptico.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Neuroradiologia

- U.O.S.D. Anatomia Patologica Feto-Placentare
- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Neurochirurgia

Collaborazioni Esterne

Progetto ernia diaframmatica fetale: Hopital Clinic di Barcelona, University Hospital di Leuven, Necker Hospital di Parigi. Progetto studio 2d-3d di malformazioni cerebrali: Neurology Clinic, UNiversity Hospital, Tel Aviv. Progetto Brain lesions in CHD: ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44(1):122-3.
2. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A.* 2015 May;167A(5):1082-8.
3. Paladini D, Quarantelli M, Sglavo G, Pastore G, Cavallaro A, D'Armiento MR, Salvatore M, Nappi C. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Aug;44(2):188-96.
4. Paladini D, Tiesi M, Buffi D, Tuo G, Marasini M. Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Apr;43(4):475-6.
5. Paladini D, Pastore G, Cavallaro A, Massaro M, Nappi C. Agenesis of the fetal corpus callosum: sonographic signs change with advancing gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):687-90.
6. Paladini D. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature and related correspondence. A plea to assess oranges only. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):625-6.

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Michele Torre	Direttore	Ruolo
Armanda Ferullo	Infermiera Team Vie Aeree	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

E' stato iniziato uno studio multicentrico con lo scopo di studiare i tumori tracheobronchiali pediatrici. Sullo stesso argomento è in corso di pubblicazione un articolo scritto su invito su una prestigiosa rivista di chirurgia pediatrica. E' in corso uno studio sul ruolo della TC sulla diagnosi delle stenosi tracheali da anelli completi (non ancora concluso). E' stato pubblicato un lavoro scientifico riguardante un caso clinico particolarmente complesso trattato con antibiotici e poi intervento chirurgico maggiore. E' in corso di preparazione un lavoro su casi particolari di anelli vascolari.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

Prof. Patricio Varela, Santiago de Chile

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Fattibilità della tracheotomia percutanea in età pediatrica"

Obiettivo: La tracheotomia percutanea è una procedura utilizzata sempre più spesso in pazienti adulti, poichè offre vantaggi in termini di minor invasività rispetto alle tecniche tradizionali. Questa tecnica non è ancora accettata nei bambini: l'età pediatrica rappresenta in molti centri una controindicazione poichè si ritiene la procedura impossibile tecnicamente o gravata da rischi eccessivi. Scopo del progetto è dimostrare la fattibilità della tracheotomia percutanea anche in pazienti pediatrici.

Descrizione: in un centro come il nostro, occorre frequentemente dover realizzare tracheotomie in pazienti pediatrici. L'esperienza degli operatori e la disponibilità di un team multidisciplinare permette la realizzazione, con tecnica sicura, di tracheotomie percutanee anche in pazienti pediatrici. La tecnica si basa su un approccio percutaneo su guida doppia, ecografica e fibroscopica, che rendono l'approccio alla trachea sicuro.

Il vantaggio della procedura percutanea è la minor invasività rispetto alle tecniche tradizionali. I pazienti da sottoporre a tecnica percutanea vengono accuratamente selezionati, i dettagli tecnici vengono raccolti, le eventuali complicanze registrate. Verrà eseguito un follow-up clinico dei pazienti e presentati i dati.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Molti professionisti afferenti al Team Vie Aeree sono coinvolti: anestesisti, rianimatori, otorinolaringoiatri, chirurghi pediatri, endoscopisti

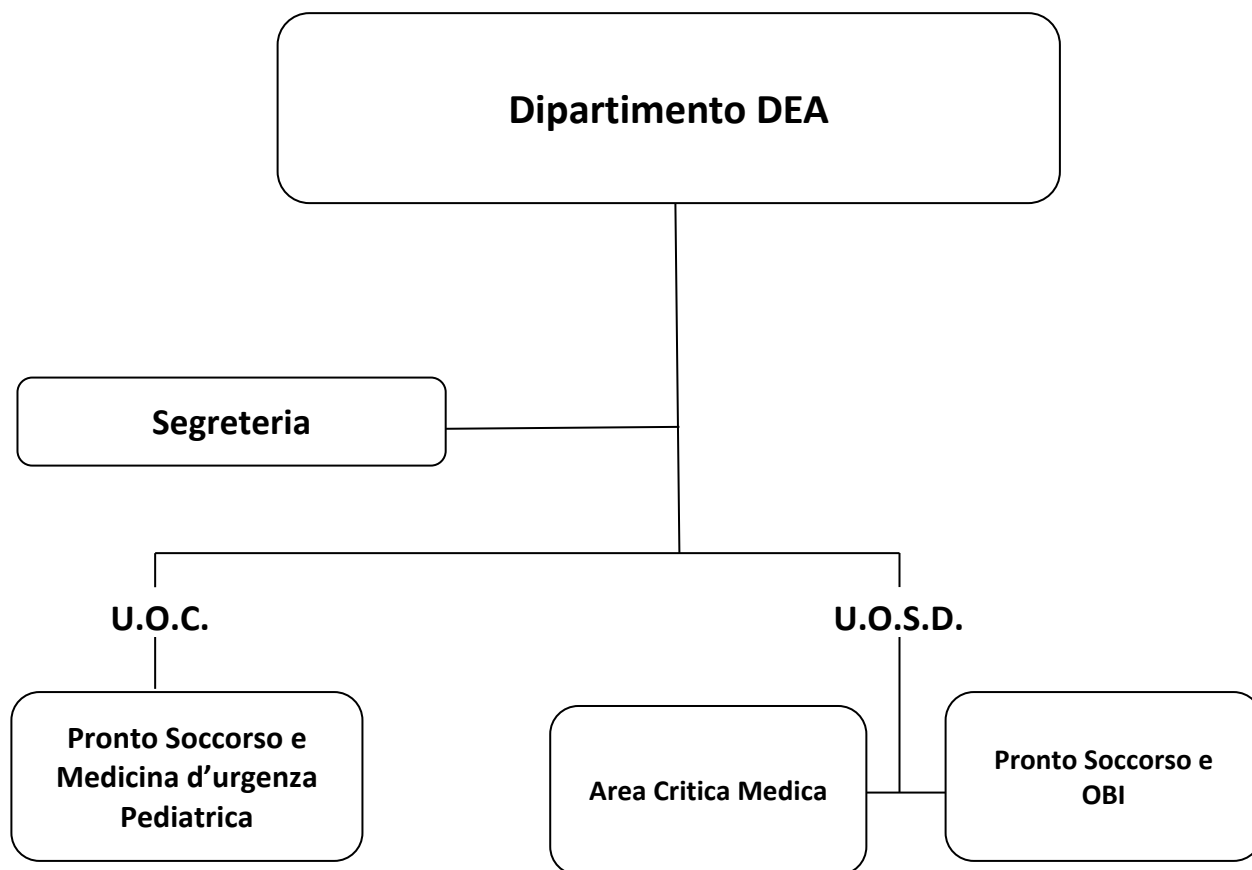
Collaborazioni Esterne

Per questo progetto non sono necessarie collaborazioni esterne.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015 (max 10 pubblicazioni)

1. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. Journal of Chemotherapy, Oct 2, in press.

2. Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P. Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e1043-6. doi: 10.1542/peds.2014-3291. Epub 2015 Sep 21.
3. Vaccari CM, Romanini MV, Musante I, Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Torre M, Morovic CG, Lerone M, Ravazzolo R, Puliti A. De novo deletion of chromosome 11q12.3 in monozygotic twins affected by Poland Syndrome. *BMC Med Genet*. 2014 May 30;15:63. doi: 10.1186/1471-2350-15-63.
4. Torre M, Carlucci M, Jasonni V. Laryngeal anomalies. *Pediatric Thoracic Surgery* 2013. Ed. Mario Lima, Milano: Springer-Verlag, Italia, pp. 193-203.
5. Torre M, Carlucci M, Jasonni V. Tracheal lesions. *Pediatric Thoracic Surgery* 2013. Ed. Mario Lima, Milano: Springer-Verlag, Italia, pp. 205-215.
6. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Girosi D, Magnano GM, Rossi GA. Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jun 22. doi: 10.1002/ppul.23231.
7. Panigada S, Sacco O, Girosi D, Magnano GM, Tuo P, Tarantino V, Gambini C, Petecchia L, Silvestri M, Rossi GA. Corticosteroids may favor proliferation of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar;49(3):E109-11. doi: 10.1002/ppul.22977. Epub 2013 Dec 17.



U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo sino al 22.09.15
Salvatore Renna	Direttore ff UOC dal 23.09.15 Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 4.05.15
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 30.09.15
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida. Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE	Ruolo
Serena Panigada	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1.05.15
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza	Ruolo
Marta Romanengo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dal 16.03.15
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica maxiemerge in PS	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico	Ruolo
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'osservazione, prevenzione, assistenza e gestione degli eventi SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), unitamente all'assistenza dei pazienti colpiti da ALTE (Apparent Life Threatening Event), è parte integrante dell'attività del specifico Centro Regionale assegnato dalla Regione Liguria al Dipartimento di Emergenza ed Accettazione dell'Istituto Gaslini. Nel primo anno di vita lo 0,8% degli accessi in Pronto Soccorso (PS) è dovuto ad ALTE. Le indagini condotte sulle cause di ALTE nei bambini nei primi mesi di vita comportano una diagnosi differenziale che include tutta una serie di patologie congenite o acquisite. Dal 10 al 25% dei casi di ALTE possono restare senza una causa precisa, nonostante un'accurata valutazione del paziente. Un recente caso di un paziente di 2 mesi, giunto in per iporeattività agli stimoli ambientali e ipotonia dopo il pasto e sottoposto al protocollo ALTE, con quadro di lesione gliotica nell'area striata destra all'angio-RM ha messo in luce l'importanza di un approccio multidisciplinare nell'inquadramento di un bambino affetto da ALTE per giungere, come nel nostro paziente, ad una diagnosi di stroke perinatale.

L'attenersi in maniera rigorosa al protocollo ALTE è fondamentale in questi casi, in cui la patologia concomitante è rara (incidenza dello stroke arterioso < 28 giorni di vita pari a 1,2-7,9 casi/100.000 bambini/anno). Il Centro Regionale SIDS-ALTE riveste inoltre un ruolo di osservatorio epidemiologico, in collaborazione con la pediatria di famiglia, i consultori e la Società Italiana di Neonatologia. La crescente attenzione e sensibilizzazione in ambito pediatrico ha condotto lo scorso anno all'organizzazione di un Convegno (SIDS e ALTE. Facciamo il punto! CISEF Istituto G. Gaslini).

Nel 2015 si è concluso lo studio multicentrico progetto MAREA sull'antibioticoterapia in bambini della Liguria affetti da broncopolmonite, otite media acuta e faringite. Sua finalità era la valutazione della sicurezza, efficacia e appropriatezza dell'uso di antibiotici prescritti da 17 pediatri di libera scelta e ospedalieri in PS/reparto di degenza nelle fasce d'età 0-14 anni. L'alta frequenza di ospedalizzazione (30%), l'assenza di segnalazione di reazioni avverse e le classi di antibiotici prescritti non in accordo con le linee-guida forniscono spunti di riflessione sulla gestione intra-/extra-ospedaliera di queste comuni patologie.

Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto Datis: Referente Dr. ssa C. Debbia)

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Children's Hospital di Boston in merito a comuni aree di interesse: sedazione e gestione del dolore nel Dipartimento di Emergenza (ED)
- Istituto di Anatomia Patologica e Medicina Legale di Genova, ASR e Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria (SIDS); Osp. Pediatrico Meyer (FI), Clinica Pediatrica (VA), Centro SIDS Osp. Sant'Anna (TO), Dip. Genetica (PR), U.O. Pneumologia Osp. Pediatrico Bambin Gesù (RM) (ALTE)
- Studio multicentrico Progetto MAREA – Sorveglianza della sicurezza degli antibiotici Regione Liguria – Farmacovigilanza in Pediatria Regione Liguria"
- SINIACA (sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti gli incidenti domestici) e DATIS (sistema di rilevazione dati epidemiologici su incidenti stradali)
- JAMIE: sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti tutti gli incidenti (traumi, intossicazioni, violenza) con l'ISS Ministero Salute – gruppo multicentrico Europeo
- Progetto CCM : "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP" con ISS ed il Network Nazionale SINIACA IDB.
- Progetto CCM: "PREVENZIONE INCIDENTI BAMBINI - Promozione della sicurezza in età pediatrica attraverso interventi di educazione nelle scuole –SEPES" con l'ISS.
- PERN Study-Toxic surveillance international study: studio multicentrico internazionale di sorveglianza sulle intossicazioni – gruppo multicentrico intercontinentale
- Studio multicentrico nazionale sulla gestione del dolore in PS – PIPER
- Ospedale di Toronto in merito a Patient Family Center Care

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Epilessia e sindrome di Brugada: correlazione clinica e genetica e prevenzione della SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy)"

Obiettivo: L'obiettivo primario di questo studio è ricercare la presenza di Sindrome di Brugada (SB) nel paziente con epilessia e di indagare eventuali anomalie genetiche correlabili alle due patologie. Tali evidenze ci potranno permettere di monitorare questi pazienti nel tempo (geni coinvolti KCNH2 e SCN5A).

Descrizione: Trattasi di uno studio multicentrico, prospettico. Il progetto riguarda la popolazione che giunga all'osservazione in Pronto Soccorso con crisi epilettica in apiressia e crisi convulsive febbrili complesse.

Si avvia quindi un percorso così articolato: ogni paziente, previo consenso informato da parte della famiglia, dovrà essere sottoposto a 2 ECG: il primo (FASE 1) nelle prime ore dopo l'evento ed in secondo (FASE 2) dopo 48-72 ore dall'evento.

Se diagnosi di epilessia e pattern ECG di Brugada nella fase post-critica di un attacco epilettico e riprodotto nella fase 2, i pazienti vengono inviati a studi genetici che evidenzino se esiste una mutazione genetica comune in grado di correlare SB ed epilessia.

Tali pazienti verranno seguiti in un follow-up clinico .

Non verranno naturalmente modificati i percorsi terapeutici dei singoli pazienti

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Neurologia Pediatrica –Mal Muscolari
- U.O.C. Neuropsichiatria

Collaborazioni Esterne

- U.O.C. Cardiologia Azienda Ospedaliera San Martino –IST
- U.O.C. Pronto Soccorso Azienda Ospedaliera San Martino –IST
- Clinica Neurologica San Martino
- Università La Cattolica Roma

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Lancet "International epidemiological differences in acute pediatric poisonings: A prospective multicenter cross-sectional registry study from the Pediatric Emergency Research Networks (PERN)" Collaborazione allo studio – Pending publication, 2015.
2. Longo E. PhD, Masellis M. MD PhD, Fondi G. TVET, Cedri C. TVET, Debbia C. MD Msc, Pitidis A. Qualitative analysis of the emergency department reports applied to a pilot project for the prevention of pediatric burns. MSc Annals of Burns and Fire Disasters, 2015 in press.
3. A. Palmieri, M. Finetti, M. Bertamino, L. Banov, M. Mancardi, G. Morana, S. Renna "Perinatal Stroke and Apparent Life-Threatening Event; A case report" Open Journal of Emergency Medicine, 2014; 2: 62-66 Published Online September 2014 in SciRes.
4. Gruppo di lavoro SINIACA-IDB: Carla Debbia, Federica Accomazzo, Pasquale di Pietro IRCCS G. Gaslini. Il sistema SINIACA-ID8 per la sorveglianza degli incidenti. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Volume 27 – Numero 2 – Febbraio 2014.
5. Renna S, Bergamino L, Pirlo D, Rossi A, Furione M, Piralla A, Mascaretti M, Cristina E, Marazzi MG, Di Pietro P. "A case of neonatal human parechovirus encephalitis with a favourable outcome". Brain Dev. 2014 Jan;36(1):70-3. doi: 10.1016/j.braindev. 2012.12.006. Epub 2013 Jan 21.
6. Zanon D, Gallelli L, Rovere F, Paparazzo R, Maximova N, Lazzerini M, Reale A, Corsetti T, Renna S, Emanuelli T, Mannelli F, Manteghetti F, Da Dalt L, Palleria C, Banchieri N, Urbino A, Miglietta M, Cardoni G, Pompilio A, Arrighini A, Lazzari C, Messi G. "Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy". Eur J Pediatr. 2013; 172: 361-367.

7. Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, Gabiano C, Tovo PA, Sollai S, de Martino M, Mannelli F, Tipo V, Da Cas R, Traversa G, Menniti-Ippolito F, and the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children (P. Di Pietro, S. Renna). "Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study". Arch Dis Child 2013; 98:218–221.

U.O.S.D. Area Critica Medica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo sino al 22.09.15
Salvatore Renna	Direttore ff UOC dal 23.09.215 Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 4.05.15
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 30.09.15
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida. Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE	Ruolo
Serena Panigada	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1.05.15
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza	Ruolo
Marta Romanengo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dal 16.03.15
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica maxiemerge in PS	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico	Ruolo
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

La raccolta-dati di casistiche numericamente consistenti di bambini affetti da eventi trombotici a livello cerebrale è fondamentale per migliorare la prevenzione, il riconoscimento precoce ed il trattamento di questa patologia. Il Registro Italiano Trombosi Infantili (Italian Registry of Pediatric Thrombosis – RITI) è stato creato nel 2007 da un team multidisciplinare (neurologia pediatrica, ematologia, medicina d'urgenza, pediatria generale) con la finalità di una migliore comprensione degli eventi trombotici in età neonatale e pediatrica in Italia. Altro fondamentale obiettivo dell'RITI è la raccolta preliminare di dati per lo sviluppo futuro di specifici trials clinici e di protocolli diagnostico-terapeutici. Il nostro DEA ha partecipato attivamente alla creazione del Registro ed alla raccolta-dati ad esso correlata. I casi pediatrici di eventi trombotici cerebrali tra gennaio 2007 e giugno 2012 raccolti dall'RITI includono 79 stroke ischemici arteriosi (AIS) e 91 trombosi cerebrovascolari (CSVT), età mediana 4,5 anni per AIS e 7,1 anni per CVTS, più frequenti segni/sintomi all'esordio emiparesi, convulsioni e disturbi del linguaggio in AIS e cefalea, convulsioni e letargia in CSVT.

Il tempo necessario per raggiungere una diagnosi è risultato > 24h nel 46% degli AIS e nel 59% delle CSVT. Nel complesso i dati dell'RITI risultano in accordo con quelli della letteratura, ad eccezione di un intervallo più lungo prima di giungere alla diagnosi, il che indica la necessità di un riconoscimento più precoce di queste patologie in Italia.

Nel 2015 sono stati elaborati i dati relativi allo studio EPISTREP (ospedaliero, prospettico, multicentrico), condotto dal maggio 2008 al giugno 2009 per valutare l'entità delle batteriemie e ID (invasive diseases) in bambini di età < 5 anni con temperatura $\geq 39^{\circ}$ C. La partecipazione allo studio comportava una singola visita pediatrica in pronto soccorso, esecuzione di tampone faringeo e prelievo ematico per emocoltura e PCR (polymerase chain reaction). Su 4536 pazienti febbrili esaminati nel pronto soccorso partecipanti allo studio, 944 sono stati selezionati e 920 arruolati, con diagnosi di sepsi in 38 casi (batterica nel 5,3%). *S. pneumoniae* è risultato il principale responsabile delle sepsi, seguito da *H. influenzae*. I sierotipi di *S. pneumoniae* identificati in bambini vaccinati non sono inclusi tra i sierotipi della vaccinazione antipneumococcica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children, finanziato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per ricerche multicentriche sulla sicurezza dei farmaci in pediatria e farmacovigilanza
- Gruppo di lavoro Multidisciplinare della Ventilazione non Invasiva
- Gruppo Italiano per il Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Istituzione di Bio-banca e studio epigenetico pediatrico di bambini abusati o con patologia acuta grave con valenza prognostico-terapeutica (EPI baby)"

Obiettivo: Il progetto ha come scopo la costituzione di una Bio-banca ottenuta con procedure non invasive e dedicata allo studio delle modificazioni epigenetiche nei minori. Infatti il genoma dei minori, nei primissimi anni di vita, è estremamente plastico e suscettibile alle interazioni con l'ambiente. La violenza o gravi patologie acute possono causare modificazioni epigenetiche con seri effetti negativi su: salute fisica, mentale, formazione scolastica, futura occupazione ed economia del paese. L'identificazione di marker molecolari epigenetici responsabili dell'insorgenza di diverse patologie complesse, potrà consentire una correlazione clinica-epigenetica a scopo prognostico-terapeutico.

Descrizione: I bambini vittime di violenza o gravi patologie acute subiscono danni fisici e/o psicologici, che possono determinare modifiche in crescita e sviluppo del bambino. La sindrome da stress posttraumatico (PTSD), successiva all'insulto, ne potrebbe mutare lo sviluppo e/o generare particolari capacità di resilienza al danno. Lo studio epigenetico si propone l'obiettivo di individuare il diverso livello di metilazione presente sull'intero genoma del paziente (epigenoma). La bibliografia scientifica internazionale è scarsa, ma suscita interesse lo studio epigenetico del PTSD nei bambini. Proponiamo la costituzione di Bio-banca con lo scopo mirato di selezionare ed analizzare il campione salivare (procedura non invasiva) di bambini vittime di violenza fisica/psicologica o patologie gravi giunti in PS. Il campione biologico (DNA e RNA), collezionato all'accesso in PS, va conservato, analizzato e quindi confrontato con campione-controllo negativo di bambini di medesima età, estrazione socio-culturale ed economica. Successivamente saranno correlare le metilazioni nelle regioni genomiche dei bambini abusati con il quadro clinico e psicologico presentato. Le valutazioni di follow-up del paziente, sia cliniche che epigenetiche, potranno fornire dati scientifici in merito a prognosi ed efficacia terapeutica. La Bio-banca costruita potrà essere utilizzata in differenti studi, anche multicentrici.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. PS e Medicina d'Urgenza
- U.O.S.D. PS e OBI
- Laboratorio Analisi Generale e Genetica

Collaborazioni Esterne

- Istituto Superiore Sanità - Dott.ssa Gaudi, ricercatrice epigenetica
- Ospedale Pediatrico Bambin Gesù – Roma e Bio Banca - Dott A. Reale
- Istituto Superiore Sanità - Dott A. Pitidis, Direttore Reparto Ambiente e Traumi

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Laverda AM, Simioni P1; Stroke working group of the Italian Registry of Pediatric Thrombosis. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost.* 2015 Jun;113(6):1270-7. doi: 10.1160/TH14-05-0431. Epub 2015 Mar 12.
2. Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children (P. Di Pietro, S. Renna). "Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: Results of two consecutive seasons in Italy". *Vaccine.* 2014 Jul 31;32(35):4466-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.048. Epub 2014 Jun 21.
3. Zanon D, Gallelli L, Rovere F, Paparazzo R, Maximova N, Lazzerini M, Reale A, Corsetti T, Renna S, Emanuelli T, Mannelli F, Manteghetti F, Da Dalt L, Palleria C, Banchieri N, Urbino A, Miglietta M, Cardoni G, Pompilio A, Arrighini A, Lazzari C, Messi G. "Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy". *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 361-367.
4. Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, Gabiano C, Tovo PA, Sollai S, de Martino M, Mannelli F, Tipo V, Da Cas R, Traversa G, Menniti-Ippolito F, and the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children (P. Di Pietro, S. Renna). "Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study". *Arch Dis Child* 2013; 98:218–221.
5. Azzari C, Moriondo M, Di Pietro P, Di Bari C, Resti M, Mannelli F, Esposito S, Castelli-Gattinara G, Campa A, de Benedictis FM, Bona G, Comarella L, Holl K, Marchetti F. The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy. *Italian Journal of Paediatrics* (in press).

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo sino al 22.09.15
Salvatore Renna	Direttore ff UOC dal 23.09.215 Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 4.05.15
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo sino al 30.09.15
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida. Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE	Ruolo
Serena Panigada	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1.05.15
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza	Ruolo
Marta Romanengo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dal 16.03.15
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica maxiemerge in PS	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico	Ruolo
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2015

L'U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica continua a rappresentare un osservatorio privilegiato di casi clinici complessi o particolari, meritevoli di segnalazione in letteratura. Negli ultimi anni l'ingestione di batterie a disco (disk batteries - DB) è diventata sempre più frequente in età pediatrica. La severità dei danni è correlata soprattutto all'impiego crescente di nuove pile al litio, che possono determinare danni mortali se localizzate a livello esofageo. I dati clinici e laboratoristici di 3 bambini con localizzazione esofagea di pile al litio giunti al nostro Pronto Soccorso nel periodo 2010-2014 sono stati oggetto di revisione, considerando la presentazione clinica, il trattamento ricevuto e l'esito finale. La prima bambina, di 22 mesi, è deceduta per improvviso sanguinamento dovuto al crearsi di una fistola aorto-esofagea. Il secondo bambino, di 5 anni, è stato sottoposto ad una toracotomia esplorativa per escludere lesioni aortiche prima della rimozione della batteria ed una perforazione esofagea spontanea. Il terzo paziente, di 18 mesi, si è ripreso completamente dopo aver presentato lesioni ulcerative a livello esofageo.

In conclusione, la localizzazione esofagea di pile al litio rappresenta un'emergenza pediatrica, con necessità di approccio multidisciplinare in un ospedale pediatrico di terzo livello. Un percorso assistenziale relativo all'ingestione di DB con particolare riguardo per quelle al litio è stato elaborato nel 2015 presso il nostro Istituto.

La meningite da *Listeria* in bambini immunocompetenti oltre il periodo neonatale è una patologia rara, di cui sono pochi i casi descritti in letteratura, come recentemente riportato nella review di Ben Shimol et al. La diagnosi differenziale per un bambino di 7 anni in PS per perdita di coscienza e successivo stato confusionale, leucocitosi neutrofila, aumento dei parametri infiammatori, 1.500 WBC/mmc con prevalenza neutrofila nel liquor e enhancement diffuso a livello meningeo senza edema cerebrale alla TC encefalo si poneva essenzialmente tra meningite batterica ed encefalite virale, con avvio di terapia con ceftriaxone e aciclovir. I risultati della liquor coltura hanno condotto a diagnosi di meningite da *Listeria*, con terapia mirata con ampicillina + gentamicina, contratta verosimilmente in Sudamerica in seguito ad ingestione di formaggi e latte non pastorizzato. Nel corso dell'ospedalizzazione il nostro paziente ha presentato crisi convulsive, deficit a sinistra dell'abducente SIADH, ma non altre complicanze quali ascesso cerebrale o idrocefalo, peraltro descritte in altri casi di meningite da *Listeria*.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2015

- Ospedale Infantile Regina Margherita (TO), Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria, Direzione Politiche Sociali Comune di Genova): Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Progetto Protezione Infanzia
- ISS ed il Network Nazionale SINIACA IDB: Progetto CCM: "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP"
- ISS: Progetto CCM: "PREVENZIONE INCIDENTI BAMBINI - Promozione della sicurezza in età pediatrica attraverso interventi di educazione nelle scuole –SE PES"
- PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) group : Progetto multicentrico nazionale sulla gestione del dolore in Pronto Soccorso
- Boston Children Hospital ED: Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Gestione dolore in PS
- Gruppo Ospedale Senza Dolore dell'Istituto

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2016-2018

"Trauma cranico Pediatrico: studio multicentrico sull' implementazione delle nuove linee guida Italiane"

Obiettivo: Valutare l'impatto dell'applicazione delle nuove linee guida Italiane sulla gestione iniziale del trauma cranico minore in PS.

Lo studio che si propone ha lo scopo di: 1) Implementare l'utilizzo di criteri per selezionare pazienti da sottoporre a TC cerebrale. 2) Minimizzare il rischio di diagnosi tardiva di lesioni intracraniche 3) Minimizzare il rischio derivante da una esposizione radiante non giustificata 4) Valutare l'impatto dell'applicazione delle linee guida sulla efficacia e efficienza della gestione in PS e Oss Breve Intensiva del bambino con TC minore.

Descrizione: Oltre il 90% dei bambini che vengono condotti in Pronto Soccorso per trauma cranico presenta un trauma cranico minore (TCM). Le linee guida in merito a trauma cranico Pediatrico hanno indicato strumenti decisionali fatti di un insieme di variabili cliniche (almeno 3) derivate da anamnesi ed esame obiettivo, al fine di predire con maggiore accuratezza il rischio di lesione intracranica e di guidare quindi le decisioni cliniche successive.

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Si propone lo studio in collaborazione tra Pronto Soccorso Medico e Chirurgico, Neurochirurgia, Neuropsichiatria Infantile, Neuroradiologia.

Collaborazioni Esterne

Liviana Da Dalt e Silvia Bressan (Az Ospedaliera- Padova) Niccolò Parri (Ospedale Mayer-Firenze) Paola Vardeu (Policlinico St Anna- Torino).

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2013-2015

1. Barabino A, Gandullia P, Vignola S, Arrigo S, Zannini L, Di Pietro P. Lithium battery lodged in the oesophagus: A report of three paediatric cases. See comment in PubMed Commons belowDig Liver Dis. 2015 Jul 30. pii: S1590-8658(15)00420-X. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.014. [Epub ahead of print].
2. Bagnasco A, Tubino B, Piccotti E, Rosa F, Aleo G, Di Pietro P, Sasso L; Donatella Passalacqua, Laura Gambino and all the nursing and medical staff of the Emergency and Urgency Department of the IRCCS Giannina Gaslini in Genova, Italy. "Identifying and correcting communication failures among health professionals working in the Emergency Department" Int Emerg Nurs. (21) 2013:168-72.
3. Ferrante P, Cuttini M, Zangardi T, Tomasello C, Messi G, Pirozzi N, Losacco V, Piga S, Bernini F, for the PIPER Study Group. "Pain management policies and practices in pediatric emergency care: a nationwide survey of Italian hospitals". BMC Pediatrics 2013, 13: 139.
4. The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy. In press. Italian Journal of Paediatrics.
5. Villa G, Diana MC, Solari N, Bandettini R, Sorrentino S, Loy A, Losurdo G, Renna S. Listeria meningitis in an immunocompetent child: a case report (in press on Ped. Emerg. Care).

