

GASLINI
IRCCS - Istituto Giannina Gaslini



REPORT SCIENTIFICO 2014



Presentazione del Direttore Scientifico



Nonostante le molte difficoltà e l'assottigliarsi dei fondi disponibili per la ricerca, la produzione scientifica del Gaslini si è mantenuta su livelli di eccellenza sia qualitativa che quantitativa (oltre 330 pubblicazioni internazionali e un impact factor normalizzato di 1369,95). La qualità elevata è testimoniata anche dal fatto che oggi il Gaslini annovera ben 37 "Top Italian Scientists" (vedi tabella), vale a dire ricercatori con un H-index superiore a 30, valore considerato di eccellenza (Via Academy).

La continua innovazione tecnologica è fondamentale nella ricerca moderna; per questo, grazie a finanziamenti in conto capitale da parte del Ministero e della Regione sono state acquisite, negli ultimi anni, attrezzature di grande rilievo non solo per l'attività di Ricerca traslazionale di laboratorio ma anche per la ricerca clinica, che si avvale di una diagnostica sempre più sofisticata. Questo è fondamentale per un Istituto come il Gaslini dove vengono diagnosticate e curate patologie complesse. Ad esempio, è stata acquisita una serie di attrezzature per il "next generation sequencing" (NGS) che permette di fare, in tempi molto brevi, la diagnosi di malattie genetiche. Inoltre, le Core Facilities hanno acquisito un cell sorter ed un citofluorimetro di ultima generazione. Inoltre sono ora possibili analisi di immagine molto sofisticate grazie alla acquisizione di un "image streaming" e di un microscopio confocale molto sofisticato. Inoltre è in corso di installazione una Risonanza Magnetica 3 Tesla, fondamentale per una diagnostica fine e per ricerche cliniche avanzate in molti settori della pediatria.

Sono stati attivati numerosi contratti di eccellenza biennali, assegnati su base competitiva e strettamente meritocratica, per giovani ricercatori con pubblicazioni di eccellenza e progetti competitivi. Grazie al generoso supporto della Fondazione Gaslini, sono stati assegnati premi ("Gerolamo Gaslini Awards") a tre giovani ricercatrici autrici di pubblicazioni di particolare rilevanza internazionale. Inoltre, grazie al contributo della Fondazione Querci, sono stati premiati con una generosa borsa biennale, due giovani ricercatori di vera eccellenza. Questi premi costituiscono un ottimo incentivo ed un chiaro segnale che la Direzione Scientifica tiene in grande considerazione la motivazione ed il merito con un occhio particolare ai giovani ricercatori. Sono fermamente convinto che l'applicazione di criteri di merito sia una necessità imprescindibile non

solo per considerazioni etiche, ma anche e soprattutto per garantire il buon funzionamento di qualsiasi attività e favorire il progresso.

Se investire sui giovani Ricercatori è molto importante, è evidente che le azioni per la valorizzazione dei più meritevoli non dovrebbero limitarsi a premi e a contratti di eccellenza. E' assolutamente necessaria l'attribuzione di un congruo numero di posizioni stabili non solo per un giusto riconoscimento del merito ma anche per garantire continuità alle ricerche di eccellenza e per assicurare un appropriato ricambio generazionale per salvaguardare il futuro del Gaslini. La ricerca in un IRCCS, a mio giudizio, dovrebbe poter contare anche su un numero adeguato di medici-ricercatori. Un medico preparato ha una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici sui quali fondare quesiti sperimentali rilevanti e costruire ricerche di rilevanza clinica.

In conclusione, se il bilancio della Ricerca del Gaslini può ancora considerarsi positivo, la diminuzione dei finanziamenti pubblici e il mancato ricambio generazionale sono campanelli d'allarme da non sottovalutare affatto per il futuro dell'Istituto.

Lorenzo Moretta

REPORT SCIENTIFICO 2014

INDICE

La Ricerca al Gaslini

Pubblicazioni	Pag.	2
Impact Factor Normalizzato		2
Produzione scientifica anno 2014 per linea di ricerca		3
Tabella 1: Pubblicazioni per Unità Operativa anno 2014		4
H-index – Top Italian Scientists		5
IRCCS listed in the top 50 research Institutes in Italy		6

Linee di ricerca ministeriali e pubblicazioni 2014

Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative	8
Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche	16
Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia	41
Linea di ricerca 4: Onco-Ematologia e terapie cellulari	52
Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche	63

Seminari 2014

72

Potenzialità progetti Anno 2014

76

Presidente e Consiglio di Amministrazione

80

Direzione Scientifica

81

Curriculum Vitae Professor Lorenzo Moretta	82
Staff	85
Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche	87
Core Facilities	90

Direzione Generale

93

U.O.C. Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità	94
U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati	96

Direzione Amministrativa

99

Direzione Sanitaria

100

Farmacia	101
----------	-----

Dip. Ricerca Traslazionale, Medicina di Laboratorio, Diagnostica e Servizi

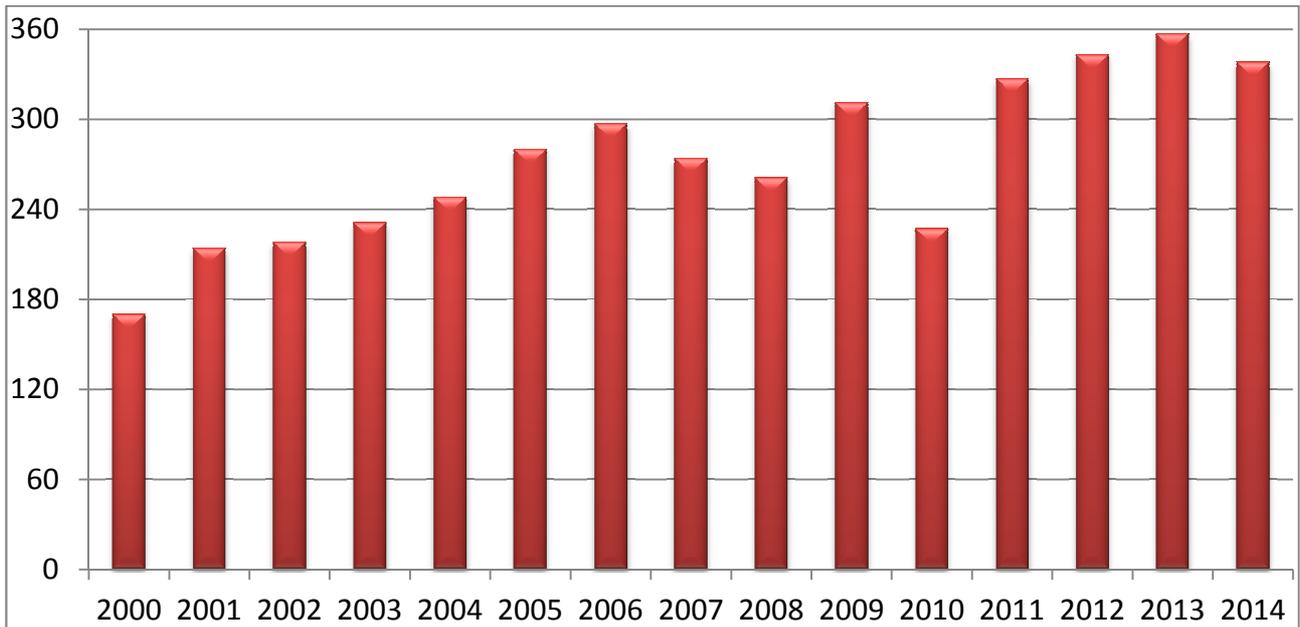
103

U.O.C. Genetica Medica	104
U.O.C. Laboratorio Analisi	107
U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale	111
U.O.C. Immunoematologia e Medicina TrASFusionale	115
U.O.C. Laboratorio di Oncologia	118
U.O.C. Anatomia Patologica	121
U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare	125
U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari	128
U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche	131
U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia Feto placentare	134

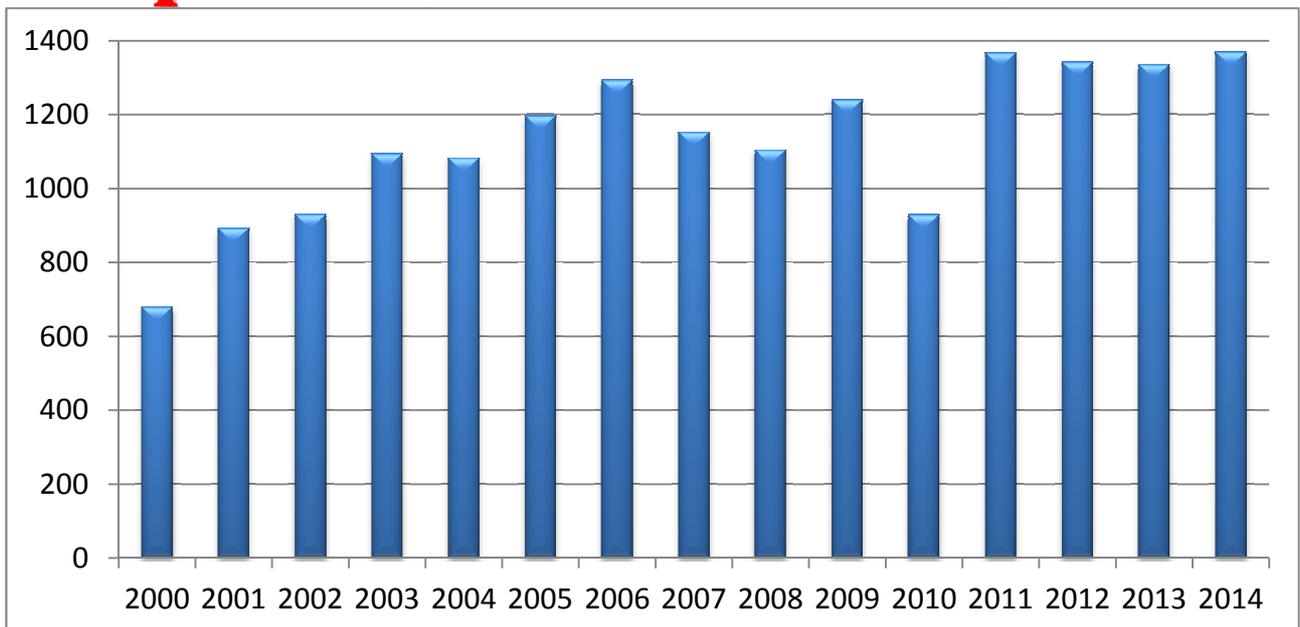
Dipartimento di Scienze Pediatriche generali e specialistiche	137
U.O.C. Clinica Pediatrica	138
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto	141
U.O.C. Pediatria III ad Indirizzo Gastroenterologico con Endoscopia Digestiva	144
U.O.C. Malattie Infettive	147
U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	150
U.O.C. Dermatologia	154
U.O.C. Pediatria II – Reumatologia	156
U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale	160
U.O.S.D. Oncologia Clinica	163
U.O.S. Trapianto di Midollo	166
U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale	169
Dipartimento Chirurgia Cardio-Toraco Addominale e Trapianti	172
U.O.C. Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare	173
U.O.C. Cardiologia	177
U.O.C. Chirurgia	181
U.O.C. Radiologia	185
Dipartimento Testa-Collo e Neuroscienze	188
U.O.C. Neurochirurgia	189
U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	192
Laboratorio Patologia Muscolare	196
U.O.C. Ortopedia	199
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile	201
U.O.C. Oculistica	206
U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione	209
U.O.C. Otorinolaringoiatria	211
U.O.C. Odontoiatria	212
U.O.C. Neuroradiologia	213
U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative	215
U.O.S.D. Neuroncologia	218
U.O.S.D. Assistenza Domiciliare Emato-Oncologica e Continuità delle Cure	221
Dipartimento Alta Intensità di cura e percorso nascita	223
U.O.C. Ostetricia e Ginecologia	224
U.O.C. Anestesia e Rinimazione Neonatale Pediatrica	226
U.O.C. Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale	230
U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale	233
Dipartimento DEA	235
U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica	236
U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza	239
U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI	242
Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie	244
Dipartimento Funzionale Ematoncologia	245
Dipartimento Funzionale Neuroscienze e Riabilitazione	246
Dipartimento Funzionale Interaziendale Ondotostomatologia e Maxillofacciale	247

La Ricerca al Gaslini

Pubblicazioni

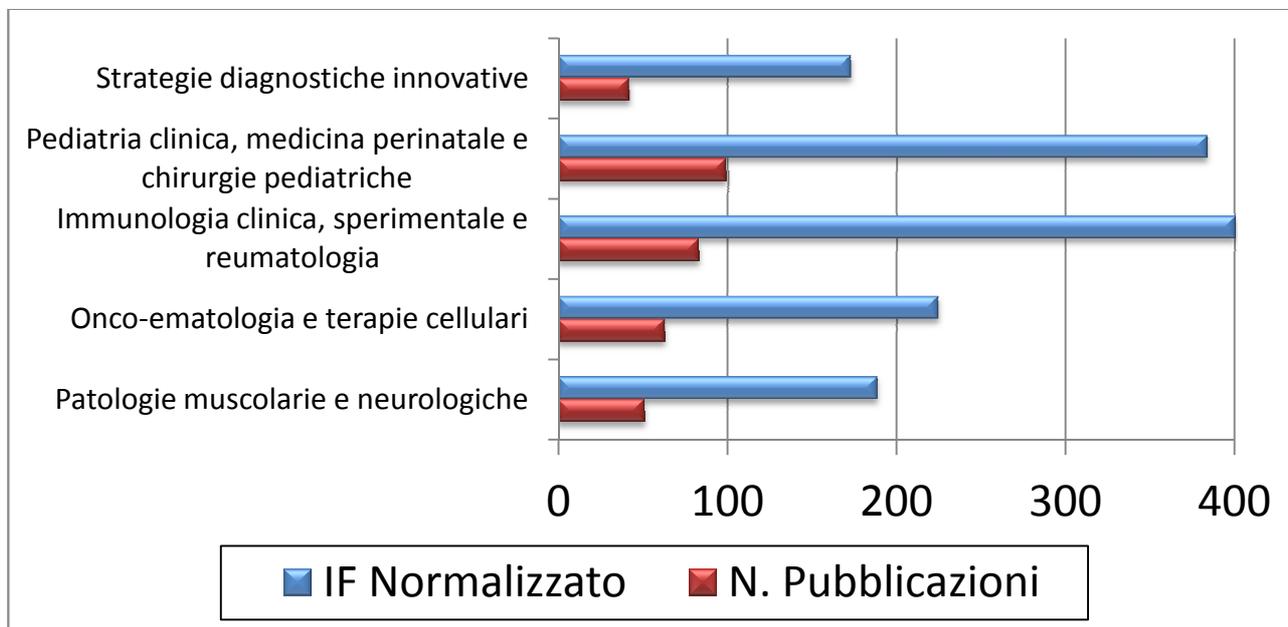


Impact Factor Normalizzato



Dati aggiornati al 17 febbraio 2015

Produzione Scientifica anno 2014 per linea di ricerca



dati provvisori aggiornati al 17/2/15

Numero di pubblicazioni ed IF normalizzato per ciascuna Linea di ricerca del Gaslini. Pur con differenze evidenti, ciascuna Linea ha una produzione scientifica rilevante.

Produzione Scientifica 2014

Tabella 1: Pubblicazioni per Unità Operativa anno 2014

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Normalizzato
Pediatria II Reumatologia	36	174,939	183
Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo	48	168,723	153,75
Immunologia Clinica e Sperimentale	31	184,088	127,5
Genetica Medica	22	106,177	106
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	19	116,681	102
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	27	157,964	97
Laboratorio di Oncologia	16	98,783	95,5
Clinica Pediatrica	19	61,44	62
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	12	42,035	50,2
Malattie Infettive	10	52,185	49
Pediatria III ad ind. gastroenterologico con end. Dig.	6	72,765	43
Neuropsichiatria Infantile	10	55,994	39,5
Laboratorio di Biologia Molecolare	7	23,978	29
Neuroradiologia	6	22,531	28
Ostetricia e Ginecologia	6	22,911	28
Laboratorio Analisi	6	17,624	27
Neurochirurgia	8	27,839	23
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	8	20,21	20
Centro Diagnostica genetica e biochimica delle malattie met.	5	13,242	19
Epidemiologia Biostatistica e Comitati	4	12,993	19
Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica	5	10,944	13,2
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	5	9,137	12
Radiologia	4	14,665	11
Chirurgia	5	5,381	8
Cardiologia	3	4,452	6
Cardiochirurgia	2	7,573	4
Anatomia Patologica	1	5,286	3
Medicina Fisica e Riabilitazione	1	3,534	3
Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari	1	6,214	3
Patologia Neonatale	3	6,175	2,3
Ortopedia	1	0,624	2
Dermatologia	1	1,872	1
Totale	338	1528,959	1369,95

Dati aggiornati al 17 febbraio 2015

N: numero lavori totale (compresi quelle in collaborazione con altre U.O.) in extenso sul Journal Citation Reports

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Reports

IF Normalizzato: Impact Factor normalizzato secondo le disposizioni ministeriali

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.

H-index – Top Italian Scientists (TIS)*

Anno di riferimento 2014

Ricercatore	Area	H-index	N. citazioni
Lorenzo Moretta	Immunologia/Ematologia	115	46.003
Cristina Bottino	Immunologia	70	18.180
Alberto Martini	Reumatologia	66	18.127
Francesco Frassoni	Terapie Cellulari/Ematologia	62	18.296
Roberto Biassoni	Biologia Molecolare/Immunologia	57	14.597
Angelo Ravelli	Reumatologia	57	11.772
Nicolino Ruperto	Reumatologia	54	10.260
Vito Pistoia	Oncologia	50	11.373
G.Marco Ghiggeri	Nefrologia	49	9.063
Angela Pistorio	Epidemiologia e Biostatistica	48	7.308
Giovanni A. Rossi	Pneumologia	46	7.693
Carlo Minetti	Malattie Neuromuscolari	46	6.929
Luigi Varesio	Biologia Molecolare	45	6.856
Claudia Cantoni	Immunologia	43	8.507
Isabella Ceccherini	Genetica Med.	42	7.157
J.L.V. Galletta	Genetica Med.	40	5.772
Claudio Bruno	Malattie Neuromuscolari	40	5.540
Michela Falco	Immunologia	39	6.046
Roberto Ravazzolo	Genetica Med.	39	5.512
Mirco Ponzoni	Oncologia	38	4.496
Federico Zara	Malattie Neuromuscolari	37	7.014
Mohamed Maghnie	Endocrinologia	37	4.126
Marco Gattorno	Reumatologia	37	5.522
Alberto Garaventa	Oncologia Pediatrica	36	4.463
Elio Castagnola	Malattie infettive	36	4.439
Marina Podestà	Terapie Cellulari/Ematologia	35	4.004
Bruno Azzarone	Immunologia	35	3.732
Pasquale Striano	Malattie Neuromuscolari	35	5.056
Edoardo Lanino	Oncoematologia, Trapianto	35	5.628
Riccardo Haupt	Oncologia/Epidemiologia	34	3.534
Renata Lorini	Endocrinologia	34	3.851
Giovanni Melioli	Immunologia/Medicina di laborat.	32	4.336
Gianluca Caridi	Nefrologia	32	3.681
Giorgio Gimelli	Genetica Med.	32	4.273
Andrea Rossi	Neuroradiologia	31	3.141
Lizzia Raffaghello	Oncologia/Immunologia	31	2.889
Carlo Dufour	Oncoematologia	31	
		1626	

*H-index > 30

H-index e Numero Citazioni dati aggiornati al 25 marzo 2015

La **Via Academy** ha individuato i "Top Italian Scientists" (TIS) sulla base dell'H-Index.
 Il Gaslini annovera ben 37 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

IRCCS listed in the top 50 research Institutes in Italy (VIA-Academy)

Anno di riferimento 2014

Rank	Italian Institution	Sum of H-Index	N. of TIS	Average H-Index
14	San Raffaele	3365	72	46.7
24	Mario Negri	1593	29	54.9
26	Ist. Naz. Tumori MI	1542	31	49.7
27	Gaslini GE	1503	35	42.9
35	Humanitas	1033	19	54.4
43	IEO Milano	828	14	59.1
50	IRCCSS S. Lucia	689	14	49.2

Dati aggiornati al 25 marzo 2015

Linee di ricerca e Pubblicazioni 2014

Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative

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 Fibrosi Cistica, 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

Dottoressa 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

Dottoressa 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 placentare

Attività 2014

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

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2014 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 hanno portato, nel corso del 2014, 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, mettendo a punto e validando 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, segnatamente: lo studio della casistica italiana derivata dal registro NB di tumori neuroblastici in una popolazione di 21 pazienti adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura), in collaborazione con il Dipartimento di emato-oncologia pediatrica è esitato in un lavoro pubblicato. Uno studio analogo su una casistica di neuroblastomi dell'età adolescenziale è esitato in un lavoro in corso di pubblicazione. 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 Neuroblastoma, 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 neuroblastoma 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 Biologia Molecolare - Direttore: Dottor Luigi Varesio

Abbiamo generato e caratterizzato un nuovo modello murino di glicogenosi 1a (GSD1a) in cui il gene glucoso-6-fosfatasi è stato inattivato soltanto nel fegato, per valutare le conseguenze a lungo termine della malattia nel fegato. Abbiamo dimostrato che questi topi manifestano tutte le caratteristiche patologiche epatiche della glicogenosi 1a, tra cui accumulo epatico di glicogeno, steatosi e infiammazione. Inoltre, dall'età di 10 mesi, sviluppano adenomi epatici e, dai 18 mesi, epatocarcinomi. Nel 2014 abbiamo iniziato ad utilizzare questo modello per studiare selettivamente le alterazioni del tessuto epatico, tra cui la formazione di adenomi, classificandoli con tecniche di immunoistochimica, l'infiammazione, e le caratteristiche di fenomeni di amiloidosi, presenti nel 90% degli animali, con tecniche di proteomica. Stiamo inoltre valutando l'efficienza di trattamento a lungo termine delle disfunzioni epatiche con trapianto di cellule staminali ingegnerizzate con lentivirus.

Abbiamo iniziato un nuovo studio per valutare la capacità prognostica dei microRNA, piccoli RNA che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano. Abbiamo cominciato a purificare i miRNA la cui signature sarà poi analizzata per valutarne la loro funzione prognostica in pazienti affetti da Glicogenosi 1, neuroblastoma.

L'unità di Bioinformatica del laboratorio ha sviluppato una rete Grid in grado di aumentare la flessibilità di calcolo per l'analisi dei dati di microarray. L'analisi del profilo di espressione genica in tumori primari di neuroblastoma ha dimostrato l'importanza della valutazione dell'ipossia del tessuto tumorale nella prognosi del neuroblastoma. L'ipossia del neuroblastoma è stata riconosciuta essere un fattore di rischio indipendente in grado di identificare un gruppo

di pazienti che non rispondono ai trattamenti correnti e che sono potenziali candidati per la sperimentazione di nuovi protocolli terapeutici.

U.O.C. Laboratorio Analisi - Direttore: Dottor Gino Tripodi

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

Nel corso del 2014, 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 la diagnostica delle malattie infettive è stato sviluppato, in collaborazione con le Malattie Infettive, una nuova gestione condivisa delle infezioni invasive fungine che ha permesso di migliorare gli esiti nei pazienti oncoematologici sottoposti a chemioterapia e/o a trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche. E' stata inoltre valutata la sensibilità a farmaci antibiotici alternativi in corso di infezioni pediatriche da stafilococchi coagulasi-negativi (CONS) con ridotta sensibilità alla vancomicina.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, sono state utilizzate metodiche di Next Generation Sequencing per sviluppare e validare una procedura per la rapida identificazione di cluster responsabili di infezioni nosocomiali ad altissima risoluzione sia per quanto riguarda MRSA che Klebsiella pneumoniae. 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. La metodica è entrata a tutti gli effetti nello studio delle infezioni nosocomiali dell'istituto. Nel corso del 2014 è stato messo a punto e validato il dosaggio in micrometodo della micafungina, utilizzato per il monitoraggio delle patologie invasive da miceti ed è stato sviluppato il dosaggio di 5 antibiotici su microvolume per il monitoraggio dell'antibiotico terapia in pazienti di basso peso. Abbiamo, infine, definito i valori di riferimento per l'età pediatrica degli analiti implicati nella diagnosi di neuroblastoma. Proprio in questo settore sono stati definiti standard del tutto innovativi, utilizzando l'età come variabile continua per la previsione del range di riferimento dei biomarcatori, superando, in questa maniera, l'obsoleta classificazione in classi di età.

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

Come per il passato, i ricercatori della Genetica Medica hanno lavorato a ricerche su malattie genetiche rare, ai loro meccanismi di malattia e a possibili approcci terapeutici. Particolare attenzione è stata dedicata alla messa a punto di nuovi metodi di diagnosi basati sulla tecnologia di Next Generation Sequencing.

Molto lavoro è stato dedicato allo studio di una famiglia di proteine, le Anoctamine, in particolare ANO1/TMEM16A la cui funzione è stata studiata in cellule dell'epitelio respiratorio, della tiroide, di alcuni tipi di tumore.

Le ricerche sulla Malattia di Hirschsprung hanno riguardato, da una parte, aspetti legati alla risposta infiammatoria correlata con i livelli di espressione del gene RET in cellule del sistema immunitario, dall'altra la ricerca di meccanismi dipendenti dal coinvolgimento di vari geni e vie funzionali che possano spiegare l'ereditarietà complessa di questa malattia.

Sono continuate le ricerche volte a identificare nuovi farmaci per la correzione del difetto molecolare causativo della Fibrosi Cistica, con approcci di screening ad alta capacità su nuove collezioni di composti chimici.

Con approcci analoghi sono stati condotti screening di collezioni di composti per sviluppare nuovi approcci terapeutici per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e il Neuroblastoma.

Nell'ambito degli approfondimenti di indagini sulla casistica che si presenta all'osservazione soprattutto per patologie malformative complesse che vengono studiate in collaborazione con altri gruppi dell'Istituto Gaslini o di altre Istituzioni, sono da segnalare le Sindromi Autoinfiammatorie, la Sindrome di Poland, le Cardiopatie Congenite, la Malattia di Alexander, Sindromi con riarrangiamenti cromosomici.

Sono stati condotti studi funzionali originali su canali del Cloruro attivati da pH acido, che sono preliminari all'identificazione della/delle proteina/e che svolge tale funzione.

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

Il filone di ricerca del Centro è principalmente incentrato sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali (ML) e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica (BG), situata presso la UOSD, dove vengono conservati anche campioni di pazienti in attesa di definizione diagnostica.

In particolare è stata avviata (ed è tuttora in corso) la revisione di campioni "biobancati", senza diagnosi, da sottoporre alle nuove tecnologie NGS (Next Generation Sequencing). Parte di questa attività, rivolta a 10 campioni da pazienti con difetti della mielina, ha portato alla definizione diagnostica per 4 di essi. Parallelamente è stata avviata una collaborazione con il TIGEM (Napoli), nell'ambito della quale sono stati selezionati e ripresi dalla biobanca 40 "vecchi" campioni di pazienti non-diagnosticati con sospetta patologia lisosomiale da sottoporre all'analisi-NGS di un pannello che include le sequenze 800 geni codificanti proteine del sistema endo-lisosomiale (risultati in corso di elaborazione).

La malattia di Gaucher (GD), da difetto di glucocerebrosidasi, è stata anche oggetto di vari studi indirizzati a identificare i meccanismi patogenetici che causano le gravi anomalie scheletriche. Tali studi, eseguiti in collaborazione con il Dipartimento di "Medicina Molecolare" dell'Università di Padova, sono stati condotti sia nel modello animale zebrafish, sia "in vitro" in un pannello di fibroblasti da pazienti GD, precedentemente caratterizzati a livello molecolare e conservati nella BG. I risultati hanno dimostrato l'esistenza di un nuovo modello patogenetico in cui appare evidente che un difetto primario nel pattern canonico di Wnt-signaling avvenga prima del difetto osseo.

Inoltre, sono state studiate le basi molecolari in pazienti singoli affetti da forme rarissime di ML: (i) mucopolidiosi IV (difetto di mucopolipina 1, proteina di membrana appartenente alla famiglia dei canali TRP), (ii) leucodistrofia metacromatica (difetto di prosaposina); (III) femmina con m. di Hunter (X-linked).

Un'altra attività parallela del "biobanking" riguarda la partecipazione della Dr. M. Filocamo (MF) a gruppi di lavoro nazionali (ERIC-BBMRI, per la costituzione del nodo italiano di BBMRI-IT tramite la selezione delle biobanche italiane che avevano espresso la volontà ad aderire; e internazionali (Bioresource Research Impact Factor-GEN2PHEN, per la definizione dei parametri per creare l'Impact Factor delle biorisorse). Infine MF ha coordinato un gruppo di lavoro della Società Italiana Genetica Umana (SIGU) per la stesura finale del "Sistema di Gestione per la Qualità nelle Biobanche Genetiche".

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

L'attività di ricerca nell'anno 2014 in corso è stata mirata principalmente allo:

1) studio delle placente gemellari monocoroniche (moc-moa o moc-bia) ed in particolare al problema della sindrome da trasfusione feto fetale (TTTS) con la messa a punto di una metodica di perfusione dei circoli arteriosi e venosi mediante coloranti per identificare anastomosi funzionanti AA-VV ed AA-AA nello studio dei casi ove sia stata effettuata la

fotocoagulazione laser in utero per la chiusura di tali anastomosi e/o nella diagnosi di lesioni non note al momento del parto.

2) studio delle placente relative a neonati di elevata prematurità (< 33 GW) in ambito di:

a) 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 consiste nella dimostrazione della presenza della componente contrattile (sm-Actin - Desmin) nella parete dei vasi terminali di scambio in ogni settimana (da 22 a 33 GW) con una perdita modesta seppur progressiva. Rilevante la ricaduta sul piano clinico-terapeutico;

b) 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"; **c) condizioni flogistiche del disco coriale. Intervillite linfoplasmacellulare e Intervillite cronica istiocitaria.** Quest'ultima condizione è responsabile di aborto spontaneo del primo trimestre ed è associata a morte fetale ed aborto tardivo del secondo trimestre. Lo studio è stato ampliato alle placente a termine ed alle placente delle alte prematurità con l'impiego di marcatori specifici in particolare degli istiociti (CD 48) e delle membrane basali del trofoblasto (E-caderina, Laminina) per identificare lesioni certe correlabili con decorsi anomali della gravidanza e con il rischio di ricorrenze per gravidanze future.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2014)

Autori	Titolo pubblicazioni 2014 aggiornate al 17 febb. 2015	Rivista	IF Minist.
Buzio R., Repetto L., Giacopelli F., Ravazzolo Roberto, Valbusa U.	Symmetric curvature descriptors for label-free analysis of DNA.	SCI REP-UK 2014; 4: 6459	3
Covone Angela Elvira, Solari N., Malattia Clara, Pop V., Martini Alberto, Ravelli Angelo, Ravazzolo Roberto.	Periostin gene variants are associated with disease course and severity in juvenile idiopathic arthritis.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32: 747-753	4
Amendola R., Cervelli M., Tempera G., Fratini E., Varesio Luigi, Mariottini P., Agostinelli E.	Spermine metabolism and radiation-derived reactive oxygen species for future therapeutic implications in cancer: an additive or adaptive response.	AMINO ACIDS 2014; 46: 487-498	2
Arcieri R., Molinari Angelo C., Farace S., Mazza G., Garnero A., Calizzani G., Giordano P., Oliovecchio E., Mantovani L., Manzoli L., Giangrande P.	Uncovered needs in the management of inherited bleeding disorders in Italy.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2014; 12: s563-566	2
Ricci Rossella, Palmero Candida, Bazurro Gyada, Riccio AM., Garelli V., Di Marco Eddi, Cirillo Carmelina, Braido F., Canonica GW., Melioli Giovanni.	The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes.	PULM PHARMACOL THER 2014; 27: 109-113	4
Bachetti Tiziana, Ceccherini Isabella.	Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases.	J MOL MED 2014; 92: 583-594	6

Banov Laura, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Disma Nicola, Severino Mariasavina, Dufour Carlo, Molinari Angelo C.	Successful urgent neurosurgery management with rFVIIa mega doses in a child with haemophilia A and high titre inhibitor.	BLOOD COAGUL FIBRIN 2014; 25: 518-521	1
Barco Sebastiano, Gennai I., Reggiardo G., Galleni B., Barbagallo Laura, Maffia Angelo, Viscardi E., De Leonardis F., Cecinati V., Sorrentino Stefania, Garaventa Alberto, Conte Massimo, Cangemi Giuliana.	Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: Report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma.	CLIN BIOCHEM 2014; 47: 848-852	4
Baroni D., Zegarra Olga Luisa, Svenson A., Moran O.	Direct interaction of a CFTR potentiator and a CFTR corrector with phospholipid bilayers.	EUR BIOPHYS J BIOPHY 2014; 43: 341-346	4
Cangelosi Davide, Muselli M., Parodi S., Blengio Fabiola, Becherini Pamela, Versteeg R., Conte Massimo, Varesio Luigi.	Use of Attribute Driven Incremental Discretization and Logic Learning Machine to build a prognostic classifier for neuroblastoma patients.	BMC BIOINFORMATICS 2014; 15 (Suppl 5): S4	6
Ognibene M., Vanni Cristina, Blengio Fabiola, Segalerba D., Mancini P., De Marco Patrizia, Torrisi MR., Bosco Maria Carla, Varesio Luigi, Eva Alessandra.	Identification of a novel mouse Dbl proto-oncogene splice variant: evidence that SEC14 domain is involved in GEF activity regulation.	Gene 2014; 537: 220-229	2
Gimelli S., Capra Valeria, Di Rocco Maja, Leoni M., Mirabelli Badenier Marisol, Schiaffino Maria Cristina, Fiorio Patrizia, Cuoco Cristina, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa.	Interstitial 7q31.1 copy number variations disrupting IMMP2L gene are associated with a wide spectrum of neurodevelopmental disorders.	MOL CYTOGENET 2014; 7: 54	4
Griseri Paola, Pagès G.	Control of pro-angiogenic cytokine mRNA half-life in cancer: the role of AU-rich elements and associated proteins.	J INTERF CYTOK RES 2014; 34 (4): 242-254	6
Izzo M., Mortola F., Arnulfo G., Fato MM., Varesio Luigi.	A digital repository with an extensible data model for biobanking and genomic analysis management.	BMC GENOMICS 2014; 15 (Suppl 3): S3.	6
Raggi Federica, Blengio Fabiola, Eva Alessandra, Pende D. Varesio Luigi, Bosco Maria Carla.	Identification of CD300a as a new hypoxia-inducible gene and a regulator of CCL20 and VEGF production by human monocytes and macrophages.	INNATE IMMUN-LONDON 2014; 20(7): 721-734	4
Pedemonte Nicoletta, Galietta Luis Juan V.	Structure and function of tmem16 proteins (anoctamins).	PHYSIOL REV 2014; 94 (2): 419-459	15
Cangemi Giuliana, Barco Sebastiano, Bandettini Roberto, Castagnola Elio.	Quantification of micafungin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	ANAL BIOANAL CHEM 2014; 406: 1795-1798	6
Resaz Roberta, Vanni Cristina, Segalerba D., Sementa Angela Rita, Mastracci L., Grillo F., Murgia D., Bosco Maria Carla, Barbieri O., Varesio Luigi, Eva Alessandra.	Development of hepatocellular adenomas and carcinomas in mice with liver-specific G6Pase-alpha deficiency.	DIS MODEL MECH 2014; 7 (9): 1083-1091	6
Rusmini Marta., Griseri Paola, Matera Ivana, Pontarini E., Ravazzolo Roberto, Mavilio D., Ceccherini Isabella	Expression Variability and Function of the RET Gene in Adult Peripheral Blood Mononuclear Cells.	J CELL PHYSIOL 2014; 229 (12): 2027-2037	6

Sondo Elvira, Caci Emanuela, Galiotta Luis Juan V.	The TMEM16A chloride channel as an alternative therapeutic target in cystic fibrosis.	INT J BIOCHEM CELL B 2014; 52: 73-76	6
Stroppiano Marina, Calevo Maria Grazia, Corsolini, Fabio, Cassanello Michela, Cassinerio E., Lanza F., Stroppiana Giorgia, Cappellini MD, Filocamo Mirella.	Validity of beta-d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients.	CLIN CHEM 2014; 47 (13-14): 1293-1296	4
Tassano Elisa, Accogli A., Panigada Serena, Ronchetto Patrizia, Cuoco Cristina, Gimelli Giorgio.	Phenotypic and genetic characterization of a patient with a de novo interstitial 14q24.1q24.3 deletion.	MOL CYTOGENET 2014; 7: 49	4
Tassano Elisa, Biancheri Roberta, Denegri L., Porta Simona, Novara F., Zuffardi O., Gimelli G., Cuoco Cristina.	Heterozygous deletion of CHL1 gene: detailed array-CGH and clinical characterization of a new case and review of the literature.	EUR J MED GENET 2014; 57: 626-629	1
Lonardo F., Di Natale P., Lualdi Susanna, Acquaviva F., Cuoco Cristina, Scarano F., Maioli M., Pavone LM., Di Gregorio G., Filocamo Mirella, Scarano G.	Mucopolysaccharidosis type II in a female patient with a reciprocal X;9 translocation and skewed X chromosome inactivation.	AM J MED GENET A 2014; 164A: 2627-2632	1
Moroni M., Ghezzi S., Baroli P., Heltai S., De Battista D., Pensieroso S., Cavarelli M., Dispinseri S., Vanni I., Pastori C., Zerbi P., Tosoni A., Vicenzi E., ..., Biassoni Roberto, et al.	Spontaneous control of HIV-1 viremia in a subject with protective HLA-B plus HLA-C alleles and HLA-C associated single nucleotide polymorphisms.	J TRANSL MED 2014; 12: 335	3
Abbonzio F., Giampaolo A., Coppola A., Molinari Angelo C., Arcieri R., Hassan HJ.	Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy.	HAEMOPHILIA 2014; 20: e243-e250	2
Lee S., Rahnenfuhrer J., Lang M., De Preter K., Mestdagh P., Koster J., Versteeg R., Stallings RL., Varesio Luigi, et al.	Robust selection of cancer survival signatures from high-throughput genomic data using two-fold subsampling.	PLOS ONE 2014; 9: e108818	3
Capurro V., Gianotti A., Caci Emanuela, Ravazzolo Roberto, Galiotta Luis Juan V, Zegarra-Moran Olga.	Functional analysis of acid-activated Cl ⁻ channels: properties and mechanisms of regulation.	BBA-BIOMEMBRANES 2014; 1848: 105-114	6
Barco Sebastiano, Riso Francesco Maria, Bruschettoni Matteo, Bandettini Roberto, Ramenghi Luca Antonio, Tripodi Gino, Castagnola Elio, Cangemi Giuliana.	A validated LC-MS/MS method for the quantification of piperacillin/tazobactam on dried blood spot.	BIOANALYSIS 2014; 6: 2795-2802	6
Barco Sebastiano, Alpigiani Maria Giovanna, Ghiggeri Gian Marco, Talio M., Maffia Angelo, Tripodi Gino, Cangemi Giuliana.	Amoxicillin-associated interference in an HPLC-EC assay for urinary fractionated metanephrines: potential pitfall in pheochromocytoma biochemical diagnosis.	CLIN BIOCHEM 2014; 47: 119-121	4
Twyffels L., Strickaert A., Virreira M., Massart C., Van Sande J., Wauquier C., Beauwens R., Dumont JE., Galiotta Luis Juan V, Boom A., Kruijs V.	Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte.	AM J PHYSIOL-CELL PH 2014; 307: C1102-C1112	3

Angelo V., Marzano MD., Ceccherini Isabella, Gattorno Marco, Fanoni D., Caroli Francesco, Rusmini Marta, Grossi A., De Simone C., Borghi OM., Meroni PL., Crosti C., Cugno M.	Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases.	MEDICINE 2014; 93(27): e187	6
Nieddu E., Pollarolo B., Mazzei MT., Anzaldi M., Schenone S., Pedemonte Nicoletta, Pesce E., Galiotta Luis Juan V, Mazzei M.	The search for a common structural moiety among selected pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel.	FUTURE MED CHEM 2014; 6: 1857-1868	3
Gimelli S., Stathaki E., Bena F., Leoni M., Di Rocco Maja, Cuoco Cristina, Tassano Elisa.	Recurrent microdeletion 2q21.1: report on a new patient with neurological disorders.	AM J MED GENET A 2014; 164A: 801-805	2
Vaccari CM., Romanini MV., Musanti I., Tassano Elisa, Gimelli S., Divizia Maria Teresa, Torre Michele, Morovic GM, Lerone Margherita, Ravazzolo Roberto, Puliti Aldamaria.	De novo deletion of chromosome 11q12.3 in monozygotic twins affected by Poland syndrome.	BMC MED GENET 2014; 15: 63	4
Sondo Elvira, Scudieri Paolo, Tomati Valeria, Caci Emanuela, Mazzone A., Farrugia G., Ravazzolo Roberto, Galiotta Luis Juan V.	Non-canonical translation start sites in the TMEM16A chloride channel.	BBA-BIOMEMBRANES 2014; 1838: 89-97	6
Milanese M., Giribaldi F., Melone M., Bonifacino T., Musante I., Carminati E., Rossi PIA., Vergani L., Voci A., Conti F., Puliti Aldamaria, Bonanno G.	Knocking down metabotropic glutamate receptor 1 improves survival and disease progression in the SOD1 g93a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	NEUROBIOL DIS 2014; 64: 48-59	3
Bachetti Tiziana, Di Duca Marco, Della Monica M., Grappone L., Scarano G., Ceccherini Isabella.	Recurrence of CCHS associated PHOX2B poly-alanine expansion mutation due to maternal mosaicism.	PEDIATR PULM 2014; 49: E45-E47	6
Miele E., Buttarelli FR., Arcella A., Begalli F., Garg N., Silvano M., Po A., Bardi C., Carissimo G., Antonelli M., Spinelli GP., Donofrio V., Morra I., Nozza Paolo, et al.	High-throughput microRNA profiling of pediatric high-grade gliomas.	NEURO-ONCOLOGY 2014; 16: 228-240	3
Zin A., Bertorelle R., Dall'Igna P., Manzitti C., Gambini Claudio, Bisogno G., Rosolen A., Alaggio R.	Epithelioid rhabdomyosarcoma. A clinicopathologic and molecular study.	AM J SURG PATHOL 2014; 38: 273-278	3
Insalaco A., Prencipe G., Buonuomo PS., Ceccherini Isabella, Bracaglia C., Pardeo M., Nicolai R., De Benedetti F.	A novel mutation in the CIAS1/NLRP3 gene associated with an unexpected phenotype of cryopyrin-associated periodic syndromes.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32: 123-125	2
Franchini M., Coppola A., Rocino A., Zanon E., Morfini M., For the AICE Working Group, Molinari Angelo C.	Perceived challenges and attitudes to regimen and product selection from Italian haemophilia treaters: The 2013 AICE survey.	HAEMOPHILIA 2014; 20: e128-e135	0,8

Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche

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 – 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 – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

Professor Pasquale Di Pietro – U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica

Professor Giorgio Bentivoglio – 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 – U.O.C. Chirurgia
Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica
Dottor Roberto Servetto – U.O.C. Odontoiatria
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. Endocrinologia Clinica e Sperimentale
Dottor Salvatore Renna - U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza
Dottoressa Emanuela Piccotti - U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI
Dottor Dario Palladini - U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale
Dottor Pietro Dalmonte - U.O.S.D. Centro Angiomi
Dottoressa Ornella Della Casa Alberighi - Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche

Attività 2014

U.O.C. Clinica Pediatrica – Direttore: Professoressa Renata Lorini

Nell'ambito del suddetto progetto, presso il Laboratorio di Diabetologia della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2014 è stata potenziata l'attività di diagnosi molecolare delle forme di diabete mellito non autoimmune, oltre allo studio di geni implicati in altre patologie del metabolismo glucidico quali gli iperinsulinismi congeniti. In particolare è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 54 soggetti che previa valutazione dei dati anamnestici, clinici 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/MODY2*, *HNF1a/MODY3*, *HNF1b/MODY5*, di Sindrome di Wolfram 1 e 2 (gene *WFS1*), di diabete neonatale (geni *GCK/MODY2*, *KCNJ11*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affette da diabete gestazionale (gene *GCK/MODY2*), bambini con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*). Degli 54 pazienti analizzati, 21 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 23 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato. Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 28 casi, 11 risultati mutati. Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 3 soggetti e quello del gene *HNF1b* in 4 casi: nessun paziente è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *KCNJ11* è stato effettuato in 4 casi. Nessuna variante è stata rilevata. Il sequenziamento del gene *SLC5A2* è stato effettuato in 6 casi, tra questi 5 sono risultati mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato effettuato per 5 casi; 1 pazienti è portatori di una mutazione in eterozigosi composta e 4 parenti sono risultati wild type. Il sequenziamento del gene *INS* è stato effettuato in 4 caso, non mutato.

Ulteriori indagini molecolari sono al momento in corso.

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

“Studio del gene *icos* e della citokeratina 17 nei pazienti affetti da alopecia areata”

L'alopecia areata è una patologia autoimmune che colpisce la fase anagen del follicolo pilifero e la cui eziopatogenesi non è ancora del tutto chiara. Recenti studi dimostrano che la suscettibilità allo sviluppo della malattia è associata a mutazioni poligeniche dei geni relativi

al sistema immunitario e in particolare alla diminuzione del numero delle cellule CD4+ e CD25+ T regolatorie (Treg).

Le cellule T regolatorie (Treg), mediano la soppressione immunitaria per controllare risposte immuni non favorevoli contro antigeni self o patogeni.

La funzione dei linfociti Treg è regolata dal fattore di trascrizione Foxp3 (forkhead box protein 3) e da una proteina costimolatrice ICOS attraverso l'interazione con il relativo ligando ICOSLG.

Nello studio eseguito nel 2014 è stato analizzato, come nell'anno precedente, l'impatto funzionale dei polimorfismi genetici sull'espressione del gene ICOS nei pazienti affetti da alopecia areata. Inoltre, allo scopo di individuare gli antigeni self responsabili della risposta immune contro il follicolo del capello, lo studio si è concentrato anche sull'analisi del gene KRT-17 che codifica per la citocheratina 17, una proteina filamentosa essenziale per il mantenimento della citoarchitettura delle cellule epiteliali, espressa nel follicolo del capello. Tale gene è co-localizzato a livello citoplasmatico con la proteina AIRE (autoimmune regulator gene) nelle cellule del follicolo del capello. AIRE è espressa principalmente nel timo dove regola la selezione negativa dei linfociti T self reattivi.

Questa co-localizzazione è di notevole interesse in quanto fa ipotizzare che la citocheratina 17 possa essere uno degli antigeni tessuto specifici regolati da AIRE e che pertanto AIRE possa regolare il repertorio dei linfociti T K17 autoreattivi a livello timico.

Sono stati sequenziati i Dna di 35 pazienti affetti da alopecia areata in chiazze diffuse e universale e i risultati hanno dimostrato che: a) le varianti alleliche rs4404254 e rs4675379 del gene ICOS sono più frequenti nei pazienti affetti con AA che nei controlli sani; b) le varianti alleliche rs4404254 e rs4675379 sono associate con una ridotta espressione del gene ICOS.

Questi dati hanno confermato che una ridotta espressione di ICOS nei pazienti con AA, potrebbe indurre un deficit funzionale nei Treg favorendo l'insorgenza di una reazione autoimmune nei confronti di alcuni autoantigeni espressi a livello del bulbo pilifero e importanti per il ciclo di crescita del capello.

Questo dato potrebbe contribuire agli approcci terapeutici sviluppati negli ultimi anni, basati sulla terapia genica diretta verso le cellule del follicolo del capello.

Dall'analisi genetica del gene della Citocheratina 17 non risultano invece essere presenti mutazioni a livello della sequenza codificante.

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

- Stesura delle linee guida europee ECCO-ESPGHAN sul trattamento della malattia di Crohn in pediatria, da parte di un board internazionale di cui fa parte il Dr Barabino.
- Studio su modificazioni mucosali in bambini con colite allergica, normali e pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI). I linfociti intraepiteliali eotassina+ contribuiscono all'accumulo eosinofilo tipico delle coliti allergiche. La co-localizzazione di IgE e triptasi con i nervi enterici mucosali potrebbe contribuire alla dismotilità e all'iperalgia viscerale tipiche delle coliti allergiche.
- Enteroscopia con video capsula seguita da enteroscopia a pallone singolo: un approccio combinato al bambino con sanguinamento intestinale oscuro. Con tale algoritmo si ottiene un alto tasso di positività (95%) e di favorevole outcome terapeutico (82%).
- Fenotipo e decorso di malattia nei bambini affetti da MICI ad esordio precoce: questi bambini presentano malattia più estesa e traggono beneficio da una terapia più aggressiva anche se il rischio di chirurgia non sembra differire rispetto al gruppo con esordio più tardivo.

- Età di introduzione del glutine, stato dell'HLA e rischio di sviluppare la malattia celiaca (MC) nei bambini: né il ritardato inserimento del glutine nella dieta, né l'allattamento al seno modificano il rischio di contrarre la MC nei bambini a rischio, anche se la più tardiva introduzione del glutine è associata ad un esordio ritardato della malattia.
- MICI severe associate ad alterazione congenita del segnale del transforming growth factor beta (TGF- β) condizione immunologica tipica della sindrome di Loey's Dietz. L'associazione di tale sindrome con MICI, riportata in due casi personali, suggerisce che un'alterazione del segnale del TGF- β per sé predispone allo sviluppo di MICI nell'uomo, rappresentando un importante modello per la comprensione della patogenesi delle MICI stesse.
- Descrizione di un caso di duplicazione tubulare completa dell'esofago trattato con successo con endoscopia operativa (1° caso della letteratura operato per via endoscopica mediante la resezione del setto interposto i due lumi esofagei).

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);
2. meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana;
3. messa a punto di diagnostica specifica per geni podocitari responsabili della sindrome nefrosica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS);
4. Combinatorial Protein Ligand Library (CPLL) per analisi proteomica di proteine urinarie.

U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico - Direttore: Professor Giovanni Arturo Rossi

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

Per valutare la prevalenza e l'impatto clinico della resistenza ai macrolidi di *Mycoplasma pneumoniae*, abbiamo reclutato 89 bambini di età compresa tra i 17 mesi e i 17 anni, 48 maschi e 41 femmine, affetti da affetti da infezioni delle basse vie respiratorie (IBVR), accertate sulla base di evidenze cliniche e radiologiche. Rispetto alla stima del campione previsto nel piano di analisi statistica, è stato raggiunto il 31% della casistica prevista (89 pazienti su 288 stimati).

Quest'anno infatti si è osservata una breve durata dell'epidemia di IBVR di presumibile eziologia micoplasmica. La prevalenza di infezione da micoplasma è stata del 31.5%. Al momento sono state registrate 4 resistenze ai macrolidi con mutazioni la cui caratterizzazione è ancora in fase di studio. La ricerca continuerà anche nel 2015.

“L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” attivo anche nel 2015

Per migliorare la gestione dell'anafilassi, dal punto di vista terapeutico mediante il riconoscimento precoce dei casi e un adeguato e rapido trattamento (appropriatezza d'uso dell'adrenalina) e diagnostico con l'individuazione della causa scatenante, mediante diagnostica allergologica di secondo e terzo livello, sono stati valutati longitudinalmente 75 pazienti (49 maschi e 26 femmine) con anafilassi da alimenti afferenti all'U.O. di Pediatria ad ind. Pneumo-Allergologico già trattati in Pronto Soccorso o giunti su indicazione del curante con sospetta anafilassi e/o grave allergia alimentare e/o sospetta anafilassi da imenotteri. Gli alimenti più frequentemente causa di anafilassi sono stati: frutta in guscio (41%), latte (26,7%), uovo (22,7%), frutta fresca (17,3%), pesce (9,3%), crostacei (5,3%), molluschi (2,7%), semi (2,7%) e grano (1,3%). L'età di esordio dell'anafilassi è in media a 39 mesi, il 62% dei pazienti presenta anche rinite allergica, 44% presentano anche asma ed il 52% anche

dermatite atopica. Risultano polisensibilizzati il 33% dei pazienti (con almeno 2 sensibilizzazioni ad alimenti il 22%).

Non abbiamo al momento dati sui follow-up. E' stata stilata una flow chart, già approvata dal comitato DEA, in cui si definisce il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi con particolare riferimento alla necessità di una diagnosi appropriata dell'anafilassi, spesso sottostimata e basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e al corretto utilizzo dell'adrenalina per via i.m., spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118).

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

Da sempre l'U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica rappresenta un osservatorio privilegiato di casi clinici complessi o particolari, meritevoli di segnalazione in letteratura, quali un recente caso di encefalite neonatale da Parechovirus (HPEVs: nuova famiglia di virus neurotropi in grado di causare infezioni del SNC nel periodo neonatale simili alle meningoencefaliti da enterovirus) con esito favorevole. L'infezione da HPEVs è generalmente associata a una sintomatologia respiratoria o gastroenterica di lieve entità e l'associazione con patologie severe, quali paralisi flaccida e encefalite/encefalomielite, solo recentemente è stata descritta in letteratura (casistica più numerosa: 10 casi di encefalite da HPEVs segnalati in lavoro olandese).

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia – Direttore: Professor Giorgio Bentivoglio

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla nascita della UOSD Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale, e all'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali.

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 - Dottor Gian Michele Magnano

1. Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e 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 saranno oggetto di relazione all'ESPR Congress 2015.
2. URO RM con valutazione funzionale. Nel 2014 sono stati acquisiti circa 90 esami Continua (con Università di Rouen) la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale.

3. RM con seq DWI nelle IVU continua l'arruolamento pazienti (prevalentemente lattanti) Definitivamente ottimizzata la tecnica "feed and wrap" per evitare gli esami in narcosi
4. MD Paedigree: abbiamo definito i protocolli RM e attualmente è in corso l'arruolamento dei pazienti.
5. 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 2015/16.
6. Ottimizzazione della dose. E' stata completata la survey nazionale sulla dose in TC i risultati sono pubblicati su European Radiology.

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

- *"Multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome in infants - The GAS study"*. Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. I 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 effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up neuro cognitivo a 5 anni di età cronologica utilizza i seguenti strumenti: visita pediatrica, WPPSI-III Full Scale IQ (FSIQ), NEPSY-II Selected Subtests, WIAT-II Screening Test, BRIEF-P Parent Questionnaire, ABAS Parent Questionnaire, CBCL Caregiver Questionnaire.
- Fluidoterapia in età pediatrica. Confronto fra sterofundin e soluzione fisiologica. L'obiettivo della ricerca è stato raggiunto con un RCT multicentrico italiano, di cui il Gaslini è stato centro coordinatore.
- Saline vs Albumin Fluid Evaluation Extrapolation to Paediatric Intensive Care SAFE-EPIC: si tratta del primo studio per la valutazione su scala mondiale delle pratiche di rianimazione di volume in bambini ricoverati in terapia intensiva nell'era post studio SAFE. Valuterà la tipologia di paziente, di terapia intensiva ed i fattori geografici che possono influire sulle pratiche di somministrazione di fluidi. E' stata realizzata una rete internazionale di cui la UOSD Rianimazione Neonatale e Pediatrica fa parte, che potrà essere utilizzata per futuri studi collaborativi nell'ambito della terapia intensiva pediatrica. The George Institute for Global Health, Sydney, Australia. E' in corso l'analisi dei dati raccolti.
- Descrizione di tecniche di cannulazione percutanea eco-guidata in neonati candidati ad ECMO. Articolo inviato per pubblicazione.

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

Studio RASopatie

Nel corso dell' ultimo anno abbiamo partecipato uno studio internazionale sulla Sindrome di Noonan. Scopo di tale studio stabilire se esiste una CORRELAZIONE GENOTIPO PROGnosi CARDIOLOGICA A BREVE E MEDIO TERMINE NEI PAZIENTI AFFETTI DA RASopathy SYNDROMES (Noonan and Noonan-like Syndromes). Le RASopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche (Sindrome di Noonan, LEOPARD, cardiofaciocutanea, Costello) che condividono un meccanismo patogenetico comune con mutazioni nei geni che codificano per trasduttori del segnale della cascata di RAS (PTPN11, SOS1, RAF 1, KRAS, SHOC2, NRAS, CBL, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2). La sindrome di Noonan è causata in circa il 40% dei casi da una mutazione a carico di un gene denominato PTPN11, che mappa lungo il

cromosoma 12 e che regola la trasmissione dei messaggi intracellulari relativi a fattori di crescita.

Esistono tuttavia anche altre mutazione genetiche che, sia pure in maniera meno frequente, correlano con tale sindrome (SOS1, RAF 1, KRAS, SHOC2, NRAS, CBL). Oltre la sindrome di Noonan, sono state identificate altre sindromi in cui l'espressione di mutazioni genetiche riconduce sempre ad un meccanismo di non-regolazione nella espressione di messaggi intracellulari. Ad esempio la sindrome di Costello (mutazione del gene HRAS), la sindrome cardiofaciocutanea (mutazioni dei geni BRAF, MEK1, MEK2) e la sindrome di LEOPARD (mutazioni di esoni differenti dei geni PTPN11, RAF1 e BRAF) sono delle sindromi cliniche con fenotipo simile alla Noonan e meccanismo patogenetico analogo. Tutti questi geni appartengono alla famiglia dei geni RAS e per tale motivo in letteratura questo gruppo di sindromi vengono accomunate nella definizione di "RASopathy syndrome".

In letteratura è già nota la relazione tra specifiche cardiopatie e mutazioni genetiche. Tuttavia lo studio della prognosi dei diversi difetti cardiaci in relazione alla specifica mutazione genetica, in termini di morbilità e mortalità per la cardiopatia non è stata ancora riportata. Scopo di nostro lavoro è quello di riportare i dati relativi alla mortalità e morbilità per specifica cardiopatia congenita in tale gruppo di pazienti con mutazione nota per geni della cascata RAS. Ciò potrà pertanto consentire di individualizzare al meglio il counseling cardiologico alla diagnosi e ottimizzare il trattamento medico, interventistico e chirurgico nel corso della storia clinica del paziente.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale dello studio è quello di studiare la correlazione tra mutazione specifica e prognosi cardiologica in termini di mortalità a breve termine (entro un mese dalla procedura o entro la dimissione dall'ospedale) e a medio termine (2 anni dalla procedura) nei pazienti affetti da RASopathy (sindrome di Noonan e Noonan-like) sottoposti a procedure di emodinamica interventistica o di cardiocirurgia seguiti presso centri italiani (Istituto Giannina Gaslini, Ospedale Bambino Gesù di Roma Cattedra di Cardiologia Pediatrica dell'Università La Sapienza di Roma, Centro di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica dell'Università di Padova, Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Cardiologia Pediatrica Ospedale Monaldi – Università Federico II di Napoli) ed europei (Great Ormond Street Hospital for Children London). L'Ospedale Bambino Gesù di Roma è il centro coordinatore. Si tratta di uno studio retrospettivo. Per quanto riguarda i nostri pazienti, attraverso l'analisi dell'archivio cardiologico-genetico del nostro centro abbiamo raccolto informazioni cliniche sui pazienti affetti da mutazione documentata dei geni RAS sottoposti a follow-up medico, a procedura emodinamica e/o ad intervento cardiocirurgico. Abbiamo individuato 34 pazienti affetti dalla Sindrome di Noonan o Noonan like e cardiopatia, seguiti presso il nostro centro tra 1986 ed il 2012. In accordo con i criteri di selezione dello studio di seguito riportati

Soggetti seguiti presso:

- Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia e Cardiocirurgia pediatrica - Ospedale Bambino Gesù
 - Cardiologia Pediatrica Istituto Giannina Gaslini, Ge.
 - Unità operativa di Cardiologia Pediatrica Università La Sapienza – Roma
 - Istituto di Clinica Pediatrica, Cardiologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
 - Cardiologia Pediatrica Ospedale Monaldi di Napoli - Università Federico II
 - Cardiologia e cardiocirurgia Pediatrica Università degli Studi di Padova
- con
- Mutazione specifica di uno dei geni della catena RAS

- Cardiopatia congenita seguita in follow-up da almeno 2 anni o sottoposta a procedura emodinamica o chirurgica entro il mese di giugno 2013.

Abbiamo selezionato 15/34 pazienti che sono stati arruolati nello studio, i restanti 19/34 pazienti seguiti attualmente od in passato presso il nostro centro sono stati esclusi dallo studio in quanto non è stato possibile recuperare il dato genetico, si tratta di pazienti seguiti altrove e arrivati al nostro centro solo per effettuare la procedura di cardiologia interventzionale o per essere sottoposti ad intervento chirurgico o pazienti operati in cui l'indagine genetica non è stata eseguita.

Non è stato in alcun modo necessario alcun contatto diretto con le famiglie per l'acquisizione del consenso informato poiché verranno gestiti in maniera esclusivamente retrospettiva dati ospedalieri già noti.

Al termine della raccolta dei dati gli stessi sono stati inviati al centro coordinatore, tutti gli sperimentatori si sono impegnati a mantenere confidenziali tutte le informazioni che verranno raccolte. A tale scopo tutti i dati saranno conservati in file informatici protetti, non accessibili a chi non sia a conoscenza dei codici di accesso. Attualmente la raccolta dei dati nei diversi centri è terminata, e si sta procedendo all'analisi dei dati.

U.O.C. Cardiochirurgia e chirurgia vascolare – 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 pediatriche.

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).

U.O.C. Chirurgia – Direttore: Dottor Piero Buffa

“Caratterizzazione della variabilità fenotipica della malattia di hirschsprung e ruolo del proto-oncogene ret nell'omeostasi immunitaria e microbica dell'intestino umano e murino”. **Studio in corso** - Durante il 2014 è proseguita l'attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, che sono stati inseriti in un complesso ed articolato programma di screening fenotipico (ecografia addominale, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, visita cardiologica, elettrocardiogramma, visita oculistica ed esame audiometrico in caso di intervento chirurgico) 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) e di quelli sottoposti ad intervento chirurgico 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 30/09/2013, sono stati arruolati 174 pazienti, di cui 132 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 su questi pazienti ha permesso di confermare la sottostima dell'incidenza delle anomalie associate alla malattia di Hirschsprung, con particolare riferimento all'ipoacusia, alle problematiche renali ed alle cardiopatie congenite.

“L’approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”. **Studio in corso** - 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 inizialmente sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti (quelli affetti da **Atresia esofagea**) sottoposti presso il nostro Istituto ad intervento chirurgico con approccio mini-invasivo. Nello specifico l’audit è stato esteso a tutte le Unità Operative attive sul suolo nazionale al fine di definire le principali caratteristiche epidemiologiche, attitudini chirurgiche e outcome a breve e medio termine di tale rara malattia congenita. Sono stati arruolati 146 pazienti trattati dalle 53 U.O. di Chirurgia Pediatrica attive sul suolo nazionale, rappresentative della totalità dei casi arruolabili. I dati così ottenuti, durante il 2014 sono stati incrociati con quelli del dbase ufficiale del Ministero della Salute, derivato dalla codifica di dimissione di tutti i presidi ospedalieri attivi sul territorio nazionale. Sono stati conseguentemente identificati un totale di 178 pazienti con Atresia Esofagea nati nel 2012. Tale dato ha consentito di calcolare un’incidenza di circa 1:3000 a conferma della relativa frequenza di tale malattia rara. Un *paper* riassuntivo degli outstanding risultati è in fase di revisione alla rivista Orphanet Journal of Rare Diseases.

Lo stesso dbase, adattato ad altra affezione (**Colite Ulcerosa**), viene attualmente utilizzato per la raccolta dei dati riguardanti i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, anche in questo caso estendendo la raccolta dati a numerosi centri attivi sul territorio nazionale.

Progetto di ricerca intitolato: *“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”*. Al 30/11/2014 sarà completato il 4° ed ultimo anno del progetto di ricerca. Dal 01/12/2010, anno di attivazione, abbiamo arruolato un totale di 174 pazienti, di cui 56 sottoposti a prelievo di tassello di intestino per studio immunologico, 137 a prelievo di sangue periferico per estrazione del DNA (76 trios = probando + entrambi i genitori) e 112 a prelievo di sangue periferico per lo studio dell’espressione genica sulle cellule immunitarie circolanti. Tale studio ci ha permesso di studiare l’espressione del proto-oncogene Ret nelle cellule immunitarie circolanti, nelle cellule immunitarie del MALT e di definire l’effetto della stimolazione di RET su determinati gruppi di geni coinvolti nel processo dell’infiammazione. Quanto detto ha consentito di incrementare il background scientifico e la conoscenza alla base delle ipotesi eziologiche per le temibili ENTEROCOLITI.

E’ stato finanziato il progetto di ricerca dal titolo *“Interactions of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of Hirschsprung’s disease associated enterocolitis”*. La data di inizio del progetto è 01/11/2014 per una durata complessiva di 36 mesi. Tale progetto mira ad ampliare i risultati del precedente (di cui rappresenta naturale evoluzione) ed ottimizzarne la traslazione clinica.

“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di hirschsprung”. **Studio in corso** - Lo studio, approvato dal Comitato Etico dell’Istituto Gaslini nel novembre 2013, è stato attivato a partire dal gennaio 2014.

Sono state intervistate 135 famiglie di pazienti affetti da malattia di Hirschsprung e 126 famiglie di casi controllo (pazienti non affetti da aganglia intestinale e ricoverati presso il nostro Istituto in merito ad altra affezione). Contrariamente alle attese, l'incidenza anamnestica di K colon-retto è stata di 13/1254 (1.04%) nei familiari dei pazienti e di 14/1163 (1.2%) nei casi controllo. Il confronto fra le incidenze ($p = 0.5470$) dimostra la non evidenza di predisposizione genetica allo sviluppo dei tumori del colon retto nei pazienti affetti da aganglia intestinale. Anzi sembrerebbe suggerire la presenza di una sorta di effetto "protettivo".

E' attualmente in corso un'analisi multivariata per identificare eventuali sottopopolazioni a maggior rischio su base genetica (i.e. soggetti con o senza mutazione RET). I risultati preliminari del nostro lavoro verranno presentati al congresso.

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. I risultati sono in corso di pubblicazione.

Analogamente in collaborazione con l'U.O. di Diabetologia sono stati approfonditi e pubblicati i risultati dell'indagine di screening della retinopatia diabetica in ambito pediatrico mediante un sistema di acquisizione delle immagini retiniche ad opera di personale non medico e la valutazione da parte dello specialista mediante un sistema di teleconsulto.

In collaborazione con l'U.O. Reumatologia sono stati definiti i fattori di rischio nella popolazione italiana affetta da Artrite Idiopatica Giovanile di sviluppare l'interessamento oculare (Uveite) come pure la sicurezza e l'efficacia della terapia con farmaci antiTNF biologici (infliximab and adalimumab) per il trattamento dell'uveite refrattaria alla terapia convenzionale. Ciò crea importanti risvolti terapeutici in una malattia gravemente invalidante. Sono stati pubblicati i risultati del trattamento chirurgico di pazienti affetti da una grave e rara malformazione delle vie lacrimali (dacriocistocele) sottoposti a intervento presso il nostro Istituto per i quali viene proposta la tecnica chirurgica adottata con la completa risoluzione di una affezione con grave rischio di danno anatomico e funzionale per la visione.

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.

È stato concluso uno studio sull'accuratezza e precisione della misurazione della refrazione (e presenza di difetti visivi) in età preverbale mediante un Videorefrattometro che ha confermato la possibilità di una affidabile diagnosi di difetti refrattivi (miopia, ipermetropia elevata e astigmatismo) in una popolazione pediatrica.

Nell'ambito di uno studio multicentrico italiano sono stati identificati i fattori di rischio della Retinopatia del Prematuro, grave affezione che se non tempestivamente diagnosticata e trattata conduce a gravi livelli di ipovisione o cecità e la cui incidenza ha tuttora un notevole impatto sulla società. L'identificazione dei fattori di rischio rappresenta un importante ausilio per prevenzione e la precocità del trattamento.

U.O.C. Odontoiatria – Direttore: Dottor Roberto Servetto

Sindrome di Lesch-Nyhan, descritta nel 1964 da Lesch Nyhan, è una malattia recessiva legata al cromosoma X, che si verifica in 1: 100000-1: 380000 nati vivi. LNS è caratterizzata da una diminuzione dell'attività di ipoxantina guanina fosforibosil transferasi, un enzima coinvolto nel metabolismo delle purine, con conseguente sovrapproduzione di acido urico.

L'iperuricemia e funzioni neurologiche, automutilazione, e ritardo mentale caratterizzano clinicamente questa sindrome. In LNS pazienti la caratteristica tipica è la perdita di tessuto da loro stessi mordere con l'amputazione parziale o totale delle dita, labbra e lingua. L'automutilazione correla con l'eruzione dei denti decidui. Sono stati somministrati farmaci per migliorare il comportamento auto-distruttivo e sono state suggeriti con efficacia variabile approcci terapeutici invasivi come le estrazioni dentali e chirurgia ortognatica. . Oggi giorno la prevenzione è, quindi, lo standard di cura. Il ruolo dell'odontoiatria è essenziale nella gestione del comportamento automutilante, perché i denti rappresentano lo strumento autoaggressività principale.

Questo rapporto presenta una revisione di diversi approcci terapeutici per la gestione dell'autodistruzione, mettendo in evidenza l'efficacia di un trattamento preventivo. Esso descrive una nuova tecnica: un paradenti in resina, realizzati all' Istituto Giannina Gaslini, per ottenere la guarigione immediata delle lesioni orali, confermato nel periodo di follow-up.

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

L'attività di ricerca presso l'U.O. di Ortopedia si è indirizzata: nel campo della microchirurgia e chirurgia ricostruttiva della mano ed arto superiore. E' stato principalmente portato avanti il tema delle microchirurgia nervosa ricostruttiva con particolare attenzione alla possibilità di estendere le tempistiche per la riparazione delle paralisi ostetriche del plesso brachiale. In particolare i dottori Senes e Catena si sono concentrati sull'applicazione delle tecniche di neurotizzazione selettiva di specifici distretti neuro muscolari, con lo scopo di rianimare elementi muscolari che non abbiano avuto un recupero spontaneo: i risultati ottenuti sono oggetto di due articoli in corso di revisione presso il Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injuries and il Canadian Journal of Plastic Surgery.

E' stata poi messa a punto una tecnica chirurgica originale per la correzione del gomito flessione in esiti di paralisi ostetrica la cui pubblicazione è attualmente al vaglio del Journal of Pediatric Orthopaedics. In ultimo è stata eseguita una revisione critica dell'uso della tubulizzazione per la ricostruzione delle perdite di sostanza nervose in età pediatrica: tale articolo è in atto sotto revisione presso l'Indian Journal of Orthopaedics.

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 e di organizzare un convegno su questo tipo di fissatori con la partecipazione di numerosi relatori provenienti da tutta Italia. Inoltre, siamo entrati a far parte di un ristretto gruppo di chirurghi internazionali che stanno sviluppando questo fissatore e le sue applicazioni.

Nel campo della chirurgia oncologica è stata iniziata una collaborazione con l'Ospedale Careggi per il trattamento ricostruttivo ("limb salvage") dei casi affetti da neoplasie maligne degli arti. Inoltre l'UO ha avuto l'incarico di raccogliere i casi nazionali di cisti ossee solitarie per cercare di stilare delle linee guida nazionali in base ai dati raccolti.

Nel campo della chirurgia ricostruttiva dell'anca è stata approfondita la tecnica per la soluzione dell'impingement femoro acetabolare con la metodica di Ganz.

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Direttore: Dottor Vincenzo Tarantino

Il Tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) è stato scelto per rappresentare un processo patologico post-infettivo o post-infiammatorio benigno curato da resezione chirurgica. Il trattamento di scelta è una resezione chirurgica completa. La terapia con corticosteroidi è stato utilizzata con un certo successo in lesioni non operabile.

Tuttavia, la rapida progressione di IMT polmonare dopo il trattamento con prednisone è stata riportata, sollevando l'ipotesi che i corticosteroidi possono favorire una importante

proliferazione di questa lesione, possibilmente attraverso un meccanismo di immunosoppressione. Abbiamo quindi riscontrato che altri meccanismi possono essere coinvolti. Inoltre è stato dimostrato che il prednisone può avere un effetto nel favorire la proliferazione cellulare del tumore stesso, attraverso colture cellulari del IMT.

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

La attività svolta è mirata alla stima del 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.

U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità – Direttore: Dottor Ubaldo Rosati

Lo studio si è proposto di affrontare il tema della sicurezza in quattro aree tematiche:

1. la gestione dei farmaci;
2. il percorso del paziente sottoposto a procedure invasive/intervento chirurgico;
3. il percorso in urgenza ed il trasporto intra ospedaliero;
4. gli strumenti per la prevenzione e la gestione del rischio clinico.

La ricerca è stata articolata in fasi successive:

1. revisione della letteratura nazionale e internazionale degli ultimi dieci anni con riferimento alle aree tematiche individuate, effettuata in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità;

2. indagine conoscitiva su politiche e procedure attinenti alle aree tematiche selezionate presso un campione rappresentativo di ospedali pediatrici / divisioni di pediatria del Sistema Sanitario Nazionale, attuata mediante questionari accessibili in WEB su piattaforma predisposta dal Consorzio Interuniversitario del CINECA di Bologna;

3. costituzione di focus group per la predisposizione degli standard in ciascuna area tematica individuata;

4. sperimentazione e validazione del modello operativo, negli ospedali partecipanti al progetto.

Il set di standard è stato predisposto facendo riferimento a :

- linee guida, ove disponibili;
- dati della letteratura nazionale ed internazionale;
- esperienza consolidata degli esperti partecipanti.

Una delle principali difficoltà che le organizzazioni sanitarie incontrano quando vengono avviati percorsi di miglioramento in tema di qualità delle cure e sicurezza dei pazienti attiene alle modalità in ordine alle quali vengono individuate le priorità di intervento.

Ciò è correlato anche alle risorse umane e finanziarie necessarie per sostenere i relativi programmi di miglioramento.

Il processo di miglioramento per il soddisfacimento degli standard è stato pensato come un percorso progressivo, cui l'organizzazione deve tendere nel rispetto della tipologia dei requisiti richiesti per presidiare la sicurezza del paziente.

L'articolazione in tre fasi contribuisce inoltre a rendere l'approccio più schematico.

Preso atto degli esiti dell'indagine conoscitiva condotta negli ospedali che hanno aderito al questionario, gli standard sono stati aggregati in ciascuna fascia secondo una gerarchia di priorità. Sono stati individuati sulla base delle buone pratiche riportate in letteratura e tenendo conto dell'esperienza e delle politiche e procedure sviluppate negli ospedali partecipanti al programma.

Ciascuna fascia esprime quindi un “livello di sforzo”, incrementale e progressivo, che l’organizzazione deve compiere per raggiungere al conseguimento compiuto degli obiettivi di sicurezza:

Fase A rappresenta la soglia minima di accettabilità.

Gli standard debbono essere sempre soddisfatti in qualunque contesto organizzativo vengano erogate le cure a pazienti pediatrici.

E’ costituita da politiche e procedure ritenute irrinunciabili.

Fase B soddisfatti i requisiti minimi di base, gli standard attestano lo sviluppo di percorsi di miglioramento che garantiscono elevati livelli di sicurezza.

Fase C gli standard rappresentano il gold standard riferimento secondo le buone pratiche cliniche attestate dalle evidenze della letteratura internazionale.

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

- L’attività di **epidemiologia clinica**, è principalmente consistita nella collaborazione con diverse UO 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 su 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 2014, di 31 lavori scientifici su riviste internazionali per un Impact Factor (IF) di 98,736. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 3,185 e un numero medio di lavori per ricercatore di 3,444.

- L’attività di **gestione dei Registri di Malattia** è continuata regolarmente e 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).

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. All’interno di un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l’analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up max) 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.

Si è inoltre continuato alla stesura di linee guida per il follow-up a distanza e il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo internazionale per la stesura delle linee guida per la sorveglianza a lungo termine per la insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissute da tumore pediatrico.

U.O.S.D. 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 antiblastico 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.

11 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 minipurtà 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 intrauterine (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) I fattori prognostici coinvolti nelle recidive della malattia di Graves-Basedow. Questo studio retrospettivo ha coinvolto 5 Centri di endocrinologia pediatrica a livello nazionale. Sono state individuate in particolare due condizioni che possono essere considerate predisponenti la recidiva. I risultati preliminari sono stati presentati in forma di abstract al Congresso Congiunto delle Società Europea ed Americana di Endocrinologia Pediatrica lo scorso anno. Il lavoro completo è stato pubblicato su "The Journal of Pediatrics" nell'anno in corso.

- 5) Follow up auxologico e neuro cognitivo dei neonati affetti da ipotiroidismo congenito trattati con due regimi terapeutici di levo tiroxina. Questo studio multicentrico nazionale promosso dall'AIFA approvato dal Comitato di Etica del nostro Istituto ha visto il termine del reclutamento dei pazienti durante l'anno in corso. Attualmente i neonati inseriti sono in fase di follow up auxologico e neurocognitivo, vi è già stata la prima visita di monitoraggio e siamo in fase di raccolta dati.

U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza – Direttore: Dottor Salvatore Renna

Nell'ambito di studi multicentrici sono stati pubblicati nel 2014 i risultati di una ricerca sull'efficacia dell'impiego della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica: la nostra U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica, insieme ad altre 10 in 7 regioni italiane, ha partecipato ad uno studio test-negativo caso-controllo durante le stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013. Erano eleggibili per lo studio bambino che accedevano al Pronto Soccorso con una ILI (influenza-like-illness), diagnosticata dal curante secondo la definizione dell'European Centre for Disease Control. I dati sono stati raccolti da farmacisti o medici formati al riguardo mediante un'intervista ai genitori durante la visita in Pronto Soccorso (o il ricovero ospedaliero) del loro bambino. In tutti i bambini è stato effettuato un test microbiologico (RT-PCR) per l'influenza.

704 bambini dai 6 mesi ai 16 anni sono stati arruolati: 362 sono risultati positivi per uno dei tipi di virus influenzale (casi) e 442 negativi (casi controllo). I casi avevano un'età superiore rispetto ai controlli (età mediana di 46 mesi vs 29 mesi), sebbene con una simile prevalenza di condizioni croniche. Soltanto 25 bambini (4%) risultavano vaccinati nel periodo di studio. L'efficacia del vaccino corretta in base all'età (VE) è risultata del 38% (intervallo di confidenza del 95% - dal 52 al 75%). Una VE superiore è stata stimata per i bambini ospedalizzati (53%; intervallo di confidenza del 95% - dal 45 all'85%).

Lo studio supporta l'efficacia della vaccinazione antiinfluenzale nel prevenire accessi in Pronto Soccorso e nell'ospedalizzazione per ILI nei bambini, sebbene le stime non siano risultate statisticamente significative e con ampi intervalli di confidenza. Future revisioni sistematiche dei dati disponibili potranno fornire prove più robuste per raccomandare l'impiego della vaccinazione nei bambini.

Altri studi multicentrici, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2013, riguardavano le complicanze a carico del tratto gastroenterico superiore (UGIC: Upper GastroIntestinal Complications) in seguito ad uso di farmaci in età pediatrica, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) associata all'impiego di farmaci e vaccini (The Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children) e l'impiego di farmaci antiemetici off-label (ondansetron) nel trattamento della gastroenterite (in collaborazione con Farmacologia dell'IRCSS Burlo Garofalo di Trieste).

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

Nel 2014 si è svolto a Genova (16 e 17 maggio) il Convegno nazionale “La sorveglianza ospedaliera degli incidenti in Italia e in Europa”, nel corso del quale sono stati illustrati i risultati del sistema SINIACA-IDB (Sistema Informativo Nazionale Incidenti in Ambienti di Civile Abitazione – Injury DataBase) del Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute. Il sistema SINIACA (ex art. 4 Legge 493/99) è stato integrato sia con i sistemi attivi a livello territoriale, sia con il sistema europeo IDB nell'ambito dell'Azione Congiunta Unione Europea – Stati Membri JAMIE (Joint Action on Monitoring Injuries in Europe): il progetto multiregionale, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità, prevede la sorveglianza di PS ospedaliero degli incidenti, secondo lo standard europeo IDB, in 11 regioni italiane. Sono stati osservati in formato sintetico (Minimum Data Set, MDS) oltre un milione e 200 mila casi di accessi in PS nel 2011 per traumatismi ed avvelenamenti – con una stima di oltre 7 milioni e 350 mila accessi in PS per incidenti e violenza in Italia. Sono stati osservati, invece, in formato analitico (Full Data Set, FDS) oltre 51 mila 500 casi di accesso in PS nel 2012, per una stima di circa 1 milione e 825 accessi in PS/anno per incidente domestico in Italia.

L'esperienza acquisita negli anni dalla nostra Unità Operativa è risultata preziosa nel fornire dati relativamente alla fascia pediatrica, una quota importante della popolazione coinvolta in incidenti nel nostro paese (basti pensare che, se il tasso medio di accesso in PS per infortunio domestico è di 3.75 pazienti/anno per 100.000 abitanti, questo sale a 8.137 casi per bambini < 5 anni).

U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale – Direttore: Dottor Dario Palladini

La nostra ricerca ha come fulcro lo studio delle malformazioni fetali, in special modo quelle cerebrali, cardiache, i quadri sindromici e le anomalie delle gravidanze monocoriali. Nello scorso anno, i filoni di ricerca principali hanno riguardato:

- 1) Caratterizzazione ecografica tridimensionale ed MRI (in collaborazione con A.Rossi, Neuroradiologia) delle malformazioni fetali cerebrali e spinali;
- 2) Studio ecografico 3D dello sviluppo cerebrale precoce embriofetale a 8-15 settimane di gravidanza;
- 3) Studio delle displasie linfatiche fetali (in collaborazione con C.Bellini, Patologia Neonatale);
- 4) Valutazione del ruolo della valutazione del DNA fetale su sangue materno tra gli screening prenatali (in collaborazione con: ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology);
- 5) Studio della placentazione nella gravidanza monocoriale patologica (in collaborazione con E.Fulcheri, Anatomia Patologica)
- 6) Diagnosi e caratterizzazione precoce delle malformazioni congenite fetali.

U.O.S.D. Centro Angiomi – Direttore: Dottor Pietro Dalmonte

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

1. Preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica (inclusa finalizzazione di protocollo di studio/sinossi in extenso) per applicazione a bandi di ricerca indipendente:

– *Proof-of-Concept (PoC), MC, prospective, open-label, Gehan two-stage design study to evaluate the efficacy and safety of retigabine in infants, children and adolescents with genetic Epileptic Encephalopathy.* Principal Investigator (PI) Dr. P. Striano, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Università di Genova.

– *PoC, prospective RCT on early treatment with either high or standard-dose caffeine in very preterm infants to evaluate its effects on brain MR, visual function and respiratory morbidity.* PI Dr. M. Bruschetti, UOC Neonatologia.

– *The Pharmacometrics (Integrated Systems Biology and Quantitative Analyses) for NeuroBlastoma_P4NB Project.* PI Dr. A. Garaventa, UO Emato-Oncologia Pediatrica.

– *Progetto IMAJIA (IMAgining in Juvenile Idiopathic Arthritis):* La gestione terapeutica dell'artrite idiopatica giovanile mediante inclusione dei parametri ecografici nella valutazione dell'efficacia delle terapie antireumatiche. PI Dr.ssa C. Malattia, Pediatria 2^.

2. Preparazione di piano di sviluppo clinico di farmaci/dispositivi per l'applicazione a bandi di ricerca indipendente internazionali (Horizon 2020): ETHACA Project – *Enhancing the effectiveness of anticancer treatments in metastatic cancer through a fasting-mimicking diet.* PI Prof. Alessio Nencioni, Università di Genova.

3. Conduzione e reporting di studi clinici collaborativi:

– **Studio GRIPO_AIFA_FARM8MR2J7:** *Biphasic insulin metabolic control and QoL in paediatric T1DM: a multicenter (MC) cluster randomized trial.* PI Dr. G. d'Annunzio, Clinica Pediatrica, Diabetologia.

– **Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N:** *Sublingual immunotherapy in paediatric 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 broncopolmonite, 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.
4. **Studi di dose/concentrazione/risposta (farmacocinetica/dinamica-PK/PD)** e messa a punto di micrometodi di monitoraggio terapeutico (TDM) in collaborazione con il Settore Chimica Clinica, Tossicologia-Cromatografia dell'UO Laboratorio Centrale di Analisi:
- **Studio Caffaina_MB_GC_ODCA-IGG 01-2014:** *Validation of a microextraction technique for the TDM of caffeine in preterm infants.* PI Dr. M. Bruschetti, UOC Neonatologia.
 - **Studio Cinacalcet_IGG_ev_003; EudraCT Number 2009-016797-32:** *Cinacalcet in paediatric secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease on dialysis.* PI Dr. EE Verrina, UO Nefrologia, Dialisi e Trapianti.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2014)

Autori	Titolo pubblicazioni 2014 aggiornate al 17 febb. 2015	Rivista	IF Minist.
Baban A., Postma AV., Marini M., Trocchio Gianluca, Santilli A., Pelegri M., Sirleto P., Lerone Margherita, Albanese AB., Barnett P., Boogerd CJ., Dallapiccola B., Digilio MC., Ravazzolo Roberto, Pongiglione G.	Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with tetralogy of Fallot.	AM J MED GENET A 2014; 9999: 1-8	2
Aloi M., Lionetti P., Barabino Arrigo, 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 Monica,	Phenotype and Disease Course of Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease.	INFLAMM BOWEL DIS 2014; 20: 597-605	6
Bellini Carlo, Villa G., Sambuceti G., Traggiari Cristina, Campisi C., Bellini T., Morcaldi G., Massocco D., Bonioli E., Boccardo F.	Lymphoscintigraphy patterns in newborns and children with congenital lymphatic dysplasia.	LYMPHOLOGY 2014; 47: 28-39	1
Bellini Carlo.	God Was Born Prematurely.	JAMA PEDIATR 2014; 168: 599-600	0,1
Renna Salvatore, Bergamino L., Pirlo Daniela, Rossi Andrea, Furione M., Piralla A., Mascaretti M., Cristina Emilio, Marazzi MG., Di Pietro Pasquale.	A case of neonatal human parechovirus encephalitis with a favourable outcome.	BRAIN DEV-JPN 2014; 36: 70-73	2
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 Enrico.	Dyslipidaemia in children on renal replacement therapy.	NEPHROL DIAL TRANSPL 2014; 29: 594-603	6

Bronco A., Pietrini D., Lamperti M., Somaini M., Tosi F., Minguel del Lungo L., Zeimantz E., Tumolo Miriam, Lampugnani Elisabetta, Astuto M., Perna F., Zadra N., Meneghini L., Benucci V., Bussolin L., Scolari A., Savioli A., Locatelli BG., Prussiani V., C	Incidence of pain after craniotomy in children.	PEDIATR ANESTH 2014; 24: 781-787	2
Caridi Gianluca, Lugani Francesca, Dagnino Monica, Gigante M., Iolascon A., Falco M., Graziano C., Benetti E., Dugo M., Del Prete D., Granata A., Borracelli D., Moggia E., Quaglia M., Rinaldi R., Gesualdo L., Ghiggeri Gian Marco.	Novel INF2 mutations in an Italian cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis, renal failure and Charcot-Marie-Tooth neuropathy.	NEPHROL DIAL TRANSPL 2014; 29: 80-86	6
Malini E., Grossi Serena Maria, Deganuto M., Rosano C., Parini R., Dominisini S., Cariati R., Zampieri S., Bembi B., Filocamo Mirella, Dardis A.	Functional analysis of 11 novel GBA alleles.	EUR J HUM GENET 2014; 22: 511-516	6
D'Annunzio Giuseppe, Gialetti S., Carducci C., Rabbone I., Lo Presti D., Toni S., Zito E., Bolloli S., Lorini Renata, Della Casa Alberighi Ornella.	Italian translation, cultural adaptation and validation of the PedsQL (TM) 3.0 Diabetes Module questionnaire in children with type 1 diabetes and their parents.	HEALTH QUAL LIFE OUT 2014; 12: 115	4
De Caro Enrico, Bondanza Sara, Calevo Maria Grazia, Trocchio Gianluca, Lupi G., Domenicucci S., Marasini Maurizio Francesco.	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; 9: 252-258	2
Disma Nicola, Mameli Leila, Pistorio Angela, Davidson A., Barabino Paola, Locatelli BG, Sonzogni V., Montobbio Giovanni.	A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT.	PEDIATR ANESTH 2014; 24: 980-986	4
Fallerini C., Dosa L., Tita R., Del Prete D., Feriozzi S., Gai G., Clementi M., La Manna A., Miglietti N., Mancini R., Mandrile G., Ghiggeri Gian Marco, Piaggio Giorgio, Brancati F., Diano L., Frate E., Pinciaroli AR., Giani M., Castorina P., Bresin E., G	Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases.	CLIN GENET 2014; 86: 252-257	3
Gaggero R., Pistorio Angela, Pignatelli S., Rossi A., Mancardi Maria Margherita, Baglietto Maria Giuseppina, Striano Pasquale, Verrotti A.	Early classification of childhood focal idiopathic epilepsies: Is it possible at the first seizure?	EUR J PAEDIATR NEURO 2014; 18: 376-380	4
Gentili C., Torre Michele, Cancedda R.	Tissue Engineering Approaches in Skeletal Pediatric Disorders.	EUR J PEDIATR SURG 2014; 24: 263-269	2
Buzzetti R., Cirilli N., Minicucci Laura, Raia V., Salvatore D., Maffei P.	Cystic Fibrosis Database (CFDB): A new web-based tool for cystic fibrosis specialists.	PEDIATR PULM 2014; 49: 938-940	3
Harambat J., van Stralen KJ., Verrina Enrico, Groothoff JW., Schaefer F., Jager KJ., ESPN/ERA-EDTA Registry.	Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors.	PEDIATR NEPHROL 2014; 29: 453-459	3

Tuo Giulia,	Assessment of the Ductus Arteriosus in Fetuses with Tetralogy of Fallot and the Implication for Postnatal Management.	CONGENIT HEART DIS 2014; 9: 382-390	2
Lambert-Messerlian G., Kloza EM., Williams III J., Loucky J., O'Brien B., Wilkins-Haug L., Mahoney MJ., De Biasio Pierangelo, Borrell A., Ehrich M., Van Den Boom D., Bombard AT., Deciu C., Palomaki GE.	Maternal plasma DNA testing for aneuploidy in pregnancies achieved by assisted reproductive technologies.	GENET MED 2014; 16 (5): 419-422	3
Libri DV., Kleinau G., Vezzoli V., Busnelli M., Guizzardi F., Sinisi AA., Pincelli AL., Mancini A., Russo G., Beck-Peccoz P., Loche S., Crivellaro C., Maghnie Mohamad, Krausz C., Persani L., Bonomi M.	Germline Prokineticin Receptor 2 (PROKR2) Variants Associated With Central Hypogonadism Cause Differential Modulation of Distinct Intracellular Pathways.	J CLIN ENDOCR METAB 2014; 99 (3): E458-E463	3
Lipska BS., Ranchin B., Iatropoulos P., Gellermann J., Melk A., Ozaltin F., Caridi Gianluca, Seeman T., Tory K., Jankauskiene A. Zurowska A., Szczepanska M., Wasilewska A., Harambat J., Trautmann A., Peco-Antic A., Borzecka H., Moczulska A., Saeed B., Bog	Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy.	KIDNEY INT 2014; 85: 1169-1178	4
Littooij AS., Kwee TC., Barber I., Granata Claudio, Vermoolen MA., Enríquez G., Zsíros J., Soh SY., De Keizer B., Beek FJA., Hobbelink MG., Bierings MB., Stoker J., Nievelstein RAJ.	Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard.	EUR RADIOL 2014; 24 (5): 1153-1165	3
Caridi Gianluca, Dagnino Monica, Erdeve O., Di Duca Marco, Yildiz D., Alan S., Atasay B., Arsan S., Campagnoli M., Galliano M., Minchiotti L.	Congenital analbuminemia caused by a novel aberrant splicing in the albumin gene.	BIOCHEM MEDICA 2014; 24: 151-158	4
Mattioli Girolamo.; Guida E., Pio L., Viacava R., Montobbio Giovanni, Jasonni Vincenzo, Buffa Piero	Role in mini-invasive surgery in children. Il ruolo della chirurgia ad approccio mini-invasivo in età pediatrica.	MINERVA PEDIATR 2014; 66 (3): 161-167	1
Menniti-Ippolito F., Da Cas R., Traversa G., Santuccio C., Felicetti P., Tartaglia L., Trotta F., Di Pietro Pasquale, Barabino Paola, Renna Salvatore, Riceputi Laura, Tovo P., Gabiano C., Urbino A., Baroero L., Le Serre D., et al,, Arrigo T., Italian	Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: Results of two consecutive seasons in Italy.	VACCINE 2014; 32: 4466-4470	6
Micale L., Augello B., Maffeo C., Selicorni A., Zucchetti F, Fusco C., De Nittis P., Pellico MT., Mandriani B., Fischetto R., Boccone L., Silengo M., Biamino E., Perria C., Sotgiu S., Serra G., Lapi E, Neri M., Ferlini A., Cavaliere ML., Chiurazzi P., et al.	Molecular Analysis, Pathogenic Mechanisms, and Readthrough Therapy on a Large Cohort of Kabuki Syndrome Patients.	HUM MUTAT 2014; 35 (7): 841-850	3
Minniti Giuseppe, Calevo Maria Grazia, Giannattasio A., Camicione Paola, Armani U., Lorini Renata, Piana G.	Plasma homocysteine in patients with retinal vein occlusion.	EUR J OPTHALMOL 2014; 24 (5): 735-43	1

Mozzillo E., Delvecchio M., Carella M., Grandone E., Palumbo P., Salina Alessandro, Aloï Concetta, Buono P., Izzo A., D'Annunzio Giuseppe, 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; 15: 88	2
Naviglio S., Arrigo Serena, Martellosi S., Villanacci V., Tommasini A., Loganes C., Fabretto A., Vignola Silvia, Lonardi S., Ventura A.	Severe inflammatory bowel disease associated with congenital alteration of transforming growth factor beta signaling.	J CROHNS COLITIS 2014; 8: 770-774	6
Paladini Dario, 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 OBST GYN 2014; 44 (2): 188-196	6
Paladini Dario, Tiesi Marco, Buffi Davide, Tuo Giulia, Marasini Maurizio Francesco	Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus.	ULTRASOUND OBST GYN 2014; 43 (4): 475-476	6
Panfoli I., Bruschi Maurizio, Santucci Laura, Calzia D., Ravera S., Petretto Andrea, Candiano Giovanni	Myelin proteomics: the past, the unexpected and the future.	EXPERT REV PROTEOMIC 2014; 11 (3): 345-354	6
Chinazzo C., De Alessandri Alessandra, Menoni S., Romanisio G., Reborà A., Rongioletti F.	Aquagenic wrinkling of the palms and cystic fibrosis: an Italian study with controls and genotype-phenotype correlations.	DERMATOLOGY 2014; 228: 60-65	4
Piccinno E., Ortolani F., Vendemiale M., Tummolo A., Masciopinto M., Natale M., De Luca A., Agolini E., Aloï Concetta, Salina Alessandro, D'Annunzio Giuseppe, Fischetto R., Papadia F.	Novel homozygous mutation in exon 5 of WFS1 gene in an Apulian family with mild phenotypic expression of Wolfram syndrome. (Letter).	CLIN GENET 2014; 86 (2): 197-198	3
Poulton CJ., Schot, R., Seufert K., Lequin MH., Accogli A., D'Annunzio Giuseppe, Villard L., Philip N., de Coö R., Catsman-Berrevoets C., Grasshoff U., Kattenatid-Mouravieva A., Calf H., de Vreugt-Gronloh E., van Unen L., Verheijen FW., Galljart N., Morr	Severe Presentation of WDR62 Mutation: Is There a Role for Modifying Genetic Factors?.	AM J MED GENET A 2014; 164A (9): 2161-2171	1
Terenziani M., Spinelli M., Jankovic M., Bardi E., Hjorth L., Haupt Riccardo, Michel G., Byrne J., on behalf of the PanCare Network.	Practices of Pediatric Oncology and Hematology Providers Regarding Fertility Issues: A European Survey.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 2054-2058	3
Ros M., Casciaro Rosaria, Lucca F., Troiani P., Salonini E., Favilli F., Quattrucci S., Sher D., Assael BM.	Hyaluronic Acid Improves the Tolerability of Hypertonic Saline in the Chronic Treatment of Cystic Fibrosis Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial.	J AEROSOL MED PULM D 2014; 27 (2): 133-137	4
Ciprandi G., Tosca Maria Angela, Silvestri Michela.	Measuring the perception of symptom, drug use and allergen immunotherapy efficacy using the Visual Analogue Scale.	EXPERT REV CLIN IMMUNO 2014; 10(2): 179-182	4
Sala P., Gaggero CR., De Biasio Pierangela.	Fetal blood sampling or follow up and postnatal treatment: a matter of time. (Letter)	AM J OBSTET GYNECOL 2014; 210 (6): 590	3
Sala P., Prefumo F., Pastorino Daniela, Buffi D., Gaggero CR., Foppiano Marilena, De Biasio Pierangela.	Fetal Surgery: An Overview.	OBSTET GYNECOL SURV 2014; 69 (4): 218-228	4

Scaramuzza A., Cherubini V., Tumini S., Bonfanti R., Buono P., Cardella F., D'Annunzio Giuseppe, Frongia A., Lombardo F., Monciotti A., Rabbone I., Schiaffini R., Toni S., Zucchini S., Frontino G, Iafusco D.	Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED.	ACTA DIABETOL 2014; 51 (2): 173-184	2
Serafini G., Ingelmo P., Astuto M., Baroncini S., Borrometi F., Bortone L., Ceschin C., Gentili A., Lampugnani Elisabetta, Mangia A., Meneghini L., Minardi C., Montobbio Giovanni, Pinzoni F., Rosina B., Rossi C., Sahillioglu E., Sammartino M., Sonzogni R.	Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI).	MINERVA ANESTESIOLOGIA 2014; 80 (4): 461-469	2
Tagliamacco A., Cioni Michela, Comoli P., Ramondetta M., Brambilla C., Trivelli Antonella, Magnasco Alberto, Biticchi R., Fontana I., Dulbecco P., Palombo D., Klersy C., Ghiggeri Gian Marco, Ginevri Fabrizio, Cardillo M., Nocera A.	DQ molecules are the principal stimulators of de novo donor-specific antibodies in nonsensitized pediatric recipients receiving a first kidney transplant.	TRANSPL INT 2014; 27 (7): 667-673	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 Enrico, Schaefer F., for the ESPN-EDTA Registry.	Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood.	CLIN J AM SOC NEPHRO 2014; 9 (1): 92-99	6
Torrente F., Barabino Arrigo, Bellini T., Murch S.	Intraepithelial Lymphocyte Eotaxin-2 Expression and Perineural Mast Cell Degranulation Differentiate Allergic/Eosinophilic Colitis From Classic IBD.	J PEDIATR GASTR NUTR 2014; 59 (3): 300-307	6
Tosca Maria Angela, Sivistri Michela , Accogli A., Rossi Giovanni, Ciprandi G.	Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children.	IMMUNOTHERAPY-UK 2014; 6 (1): 29-33	2
Westland R., Bodria M., Carrea Alba Maria, Lata S., Scolari F., Fremeaux-Bacchi V., D'Agati VD., Lifton RP., Gharavi AG., Ghiggeri Gian Marco, Sanna-Cherchi S.	Phenotypic Expansion of DGKE-Associated Diseases.	J AM SOC NEPHROL 2014; 25 (7): 1408-1414	4
Izzi C., Dellera N., Manenti C., Caridi Gianluca, Ghiggeri Gian Marco, Rampoldi L., Scolari F.	The Case: Cystic renal disease, nephrogenic diabetes insipidus, and polycytemia	KIDNEY INT 2014; 86: 863-864	4
Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla S., Pulvirenti A., Tonutti E., Amarri S., Barbato M., Barbera C., Barera G., Bellantoni A., Castellano Emanuela, Guariso G., Limongelli Mg., Pellegrino S., Polloni C., Ughi C., Zuin G., Fasano A., for the SIGENP W	Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children.	NEW ENGL J MED 2014; 371: 1295-1302	15
Gagliardi L., Rusconi F., Bellù R., Zanini R., Risso Francesco Maria, for Neonatal ICU.	Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes.	PEDIATRICS 2014; 134: e154	1,2
Hirsch HH., Babel N., Comoli P., Friman V., Ginevri Fabrizio, Jardine A., Leutenschlager I., Legendre C., Midtvedt K., Munoz P., Randhawa P., Rinaldo CH., Wieszek A., on behalf of	European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation.	CLIN MICROBIOL INFECTION 2014; 20: 74-88	3

the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts.			
Haupt J, Deichsel A, Stange K, Ast C., Bocciardi Renata, Ravazzolo Roberto, Di Rocco Maja, 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; 23: 5364-5377	6
Di Iorgi Natascia, Allegri Anna Elsa Maria, Napoli Flavia, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, Vannati M, Rossi Andrea, Bagnasco Francesca, Haupt Riccardo, Maghnie Mohamad.	Central Diabetes Insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcomes of idiopathic cases.	J CLIN ENDOCR METAB 2014; 99: 1264-1272	6
Bertelli Roberta, Di Donato Armando, Cioni Michela, Grassi F., Ikehata M., Bonanni A., Rastaldi MP., Ghiggeri Gian Marco.	LPS Nephropathy in Mice Is Ameliorated by IL-2 Independently of Regulatory T Cells Activity.	PLOS ONE 2014; 9: e111285	6
Quaglia M., Musetti C., Ghiggeri Gian Marco, Fogazzi GB., Settanni F., Boldorini RL, Lazzarich E., Airoidi A., Izzo C., Giordano M., Stratta P.	Unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders in kidney transplant recipients with an unknown causal nephropathy	CLIN TRANSPLANT 2014; 28: 995-1003	2
Lombardi C., Fiocchi A., Raffetti E., Donato F., Canonica GW, Passalacqua G., for the P-IGRAM study group, Tosca Maria Angela.	Cross-sectional comparison of the characteristics of respiratory allergy in immigrants and Italian children.	PEDIAT ALLERG IMM-UK 2014; 25: 473-480	1,2
Bruschi Maurizio, Sinico RA., Moroni G., Pratesi F., Migliorini P., Galetti M., Murtas Corrado, Tincani A., Midaio M., Radice A., Franceschini F., Trezzi B., Bianchi L., ..., Barbano Giancarlo, Bianco B., Bonanni A., Scolari F., Ghiggeri Gian Marco.	Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo: alpha-enolase and annexin A1.	J AM SOC NEPHROL 2014; 25: 2483-2498	8
Napoli Flavia, Di Iorgi Natascia, Bagnasco Francesca, Cangemi Giuliana, D'Amico B., Boschetti M., Allegri Anna Elsa Maria, Bruzzone I., Traggiari Cristina, Allodi A., Perucchin PP., Ghezzi M., Noli S., Giaccardi M., ..., Lorini R., Maghnie Mohamad.	Growth factors and metabolic markers in cord blood: Relationship to birth weight and length.	J BIOL REG HOMEOS AG 2014; 28: 237-249	4
Parodi S., Merlo DF., Ranucci A., Miligi L., Benvenuti A., Rondelli R., Magnani C., Haupt Riccardo.	Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: the SETIL study.	CANCER EPIDEMIOL 2014; 38: 686-694	6
Romantsik O., Bruschetti Matteo, Tosca Maria Angela, Zappetini S., Della Casa Alberighi Ornella, Calevo Maria Grazia.	Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy.	COCHRANE DB SYST REV 2014; 18: 11	6
Luciani GB., Lucchese G., Carotti A., Brancaccio G., Abbruzzese P., Caianiello G., Galletti L., Gargiulo GD., Marianeschi SM., Mazzucco A., Faggian G., Murzi B., Napoleone CP., Pozzi M., Zannini Lucio Valerio, Frigiola A.	Two decades of experience with the Ross operation in neonates, infants and children from the Italian Paediatric Ross Registry.	HEART 2014; 100: 1954-1959	3
Bagnasco A., Tubino B., Piccotti E., Rosa F., Aleo G., Di Pietro P., Sasso L., Passalacqua Donatella, Gambino Laura.	Identifying and correcting communication failures among health professionals working in the Emergency Department.	INT EMERG NURS 2013; 21 (3):: 168-172	2

Riccabona M., Pierr-Hughes V., Ntoulia A., Darge K., Avni F., Papadopoulou F., Damasio Maria Beatrice, Ording-Muller LS., Blickman J., Lobo ML., Willi U.	ESPR uro-radiology task force imaging recommendations in paediatric uro-radiology, part VII: standardised terminology, impact of existing recommendations, and update on contrast-enhanced ultrasound of the paediatric urogenital tract.	EUR RADIOL 2014; 44: 1478-1484	3
Sala A., Gaggero CR., Foppiano M., De Biasio Pierangela.	Noninvasive prenatal testing for trisomy 21: when counselling is needed before responding to a survey.	BJOG-INT J OBSTET GY 2014; 121: 1443-1444	6
Pio L., Piatelli gianluca, Rossi Andrea, Scarsi P., Merello Elisa, Capra Valeria, Cama Armando, Buffa Piero, Torre Michele.	Urological outcome in patients with Currarino syndrome.	J PEDIATR SURG 2014; 49: 1643-1646	2
Naselli A., Pala G., Cresta F., Finetti M., Biancheri Roberta, Renna Salvatore.	Acute post-infectious cerebellar ataxia due to co-infection of human herpesvirus-6 and adenovirus mimicking myositis.	ITAL J PEDIATR 2014; 40: 98	2
Mondardini MC., Vasile B., Amigoni A., Baroncini S., Conio A., Mantovani A., Corolli E., Ferrero F., Stoppa F., Vigna G., Lampugnani Elisabetta, L'Erario M.	Update of recommendations for analgesedation in pediatric intensive care unit.	MINERVA ANESTESIOLOGIA 2014; 80: 1018-1029	2
Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F., Groothoff JW., Verrina Enrico, Heaf JG., Jankauskiene A., Lukosiene V., Molchanova EA., Mota C., Peco-Antic A., Ratsch IM., Bjerre A., Roussinov DL., Sukalo A., on behalf of theESPN/ERA-EDTA registry.	Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry.	PEDIATR NEPHROL 2014; 29: 2403-2410	6
Kiryluk K., Li Y., Scolari F., Sanna-Cherchi S., Choi M., Verbitsky M., Fasel D., Lata S., Prakash S., Shapiro S., Ghiggeri Gian Marco, Caridi Gianluca, Bodria M., Lugani Francesca, et al.	Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens.	NAT GENET 2014; 46(11): 1187	15
Silvestri Michela, Crimi E., Oliva S., Senarega D., Tosca Maria Angela, Rossi Giovanni A, Brusasco V.	Pulmonary function and airway responsiveness in young competitive swimmers.	PEDIATR PULM 2014; 48: 74-80	6
van Stralen KJ, Borzych-Duzalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina Enrico, Inward C, Ronholm K, Vondrak K, et al.	Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period.	KIDNEY INT 2014; 86: 168-174	8
Piccolo P, Mithboakar P, Sabatino V, Tolmie J, Melis D, Schiaffino Maria Cristina, Filocamo Mirella, Andria G, Brunetti-Pierri N.	SMAD4 mutations causing Myhre syndrome result in disorganization of extracellular matrix improved by losartan.	EUR J HUM GENET 2014; 18: 72-74	3
Ressia Laura, Calevo Maria Grazia, Lerzo Franco, Carleo Anna Maria, Petrucci Lara, Montobbio Giovanni.	Beneficial effect of fenoldopam mesylate in preventing peak blood lactate level during cardiopulmonary bypass for paediatric cardiac surgery.	INTERACT CARDIOV TH 2014; 19: 178-182	2
Barabino Arrigo, Nardi F., Arrigo Serena, Gandullia Paolo, Vignola Silvia, Muraca M., Montobbio Giovanni, Pini Prato Alessio.	Tubular esophageal duplication: further evidence of a possible endoscopic treatment.	J PEDIATR GASTR NUTR 2014; e58: e53	4
Casciaro Rosaria, Cresta F., Favilli F., Naselli A., De Alessandri Alessandra, Minicucci Laura.	Macrophage activation syndrome induced by A/H1N1 influenza in cystic fibrosis.	PEDIATR PULM 2014; 49: E10-E12	6

Dolce D., Cariani L., Campana S., Ravenni N., Mergni G., Biffi A., Colombo C., Gagliardini R., Cirilli N., Padoan R., Soncini E., Forte RF., D'Aprile A., Amboni M., Casciaro Rosaria, Minicucci Laura, et al.	Evaluation of specific immune response in early P. aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. (Letter)	J CYST FIBROS 2014; 13: 116-117	2
Catena Nunzio, Senes Filippo, Riganti S., Boero Silvio.	Diaphyseal femoral fractures below the age of six years: results of plaster application and long term followup.	INDIAN J ORTHOP 2014; 48: 30-34	2
Panigada Serena, Sacco Oliviero, Girosi Donata, Magnano Gian Michele, Tuo Pietro, Tarantino Vincenzo, Gambini Claudio, Petecchia Loredana, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A.	Corticosteroids may favor proliferation of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors.	PEDIATR PULM 2014; 49: E109-E111	6
Palorini F., Origgi D., Granata Claudio, Matranga D., Salerno S.	Adult exposures from MDCT including multiphase studies: first Italian nationwide survey.	EUR RADIOL 2014; 24 (2): 469-483	3
Gipponi M., Solari N., Giovinazzo D., Queirolo P., Bertoglio S., Villa G., Gualco M., Bleidl Dario, Cafiero F.	The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma.	ANTICANCER RES 2014; 34: 3197-3204	1
Mattioli Girolamo, Avanzini Stefano, Pini Prato Alessio, Pio L., Granata Claudio, Garaventa Alberto, Conte Massimo, Manzitti Carla, Montobbio Giovanni, Buffa Piero.	Laparoscopic resection of adrenal neuroblastoma without image-defined risk factors: a prospective study on 21 consecutive pediatric patients.	PEDIATR SURG INT 2014; 30: 387-394	2
Siri L., Rossi Andrea, Lanza F., Mazzotti Raffaella, Costa A., Stroppiano Marina, Gaiero A., Cohen A, Biancheri Roberta, Filocamo Mirella.	A novel homozygous splicing mutation in PSAP gene causes metachromatic leukodystrophy in two Moroccan brothers.	NEUROGENETICS 2014; 15: 101-106	6
Gastaldi Roberto, Poggi E., Mussa A., Weber G., Vigone MC., Salerno M., Delvecchio M., Peroni E., Pistorio Angela, Corrias A.	Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers.	J PEDIATR-US 2014; 164: 1189-1194	6
Riccabona M., Lobo ML., Willi U., Avni F., Damasio Maria Beatrice, Ording-Mueller LS., et al.	ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric work group - imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VI: childhood renal biopsy and imaging of neonatal and infant genital tract.	PEDIATR RADIOL 2014; 44: 496-502	2
Ciprandi G., Pistorio Angela, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A, Tosca Maria Angela.	Walnut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	IMMUNOL LETT 2014; 161: 138-139	1
Ciprandi G., Tosca Maria Angela, Silvestri Michela.	The practical role of serum allergen-specific IgE as potential biomarker for predicting responder to allergen immunotherapy.	EXPERT REV CLIN IMMUN 2014; 10: 321-324	4
Ciprandi G., Silvestri Michela.	Serum specific IgE: a biomarker of response to allergen immunotherapy.	J INVEST ALLERG CLIN 2014; 24: 35-39	2
Stringari G., Tripodi S., Caffarelli C., Dondi A., Asero R., Tosca Maria Angela, et al.	The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever.	J ALLERGY CLIN IMMUN 2014; 134: 75-81	10
Tosca Maria Angela, Ruffoni S., Canonica GW., Ciprandi G.	Asthma exacerbation in children: relationship among pollens, weather, and air pollution.	ALLERGOL IMMUNOPATH 2014; 42: 362-368	2

Tosca Maria Angela, Pistorio Angela, Accogli A., Silvestri Michela, Rossi Giovanni A, Ciprandi G.	Egg allergy: the relevance of molecular-based allergy diagnostics.	CLIN EXP ALLERGY 2014; 44: 1094-1095	6
Tosca Maria Angela, Olcese Roberta, Solari N., Giosi Donata, Rossi Giovanni A.	What is the role of allergy in upper and lower airway disease.	PEDIATR PULM 2014; 37: S6-S8	6
Lorioli L., Cesani M., Regis Stefano, Morena F., Grossi Serena Maria, Fumagalli F., Acquati S., Redaelli D., Pini A., Sessa M., Martino S., Filocamo Mirella, Biffi A.	Critical issues for the proper diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy.	Gene 2014; 537: 348-351	2
Albanese SB., Zannini Lucio Valerio, 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	1
Ferraresso M., Belingheri M., Ginevri Fabrizio, Murer L., Dello Strologo L., Cardillo M., Parodi A., Ghirardo G., Guzzo I., Innocente A, Ghio L.	Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in de novo pediatric kidney transplant patients.	PEDIATR TRANSPLANT 2014; 18: 350-356	2
Dall'Igna P., Virgone C., De Salvo GL., Bertorelle R., Indolfi P., De Paoli A., Buffa Piero, Conte Massimo, et al.	Adrenocortical tumors in Italian children: Analysis of clinical characteristics and P53 status. Data from the national registries.	J PEDIATR SURG 2014; 49: 1367-1371	1
Fischer S., Huemer M., Baumgartner M., Deodato F., Ballhausen D., Boneh A., Burlina A., Cerone Roberto, Garcia P., Gokcay G., et al.	Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect.	J INHERIT METAB DIS 2014; 37: 831-840	3
Zucchini S., Iafusco D., Vannelli S., Rabbone I., Salzano G., Pozzobon G., Maghnie Mohamad, Cherubini V., Bizzarri C., Bonfanti R., D'Annunzio Giuseppe, et al.	Combined Therapy with Insulin and Growth Hormone in 17 Patients with Type-1 Diabetes and Growth Disorders.	HORM RES PAEDIAT 2014; 82: 53-58	2
Ruemmele FM., Vedes G., Kolho KL., Griffiths A., Levine A., Escher JC., Dias JA., Barabino Arrigo, Braegger CP., Bronsky J., et al.	Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.	J CROHNS COLITIS 2014; 8: 1179-1207	6
Rodrigues-Nunez A., Lopez-Herce J., del Castillo J., Bellon JM., for the Iberian-American Paediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPICI, Di Pietro Pasquale.	Shockable rhythms and defibrillation during in-hospital pediatric cardiac arrest.	RESUSCITATION 2014; 85: 387-391	1,2

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 pediatriche 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. Laboratorio Immunologia Clinica e Sperimentale

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

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

Professor Lorenzo Moretta – Core Facilities

Attività 2014

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

Abbiamo studiato i meccanismi alla base del riconoscimento del neuroblastoma da parte delle

cellule Natural Killer (NK) e identificato alcuni meccanismi di evasione dalla risposta immunitaria ("tumor escape"). Abbiamo analizzato la distribuzione delle NK negli organi linfoidi secondari e in vari tessuti sani o neoplastici. Abbiamo dimostrato come macrofagi associati a tumore (TAM) con funzione immunomodulatoria/pro-tumorale possano essere riprogrammati a macrofagi classici con funzione immunostimolatoria/anti-tumorale. Nell'ambito del trapianto aploidentico di cellule staminali (aplo-HSCT) in pazienti leucemici abbiamo dimostrato come l'infezione/riattivazione di citomegalovirus (HCMV) induca, durante la ricostituzione post-trapianto, un'accelerata maturazione delle NK e la generazione di cellule che esprimono recettori KIR attivatori. Abbiamo inoltre dimostrato l'efficacia e la sicurezza di una nuova tecnica di trapianto aplo-HSCT basata sulla rimozione ex-vivo delle cellule T ($\alpha\beta$ +) e B CD19(+). Abbiamo dimostrato che in pazienti affetti da X-linked lymphoproliferative disease 1 (XLP1, MIM#308240), una rara immunodeficienza congenita dovuta a mutazioni del gene *SH2D1A* (Xq25), l'assenza (o il deficit funzionale) della molecola adattatrice SAP altera la funzione di recettori attivatori DAP12-dipendenti (inclusi i KIR attivatori) ma non DAP-12-indipendenti quali NKG2D e DNAM-1. Abbiamo inoltre descritto un nuovo algoritmo diagnostico per identificare casi XLP1 tra i pazienti affetti da Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), una pericolosa malattia iperinflammatoria a eziopatogenesi eterogenea. Abbiamo evidenziato che nelle cellule infettate da herpes virus (PRV e HSV-2) glicoproteine virali gD inducono la degradazione di CD112, un ligando di superficie di DNAM-1. Abbiamo dimostrato la necessità di un'analisi genetica ed enzimatica combinata per la diagnosi corretta di Metachromatic Leukodystrophy (MIM#250100). Abbiamo analizzato gli effetti dell'infusione e.v di Ig (IVIg) in pazienti con common variable immunodeficiency (CVID) dimostrando come IVIg induca non solo ricostituzione del repertorio Ig ma anche modificazioni dell'espressione genica nelle cellule del sistema immunitario. Abbiamo dimostrato la presenza di alte quantità di CD30L solubile (sCD30L) nel siero e liquido sinoviale di pazienti con Artrite Reumatoide (RA) e dimostrato che esso altera l'effetto immunomodulatorio e induce apoptosi delle cellule T CD30(+).

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

La Pediatria 2, grazie alla collaborazione dei centri di reumatologia pediatrica appartenenti alla rete del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (www.printo.it), nel corso del 2014 ha portato avanti diversi progetti di ricerca accademici e con sponsor esterni (case farmaceutiche o enti governativi). In particolare nel corso del 2014 PRINTO si è occupato dell'implementazione e gestione di un progetto di farmacovigilanza (Pharmachild) per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) (finanziamento dall'Unione Europea) con, ad oggi, oltre 7000 pazienti raccolti. Oltre alla gestione di diverse sperimentazioni di fase III di farmaci biologici (tocilizumab, canakinumab) in collaborazione con case farmaceutiche, si è dato inizio alla fase di rinnovo e aggiornamento di un sito web diretto alle famiglie e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche.

L'unità operativa si è occupata poi della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche. È stato sviluppato e validato uno score per la valutazione dell'attività di malattia mediante impiego della RMN total body nei pazienti affetti da dermatomiosite giovanile. Il potenziale impiego di questa tecnica per identificare perditori di una evoluzione sfavorevole è tutt'ora in corso. Negli ultimi mesi del 2014 si è concluso inoltre uno studio che ha mostrato il valore predittivo dei markers del turnover cartilagineo nella valutazione della progressione del danno strutturale nei pazienti affetti da AIG.

In ambito immunologico la ricerca della nostra unità si è rivolta essenzialmente all'analisi del

ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati avviati 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'Unione Europea (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo di un registro delle malattie auto infiammatorie. Da marzo del 2009 ad oggi sono stati raccolti campioni e informazioni cliniche di oltre 3000 pazienti con malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2014 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al CIAS1 e alle sindromi periodiche legate ai recettori TNF (TRAPS).

Attraverso un ampio sforzo collaborativo multinazionale e multidisciplinare, sono stati messi a punto i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'artrite idiopatica giovanile sistemica. E' stata inoltre completata la traduzione del questionario multidimensionale per l'artrite idiopatica giovanile in 50 lingue e sono stati arruolati 8074 pazienti da parte di 137 centri di reumatologia pediatrica in 54 paesi nell'ambito dello studio multinazionale EPOCA.

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

Nel corso del 2014 gli studi sui meccanismi di crescita e targeting tumorale a fini terapeutici hanno riguardato le aree del neuroblastoma (NB) e delle malattie linfoproliferative. Cellule NB possono transdifferenziare in cellule endoteliali funzionanti; il tentativo di eliminarle mediante targeting selettivo con anti-CD31 è fallito a causa dello sviluppo di una reazione epiteliale-mesenchimale. In un modello murini singenico di NB sono state caratterizzate le cellule myeloid derived suppressor dimostrando che esprimono P2XR e che l'ATP ne modula la funzione. TRAIL solubile è stato targettato in immunoliposomi al NB, sinergizzando con bortezomib nell'inibirne la crescita. E' stato dimostrato che la citochina IL-31 ed il suo recettore sono implicati nella crescita del linfoma follicolare umano.

Core Facilities – Coordinatore: Professor Lorenzo Moretta

La spettrometria di ultima generazione consente di risolvere a livello proteomico quello che fino ad oggi è stato analizzato solamente con tecniche morfologiche sui tessuti o con tecniche di biochimica e/o immunometria sul sangue periferico. I nuovi approcci di proteomica "locoregionale" hanno una risoluzione altissima (a trasformata di Fourier sia per MS che MS/MS), e sono in grado di monitorare concentrazioni estremamente basse di biomarcatori specifici o una matrice complessa di biomarcatori di diverse patologie. A questo si aggiunga il fatto che l'identificazione di proteine rare o "inattese" non ha solo una importanza diagnostica in termini di biomarcatori (nuovi o già conosciuti) ma ha anche una funzione centrale nella descrizione dei meccanismi di base di una data patologia. E' noto inoltre che la conoscenza dei meccanismi consente spesso di definire nuovi approcci terapeutici più efficaci.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2014)

Autori	Titolo pubblicazioni 2014 aggiornate al 17 febb. 2015	Rivista	IF Minist.
Loi Monica, Becherini Pamela, Emionite L., Emionite L., Cossu Irene, Destefanis E., Brignole Chiara, Di Paolo Daniela, Piaggio Francesca, Perri Patrizia, Cilli M., Pastorino Fabio, Ponzoni Mirco.	sTRAIL coupled to liposomes improves its pharmacokinetic profile and overcomes neuroblastoma tumour resistance in combination with Bortezomib.	J CONTROL RELEASE 2014; 192: 157-166	8
Bellora F., Castriconi R., Dondero A., Carrega Paolo, Mantovani A., Ferlazzo G., Moretta A., Bottino Cristina.	Human NK cells and NK receptors.	IMMUNOL LETT 2014; 161: 168-173	2
Moretta Lorenzo, Montaldo E., Vacca P., Del Zotto Genny, Moretta F., Merli P., Locatelli F., Mingari MC.	Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications.	INT ARCH ALLERGY IMM 2014; 164: 253-264	2
Assereto Stefania, Robbiano Angela, Di Rocco Maja, Rossi Andrea, Cassandrini D., Panicucci C., Brigata G., Biancheri Roberta, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Trucks H., Sander T., Zara Federico, Gazzero Elisabetta.	Functional characterization of the c.462delA mutation in the NDUFS4 subunit gene of mitochondrial complex I. (Letter).	CLIN GENET 2014; 86: 99-101	3
Bellora F., Castriconi R., Dondero A., Pessino A., Nencioni A., Liggieri G., Moretta Lorenzo, Mantovani A., Moretta A., Bottino Cristina.	TLR activation of tumor-associated macrophages from ovarian cancer patients triggers cytolytic activity of NK cells.	EUR J IMMUNOL 2014; 44: 1814-1822	6
Bertaina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo ME., Falco Michela, Handgretinger R., Moretta F., Lucarelli B., Brescia LP., Li Pira G., Testi M., Cancrini C., Kabbara N., Carsetti R., Finocchi A., Moretta A., Moretta Lorenzo, Locatelli F.	HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of aβ+ T and B cells in children with nonmalignant disorders.	BLOOD 2014; 124: 822-826	4
Bianchi G., Vuerich M., Pellegatti P., Marimpietri Danilo, Emionite L., Marigo I., Bronte V., Di Virgilio F., Pistoia Vito, Raffaghello Lizzia.	ATP/P2X7 axis modulates myeloid-derived suppressor cell functions in neuroblastoma microenvironment.	CELL DEATH DIS 2014; 5: e1135	6
Carrega Paolo, Bonaccorsi I., Di Carlo E., Morandi B., Paul P., Rizzello V., Cipollone G., Navarra G., Mingari MC., Moretta Lorenzo, Ferlazzo G.	CD56(bright)Perforin(low) Noncytotoxic Human NK Cells Are Abundant in Both Healthy and Neoplastic Solid Tissues and Recirculate to Secondary Lymphoid Organs via Afferent Lymph.	J IMMUNOL 2014; 192: 3805-3815	6
Montaldo E., Vacca P., Moretta Lorenzo, Mingari MC.	Development of human natural killer cells and other innate lymphoid cells.	SEMIN IMMUNOL 2014; 26: 107-113	3
Malattia Clara, Damasio Maria Beatrice, Madeo A., Pistorio Angela, Providenti A., Pederzoli Silvia Maria, Viola Stefania, Buoncompagni Antonella, Mattiuz Chiara, Beltramo A., Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino, Picco Paolo Pietro, Magn	Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis.	ANN RHEUM DIS 2014; 73: 1083-1090	8

Chillemi A., Zaccarello G., Quarona V., Lazzaretti M., Martella E., Giuliani N., Ferracini R., Pistoia Vito, Horestein AL., Malavasi F.	CD38 and bone marrow microenvironment.	FRONT BIOSCI-LANDMRK 2014; 19: 152-162	3
Chiossone Laura, Vacca P., Orecchia P., Croxatto D., Damonte P., Astigiano S., Barbieri O., Bottino Cristina, Moretta Lorenzo, Mingari MC.	In vivo generation of decidual natural killer cells from resident hematopoietic progenitors.	HAEMATOLOGICA 2014; 99(3): 448-457	6
Consolaro Alessandro, Ruperto Nicolino, Bracciolini G., Frisina A., Gallo MC., Pistorio Angela, Verazza S., Negro G., Gerloni V., Goldenstein-Schainberg C., Sztajn bok F., Wulfraat NM., Martini Alberto, Ravelli Angelo, for the Pediatric Rheumatology Inter	Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score.	ANN RHEUM DIS 2014; 73: 1380-1383	8
Consolaro Alessandro, Schiappapietra B., Dalpra' S., Calandra S., Martini Alberto, Ravelli Angelo.	Optimisation of disease assessments in juvenile idiopathic arthritis.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32(5 Suppl. 85): S126-S130	4
Croxatto D., Vacca P., Canegallo Francesca, Conte R., Venturini PL., Moretta Lorenzo, Mingari MC.	Stromal Cells from Human Decidua Exert a Strong Inhibitory Effect on NK Cell Function and Dendritic Cell Differentiation.	PLOS ONE 2014; 9: e89006	3
Michot C., Le Goff C., Mahaut C., Afenjar A., Brooks AS., Campeau PM., Destree A., Di Rocco Maja, Donnai D., Hennekam R., et al.	Myhre and LAPS syndromes: clinical and molecular review of 32 patients.	EUR J HUM GENET 2014; 22: 1272-1277	3
D'Alessandro M., Buoncompagni Antonella, Minoia Francesca, Coccia Maria Cristina, Martini Alberto, Picco Paolo Pietro.	Cytomegalovirus-related necrotising vasculitis mimicking Henoch-Schonlein syndrome.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32: S73-S75	4
Della Chiesa M., Falco Michela, Bertaina A., Muccio L., Alicata C., Frassoni Francesco, Locatelli F., Moretta Lorenzo, 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; 192: 1471-1479	6
Di Meo S., Airoidi Irma, Sorrentino C., Zorzoli A., Esposito S., Di Carlo E.	Interleukin-30 Expression in Prostate Cancer and Its Draining Lymph Nodes Correlates with Advanced Grade and Stage.	CLIN CANCER RES 2014; 20: 585-594	8
Dolcino Marzia, Patuzzo G., Barbieri A., Tinazzi E., Rizzi M., Beri R., Argentino G., Ottria A., Lunardi C., Puccetti Antonio.	Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Common Variable Immunodeficiency: Modulation of Adaptive Immune Response following Intravenous Immunoglobulin Therapy.	PLOS ONE 2014; 9: e97571	6
Falcini F., La Torre F., Vittadello F., Rigante D., Martini G., Corona F., Buoncompagni Antonella, Alessio M., Cortis E., Insalaco A., Magni-Manzoni S., Breda L., Matucci-Cerinic M., Zulian F.	Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32: S134-S137	2
Federici Silvia, Gattorno Marco	A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood.	BEST PRACT RES CL RH 2014; 28: 263-276	4

Fidanci BE., Demirkaya E., Acikel C., Fidanci K., Karaman D., Yildiz D., Konukbay D., Polat A., Basbozkurt G., Topaloglu R., Cimaz R., Ravelli Angelo, Ozen S., for the FAVOR.	The invisible part of the iceberg: qualitative aspects of childhood vasculitis.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32: S122-S127	4
Finetti M., Insalaco A., Cantarini L., Meini A., Breda L., Alessio M., D'Alessandro M., Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Gattorno Marco.	Long-Term Efficacy of Interleukin-1 Receptor Antagonist (Anakinra) in Corticosteroid-Dependent and Colchicine-Resistant Recurrent Pericarditis.	J PEDIATR-US 2014; 164: 1425-1431	6
Hofer M., Pillet P., Cochard M., Berg S., Krol P., Kone-paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Brik R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno Marco	International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients.	RHEUMATOLOGY 2014; 53 (6): 1125-1129	6
Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Chasnyk V., Dehoorne J., Panaviene V., Susic G., Stanevica V., Kobusinska K., Zuber Z., Mouy R., Rumba-Rozenfelde I., Breda L., Dolezalova P., Job-Deslandre C., Wulffraat N., Alvare	Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study.	ANN RHEUM DIS 2014; 73 (6): 1114-1122	8
Lanni Stefano, Martini Alberto, Malattia Clara.	Heading Toward a Modern Imaging Approach in Juvenile Idiopathic Arthritis.	CURR RHEUMATOL REP 2014; 16 (5): 416	4
Malattia, Clara; Martini, Alberto	Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis.	ANN NY ACAD SCI 2014; 1318: 65-70	6
Ciullini Mannurita S., Vignoli M., Bianchi L., Kondi A., Gerloni V., Breda L., ten Cate R., Alessio M., Ravelli Angelo, Falcini F., Gambineri E.	CACP syndrome: identification of five novel mutations and of the first case of UPD in the largest European cohort.	EUR J HUM GENET 2014; 22 (2): 197-201	3
McCann LJ., Arnold K., Pilkington C., Huber AM., Huber AM., Ravelli Angelo, Beard L., Beresford MW., Wedderburn LR., and the UK Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG)	Developing a provisional, international Minimal Dataset for Juvenile Dermatomyositis: for use in clinical practice to inform research.	PEDIATR RHEUMATOL 2014; 12: Article Number: 31	2
Meazza R., Tuberosa C., Cetica V., Falco Michela, Loiacono Fabrizio, Parolini S., Micalizzi Concetta, Moretta A., Mingari MC., Moretta Lorenzo, Bottino Cristina, 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; 44 (5): 1526-1534	6
Mina R., Klein-Gitelman MS., Nelson S., Eberhard A., Higgins G., Singer NG., Onel K., Tucker L., O'Neil KM., Punaro M., Levy DM., Haines K., Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Lovell D., Brunner HI.	Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus.	ANN RHEUM DIS 2014; 73 (2): 401-406	4
Caorsi Roberta, Picco Paolo Pietro, Buoncompagni Antonella, Martini Alberto, Gattorno Marco.	Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment.	J RHEUMATOL 2013; 155: 2-5	4
Morandi Fabio, Rouas-Freiss N., Pistoia Vito.	The emerging role of soluble HLA-G in the control of chemotaxis.	CYTOKINE GROWTH F R 2014; 25 (3): 327-335	6

Morandi Fabio, Di Carlo E., Ferrone, S., Petretto Andrea, Pistoia Vito, Airoidi Irma.	IL-27 in human secondary lymphoid organs attracts myeloid dendritic cells and impairs HLA class I-restricted antigen presentation.	J IMMUNOL 2014; 192 (6): 2634-2642	6
Naji A., Menier C., Morandi Fabio, Agaugué S., Maki G., Ferretti Elisa, Bruel S., Pistoia Vito, Carosella E., Rouas-Freiss N.	Binding of HLA-G to ITIM-Bearing Ig-like Transcript 2 Receptor Suppresses B Cell Responses.	J IMMUNOL 2014; 192 (4): 1536-1546	6
Ozen S., Demirkaya E., Amaryan G., Koné-Paut I., Polat A., Woo P., Uziel Y., Modesto C., Finetti M., Quartier P., Papadopoulou-Alataki E., Al-Mayouf S., Fabio G., Gallizzi R., Cantarini L., Frenkel J., Nielsen S., Hofer M., et al	Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children.	ANN RHEUM DIS 2014; 73 (4): 662-667	8
Palmieri D., Cafueri G., Mongelli F., Pezzolo Annalisa, Pistoia Vito, Palombo D.	Telomere shortening and increased oxidative stress are restricted to venous tissue in patients with varicose veins: A merely local disease?	VASC MED 2014; 19 (2): 125-130	1
Rigo V., Corrias Maria Valeria, Orengo A., Brizzolara A., Emionite L., Fenoglio D., Filaci G., Croce M., Ferrini S.	Recombinant IL-21 and anti-CD4 antibodies cooperate in syngeneic neuroblastoma immunotherapy and mediate long-lasting immunity.	CANCER IMMUNOL IMMUN 2014; 63: 501-511	6
Rizzo R., Audrito V., Vacca P., Rossi D., Brusa D., Stignani M., Bortolotti D., D'Arena G., Coscia M., Laurenti L., Forconi F., Gaidano F., Mingari M., Moretta Lorenzo, Malavasi F., Deaglio S.	HLA-G is a component of the chronic lymphocytic leukemia escape repertoire to generate immune suppression: impact of the HLA-G 14 base pair (rs66554220).	HAEMATOLOGICA 2014; 99 (5): 888-896	3
Rodriguez-Lozano A., Giancane G., Pignataro R., Viola Stefania, Valle Maura Maria, Gregorio Sandro, Norambuena X., Ioseliani M., Pistorio Angela, Magnaguagno Francesca, Riganti S., Martini Alberto, Ravelli Angelo	Agreement Among Musculoskeletal Pediatric Specialists in the Assessment of Radiographic Joint Damage in Juvenile Idiopathic Arthritis.	ARTHRIT CARE RES 2014; 66 (1): 34-39	6
Rothmund F., Gerss J., Ruperto Nicolino, Däbritz J., Wittkowski H., Frosch M., Wulfraat NM., Wedderburn L., Holzinger D., Gohar F., Vastert S., Brik R., Job Deslandre C., Melo-Gomes JA., Saad Magalhães C., Barcellona R., Russo R., Gattorno Marco, Martin	Validation of Relapse Risk Biomarkers for Routine Use in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis.	ARTHRIT CARE RES 2014; 66 (6): 949-955	6
Ruperto Nicolino, Martini Alberto	Juvenile idiopathic arthritis and malignancy.	RHEUMATOLOGY 2014; 53 (6): 968-974	6
Sag E., Tartaglione A. Batu ED., Ravelli Angelo, Khalil SMA., Marks SD., Ozen S.	Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32 (3): 440-444	2
Vitale M., Cantoni Claudia, Pietra G., Mingari MC., Moretta Lorenzo.	Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function.	EUR J IMMUNOL 2014; 44 (6): 1582-1592	6
Wilson CL., Mann J., Walsh M., Perrugoria M., Oakley F., Wright MC., Brignole Chiara, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Ponzoni Mirco, Karin M., Mann DA.	Quiescent Hepatic Stellate Cells Functionally Contribute to the Hepatic Innate Immune Response via TLR3.	PLOS ONE 2014; 9 (1): e83391	6

Ferretti Elisa, Pistoia Vito, Corcione Anna.	Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor in the pathogenesis of inflammatory and malignant diseases with emphasis on B cell malignancies.	MEDIAT INFLAMM 2014; ID: 480941	6
G. Wilson, J. Sunley, K. Smith, K. Pope, C. Bromhead, E. Fitzpatrick, M. Di Rocco, M. Van Steensel, D. Coman, R. Leventer, M. Delatycki, D. Amor, M. Bahlo, P. Lockhart	Mutations in SH3PXD2B cause Borrone dermatocardio-skeletal syndrome.	EUR J HUM GENET 2014; 22 (6): 741-747	3
Dolcino Marzia, Puccetti Antonio, Ottria A., Barbieri A., Patuzzo G., Lunardi C.	Modulation of adaptive immune response following intravenous immunoglobulin therapy in common variable immunodeficiency.	ISR MED ASSOC J 2014; 16: 648-650	2
Minoia Francesca, Davi S., Horne AC., Demirkaya E., Bovis Francesca, Caifeng L., Lehmborg K., Weitzman S., Insalaco A., ..., Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Cron RQ., Ravelli Angelo, on behalf of the Pediatric Rheumatology International Trials Organiz	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.	ARTHRITIS RHEUM-US 2014; 66: 3160-3169	8
Di Rocco Maja, Andria G., Deodato F., Giona F., Micalizzi Concetta, Pession A.	Early Diagnosis of Gaucher Disease in Pediatric Patients: Proposal for a Diagnostic Algorithm.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 1905-1909	6
Davi S., Minoia F., Pistorio Angela, Horne AC., Consolaro Alessandro, 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., Abinu	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	ARTHRITIS RHEUM-US 2014; 66: 2871-1880	8
Consolaro Alessandro, Negro G., Gallo MC., Bracciolini G., Ferrari C., Schiappapietra B., Pistorio Angela, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Ravelli Angelo.	Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score.	ARTHRIT CARE RES 2014; 66: 1703-1709	6
Dentone C., Fenoglio D., Signori A., Cenderello G., Parodi A., Bozzano F., Guerra M., De Leo P., Bartolacci V., Mantia E., Orofino G., Kalli F., Marras Francesco, et al.	Relationship between innate immunity, soluble markers and metabolic-clinical parameters in HIV+ patients ART treated with HIV-RNA<50 cp/mL.	J INT AIDS SOC 2014; 17: 19718	3
Pistoia Vito, Raffaghello Lizzia.	Unveiling the role of TNF-alpha in mesenchymal stromal cell-mediated immunosuppression.	EUR J IMMUNOL 2014; 44: 352-356	6
Pastore S., Paloni G., Caorsi Roberta, Ronfani L., Taddio A., Lepore L., for the CAPS Italian Register.	Serum amyloid protein A concentration in cryopyrin-associated periodic syndromes patients treated with interleukin-1 beta antagonist.	CLIN EXP RHEUMATOL 2014; 32 (Suppl. 84): S63-S66.	2
Montaldo E., Teixeira-Alves LG., Glatzer T., Durek P., Stervbo U., Hamann W., Babic M., Paclik D., Stolzen K., Lozza L., Juelke K., Matzmohr N., Loiacono F., Petronelli F., Huntington ND., Moretta Lorenzo, Mingari MC., Romagnani C.	Human ROR gamma t+CD34+ cells are lineage-specified progenitors of group 3 RORgamma t+ innate lymphoid cells.	IMMUNITY 2014; 41: 988-1000	7,5

Pezzolo Annalisa, Marimpietri Danilo, Raffaghello Lizzia, Cocco C., Pistorio Angela, Gambini Claudio, Cilli M., Horenstein A., Malavasi F., Pistoia Vito.	Failure of anti tumor-derived endothelial cell immunotherapy depends on augmentation of tumor hypoxia.	ONCOTARGET 2014; 5: 10368-10381	6
Di Carlo E., Sorrentino C., Zorzoli A., Di Meo S., Tupone MG., Ognio E., Mincione G., Airoidi Irma.	The antitumor potential of Interleukin-27 in prostate cancer.	Oncotarget 2014; 5: 10332	6
Meazza R., Tuberosa C., Cetica V., Falco Michela, Parolini S., Grieve S., Griffiths GM., Sieni E., Marcenaro Stefania, Micalizzi Concetta, Montin D., Fagioli F., Moretta A., Mingari MC., Moretta Lorenzo, Notarangelo LD., Bottino Cristina, Aricò M., Pende	Diagnosing XLP1 in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.	J ALLERGY CLIN IMMUN 2014; 134: 1381-1387	8
Martinengo C., Poggio T., Menotti M., Scalzo MS., Mastini C., Ambrogio C., Pellegrino E., Riera R., Piva R., Ribatti D., Pastorino Fabio, Perri Patrizia, Ponzoni Mirco, Wang Q., Voena C., Chiarle R.	ALK-dependent control of hypoxia-inducible factors mediates tumor growth and metastasis.	CANCER RES 2014; 74(21): 6094-6106	8
Oevermann L., Michaelis SU., Mezger M., Lang P., Toporski J., Bertaina A., Zecca M., Moretta Lorenzo, Locatelli F., Handgretinger R.	KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL.	Blood 2014; 124: 2744-2747	4
Pellicci DG., Uldrich AP., Le Nours J., Ross F., Chabrol E., Eckle SBG., de Boer R., Lim RT., McPherson K., Besra G., Howell AR., Moretta Lorenzo, et al.	The molecular bases of delta/alpha beta T cell-mediated antigen recognition.	J EXP MED 2014; 211: 2599-2615	5
Galluzzi L., Vacchelli E., Bravo-San Pedro JM., Buqué A., Senovilla L., Baracco EE., Bloy N., Castoldi F., Abastado JP., Moretta Lorenzo, et al.	Classification of current anticancer immunotherapies	ONCOTARGET 2014; 5: 12472-12508	3
Moretta Lorenzo, Pistoia Vito	Anti-IgE treatment in asthma: Galectin-3 as a predictive marker.	IMMUNOL LETT 2014; 162: 1	1
Dolcino Marzia, Lunardi C., Ottria A., Tinazzi E., Patuzzo G., Puccetti Antonio.	Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis.	PLOS ONE 2014; 9(12): e115424	6
Piram M., Koné-Paut I., Lachmann HL., Frenkel J., Ozen S., Kuemmerle-Deschner J., Stojanov S., Simon A., Finetti M., Sormani MP., Martini Alberto, Gattorno Marco, Ruperto Nicolino, on the behalf of EUROFEVER, EUROTRAPS and PRINTO.	Validation of the auto-inflammatory diseases activity index for hereditary recurrent fever syndromes.	ANN RHEUM DIS 2014; 73: 2168-2173	8
Lachmann HJ., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou I., Cantarini L., Frenkel J., Anton J., Kone-Paut I., Cattalini M., Bader Maunier B., Insalaco A., Hentgen V., Merino R., Modesto C., Toplak N., Berendes R., Ozen S., Cimaz R., Jansson A., Brogan PA., H	The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry.	ANN RHEUM DIS 2014; 73: 2160-2167	8
Grauwet K., Cantoni Claudia, Parodi M., De Maria A., Devriendt B., Pende D., Moretta Lorenzo, Vitale M., Favoreel HW.	Modulation of CD112 by the alphaherpesvirus dD protein suppresses DNAM-1-dependent NK cell-mediated lysis of infected cells.	P NATL ACAD SCI USA 2014; 111: 16118-16123	8

Valgardsdottir R, Capitanio C, Texido G., Pende D., Cantoni Claudia, Pesenti E., Rambaldi A., Golay J, Introna M.	Direct involvement of CD56 in cytokine-induced killer-mediated lysis of CD56+ hematopoietic target cells.	EXP HEMATOL 2014; 42: 1013-1021	2
Giuffrida G., Cappellini MD., Carubbi F., Di Rocco Maja, Iolascon G.	Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice.	ADV THER 2014; 31: 1197-1212	2
Rutella S., Filippini P., Bertaina V., Li Pira G., Altomare L., Ceccarelli S., Brescia LP., Lucarelli B., Girolami E., Conflitti G., Cefalo MG., Bertaina A., Corsetti T., Moretta Lorenzo, Locatelli F.	Mobilization of healthy donors with plerixafor affects the cellular composition of T-cell receptor (TCR)-alpha/CD19-depleted haploidentical stem cell grafts.	J TRANSL MED 2014; 12: 240	3
Moorthy LN., Roy E., Kurra V., Peterson MGE., Hassett AL., Lehman TJA., Ravelli Angelo, et al.	Health related quality of life measure in systemic pediatric rheumatic diseases and its translation to different languages: an international collaboration.	PEDIATR RHEUMATOL 2014; 12: 49	2
Saroufim A., Messai Y., Hasmim M., Rioux N., Iacovelli R., Verhoest G., Bensalah K., Patard JJ., Albiges L., Azzarone Bruno, Escudier B., Chouaib S.	Tumoral CD105 is a novel independent prognostic marker for prognosis in clear-cell renal cell carcinoma.	BRIT J CANCER 2014; 110: 1778-1784	3
Omenetti Alessia, Carta S., Delfino L., Martini Alberto, Gattorno Marco, Rubartelli A.	Increased NLRP3-dependent interleukin 1 beta secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype.	ANN RHEUM DIS 2014; 73: 462-469	8
Giancane G., Pederzoli Silvia Maria, Norambuena X., Ioseliani M., Sato J., Gallo MC., Negro G., Pistorio Angela, Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Ravelli Angelo.	Frequency of radiographic damage and progression in individual joints in children with juvenile idiopathic arthritis.	ARTHRIT CARE RES 2014; 66: 27-33	6
Calandra S., Gallo MC., Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Lattanzi B., Bovis Francesca, Muratore V., De Marco R., Martini Alberto, Ravelli Angelo.	Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis.	J RHEUMATOL 2014; 41: 7	4
Bohm M., Gonzalez Fernandez MI., Ozen S., Pistorio Angela, Dolezalova P., Brogan P., Barbano Giancarlo, Sengler C., Kleingitelman M., Quartier P., Fasth A., Herlin T., Terreri MT., Nielsen S., van Rossum MA., Avcin T., Castell ER., Foeldvari I., Foell D.,	Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Weagener's granulomatosis).	PEDIATR RHEUMATOL 2014; 12: 18	4
Furfaro AL., Piras S., Passalacqua M., Domenicotti C., Parodi A., Fenoglio D., Pronzato MA., Marinari UM., Moretta Lorenzo, Traverso N., Nitti M.	HO-1 up-regulation: A key point in high-risk neuroblastoma resistance to bortezomib.	BIOCHEM BIOPH RES CO 2014; 1842: 613-622	2
Tinazzi E., Barbieri A., Rigo A., Patuzzo G., Beri R., Gerli R., Argentino G., Puccetti Antonio, Lunardi C.	In rheumatoid arthritis soluble CD30 ligand is present at high levels and induces apoptosis of CD30+T cells.	IMMUNOL LETT 2014; 161: 236-240	1
Piard J., Aral B., Vabres P., Holder-Espinasse M., Gauthier S., Capra Valeria, Pierquin G., Callier P., Baumann C., Pasquier L., et al.	Search for ReCQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes.	CLIN GENET 2014; xxx: xxx	3

Torelli GF., Peragine N., Raponi S., Pagliara D., De Propis MS., Vitale A., Bertaina A., Barbieri W., Moretta Lorenzo, et al.	Recognition of adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia blasts by natural killer cells.	HAEMATOLOGICA 2014; 99(7): 1248-1254	3
Moretta Lorenzo.	Preface.	SEMIN IMMUNOL 2014; 26: 105-106	3

Linea di ricerca 4: Onco-ematologia e terapie cellulari

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 extracorporee) 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 emopoietiche (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 Francesco Frassoni – U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo

Dottor Edoardo Lanino - U.O.S. Trapianto di Midollo

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 Carlo Dufour - U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale

Dottor Alberto Garaventa - U.O.S.D. Oncologia Clinica

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

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

Attività 2014

U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo - Direttore: Dottor Francesco Frassoni

U.O.S. Trapianto di Midollo – Direttore: Dottor Edoardo Lanino

Nell'ambito del progetto sulle nuove piattaforme trapiantologiche da donatore alternativo/aploidentico è stato avviato il programma che utilizza la metodica di selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 (4 trapianti, sia in patologie neoplastiche che genetiche) ed è proseguito l'arruolamento nel protocollo Ciclofosfamida-post (8 pazienti arruolati). Nel contesto del programma di terapia cellulare, in attesa della formale certificazione della cell factory istituzionale, previo parere favorevole del CE Regionale, sono stati trattati con successo 2 pazienti (1 staminali mesenchimali, 1 CTL adenovirus specifiche, entrambi da donatore third party) che presentavano complicanze post trapianto a rischio di vita. Il protocollo di ricerca clinica sulla terapia della GvHD acuta refrattaria allo steroide con anticorpo monoclonale anti-TNF ha proseguito l'arruolamento, è prossimo alla chiusura ed una analisi interinale verrà presentata al prossimo meeting EBMT. Sono stati completati studi retrospettivi e prospettici in ambito AIEOP, GITMO ed EBMT, relativi sia al trattamento trapiantologico con diverse fonti di CSE, che a complicanze acute e tardive del trapianto.

Sono state promosse e gestite iniziative di aggiornamento interno all'Istituto relativamente alle principali criticità del paziente emato-oncologico sottoposto a TCSE.

La collaborazione con il CHU Mohammed VI di Marrakech – Marocco, volto alla implementazione del programma trapiantologico, che nel 2013 aveva incluso la supervisione in loco di 2 medici di ruolo del nostro staff, è stata formalizzata istituzionalmente ed ha consentito stage formativi di personale sia medico che infermieristico marocchino.

E' stata formalizzato un protocollo di intesa con Lifeline-Italia che consentirà l'accesso al trapianto presso il nostro Istituto di pazienti provenienti dell'est Europa.

Conseguita formale certificazione CNT e SIMTI del Programma Trapianto.

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

Sono stati proseguiti gli studi epidemiologici: per quanto riguarda le batteriemie nei pazienti emato-oncologici è stata completata l'analisi dei dati raccolti fino al 2013. I dati ottenuti sono stati confrontati con le raccomandazioni di letteratura ed è stato modificato lo schema terapeutico dell'Istituto. Su questo aspetto specifico è stato scritto un articolo attualmente in corso di valutazione da parte di rivista. Sullo stesso tema si è partecipato ad uno studio multicentrico italiano i cui risultati sono stati presentati a congressi nazionali ed attualmente sottoposti a rivista scientifica per la pubblicazione. Per quanto riguarda le micosi invasive si è proseguito lo studio multicentrico internazionale (IPFN) per le candidi ed è iniziata la collaborazione con un gruppo europeo per valutare le infezioni da altri funghi. Infine è iniziata una stretta collaborazione con il laboratorio analisi del Gaslini per la valutazione dei livelli ematici di antibiotici a scopo terapeutico. Data la scarsità di dati di farmacocinetica pediatrica questi dati potranno essere analizzati allo scopo di identificare le migliori strategie terapeutiche. Queste analisi verranno effettuate in collaborazione con l'Università di Genova e l'Università di Firenze. Al momento comunque si tratta di una fase ancora molto preliminare, che verrà sviluppata nel 2015. La UO ha inoltre partecipato alla raccolta dati nazionale riguardante le infezioni da Klebsiella multiresistente e la tubercolosi in età pediatrica. Le analisi dei dati sono al momento in corso da parte del centro coordinatore.

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 rilevato l'aumento del sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+ e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti dopo 21 giorni dalla procedura.

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

E' stata valutata l'espressione dei geni che presiedono alla staminalità prima e dopo trapianto allogenico effettuato con fonti diverse (sangue midollare, sangue periferico stimolato con citochine e sangue cordonale) in soggetti adulti e pediatrici.

Lo studio ha dimostrato che le cellule CD34+ ottenute dal BM dei pazienti trapiantati con sangue cordonale mostrano un'over-espressione dei geni considerati essenziali per la riprogrammazione cellulare (DPPA2, NANOG, PTEN, OCT4, NES, SOX1, SOX2, LIN28). Inoltre, il livello proteico di tali geni risulta più alto nelle cellule CD34+ dei pazienti adulti trapiantati con CB (benché la quantità sia modulata, a conferma dell'eterogeneità funzionale della popolazione CD34+) in confronto con le CD34 isolate da sangue cordonale fresco dove la quantità di proteina corrispondente è irrilevante. L' over-espressione di questi geni viene mantenuta per anni dopo il trapianto e non sembra espressione della fase espansiva dei progenitori infusi. I pazienti trapiantati con altre fonti (BM e PBSC) non presentano questo pattern genico. Poiché i geni overespressi sono quelli utilizzati in ambito scientifico per produrre cellule iPS da cellule differenziate abbiamo paragonato l'espressione dei geni dei pazienti con quelli delle suddette cellule ed abbiamo rilevato un livello di espressione paragonabile di alcuni geni "stemness" (Sox2, OCT4, Lin28, DPP2, Nanog) ma non di altri (Nestin, PTEN, Sox1).

Poiché noi abbiamo studiato l'espressione genica delle cellule CD34+ durante la fase rigenerativa del sistema emopoietico, questo studio ci ha dato informazioni sulle modifiche di espressione di alcuni geni in grado di supportare un'enorme proliferazione /espansione senza dare luogo ad errori e quindi a trasformazioni neoplastiche. Inoltre, l'identificazione dei geni che aumentato il loro livello di espressione durante la rigenerazione emopoietica può essere un'informazione utile per la produzione di progenitori emopoietici a partire da cellule iPS.

U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale – Direttore: Dottor Carlo Dufour

Complessivamente tali attività hanno significativamente migliorato l'efficienza e la qualità della diagnosi di tale malattie rare con indiretto beneficio del trattamento.

Tali attività sono state realizzate con i fondi raccolti dalla UOSD Ematologia.

- Sottomesso il lavoro di analisi geno-fenotipica (cellulare, somatica ed ematologica) di 97 pazienti italiani con Anemia di Fanconi (dati afferenti al DB nazionale che ha sede presso la nostra UOSD).
- Completati e pubblicati gli studi sul difetto ossidativo dell'Anemia di Fanconi. 3.Sottomesso il lavoro sugli effetti degli inibitori di MAPK38 nell'Anemia di Fanconi.
- Proseguito DB clinico pazienti con citopenie autoimmuni
- Proseguita attività Registro Italiano delle Neutropenie che ha sede presso la nostra UOSD).
- Avviato in collaborazione con il Sick Children di Cincinnati, programma di diagnostica NGD dei pazineti con citopenie autoimmuni.
- Completato lo studio di fase II sull'uso di Midostaurina nelle LMA/LLA resistenti
- Avviato studio di fase II su Nilotinib nelle LMC resistenti o refrattarie.

U.O.S.D. Oncologia Clinica – *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 SIOOPEN 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.

U.O.S.D. 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.

Attivazione studio Progetto Europeo: "GAbepentin in Paediatric Pain" – GAPP. Grant Agreement n. FP7 – HEALTH – 2013 – 1 – 602962-2.

U.O.S.D. Neurooncologia – *Direttore: Dottoressa Maria Luisa Garrè*

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 2014, 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 2014 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. Nel 2014 il centro ha accolto per 2 volte stages dei colleghi di Trento e per contro una nostra delegazione ha visitato ripetutamente il centro di Trento stabilendo una fruttuosa collaborazione.

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 2014)

Autori	Titolo pubblicazioni 2014 aggiornate al 17 febb. 2015	Rivista	IF Minist.
Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Riso M, Tripodi G.	A possible role of soluble HLA-I molecule in the immunomodulatory effects of therapeutic apheresis. (Letter)	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2014; 12: S167-S169	1
Angelino G., Caruso R., D'Argenio P., Calò Carducci FI., Pascone R., Lanciotti Marina, Cancrini C., Palma P., Aiuti A., Rossi P., Finocchi A.	Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases.	PEDIAT ALLERG IMM-UK 2014; 25: 283-289	3
Cefalo G., Massimino M., Ruggiero A., Barone G., Ridola V., Spreafico F., Potepan P., Abate ME., Mascarini M., Garre' Maria Luisa, 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-ONCOLOGY 2014; 16: 748-753	3
Cesaro S., Giacchino M., Fioredda Francesca, Barone A., Battisti L., Bezzio S., Frenos S., De Santis R., Livadiotti S., Marinello S., Zanazzo AG., Caselli D.	Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients.	BIOMED RES INT 2014; (on line journal):: 707691	0,05
Columbaro M., Ravera S., Capanni C., Panfoli I., Cuccarolo P., Stroppiana Giorgia, Degan P., Cappelli Enrico.	Treatment of FANCA Cells with Resveratrol and N-Acetylcysteine: A Comparative Study.	PLOS ONE 2014; 9: e104857	6
Conter V., Valsecchi MG., Parasole R., Putti MC., Locatelli F., Barisone E., Lo Nigro L., Santoro N., Aricò M., Ziino O., Pession A., Tesi AM., Micalizzi Concetta, et al.	Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study.	BLOOD 2014; 123: 1470-1478	4

De Bernardi B., Quaglietta L., Haupt Riccardo, Castellano A., Tirtei E., Luksch R., Mastrangelo S., Viscardi E., Indolfi P., Cellini M., Tamburini A., Erminio G., Gandolfo Carlo, Sorrentino S., Vetrella S., Gigliotti Anna Rita.	Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: The AIEOP experience.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 1369-1375	6
Economou M., Banov Laura, Ljung R.	Perinatal aspects of haemophilia. (Review article)	EUR J HAEMATOL 2014; 93: 21-25	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 NEURO-ONCOL 2014; 117: 311-320	4
Fagioli F., Quarello P., Zecca M., Lanino Edoardo, Corti P., Favre C., Ripaldi M., Ramenghi U., Locatelli F., Prete A.	Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry.	BRIT J HAEMATOL 2014; 165: 673-681	3
Fiz F., Marini C., Piva R., Miglino M., Massollo M., Bongioanni F., Morbelli S., Bottoni G., Campi C., Bacigalupo A., Bruzzi P., Frassoni Francesco, Piana M., Sambuceti G.	Adult Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: Computational Analysis of Whole-Body CT Documents a Bone Structure Alteration.	RADIOLOGY 2014; 271: 805-813	3
Garaventa Alberto.	High Risk Neuroblastoma: Small Steps Towards Cure.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 964-965	3
Girmenia C., Barosi G., Piciocchi A., Arcese W., Aversa F., Bacigalupo A., Bandini G., Bosi A., Busca A., Castagnola Elio, Caselli D., Cesaro S., Ciceri F., Locasciulli A., Locatelli F., Mikulska M., Pagano L., Prete A., Raiola AM., Rambaldi A.	Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Revised Recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO).	BIOL BLOOD MARROW TR 2014; 20: 1080-1088	2
Girmenia C., Raiola AM., Piciocchi A., Algarotti A., Stanzani M., Cudillo L., Pecoraro C., Guidi S., Iori AP, Montante B., Chiusolo P., Lanino Edoardo, Carella AM., Zucchetti E., Bruno B., Irrera G., Patriarca F., Baronciani D., Musso M., Prete A., Risit	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 TR 2014; 20: 872-880	2
Groll AH., Castagnola Elio, Cesaro S., Dalle J., Engelhard D., Hope W., Roilides E., Styczynski J., Warris A., Lehrnbecher T., EBMT-IDWP, EORTC-IDG- ICHS, 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; 15: e327-e340	15
A. Hussein, C. Halkes, G. Socié, A. Tichelli, P. von dem Borne, M. Schaap, R. Foa, A. Ganser, Dufour Carlo, A. Bacigalupo, A. Locasciulli, M. Aljurf, C. Peters, M. Robin, A. van Biezen, L. Volin, T. De Witte, J. Marsh, J. Passweg, N. Kröger.	Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Transformed to Myelodysplastic Syndrome or Leukemia from Severe Aplastic Anemia: A Report from the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party and the Severe Aplastic Anemia Worki	BIOL BLOOD MARROW TR 2014; 20 (9): 1448-1450	2

Kirsch M., Berben L., Johansson E., Calza Simona, Eeltink C., Stringer J., Liptrott S., De Geest S.	Nurses' practice patterns in relation to adherence-enhancing interventions in stem cell transplant care: a survey from the Nurses Group of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.	EUR J CANCER CARE 2014; 23 (5): 607-615	3
Liu GH., Suzuki K., Li M., Qu J., Montserrat N., Tarantino C., Gu Y., Yi F., Xu X., Zhang W., Ruiz S., Plongthongkum N., Zhang K., Masuda S., Nivet E., Tsunekawa Y., Soligalla RD., Goebel A., Aizawa E., Kim NY., Kim J., Dubova I., Li Y., Ren R., Benner C.,	Modelling Fanconi anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient-derived iPSCs.	NAT COMMUN 2014; 5: 4330	4
Manara E., Bisio V., Masetti R., Beqiri V., Rondelli R., Menna G., Micalizzi Concetta, Santoro N., Locatelli F., Basso G., Pigazzi M.	Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations. (Letter).	LEUKEMIA 2014; 28: 1132-1134	4
Faraci Maura, Bagnasco Francesca, Giardino S., Conte Massimo, Micalizzi Concetta, Castagnola Elio, Lampugnani Elisabetta, Moscatelli Andrea, Franceschi A., Carcillo JA, Haupt Riccardo.	Intensive Care Unit Admission in Children With Malignant or Nonmalignant Disease: Incidence, Outcome, and Prognostic Factors: A Single-Center Experience.	J PEDIAT HEMATOL ONC 2014; 36: e403-e409	2
Sorrentino Stefania, Gigliotti Anna Rita, Sementa Angela Rita, Morsellino V., Conte Massimo, Erminio G., Buffa Piero, Granata Claudio, Mazzocco Katia, Garaventa Alberto, De Bernardi B.	Neuroblastoma in the adult: The Italian experience with 21 patients.	J PEDIAT HEMATOL ONC 2014; 36(8): e499-e505	2
Mattioli C., Pianigiani G., De Rocco D., Bianco AMR., Cappelli Enrico, Savoia A., Pagani F.	Unusual splice site mutations disrupt FANCA exon 8 definition.	BIOACOUSTICS 2014; : 1052-1058	3
Miano Maurizio, Poggi V., Banov Laura, Fioredda Francesca, Micalizzi Concetta, Svahn Johanna, Montobbio Giovanni, Gallicola F., Molinari Angelo C., Parasole R., Petruzzello F., Fisher A., Calvillo Michaela, Dufour Carlo.	Sirolimus as Maintenance Treatment in an Infant With Life-threatening Multiresistant Pure Red Cell Anemia/Autoimmune Hemolytic Anemia.	J PEDIAT HEMATOL ONC 2014; 36 (3): E145-E148	2
Olivieri J., Pierelli L., Introna M., Accorsi P., Bosi A., Perseghin P., Risso Marco, et al.	Kinetics of the use of cryopreserved autologous stem cell grafts: a GITMO-SIDEM survey.	CYTOTHERAPY 2014; 16: 101-110	3
Li Pira G., Ivaldi F., Starc N., Landi F., Rutella S., Locatelli F., Sacchi N., Tripodi Gino, Manca F.	A registry of HLA-typed donors for production of virus-specific CD4 and CD8 T lymphocytes for adoptive reconstruction of immune-compromised patients.	TRANSFUSION 2014; 54: 3145-3154	3
Piccardo A., Puntoni M., Lopci E., Conte Massimo, Foppiani L., Sorrentino Stefania, Morana Giovanni, Naseri M., Cistaro A. Villavecchia G., Fanti S., Garaventa Alberto.	Prognostic value of F-18-DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma.	EUR J NUCL MED MOL I 2014; 41 (6): 1046-1056	6

Piccardo A., Lopci E., Foppiani L., Morana Giovanni, Conte Massimo.	F-18-DOPA PET/CT for assessment of response to induction chemotherapy in a child with high-risk neuroblastoma.	PEDIATR RADIOL 2014; 44 (3): 355-361	4
Piccardo A., Lopci E., Conte Massimo, Cabria M., Cistaro A., Garaventa Alberto, Villavecchia G.	Bone and Lymph Node Metastases From Neuroblastoma Detected by F-18-DOPA-PET/CT and Confirmed by Posttherapy I-131-MIBG but Negative on Diagnostic I-123-MIBG Scan.	CLIN NUCL MED 2014; 39 (1): E80-E83	3
Ragazzini G., Delucchi A., Calcagno Enrico, Servetto Roberto, Denotti G.	Mediastinal Burkitt Lymphoma in Childhood.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 2127-2128	3
Samarasinghe S., Marsh J., Dufour Carlo.	Immune suppression for childhood acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome: where next?	HAEMATOLOGICA 2014; 99 (4): 597-599	6
Timeus F., Crescenzo N., Longoni D., Doria A., Foglia L., Pagliano S., Vallero S., Decimi V., Svahn J., Palumbo G., Ruggiero A., Martire B., Pillon M., Marra N., Dufour C., Ramenghi U., Saracco P.	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones in Children with Acquired Aplastic Anemia: A Multicentre Study.	PLOS ONE 2014; 9 (7): e101948	3
Viprey VF., Gregory WM., Corrias Maria V., Tchirkov A., Swerts K., Vicha A., Dallorso Sandro, 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; 32 (10): 1074-1083	7,5
Virgone C., Cecchetto G., Alaggio R., Ferrari A., Bisogno G., Conte Massimo, Inserra A., Fagnani AM., Indolfi P., Salfi N., Dall'igna P.	Appendiceal Neuroendocrine Tumours in Childhood: Italian TREP Project.	J PEDIATR GASTR NUTR 2014; 35 (8): 1586-1592	3
Miano Maurizio, Calvillo Michaela, Palmisani Elena, Fioredda Francesca, Micalizzi Concetta, Svahn Johanna, Banov Laura, Russo G., Lanza Tiziana, Dufour Carlo.	Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children.	BRIT J HAEMATOL 2014; 167: 563-583	3
Meany HJ., London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T., Simon T., Garaventa Alberto, Berthold F., Nakagawara A., Cohn SL., Pearson ADJ, 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; 61: 1932-1939	3
Castagnola Elio, Amoroso Loredana, Banov Laura, Faraci Maura, Loy Anna, Moscatelli Andrea, Risso Francesco Maria, Barabino Paola, Ciucci Antonella, Bandettini Roberto.	Activity of linezolid and daptomycin against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci with increased MIC for vancomycin isolated from blood cultures in pediatric patients.	J CHEMOMETR 2014; 26: 273-275	1
Castagnola Elio, Dufour Carlo.	Role of G-CSF and GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update.	EARLY HUM DEV 2014; 90S2: S15-S17	4
Dufour Carlo, Pillon M., Passweg J., Socié G., Bacigalupo A., Franceschetto G., Carraro E., Oneto R., et al.	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; 99: 1574-1581	6

Lanza F., Dallorso Sandro, Milone G., Spedini P., Viganò C., Johnsen H.	Quality assessment of autologous haematopoietic blood progenitor cell grafting.	ANN HEMATOL. 2015 Apr; 94(4): 705-6	2
Castagnola Elio, Cangemi Giuliana, Barco Sebastiano, Bandettini Roberto, Dallorso Sandro, Virga F., Dufour Carlo.	Maintenance of therapeutic concentrations of micafungin administered 5 days/week in a leukemic adolescent with invasive candidiasis.	CLIN MICROBIOL INFEC 2014; 20: 975-976	3
Palazzi DL., Arrieta A., Castagnola Elio, Halasa N., Hubbard S., Brozovich AA., Fischer 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; 33: 1294-1296	3
Massimo L., Caprino Daniela.	Il consenso informato ottenuto ma non condiviso: un problema culturale per i pazienti stranieri.	MINERVA PEDIATR 2014; 66: 341-342	0,5
Ubezio G., Ghio M., Contini P., Bertorello R., Marino G., Tomasini A.	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-ITALY 2014; 12: S214-S220	2
Pio L., Milanaccio Claudia, Maschelli Samantha, Raso Alessandro, Nozza Paolo, Sementa Angela Rita, Cama Armando, Buffa Piero, Avanzini Stefano, Vannati M., Capra Valeria, Lanino Edoardo, Rossi Andrea, Morana Giovanni, Magnano Gian Michele, Severino Marias	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-NY 2014; 207: 441-444	2
Ghio M., Contini P., Ansaldi F., Ubezio G., Setti M., Risso Marco, Tripodi Gino.	Donor neutrophil activation and transforming growth factor-Beta1 modulation induced by donor apheresis procedures.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2014; 12: 615-617	1
Taramasso L., Boisson-Dupuis S., Garre' Maria Luisa, Bondi Elisabetta, Cama Armando, Nozza Paolo, Morana Giovanni, Casanova JL., Marazzi MG.	Pineal germinoma in a child with Interferon-gamma receptor 1 deficiency. Case report and literature review.	J CLIN IMMUNOL 2014; 34: 922-927	4
Rocino A., Coppola A., Franchini M., Castaman G., Santoro C., Zanon E., Santagostino E., Morfini M., on behalf of the AICE, Molinari Angelo C.	Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2014; 12: 575-598	0,4
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, Castagnola Elio, Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia	Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for pneumocystis pneumonia in children with cancer.	J PEDIAT HEMATOL ONC 2014; 164: 389-392	6
Faraci Maura, Zecca M, Pillon M, Rovelli A, Menconi MC, Ripaldi M, Fagioli F, Rabusin M, Ziino O, Lanino Edoardo, Locatelli F, Daikeler T, Prete A, on behalf of 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 TR 2014; 20: 272-278	6

Naselli A., Losurdo Giuseppe, Castagnola Elio, Granata Claudio, Garaventa Alberto, Conte Massimo.	Tuberculosis diagnosed after chemotherapy for presumed mediastinal malignant neoplasia.	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 1897-1898	3
Castagnola Elio, Bagnasco Francesca, Bandettini Roberto, Caviglia Ilaria, Morreale Giuseppe, Lanino Edoardo, Giardino Stefano, Moroni Cristina, Haupt Riccardo, Faraci Maura.	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 TR 2014; 20: 1056-1073	6
Ghio M., Contini P., Ubezio G., Ansaldi F., Setti M., Tripodi Gino.	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-ITALY 2014; 12: S105-S108	2
Di Giannatale A., Dias-Gastellier N., Devos A., Mc Hugh K., Boubaker A., Courbon F., Verschuur A., Ducassoul S., Malekzadeh K., Casanova M., Amoroso Loredana, et al.	Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European innovative therapies for children with cancer-SIOP-European neuroblastoma study.	EUR J CANCER 2014; 50: 170-177	6
Farruggia P., Indaco S., Dufour Carlo, Lanza Tiziana, Mosa C., Macaluso A., Milioto M., D'Angelo P., Lanciotti Marina.	Poikiloderma with neutropenia: a case report and review of the literature.	J PEDIAT HEMATOL ONC 2014; 36: 297-300	2
Castagnola Elio, Bagnasco Francesca, Amoroso Loredana, Caviglia Ilaria, Caruso Silvia, Faraci Maura, Calvillo Michaela, Moroni Cristina, Bandettini Roberto, Cangemi Giuliana, Magnano Gian Michele, Buffa Piero, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo.	Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant.	PEDIATR INFECT DIS J 2014; 33: 233-237	6
Li Pira G., Ivaldi F., Starc N., Landi F., Locatelli F., Rutella S., Tripodi Gino, Manca F.	Miniaturized and high-throughput assay for analysis of T-cell immunity specific for opportunistic pathogens and HIV.	CLIN VACCINE IMMUNOL 2014; 21: 488-495	2
Castagnola Elio, Dallorso Sandro, Haupt Riccardo.	Administration schedule and ototoxicity of Amikacin in children with cancer. (Letter).	PEDIATR BLOOD CANCER 2014; 61: 192	3
Giordano P., Lassandro G., Valente M., Molinari Angelo C, Ieranò P., Coppola A.	Current management of the hemophilic child: a demanding interlocutor. Quality of life and adequate cost-efficacy analysis.	PEDIATR HEMAT ONCOL 2014; 31: 687-702	1
De Rocco D., Bottega R., Cappelli Enrico, Cavani S., Criscuolo M., Nicchia E., Corsolini Fabio, Greco C., Borriello A., Svahn Johanna, Pillon M., Mecucci C., Casazza G., Verzegnassi F., Cugno C., Locasciulli A., Farruggia P., Longoni D., Ramenghi U., Barb	Molecular analysis of Fanconi anemia: The experience of the bone marrow failure study group of the Italian Association of Pediatric Onco-Hematology.	HAEMATOLOGICA 2014; 99(6): 1031	6

Caselli D., Rosati A., Faraci Maura, Podda M., Ripaldi M., Longoni D., Cesaro S., Lo Nigro L., Paolicchi O., Maximova N., Menconi MC., Ziino O., Cicalese MP., Santarone S., Nesi F., Aricò M., Locatelli F., Prete A., on behalf of the Bone Marrow Transplant	Risk of seizures in children receiving busulphan-containing regimens for stem cell transplantation.	BIOL BLOOD MARROW TR 2014; 20: 279-287	3
Zideler C., Grote UAH., Nickel A., Brand B., Carlsson G., Cortesao E., Dufour Carlo, Duhem C., Notheis G., Papadaki HA., et al.	Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European branch of the severe chronic neutropenia international registry.	HAEMATOLOGICA 2014; 99(8): 1395-1402	3
Perseghin P., Marchetti M., Pierelli L., Olivieri A., Introna M., Lombardini L., Accorsi P., Petrini C., Risso Marco, Bosi A., on behalf of SIDEM and CNT.	A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: Report from an Italian consensus panel.	TRANSFUSION 2014; 54: 2353-2360	6
Palmblad J., Dufour Carlo, Papadaki HA.	How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient.	HAEMATOLOGICA 2014; 99(7): 1130-1133	6

Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche

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

Attività 2014

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

Nuove prospettive diagnostiche ed indirizzi terapeutici nelle malattie neuromuscolari e neurogenetiche

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.

Laboratorio patologia muscolare

Nel corso del 2014 sono state sviluppate le seguenti linee di ricerca:

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

A tal fine sono state utilizzate diverse metodologie: homozygosity mapping e sequenziamento NGS targeted per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. In particolare sono state analizzate diversi tratti genitici nel campo delle malattie della sostanza bianca, delle epilessie e delle malattie neurodegenerative. Nel corso del 2014 sono stati identificati i seguenti nuovi geni: *Cers1* (epilessia mioclonica progressiva), *HCN1* e *DNM1* (encefalopatia epilettica), *ADRA2B* (tremore corticale ed epilessia).

- Sviluppo di terapie innovative nelle malattie Muscolari.

Abbiamo dimostrato l'ATP extracellulare riveste un ruolo patogenetico di nelle distrofinopatie e nelle sarcoglicanopatie e abbiamo evidenziato un potenziale terapeutico dell'inibitore oATP nel fenotipico distrofico dei modelli murini di sarcoglicanopatia (*Sgca*-null) e di distrofinopatia (*mdx*).

I nostri studi ci hanno inoltre permesso di sviluppare un sistema cellulare di screening high-throughput per selezionare composti farmacologici in grado di attivare la trascrizione di *LARGE*, un gene coinvolto nella glicosilazione di α -dystroglicano (α -DG) e nella patogenesi di diverse dystroglicanopatie. Il sistema è composto dal promotore del gene *LARGE* combinato con il gene reporter della luciferasi Gaussia.

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

Linea di ricerca 1: 43 famiglie simplex (paziente affetto, padre e madre sani) sono state studiate mediante Sequenziamento massivo di Nuova Generazione (NGS). Nei probandi affetti da Mielomeningocele o Anencefalia (due severe forme di difetti del tubo neurale -DTN) si è cercato mutazioni *de novo* (DNVs/DNMs), assenti nei genitori e non riportate nei *database*, fortemente deleterie per la funzione proteica (nonsense, frameshift, di splicing). Il sequenziamento è stato fatto con la piattaforma Illumina e le varianti sono state confermate con metodo Sanger. Sono stati identificati 43 DNVs di cui 6 fortemente inattivanti la proteina (mutazioni con perdita di funzione) in 5 nuovi geni, dimostrando un arricchimento significativo ($p=0.002$) di questo tipo di DNV nei nostri casi rispetto ai controlli riportati in letteratura. Due di questi DNVs sono stati identificati nel gene *SHROOM3* in 2 casi indipendenti. *SHROOM3* è una proteina richiesta per la corretta chiusura del tubo neurale.

L' inattivazione di *SHROOM3* porta ad insorgenza di DTN sia nel topo che nella rana. Una mutazione di stop *gain* è stata inoltre identificata in *PAX3*, un fattore di trascrizione che svolge un ruolo essenziale per il differenziamento neuronale. L' inattivazione di *PAX3* provoca DTN nel topo Splotch. Le ultime 3 DNVs sono state identificate nei geni *WBSCR28*, *MFAP1* e *DDX3X* che potrebbero costituire nuovi geni candidati per i DTN.

Linea di ricerca 2: nell'ambito di "MAGIC - Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium" sono state eseguite analisi di NGS su mRNA e miRNA di 1000 campioni tumorali, in rappresentanza di tutti i quattro sottogruppi molecolari identificati (Wnt, Shh, Gruppo C, e D).

49 tumori pediatrici provenienti dalla nostra casistica sono stati analizzati e classificati in base al loro gruppo molecolare di appartenenza. Attualmente sono in corso le analisi di validazione nonché, le associazioni con le variabili clinico-patologiche.

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

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in bambini con epilessia e tumori glioneurali; è stata studiata l'Encefalopatia epilettica con punte-onda continue nel sonno lento in una casistica di soggetti con Leucomalacia periventricolare; si è collaborato allo studio sull'impatto dell'epilessia nella qualità di vita dei bambini e nelle famiglie; si è ricercata una classificazione precoce dell'Epilessia parziale infantile idiopatica; si è riportato il reperto del gene. RORB e della microdelezione 9q21.13 in paziente con epilessia e disabilità intellettiva lieve.

Neuroimmunologia: si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato alla costituzione del Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica; si è collaborato allo studio internazionale sulla definizione dello spettro delle malattie con upregulated type I interferon signaling.

Patologie della fossa cranica posteriore: si è studiato il significato del riscontro di ipertrofia olivare nella nostra casistica di patologia cerebellare; si è collaborato alla formulazione di scale graduanti l'atassia in relazione all'età.

Disturbi dello Spettro Autistico: si prosegue l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica di pazienti ai fini di valutarne il ruolo nella patogenesi e nel fenotipo clinico; si è elaborata una app per la gestione dei disturbi comportamentali.

ADHD: si è strutturato uno studio con metilfenidato ritardo, rispetto ad efficacia e tolleranza.

Malattie Rare neurologiche: sono effettuati studi per avanzamento della definizione clinica, neuroradiologica e genetica e della correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, tra cui malattie metaboliche, ipomielinizzazione con atrofia dei nuclei della base e del cervelletto, disordini neurologici con mutazioni ATP1A3 (studio internazionale); si sono descritti i contesti clinici di varie nuove mutazioni e quadri neuro radiologici peculiari in più affezioni; si è segnalata la risposta alla flunarizina in una bambina con rapid-onset dystonia-parkinsonism; si è collaborato a studi internazionali sull'Emiplegia alternante, si studiato lo stress ossidativo nella Sindrome di Rett.

Quest'anno infine abbiamo organizzato il Congresso "Malattie rare neurologiche: update su ricerca, PDTA e Disabilità correlate" (Genova, 11-12.12.2014) con docenti e moderatori nazionali e gasliniani, con crediti ECM.

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

Durante l'anno 2014 l'attività di ricerca si è indirizzata verso due principali direttrici:

- a. In ambito neurooncologico è stato studiato l'imaging integrato RM/PET nei pazienti affetti da glioma low-grade al fine di una stratificazione prognostica e per l'identificazione della sede ottimale di biopsia.

- b. In ambito malformativo è stato studiato il contributo dell'imaging del tensore della diffusione (DTI) con trattografia nell'ambito dello spettro della displasia setto-ottica conducendo all'identificazione finora ignota di anomalie del tronco dell'encefalo in un subset di pazienti affetti.

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

Avvio 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. In corso 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 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 Traslazionale 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. Gazzerro), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

Il principale progetto riguardava lo studio dei meccanismi patogenetici della distrofia muscolare.

Al fine di valutare il ruolo dell'ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo associato al deficit di α -SG, abbiamo analizzato le conseguenze di una inibizione farmacologica dei recettori P2X in topi con inattivazione genica di α -SG. Abbiamo dimostrato come in topi *mdx*, un modello spontaneo di deficit di distrofina, l'antagonismo purinergico attraverso oATP influenzi la composizione del pool di cellule T nei muscoli distrofici e aumenti la presenza di Tregs ad azione pro-regenerativa.

Abbiamo trattato topi α -SG knock-out (KO) di 4 settimane con periodato-ossidato ATP (oATP), un composto che antagonizza irreversibilmente i recettori P2X e che migliora il fenotipo di modelli animali di diverse malattie infiammatorie. Abbiamo determinato così come l'inibizione farmacologica di recettori purinergici P2X (i) incrementi la forza muscolare che è stata valutata attraverso la prova hangwire, (ii) migliori la morfologia muscolare (oATP ha indotto una diminuzione dei nuclei centralizzati e della variabilità miofibrile) e (iii) aumenti 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.

Sono state inoltre elaborate:

i) misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e SMA, in collaborazione con il Policlinico A. Gemelli di Roma, nell'ambito di network nazionali;

ii) -raccomandazioni in tema di Vaccinazioni in pazienti neuromuscolari in collaborazione con l'Associazione Italiana di Miologia (AIM).

Il dr. Bruno è inoltre responsabile di progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare 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 Infant ile-onset Spinal Muscular Atrophy". Il dr. Bruno 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".

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2014)

Autori	Titolo pubblicazioni 2014 aggiornate al 17 febb. 2015	Rivista	IF Minist.
Baglietto Maria Giuseppina, Caridi Gianluca, Gimelli Giorgio, Mancardi Maria Margherita, Prato G., Ronchetto Patrizia, Cuoco Cristina, Tassano Elisa.	RORB gene and 9q21.13 microdeletion: report on a patient with epilepsy and mild intellectual disability.	EUR J MED GENET 2014; 57: 44-46	2
Armstrong L., Biancheri Roberta, Shyr C., Rossi Andrea, Sinclair G., Ross CJ., Tarailo-Graovac M., Wasserman WW., van Karnebeek CDM.	AIMP1 deficiency presents as a cortical neurodegenerative disease with infantile onset.	NEUROGENETICS 2014; 15: 157-157	4
Barba C., Parrini E., Coras R., Galuppi A., Craiu D., Kluger G., Parmeggiani A., Pieper T., Schmitt-Mechelke T., Striano Pasquale	Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations.	EPILEPSIA 2014; 55: 1009-1019	3
Belcastro V., Striano Pasquale.	Self-induction seizures in sunflower epilepsy: a video-EEG report.	EPILEPTIC DISORD 2014; 16: 93-95	1
Canafoglia L., Robbiano Angela, Pareyson D., Panzica F., Nanetti L., Giovagnoli AR., Venerando A., Gellera C., Franceschetti S., Zara Federico.	Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: NEU1 mutations in adult-onset myoclonus.	NEUROLOGY 2014; 82: 2003-2006	8
Bandettini di Poggio M., Monti Bragadin M., Reni L., Doria Lamba Laura Maria, Cereda C., Pardini M., Roccatagliata L., Rossi Andrea, Schenone A.	Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: Clinical and neuroradiological findings of a genetically proven patient.	AMYOTROPH LAT SCL FR 2014; 15: 141-144	2
Errichiello L., Striano Pasquale, Galletta D., Striano S.	Psychiatric features in gelastic epilepsy and hypothalamic hamartoma: long-term psychodiagnostic observations.	NEUROL SCI 2014; 35: 469-471	2
Falsaperla R., Striano Pasquale, Parisi P., Lubrano R., Mahmood F., Pavone P., Vitaliti G.	Usefulness of video-EEG in the paediatric emergency department.	EXPERT REV NEUROETHER 2014; 14: 769-785	4
Fornarino S., Stagnaro M., Rinelli M., Tiziano D., Mancardi Maria Margherita, Traverso M., Veneselli Edvige, De Grandis Elisa.	Paroxysmal features responding to flunarizine in a child with rapid-onset dystonia-parkinsonism.	NEUROLOGY 2014; 82: 2037-2038	4

Franceschetti S., Michelucci R., Canafoglia L., Striano Pasquale, Gambardella A., Magaudda A., Tinuper P., La Neve A., Ferlazzo E., Gobbi G., Giallonardo AT., Capovilla G., Visani E., Panzica F., Avanzini G., Tassinari CA., Bianchi A., Zara Federico	Progressive myoclonic epilepsies. Definitive and still undetermined causes.	NEUROLOGY 2014; 82: 405-411	8
Gallucci M., Valentini MC., D'Incerti L., Rossi Andrea, on behalf of the Italian Association of Neuroradiology (AINR).	In memoriam Mario Savoiaro, MD.	NEURORADIOLOGY 2014; 56: 351-352	2
Fiorillo C., Moro F., Yi J., Weil S., Brisca G., Astrea G., Severino Mariasavina, Romano A., Battini R., Rossi Andrea, Minetti Carlo, Bruno Claudio, Santorelli FM., Vallee R.	Novel dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development.	HUM MUTAT 2014; 35: 298-302	6
Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., Bertini E., Carelli V., Comi GP., Donati A., Minetti Carlo, Moggio M., Mongini T., Servidei S., Tonin P., Toscano A., Uziel G., Bruno Claudio, Caldarazzo Ienco E., Filosto M., Lamperti C., Catteruccia M., Moroni I., et al.	The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?.	J NEUROL 2014; 261 (3): 504-510	3
Marra, A.; Vargas, M.; Striano, P.; et al.	Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses.	MED HYPOTHESES 2014; 82: 619-622	1
Moccia M., Erro R., Nicoletta E., Striano Pasquale, Striano S.	Extreme startle and photomyoclonic response in severe hypocalcaemia.	EPILEPTIC DISORD 2014; 16 (1): 84-87	0,5
Mirabelli Badenier Marisol Elena, Biancheri Roberta, Morana Giovanni, Fornarino S., Siri L., Celle Maria, Veneselli Edvige, Vincent A. Gaggero R., Mancardi Maria Margherita.	Anti-NMDAR encephalitis misdiagnosed as Hashimoto's encephalopathy.	EUR J PAEDIATR NEURO 2014; 18: 72-74	4
Morana Giovanni, Piccardo A., Milanaccio Claudia, Puntoni M., Nozza Paolo, Cama Armando, Zefiro D., Cabria M., Rossi Andrea, Garre' Maria Luisa.	Value of F-18-3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/MR Image Fusion in Pediatric Supratentorial Infiltrative Astrocytomas: A Prospective Pilot Study.	J NUCL MED 2014; 55 (5): 718-723	6
Morandi Fabio, Fainardi E., Rizzo R., Rouas-Freiss N.	Acitretin-Responsive Ichthyosis in Chanarin-Dorfman Syndrome with a Novel Mutation in the ABHD5/CGI-58 Gene.	PEDIATR DERMATOL 2014; 31: 612-614	1
Morandi Fabio, Airoidi Irma, Pistoia Vito.	Clinical guidelines in pediatric headache: evaluation of quality using the AGREE II instrument.	J HEADACHE PAIN 2014; 15: 57	3
Biancheri Roberta, Grossi Serena Maria, Regis Stefano, Rossi Andrea, Corsolini Fabio, Rossi Daniela Paola, Cavalli P., Severino Mariasavina, Filocamo Mirella.	Further genotype-phenotype correlation emerging from two families with PLP1 exon 4 skipping.	CLIN GENET 2014; 85: 267-272	6
Nava C., Dalle C., Rastetter A., Striano Pasquale, De Kovel C., Nabbout R., Cancès C., Ville D., Brilstra E., Gobbi G., Raffo E., Bouteiller D., Marie Y., Trouillard O., Robbiano Angela, Keren B., Agher D., Roze E., Lesage S., Nicolas A., Brice A., Baulac	De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy.	NAT GENET 2014; 46 (6): 640-645	7,5

Nicita F., Verrotti A., Pruna D., Striano Pasquale, Capovilla G., Savasta S., Spartà M., Parisi P., Parlapiano G., Tarani L., Spalice A.	Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: Evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series.	EPILEPSIA 2014; 55 (6): e60-e66	3
Numis AL., Angriman M., Sullivan JE., Lewis AJ., Striano Pasquale, Nabbout R., Cilio MR.	KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response.	NEUROLOGY 2014; 82 (4): 368-369	4
Pane M., Mazzone ES., Sormani MP., Messina S., Vita GL., Fanelli L., Berardinelli A., Torrente Y., D'Amico A., Lanzillotta Valentina, Viggiano E., D'Ambrosio P., Cavallaro F., Frosini S., Bello L., Bonfiglio S., Scalise R., De Sanctis R., Rolle E., Bianco	6 Minute Walk Test in Duchenne MD Patients with Different Mutations: 12 Month Changes.	PLOS ONE 2014; 9 (1): e83400	3
Parisi P., Belcastro V., Striano Pasquale.	Ictal epileptic headache: Moving forward. Reply to Cianchetti et al. (Letter).	CEPHALALGIA 2014; 32 (2): 156-157	3
Prato Giulia, Mancardi Maria Margherita, Baglietto Maria Giuseppina, Janis S., Vercellino Nadia, Rossi Andrea, Consales Alessandro, Raso Alessandro, Garré Maria Luisa.	Congenital segmental lymphedema in tuberous sclerosis complex with associated subependymal giant cell astrocytomas treated with mammalian target of rapamycin inhibitors.	J CHILD NEUROL 2014; 29 (9): NP54-57	4
Rice G., Del Toro Duany Y., Jenkinson E., Forte G., Anderson B., Ariaudo G., Bader-Meunier B., Baidam E., Battini R., Beresford M., Casarano M., Chouchane M., Cimaz R., Collins A., Cordeiro N., Dale R., Davidson J., De Waele L., Desguerre I., Faivre L.,	Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling.	NAT GENET 2014; 46 (5): 503-509	7,5
Severino Mariasavina, Allegri Anna Elsa Maria, Pistorio Angela, Roviglione B., Di Iorgi Natascia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea.	Midbrain-Hindbrain Involvement in Septo-Optic Dysplasia.	AM J NEURORADIOL 2014; 38 (8): 1586-1592	6
Vanni N., Fruscione F., Ferlazzo E., Striano Pasquale, Robbiano Angela, Traverso Monica, Sander T., Falace A., Gazzoer Elisabetta, Bramanti P., Bielawski J., Fassio A., Minetti Carlo, Genton P., Zara Federico.	Impairment of Ceramide Synthesis Causes a Novel Progressive Myoclonus Epilepsy.	ANN NEUROL 2014; 76: 206-212	8
Vetro A., Pagani S., Silengo M., Severino Mariasavina, Bozzola E., Meazza C., Zuffardi O., Bozzola M.	Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion.	MOL CYTOGENET 2014; 7: Article Number: 41	2
De Grandis Elisa, Mancardi Maria Margherita, Carelli V., Carpaneto M., Morana Giovanni, Prato Giulia, Mirabelli Badenier Marisol Elena, Pinto F., Veneselli Edvige, Baglietto Maria Giuseppina.	Epileptic encephalopathy with continuous spike and wave during sleep associated to periventricular leukomalacia.	J CHILD NEUROL 2014; 29(11): 1479-1485	4
Mascelli Samantha, Severino Mariasavina, Raso Alessandro, Nozza Paolo, Tassano Elisa, Morana Giovanni, De Marco Patrizia, Merello Elisa, Milanaccio Claudia, Pavanello Marco, Rossi Andrea, Cama Armando, Garre' Maria Luisa, Capra Valeria.	Constitutional chromosomal events at 22q11 and 15q26 in a child with a pilocytic astrocytoma of the spinal cord.	MOL CYTOGENET 2014; 73: 31	2

Capra Valeria, Biancheri Roberta, Morana Giovanni, Striano Pasquale, Novara F., Ferrero GB., Boeri L., Celle Maria, Mancardi Maria Margherita, Zuffardi O., Parrini E., Guerrini R.	Periventricular nodular heterotopia in Smith-Magenis syndrome.	AM J MED GENET A 2014; 164: 3142-3147	2
Cigoli MS., Avemaria F., De Benedetti S., Gesu GP., Accorsi LG., Parmigiani S., Corona MF., Capra Valeria, Mosca A, Giovannini S., et al.	PDCD10 Gene mutations in multiple cerebral cavernous malformations.	PLOS ONE 2014; 9: e110438	3
De Fusco M, Vago R, Striano Pasquale, Di Bonaventura C, Zara Federico, Mei D, Seuk Kim M, Muallem S, Chen Y, Wang Q, Guerrini R, Casari G.	The alpha2B-adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy.	ANN NEUROL 2014; 75: 77-87	4
Falace A, Buhler E, Fadda M, Watrin F, Lippiello P, Pallesi-Pocachard E., Baldelli P, Benfenati F, Zara Federico, Represa A, Fassio A, Cardoso C.	TBC1D24 regulates neuronal migration and maturation through modulation of the ARF6-dependent pathway.	P NATL ACAD SCI USA 2014; 111: 2337-2342	4
Esposito S., Bruno Claudio, Berardinelli A., Filosto M., Mongini T., Morandi L., Musumeci O., Pegoraro E., Siciliano G., Tonin P., Marrosu G., Minetti Carlo, et al.	Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease.	VACCINE 2014; 32: 5893-5900	6
Pane M., Mazzone ES., Sivo S., Sormani MP., Messina S., D'Amico A., Carlesi A., Vita G., Fanelli L., Bruno Claudio, et al.	Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes.	PLOS ONE 2014; 9: e108205	3
Ferlazzo E., Canafoglia L, Michelucci R., Gambardella A., Gennaro E., Pasini E., Riguzzi P., Plasmati R., Volpi L., Labate A., Gasparini S., Villani F., Casazza M., Viri M., Zara Federico, et al.	Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings.	EPILEPSIA 2014; 55: e129-e133	3
Fanciulli M., Pasini E., Malacrida S., Striano Pasquale, Striano S., Michelucci R., Ottman R., Nobile C.	Copy number variations and susceptibility to lateral temporal epilepsy: a study of 21 pedigrees.	EPILEPSIA 2014; 55: 1651-1658	3
Verrotti A., Sebastiani M., Giordano L., Striano Pasquale, Belcastro V., Franzoni E., Parisi P., Pruna D., Spalice A., Vignoli A., Grosso S.	Panayiotopoulos syndrome with convulsive status epilepticus at the onset: a long-term study.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2014; 23: 728-731	1
Severino Mariasavina, Zerem A., Biancheri Roberta, Cristina Emilio, Rossi Andrea.	Spontaneously regressing leukoencephalopathy with bilateral temporal cysts in congenital Rubella infection.	PEDIATR INFECT DIS J 2014; 33: 422-423	6
Pane M., Mazzone ES., Fanelli L., De Sanctis R., Bianco F., Sivo S., D'Amico A., Messina S., Battini R., Scutifero M., Petillo R., Frosini S., Scalise R., Vita G., Bruno Claudio, Pedemonte Marina, et al.	Reliability of the performance of upper limb assessment in Duchenne muscular dystrophy.	NEUROMUSCULAR DISORD 2014; 24: 201-206	3
Vecchio D., Daga A., Carra E., Marubbi D., Baio G., Neumaier CE., Vagge S., Corvò R., Brisigotti MP., Ravetti JL., Zunino A., Poggi A., Mascelli Samantha, Raso Alessandro, Frosina G.	Predictability, efficacy and safety of radiosensitization of glioblastoma-initiating cells by the ATM inhibitor KU-60019.	INT J CANCER 2014; 135: 479-491	3

Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., Bertini E., Catteruccia M., Pegoraro E., Carelli V., Valentino ML., Comi GP., Minetti Carlo, Bruno Claudio, Moggio M., Ienco EC., Mongini T., Vercelli L., Primiano G., Servidei S., Tonin P., Scarpelli M., Toscano A., M	Myoclonus in mitochondrial disorders.	MOVEMENT DISORD 2014; 29 (6): 722-728	3
Striano Pasquale, Coppola G., Zara Federico, Nabbout R.	Genetic heterogeneity in malignant migrating partial seizures of infancy.	ANN NEUROL 2014; 75: 324-326	4
Giuliani M., Bennaceur-Griscelli A., Nanbakhsh A., Oudrhiri N., Chouaib S., Azzarone Bruno, Durrbach A., Lataillade JJ.	TLR ligands stimulation protects MSC from NK killing.	STEM CELLS 2014; 32: 290-300	4
Allache R., Lachance S., Guyot MC., De Marco Patrizia, Merello Elisa, Justice MJ., Capra Valeria, Kibar Z.	Novel mutations in Lrp6 orthologs in mouse and human neural tube defects affect a highly dosage-sensitive Wnt non-canonical planar cell polarity pathway.	HUM MOL GENET 2014; 23: 1687-1699	4
De Marco Patrizia, Merello Elisa, Piatelli Gianluca, Cama Armando, Kibar Z., Capra Valeria.	Planar cell polarity gene mutations contribute to the etiology of human neural tube defects in our population.	BIRTH DEFECTS RES A 2014; 100: 633-641	4
Capra Valeria, Severino Mariasavina, Rossi Andrea, Nozza Paolo, Doneda C., Perri K., Pavanello Marco, Fiorio Patrizia, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa, Di Battista Eliana.	Pituitary deficiency and congenital infiltrating lipomatosis of the face in a girl with deletion of chromosome 1q24.3q31.1	AM J MED GENET A 2014; 164A: 495-499	2
Mirabelli Badenier Marisol Elena, Severino Mariasavina, Tappino Barbara Anna, Tortora D., Camia F., Zanaboni Clelia, Brera Fabia, Priolo Enrico, Rossi Andrea, Biancheri Roberta, Di Rocco Maja, Filocamo Mirella.	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	2

Seminari 2014

DATA	SERVIZIO PROPONENTE	NOME RELATORE	TITOLO
29/01/14	Direzione Scientifica U.O.S. Trapianto Staminali Emopoietiche U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari	Edoardo Lanino e Marina Podestà	LA RICERCA AL GASLINI: Il trapianto di staminali emopoietiche al Gaslini: la ricerca e la clinica
12/02/14	Direzione Scientifica U.O.C. Neurochirurgia	Samantha Mascelli e Alessandro Raso	LA RICERCA AL GASLINI: Molecular predictors for early progression in children affected by low grade gliomas
26/02/14	Direzione Scientifica U.O.C. Patologia Neonatale U.O.C. Neuroradiologia	Luca Ramenghi e Andrea Rossi	LA RICERCA AL GASLINI: Il destino neurologico del nato pretermine tra clinica, imaging e ricerca
27/02/14	Laboratorio Core Facilities	Martin Hornshaw	Transform your Science
28/02/14	Direzione Scientifica	Laura Nebuloni	Imaging preclinico della rete vascolare in ingegneria dei tessuti
13/03/14	Direzione Scientifica U.O.C. Malattie Infettive UOC Laboratorio di Analisi	Elio Castagnola e Roberto Bandettini	LA RICERCA AL GASLINI: 1) aspetti pratici della ricerca nelle infezioni in emato-oncologia: Il ruolo del Gaslini; 2) Dove porterà la tecnologia
27/03/14	Direzione Scientifica Dipartimento Funzionale ematoncologia, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post natali e terapie cellulari, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale	Francesco Frassoni e Michela Falco	LA RICERCA AL GASLINI: 1) Dinamica ed espressione genica delle cellule staminali ematopoietiche post-trapianto 2) Analisi molecolare dei recettori KIR nei donatori di cellule staminali emopoietiche
28/03/14	Direzione Scientifica	Silvia Deaglio	Interazione tumore ospite e terapie innovative: il modello della leucemia linfatica cronica
03/04/14	U.O.C. Genetica Medica	Maurizio Pacifici	Hereditary Multiple Exostoses: a pediatric disorder in search of elucidation and a therapy
11/04/14	U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale Pediatria	Massimo Micaglio	Airway management in obstetrics patients
14/04/14	U.O.S.D. Team Interdipartimentale Vie Aeree	Philippe Monnier	Airway problems: case discussion

07/05/14	Direzione Scientifica U.O.S.D. Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia Feto-Perinatale	Ezio Fulcheri e Maria Pia Brisigotti	LA RICERCA AL GASLINI: Anatomia funzionale e fisiopatologia della placenta nelle alte prematurità
09/05/14	Direzione Scientifica	Claudio Ortolani	Luci ed ombre della citometria multicolore
16/05/14	Direzione Scientifica	Dario Neri	Armed antibodies for the therapy of cancer and chronic inflammation
21/05/12	Direzione Scientifica,U.O.S.D. Centro di Clinimetria,U.O.C. Pediatria II – Radiologia	Angelo Ravelli e Francesca Minoia	LA RICERCA AL GASLINI: Sindrome da attivazione macrofagica: nuovi criteri per una diagnosi più facile
21/05/14	Direzione Scientifica	Mauro Degli Esposti	A new genetic immunodeficiency curable with biochemicals
22/05/14	U.O.C. Neuropsichiatria Infantile	Belén Pérez Dueñas	Thiamine transporter 2 deficiency. Searching for new phenotypes and biomarkers for early diagnosis
29/05/14	U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Enrico Moro e Andrea Vettori	Swimming with zebrafish: the discovery of a new animal model of human disorders
06/06/14	U.O.C. Laboratorio Oncologia	Francesco Dazzi	Mesenchymal stromal cells in tissue homeostasis: impact on therapeutics
18/06/14	U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Giovanni Battista Ferrero	Correlazioni genotipo-fenotipo nelle RASopatie: un dialogo complesso tra il quadro clinico e le basi molecolari
26/06/14	Direzione Scientifica	Bruno Azzarone	Etereogeneità e versatilità delle cancer stem cells del carcinoma a cellule chiare del rene
01/07/14	U.O.C. Chirurgia	Sergio Sesia	Il trattamento non chirurgico delle malformazioni toraciche
02/07/14	U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree	Philippe Monnier	Airway stenosis: discussion on clinical cases
04/07/14	U.O.C. Genetica Medica	Steven B. Condliffe	SNARE proteins as regulators of ion channel function

09/07/14	Direzione Scientifica	Elisa Ferretti, Elisa Montaldo, Alessia Omenetti	2014 GEROLAMO GASLINI FOUNDATION YOUNG INVESTIGATOR AWARDS: 1) L'assenza di IL-12beta2R in cellule di leucemia mieloide acuta pediatrica favorisce la crescita tumorale in un modello murino; 2) Differenziamento di cellule linfoidi dell'immunità innata (ILC); 3) Pattern di secrezione della Interleukina (IL)-1beta e sua correlazione con il genotipo in pazienti affetti da Febbre Mediterranea Familiare (FMF)
11/07/14	Direzione Scientifica	Pierre Miossec	IL-17 from discovery to new means of targeting
01/10/14	U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative	Giulio Cossu	A cell therapy trial for Duchenne Muscular Dystrophy: lessons learned and what next
07/10/14	Direzione Scientifica U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari	Attilio Bondanza	Basic and translational Aspects of CAR-T cell immunotherapy
20/10/14	U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree	Philippe Monnier	Tracheostomy, the Lausanne experience
27/10/14	Direzione Scientifica	Alberto Mantovani	Humoral innate immunity and cancer
27/11/14	U.O.S.D. Centro Rianimazione Neonatale e Pediatrica Centro Fibrosi Cistica	Elisabetta Bignamini e Cesare Gregoretti	Ventilazione non invasiva nel paziente affetto da fibrosi cistica
03/12/14	U.O.C. Pediatria II - Reumatologia	Berent Prakken	A journey from bench to bedside and back again in Pediatric Rheumatology

Potenzialità progetti Anno 2014

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dal Ministero della Salute

“A multicenter collaborative research network for the identification and study of rare undiagnosed patients: the impact on the rare disease National Health Service Network (UnRareNet)”.

In collaborazione con l’E.O. “Ospedali Galliera”.

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Mirella Filocamo.

Finanziamento: € 13.375,00

“The renal damage risk study in children with vescico-ureteral reflux grade III to V”

In collaborazione con l’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Responsabile Scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 21.000,00

“A multi-site International RCT comparing regional and general anesthesia in infants for effects on neurodevelopmental outcome at five years of age: The GAS Trial”.

Responsabile scientifico: Dott. Nicola Disma

Finanziamento: € 255.469,16

“Interaction of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of Hirschsprung’s disease associated enterocolitis”.

Responsabile Scientifico: Dott. Alessio Pini Prato

Finanziamento: € 340.087,76

“Identification of new genes for rare neurodevelopmental disorders by homozygosity mapping/next generation sequencing and functional studies in zebrafish”.

Responsabile Scientifico: Dott. Pasquale Striano

Finanziamento: € 360.087,76

Finanziamento Conto Capitale Ministero della Salute Anno 2013- Progetto **“Sviluppo di tecniche di proteomica avanzata per diagnosi molecolare nello studio di patologie pediatriche”.**

Responsabile Scientifico: Prof. Lorenzo Moretta

Finanziamento: € 300.000,00

Assegnazione contributo 5x1000 2012 (redditi 2011) percepito nell’anno 2014: € 3.234.412,64.

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

“European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnosis and Treatment (ExPO-r-NeT)”.

In collaborazione con il Sr. Anna Kinderkrebsforschung e. V. (CCRI) di Vienna (Austria).

Responsabile Scientifico: Dott. Riccardo Haupt

Finanziamento: € 37.284,00

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”

I annualità.

Responsabile scientific: dott. Mirco Ponzoni

Finanziamento: € 75.000,00

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Privati

“Attività clinica nel Neuroblastoma”

Finanziato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS.

Finanziamento: € 287.612,74

“Advancing Clinical Research in Primary Glomerular Diseases” .

In collaborazione con Columbia University Medical Center di New York.

Responsabile scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento (I e II tranche): € 74.344,59

“Sequenziamento di nuova generazione di casi familiari di Difetti del Tubo Neurale (DTN)”.

Progetto finanziato Compagnia San Paolo di Torino.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Valeria Capra

Finanziamento: € 60.000,00

“Nuove strategie per il trattamento e la cura della glicogenosi 1°: dal laboratorio alla clinica”

Progetto finanziato Compagnia San Paolo di Torino.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Alessandra Eva

Finanziamento: € 320.000,00

“Le cellule staminali del sangue nei guariti di leucemia”.

Progetto finanziato Compagnia San Paolo di Torino.

Responsabile scientifico: Dott. Francesco Frassoni

Finanziamtno: € 340.000,00

“Development, characterization and maintenance of cells ex pressing wild type and mutant chloride channels”.

Progetto finanziato dalla ditta “ChanTest Corporation” di Cleveland (USA).

Responsabile scientifico: dott. Luis V. Galietta

Finanziamento: € 12.000,00

“Treatment of Neuroblastoma patients with T Lymphocytes genetically modified to express a GD2-specific chimeric antigen receptor (CAR) and a safety switch”

Progetto finanziato dalla “Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma” in collaborazione con l'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Ignazia Prigione

Finanziamento: € 135.003,00

“MYPAN: an open-label randomised controller trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission of childhood polyarteritis nodosa”

Progetto finanziato dall'organizzaione “Arthritis Research UK” (Gran Bretagna)

Responsabile scientifico: prof. Alberto Martini

Finanziamento: £ 90.172,00

“Dietary Restriction, GH/IGF-I & Mechanisms of Differential Cellular Protection”

III annualità. Progetto finanziato dalla “University of Southern California”.

Responsabili scientifici: Dott. Vito Pistoia, Dott.ssa Lizzia Raffaghello

Finanziamento: € 42.501,06

“Modulation of membrane trafficking and stability of multipass membrane proteins via bispecific antibodies targeting extracellular loops: application to cystic fibrosis”

Progetto finanziato da Roche Glycart AG

Responsabile scientifico: Dott. Luis V. Galiotta

Finanziamento: € 50.000,00

Contributo da Fondazione Gerolamo Gaslini per la ricerca: € 350.000,00

Contributo liberale da parte dell’Ordine Nazionale dei Biologi a sostegno dell’equipe di ricerca del Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche:

Responsabile: Dott.ssa Mirella Filocamo

Contributo: € 5.000,00

Contributi liberali da parte dell’Associazione Italiana Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (A.S.I.C.C.) per lo svolgimento del progetto “Studio genetico molecolare delle mutazioni PHOX2B in CCHS”

Responsabile: Dott.ssa Isabella Ceccherini

Contributi: € 40.000,00

Contributi liberali da parte della ditta Shire Italia S.p.A. a sostegno delle attività di ricerca nell’ambito delle malattie lisosomiali.

Responsabile: Dott.ssa Mirella Filocamo

Contributo: € 12.000,00

Contributi liberali da varie associazioni/organizzazioni a sostegno della ricerca scientifica in ambiti diversi: € 33.812,69

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Altri Enti pubblici

“Anticorpi anti-HLA nel trapianto del rene pediatrico: trapiantabilità del paziente immunizzato e prevenzione del rigetto cronico”

Progetto finanziato dalla Regione Lombardia in collaborazione con l’ I.R.C.C.S. “Cà Granda” - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Responsabile scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

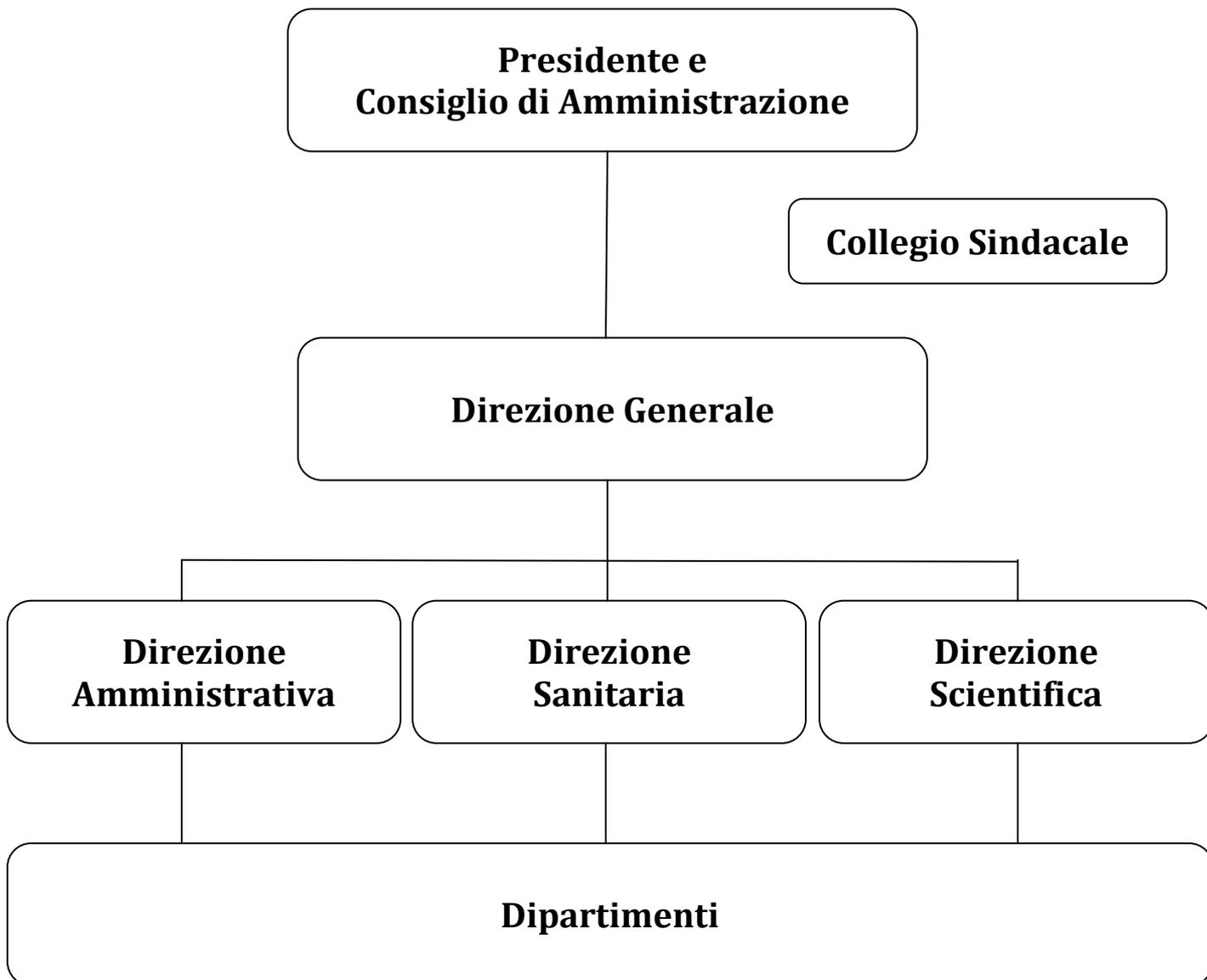
Finanziamento: € 17.500,00

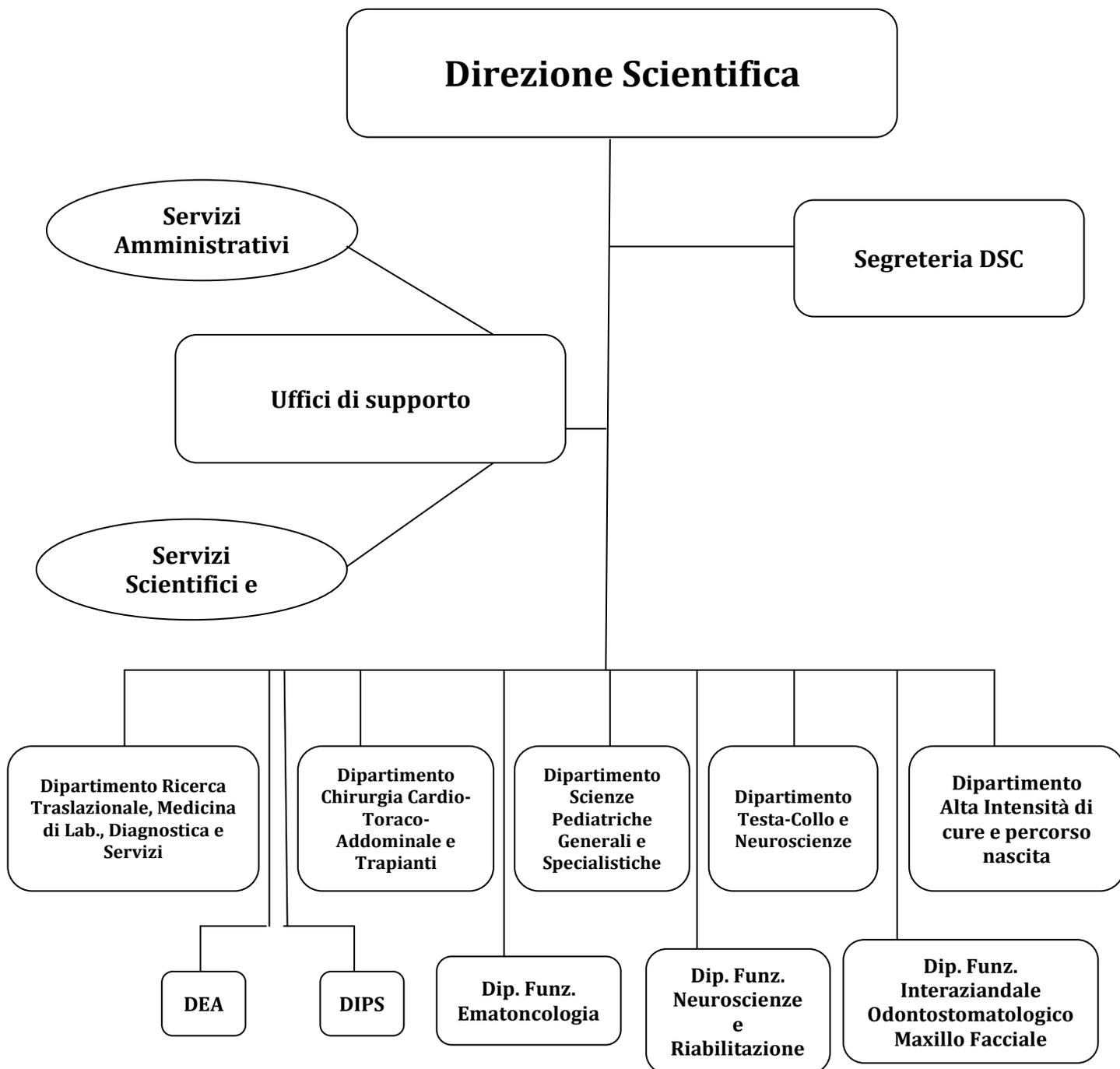
“Mantenimento della remissione nella Retticolite Ulcerosa (RU) da moderata in età pediatrica: nuove strategie terapeutiche” (Prot. n. FARM97BHH4)

Progetto finanziato da AIFA in collaborazione con Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Responsabile scientifico: dott. A. Barabino

Finanziamento: € 32.000,00





**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	Biotec 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. Karre 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	Academia 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)
Publicazioni 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 é 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 é 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 é Autore di **603** pubblicazioni in extenso su riviste e libri internazionali di notevole prestigio ed é 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 è 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, è 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 pediatriche 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'inoltro della corrispondenza della Direzione Scientifica.

Biblioteca

Angela Carbonaro

Orietta Poggi

Fornisce servizio Bibliosans, 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	Biologa, Clinical Research Associate	Contrattista
Michela Silvestri	Biologa, Clinical Research Associate	Contrattista
Antonia Gigante	Assistente Gestionale	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

- 1. Preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica** (inclusa finalizzazione di protocollo di studio/sinossi in extenso) per applicazione a bandi di ricerca indipendente:
 - Proof-of-Concept (PoC), MC, prospective, open-label, Gehan two-stage design study to evaluate the efficacy and safety of retigabine in infants, children and adolescents with genetic Epileptic Encephalopathy. Principal Investigator (PI) Dr. P. Striano, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Università di Genova.
 - PoC, prospective RCT on early treatment with either high or standard-dose caffeine in very preterm infants to evaluate its effects on brain MR, visual function and respiratory morbidity. PI Dr. M. Bruschetti, UOC Neonatologia.
 - The Pharmacometrics (Integrated Systems Biology and Quantitative Analyses) for NeuroBlastoma_P4NB Project. PI Dr. A. Garaventa, UO Emato-Oncologia Pediatrica.
 - Progetto IMAJIA (IMAGing in Juvenile Idiopathic Arthritis): La gestione terapeutica dell'artrite idiopatica giovanile mediante inclusione dei parametri ecografici nella valutazione dell'efficacia delle terapie antireumatiche. PI Dr.ssa C. Malattia, Pediatria 2^.
- 2. Preparazione di piano di sviluppo clinico di farmaci/dispositivi** per l'applicazione a bandi di ricerca indipendente internazionali (Horizon 2020): ETHACA Project – *Enhancing the effectiveness of anticancer treatments in metastatic cancer through a fasting-mimicking diet*. PI Prof. Alessio Nencioni, Università di Genova.
- 3. Conduzione e reporting di studi clinici collaborativi:**
 - Studio GRIPO_AIFA_FARM8MR2J7: *Biphasic insulin metabolic control and QoL in paediatric T1DM: a multicenter (MC) cluster randomized trial*. PI Dr. G. d'Annunzio, Clinica Pediatrica, Diabetologia.
 - Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N: *Sublingual immunotherapy in paediatric 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.
- 4. Studi di dose/concentrazione/risposta (farmacocinetica/dinamica-PK/PD)** e messa a punto di micrometodi di monitoraggio terapeutico (TDM) in collaborazione con il Settore

Chimica Clinica, Tossicologia-Cromatografia dell'UO Laboratorio Centrale di Analisi:

- Studio Caffaina_MB_GC_ODCA-IGG 01-2014: *Validation of a microextraction technique for the TDM of caffeine in preterm infants*. PI Dr. M. Bruschetti, UOC Neonatologia.
- Studio Cinacalcet_IGG_ev_003; EudraCT Number 2009-016797-32: *Cinacalcet in paediatric secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease on dialysis*. PI Dr. EE Verrina, UO Nefrologia, Dialisi e Trapianti.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Prof. A. J. Atkinson, jr, Dept. Pharmacol., 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 PK/PD – progetti caffeina; *P4NB Project*.
- Istituto Superiore di Sanità, Dr. P. Panei, per il programma di formazione annuale in metodologia delle sperimentazioni cliniche in Pediatria e Malattie Rare, presso IGG, CISEF e ISS.
- Scuola Superiore S. Anna (SSSA), Istituto di Management, Prof. G. Turchetti, per i progetti di Farmacoeconomia in malattie rare (RaDiCEA) e asma (ALLEGRIA).
- Tutti i rappresentanti di UO summenzionati per gli studi clinici secondo collaborazioni a matrice dei componenti il *trial team* in base alle competenze.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N-Sublingual immunotherapy in paediatric asthma.

Obiettivo: Valutare l'efficacia reale (*effectiveness*) e i costi nella prospettiva SSN dopo 2 anni di immunoterapia sublinguale allergene-specifica (SLIT) in confronto a placebo nel trattamento dell'asma pediatrico, efficacia intesa come risparmio dell'uso di farmaci *asthma controller* (corticosteroidi inalatori e orali, broncodilatatori a lunga durata d'azione, anti-leucotrieni) e della terapia sintomatica dell'asma con broncodilatatori ad azione rapida.

Descrizione (Farmacoeconomia): Valutazione del costo della malattia nei soggetti trattati con SLIT vs. placebo; definizione di modelli e analisi di costo-efficacia reale (CEA) della SLIT nell'asma pediatrico valutata dal punto di vista del SSN mediante ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio* - Rapporto tra incremento dei costi ed incremento dell'efficacia), QALY (*Quality Adjusted Life Years* - Anni di vita pesati per qualità) e controllo dell'asma nei 2 anni di studio.

Collaborazioni IGG

U.O.C. di Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico

Collaborazioni Esterne

12 centri afferenti alla Società Italiana di Allergia e Immunologia Pediatrica (SIAIP); Scuola Superiore S. Anna (SSSA), Pisa, Istituto di Management, Prof. Giuseppe Turchetti.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Romantsik O, Bruschetti 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; Review. IF 5.939.
2. D'Annunzio G, Gialetti S, Carducci C, Rabbone I, Lo Presti D, Toni S, Zito E, Bolloli S, Lorini R, and 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 IF 2.099.

3. 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. IF 5.760.
4. Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV and 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. IF 6.578.
5. 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. IF 1.926.
6. Della Casa Alberighi O, Barrett JS, Laaer S, B Meibohm B. Response to "Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling at the Extremes of Age" *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Feb;93(2):149. IF 7.390.
7. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, Mosca M, Montella S, Cortesi PA, Mantovani LG. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (suppl 73): S64-S71 IF 2.973.
8. Barrett JS, Della Casa Alberighi O, Laaer S, B Meibohm B. Physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modeling in children. *Clin Pharm Therap* 2012;92(1):40-49. IF 7.390.
9. Sinha IP, Altman DG, Beresford MW, Boers M, Clarke M, Craig J, Della Casa Alberighi O, et al. Standard for Research in (StaR) Child Health. Standard 5: Selection, measurement and reporting of outcomes. *Pediatrics* 2012; June 20: S146-52. IF 5.297.

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	Tempo determinato
Irma Azzari	Tenico	Tempo determinato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

La spettrometria di ultima generazione consente di risolvere a livello proteomico quello che fino ad oggi è stato analizzato solamente con tecniche morfologiche sui tessuti o con tecniche di biochimica e/o immunometria sul sangue periferico. I nuovi approcci di proteomica "locoregionale" hanno una risoluzione altissima (a trasformata di Fourier sia per MS che MS/MS), e sono in grado di monitorare concentrazioni estremamente basse di biomarcatori specifici o una matrice complessa di biomarcatori di diverse patologie. A questo si aggiunga il fatto che l'identificazione di proteine rare o "inattese" non ha solo una importanza diagnostica in termini di biomarcatori (nuovi o già conosciuti) ma ha anche una funzione centrale nella descrizione dei meccanismi di base di una data patologia. E' noto inoltre che la conoscenza dei meccanismi consente spesso di definire nuovi approcci terapeutici più efficaci.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Le principali collaborazioni sono con: 1) L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prof. F. Locatelli). 2) l'IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST, UOC laboratorio di Immunologia (Prof. M.C. Mingari). 3) Università degli Studi di Genova - Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. A. Moretta). 4) 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

Titolo: Sviluppo di tecniche di proteomica avanzata per diagnosi molecolare nello studio di patologie pediatriche

Obiettivo: Come principali obiettivi (almeno inizialmente), il progetto si propone:

1. L'Identificazione di nuove proteine recettoriali e/o enzimatiche espresse da cellule immunocompetenti normali, quali cellule NK, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T regolatori (Treg), precursori emopoietici in diversi stadi di differenziamento linfoide.
2. L'identificazione di nuovi biomarkers proteici presenti nelle cellule tumorali.
3. Lo studio di markers proteici nel siero.
4. Applicazione delle nuove tecniche alla diagnostica clinica nefrologica. L'identificazione dettagliata della componente anticorpale e infiammatoria dei glomeruli, ottenuti tramite biopsia renale, permette un approccio diretto (e non tramite immunofluorescenza indiretta) nella nefrite lupica. Infatti, l'identificazione di classi anticorpali differenti è spia di processi patogenetici diversi. Inoltre, l'analisi diretta delle componenti infiammatorie su tessuto renale microdissezionato nelle glomerulonefriti primitive potrà fornire nuove

informazioni sulla patogenesi di queste malattie, permettendo un'analisi personalizzata della situazione clinica e l'uso di terapie mirate.

Descrizione:

Obiettivo 1. Lo studio verrà eseguito sia su cellule "resting" che su cellule attivate e verranno considerate sia le proteine citoplasmatiche sia quelle associate alle membrane cellulari che quelle secrete.

Obiettivo 2. I biomarkers tumorali potranno essere sia cellulari che secreti, ed inoltre specifici per uno o più tumori. In prima istanza verranno analizzate leucemie acute, linfomi, melanomi, neuroblastomi.

Obiettivo 3. Oltre a poter rivelare quantità minime di proteine note, sarà possibile monitorare nel siero nuovi marcatori (identificati al punto 1 o 2) che siano informativi di processi flogistici (vedi la malattia del trapianto contro l'ospite, GvHD, o rigetto del trapianto) o che rivelano la presenza di tumori anche allo stadio iniziale, permettendo diagnosi molto precoci.

Obiettivo 4. Nel complesso, le tecnologie avanzate di microdissezione con "laser capture" dei glomeruli, seguita da analisi con le nuove tecnologie ultrasensibili di spettrometria di massa permetterà un sostanziale avanzamento nella diagnosi e nella terapia di gravi patologie renali. La messa a punto e lo sviluppo di tecniche sofisticate di proteomica sarà cruciale per una diagnosi fine e un monitoraggio accurato di varie patologie, con importanti ricadute non solo sulle patologie analizzate, ma più in generale su varie patologie umane e di conseguenza sul Servizio Sanitario Nazionale. La diagnosi precoce e l'identificazione di sottotipi di malattie porterà a terapie sempre più mirate e personalizzate e, quindi, maggiormente efficaci.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Nefrologia
- U.O.C. Reumatologia
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
- U.O.C. Laboratorio di Oncologia
- U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale
- U.O.S.D. Oncologia Clinica

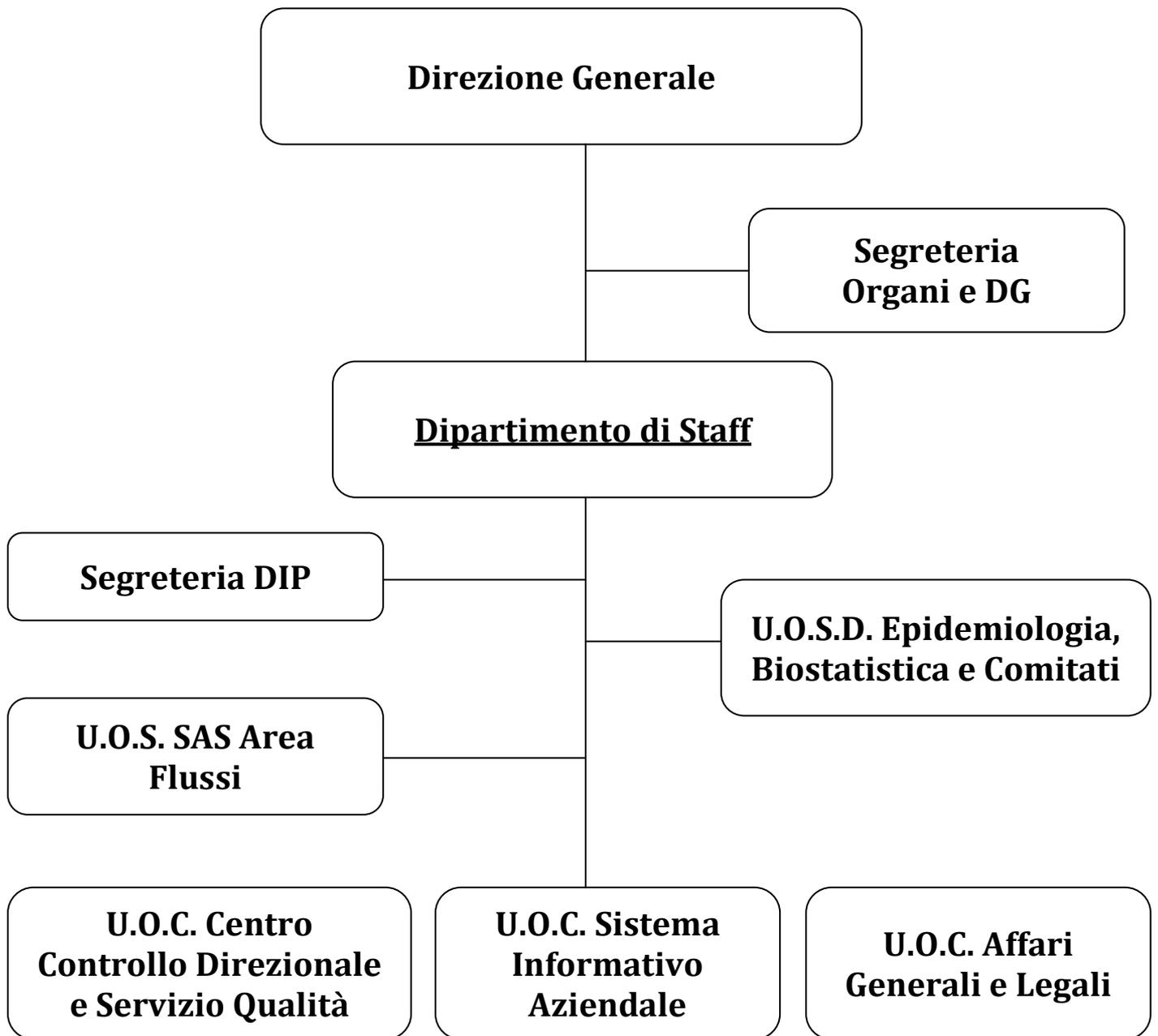
Collaborazioni Esterne

- 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 2012-2014

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Pietra G, Manzini C, Rivara S, Vitale M, Cantoni C, Petretto A, Balsamo M, Conte R, Benelli R, Minghelli S, Solari N, Gualco M, Queirolo P, Moretta L, Mingari MC. Melanoma cells inhibit natural killer cell function by modulating the expression of activating receptors and cytolytic activity. *Cancer Res*. 2012 Mar 15;72(6):1407-15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2544. Epub 2012 Jan 18.
8. Moretta L, Montaldo E, Vacca P, Del Zotto G, Moretta F, Merli P, Locatelli F, Mingari MC. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(4):253-64. doi: 10.1159/000365632. Epub 2014 Aug 26. Review.
9. Moretta L, Pietra G, Montaldo E, Vacca P, Pende D, Falco M, Del Zotto G, Locatelli F, Moretta A, Mingari MC. Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors. *Front Immunol*. 2014 Mar 7;5:87. doi: 10.3389/fimmu.2014.00087. eCollection 2014. Review.
10. Montaldo E, Del Zotto G, Della Chiesa M, Mingari MC, Moretta A, De Maria A, Moretta L. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*. 2013 Aug;83(8):702-13. doi: 10.1002/cyto.a.22302. Epub 2013 May 6. Review.



U.O.C. Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Ubaldo Rosati	Direttore UOC	Dirigente Medico
Fulvia Cavanenghi	Amministrativo	Coadiutore Amministrativo
Chiara Giuliano	Amministrativo	Coadiutore Amministrativo
Elena Battistina	Dirigente sanitario	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Lo studio si è proposto di affrontare il tema della sicurezza in quattro aree tematiche:

1. la gestione dei farmaci;
2. il percorso del paziente sottoposto a procedure invasive/intervento chirurgico;
3. il percorso in urgenza ed il trasporto intra ospedaliero;
4. gli strumenti per la prevenzione e la gestione del rischio clinico.

La ricerca è stata articolata in fasi successive:

1. revisione della letteratura nazionale e internazionale degli ultimi dieci anni con riferimento alle aree tematiche individuate, effettuata in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità;

2. indagine conoscitiva su politiche e procedure attinenti alle aree tematiche selezionate presso un campione rappresentativo di ospedali pediatrici / divisioni di pediatria del Sistema Sanitario Nazionale, attuata mediante questionari accessibili in WEB su piattaforma predisposta dal Consorzio Interuniversitario del CINECA di Bologna;

3. costituzione di focus group per la predisposizione degli standard in ciascuna area tematica individuata;

4. sperimentazione e validazione del modello operativo, negli ospedali partecipanti al progetto.

Il set di standard è stato predisposto facendo riferimento a :

- linee guida, ove disponibili;
- dati della letteratura nazionale ed internazionale;
- esperienza consolidata degli esperti partecipanti.

Una delle principali difficoltà che le organizzazioni sanitarie incontrano quando vengono avviati percorsi di miglioramento in tema di qualità delle cure e sicurezza dei pazienti attiene alle modalità in ordine alle quali vengono individuate le priorità di intervento.

Ciò è correlato anche alle risorse umane e finanziarie necessarie per sostenere i relativi programmi di miglioramento.

Il processo di miglioramento per il soddisfacimento degli standard è stato pensato come un percorso progressivo, cui l'organizzazione deve tendere nel rispetto della tipologia dei requisiti richiesti per presidiare la sicurezza del paziente.

L'articolazione in tre fasi contribuisce inoltre a rendere l'approccio più schematico.

Preso atto degli esiti dell'indagine conoscitiva condotta negli ospedali che hanno aderito al questionario, gli standard sono stati aggregati in ciascuna fascia secondo una gerarchia di priorità. Sono stati individuati sulla base delle buone pratiche riportate in letteratura e tenendo conto dell'esperienza e delle politiche e procedure sviluppate negli ospedali partecipanti al programma.

Ciascuna fascia esprime quindi un “livello di sforzo”, incrementale e progressivo, che l’organizzazione deve compiere per raggiungere al conseguimento compiuto degli obiettivi di sicurezza:

Fase A rappresenta la soglia minima di accettabilità.

Gli standard debbono essere sempre soddisfatti in qualunque contesto organizzativo vengano erogate le cure a pazienti pediatrici.

E’ costituita da politiche e procedure ritenute irrinunciabili.

Fase B soddisfatti i requisiti minimi di base, gli standard attestano lo sviluppo di percorsi di miglioramento che garantiscono elevati livelli di sicurezza.

Fase C gli standard rappresentano il gold standard riferimento secondo le buone pratiche cliniche attestate dalle evidenze della letteratura internazionale.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Sickkids Hospital Toronto;
- Ospedale bambino Gesù Roma;
- Gruppo gestione del rischio Regione Toscana

ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

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

Obiettivo: Revisione del sistema di valutazione del paziente e pianificazione delle cure.

Descrizione: Predisposizione di un processo atto a integrare e coordinare l’assistenza fornita a ciascun paziente sia per quanto attiene alla responsabilità del personale infermieristico che medico a vario titolo coinvolto.

Predisposizione di un documentato piano di cura individuale per ciascun paziente basato sulla comunicazione fra i professionisti.

Definizione di obiettivi misurabili per ciascun paziente, non per ciascun professionista coinvolto; revisione di piano ed obiettivi con aggiornamento in logica multidisciplinare.

Collaborazioni IGG

- Tutte le UU.OO. dell’Istituto

Collaborazioni Esterne

- Sickkids Hospital Toronto

U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Riccardo Haupt	Direttore medico	Ruolo
Angela Pistorio	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Maria Grazia Calevo	Dirigente analista	Ruolo
Francesca Bagnasco	Collaboratore sanitario biostatistico	Contrattista
Luisella Bertoluzzo	Collaboratore sanitario tecnico	Contrattista
Silvia Caruso	Collaboratore sanitario data monitor	Contrattista
Anna Rita Gigliotti	Collaboratore sanitario medico	Contrattista
Giovanni Erminio	Collaboratore amministrativo data manager	Contrattista
Vera Morsellino	Collaboratore sanitario medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

- L'attività di **epidemiologia clinica**, è principalmente consistita nella collaborazione con diverse UO 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 su 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 2014, di 31 lavori scientifici su riviste internazionali per un Impact Factor (IF) di 98,736. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 3,185 e un numero medio di lavori per ricercatore di 3,444.

- L'attività di **gestione dei Registri di Malattia** è continuata regolarmente e 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).

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. All'interno di un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up max) 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.

Si è inoltre continuato alla stesura di linee guida per il follow-up a distanza e il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo internazionale per la stesura delle linee guida per la sorveglianza a lungo termine per la insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissuti da tumore pediatrico.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

All'interno dei vari progetti Europei cui collabora il SEBC (ENCCA, PanCareSurFup, PanCareLIFE, ExPo-r-Net) si mantengono 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. A livello Italiano, il SEBC collabora principalmente con il CINECA; e con la clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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. Mantenere e migliorare registri di malattia

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.

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 IGG

Clinica Pediatrica Università di Genova, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Centro neonati a rischio, Centro Fibrosi Cistica, Laboratorio di Oncologia, Laboratori Generali, PRINTO.

Collaborazioni Esterne

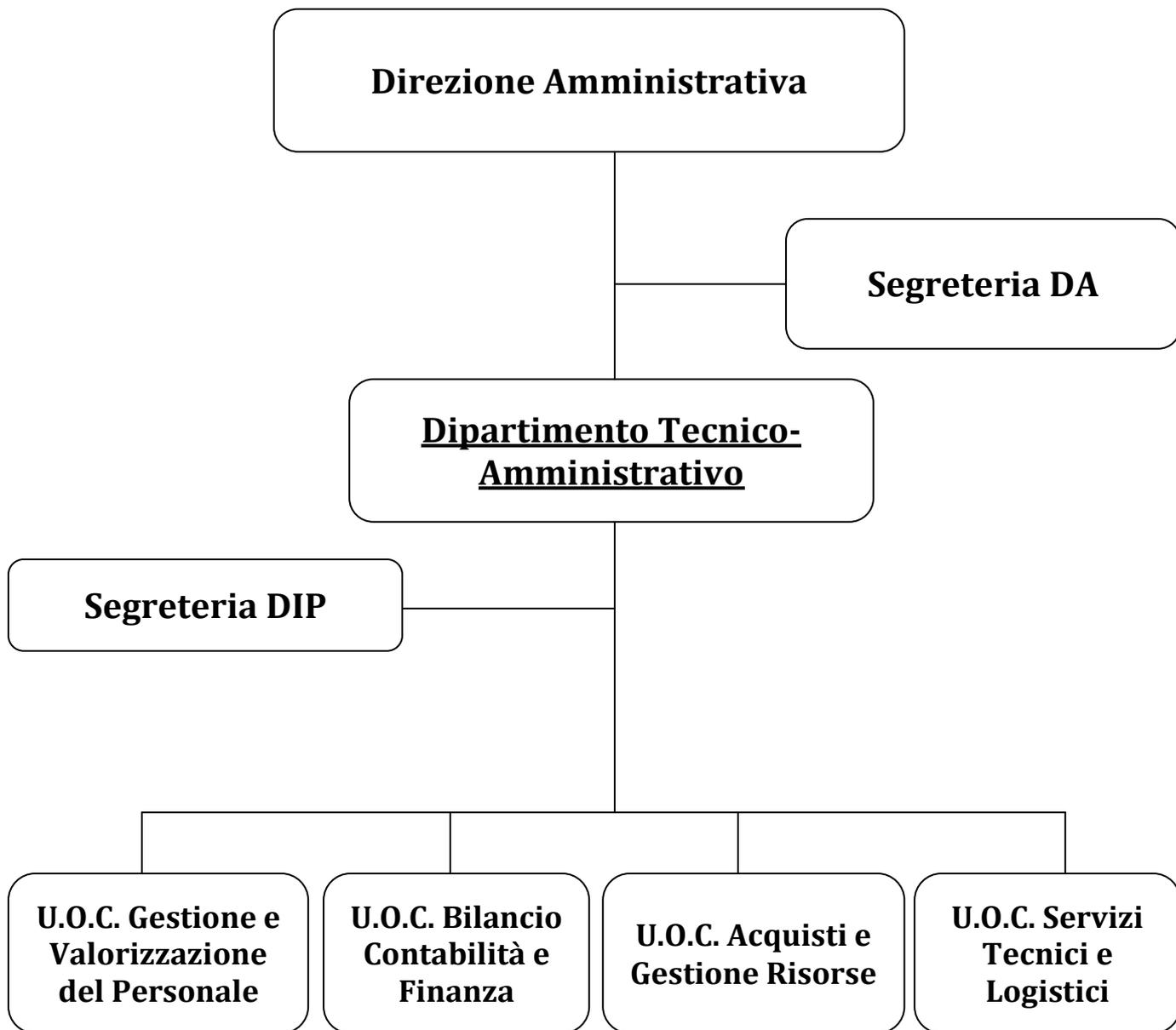
Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito, Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; University of Mainz, Germania; University of Birmingham, Regno Unito; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia, St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria; CINECA,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

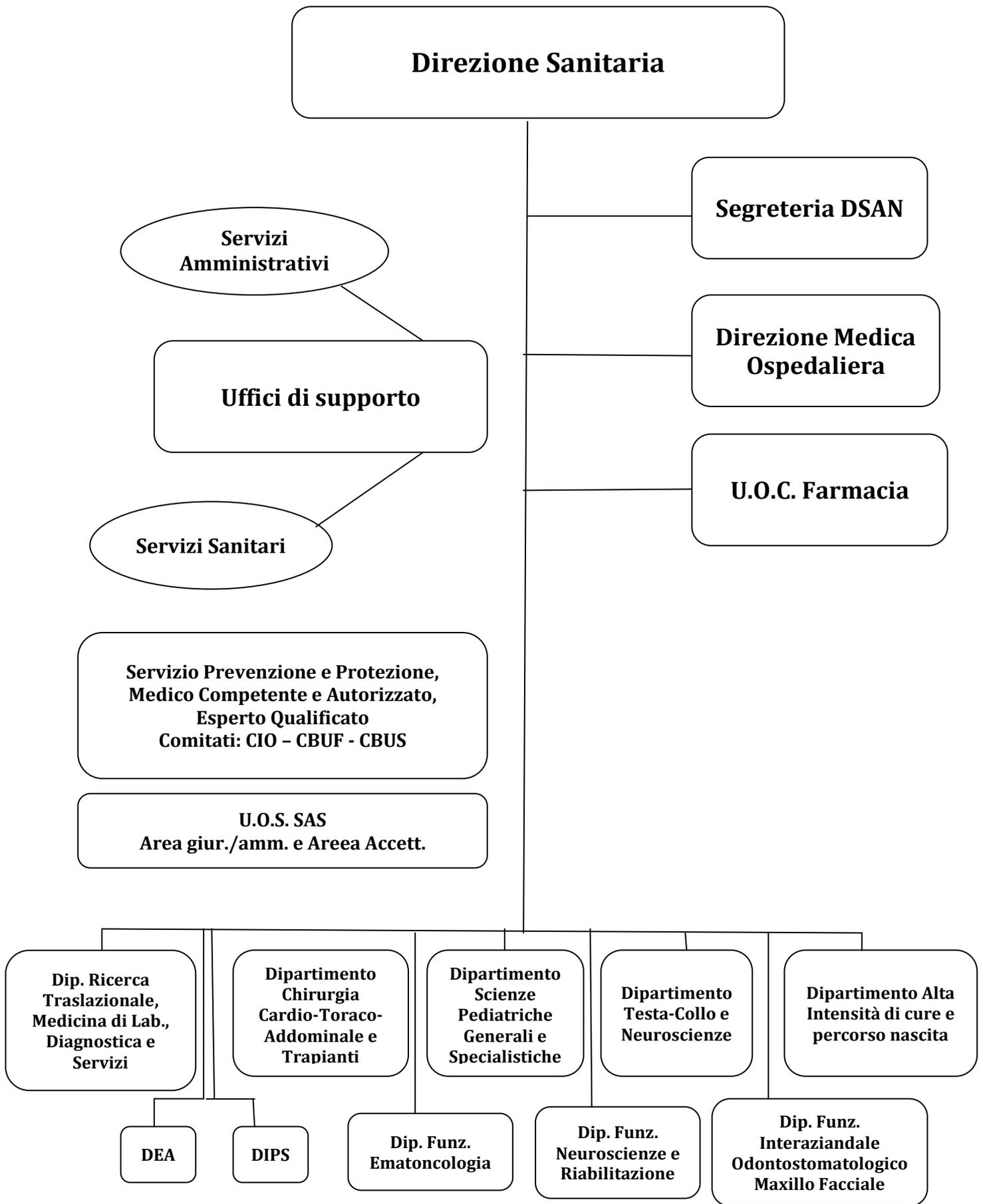
MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

(In ordine di Anno e in ordine Alfabetico all'interno dell'anno)

1. 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;73(7):1380-3. (IF: 9,27).
2. Di Iorgi N, 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;99(4):1264-72. (IF: 6,31).

3. 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;73(6):1083-90. (IF: 9,27).
4. 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;24(5):1406-13. (IF: 7,384).
5. 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;49(17):3671-9. (IF: 5,061).
6. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulffraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VP, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):686-93. (IF: 9,111).
7. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, Mattiuz C, Magnano GM, Viola S, Buoncompagni A, Palmisani E, Hasija R, Ruperto N, Ravelli A, Martini A. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(3):363-8. (IF: 9,111).
8. Miettunen PM, Pistorio A, Palmisani E, Ravelli A, Silverman E, Oliveira S, Alessio M, Cuttica R, Mihaylova D, Espada G, Pasic S, Insalaco A, Ozen S, Porras O, Sztajn bok F, Lazarevic D, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1503-9. (IF: 9,111).
9. Castagnola E, Haupt R. Empirical versus pre-emptive antifungal therapy for persistent febrile neutropenia. *Haematologica*. 2012;97(1):e1. (IF: 6,424).
10. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Di Iorgi N, Bader-Meunier B, Da Silva C, Roldan-Molina R, Barash J, Dracou C, Laloum SG, Jarosova K, Deslandre CJ, Koné-Paut I, Garofalo F, Press J, Sengler C, Tauber T, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):511-7. (IF: 8,727).





U.O.C. Farmacia

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Paola Barabino	Dirigente sanitario farmacista	Ruolo
Tullia Emanuelli	Dirigente sanitario farmacista	Ruolo
Chiara Intra	Dirigente sanitario farmacista	Ruolo
Ines Lorenzi	Dirigente sanitario farmacista	Ruolo
Eleonora Panetta	Dirigente sanitario farmacista	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

La attività svolta è mirata alla stima del 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.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria.

Obiettivo:

- Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastinopenie, lesioni esofago-gastroduodenali, problemi neurologici, malattie mucocutanee non infettive e vasculiti
- Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini.

Descrizione: Sorveglianza di tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso di bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni per alcune condizioni cliniche di interesse (piastinopenie, lesioni esofago-gastroduodenali, problemi neurologici, malattie mucocutanee non infettive e vasculiti). Sorveglianza di tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso di bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni per condizioni cliniche acute, diverse dai precedenti quattro gruppi di patologie, considerate come sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini dal Medico di Pronto Soccorso.

Collaborazioni IGG

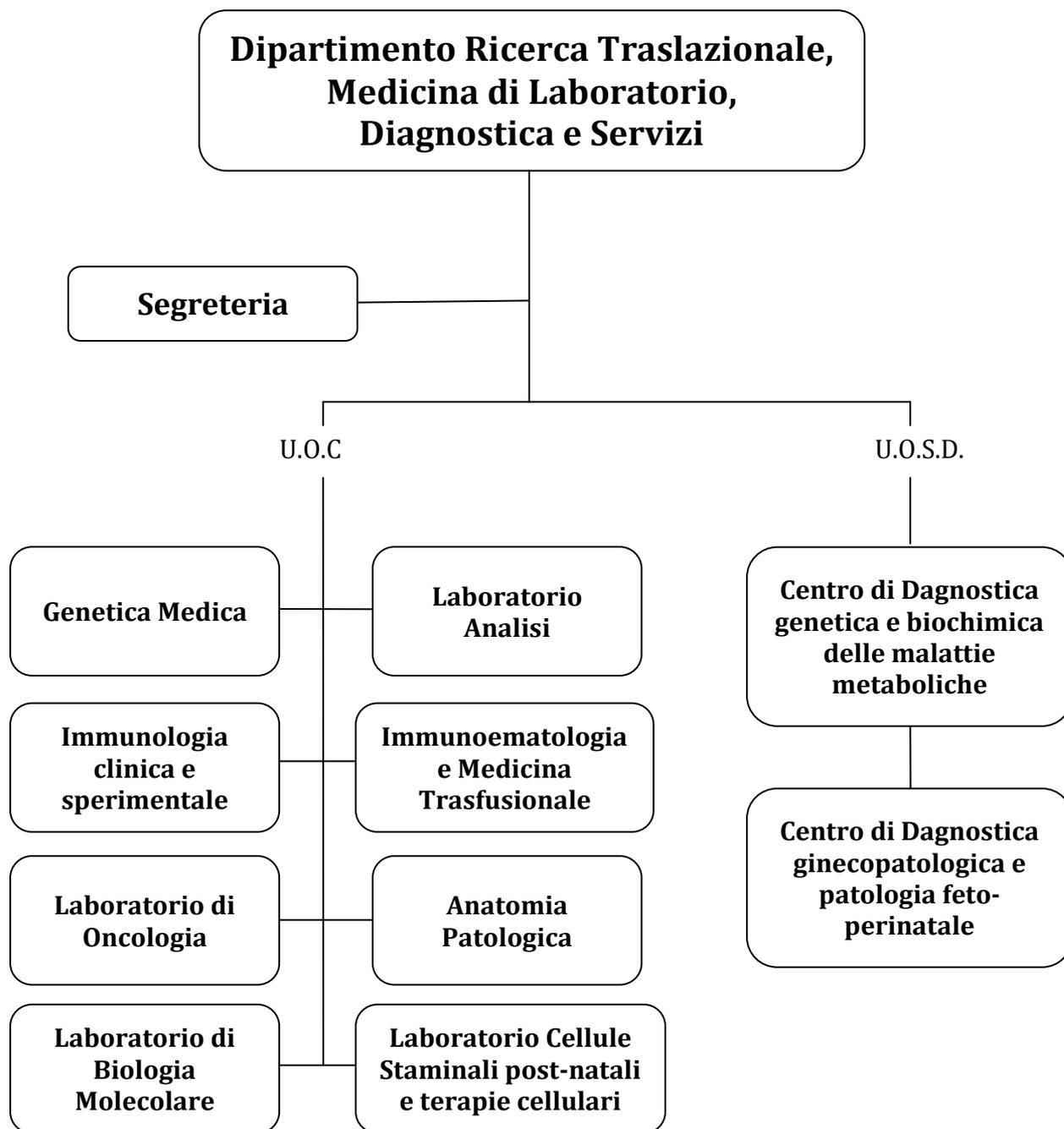
- Dipartimento Emergenza Accettazione

Collaborazioni Esterne

- Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Molinari AC1, 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*. 2014 Oct 17
2. Disma N1, 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.
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 Oct;26(5):273-5. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000134. Epub 2013 Dec 6.
4. Castagnola E1, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013 Sep;18(3):263-78.



U.O.C. Genetica Medica

STAFF

NOME COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto Ravazzolo	Direttore	Professore Ordinario
Margherita Lerone	Dirigente medico	Ruolo
Isabella Ceccherini	Dirigente biologo	Ruolo
Angela E. Covone	Dirigente biologo	Ruolo
Luis V Galiotta	Dirigente biologo	Ruolo
Nicoletta Pedemonte	Dirigente biologo	Ruolo (tempo determinato)
Renata Bocciardi	Biologo	Ricercatore universitario
Aldamaria Puliti	Biologo	Ricercatore universitario
Cristina Cuoco	biologo	Ruolo
Patrizia Fiorio	biologo	Ruolo
Patrizia Ronchetto	biologo	Ruolo
Ivana Matera	Capo tecnico di laboratorio	Ruolo
Francesco Caroli	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Giuseppe Santamaria	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Loredana Velo	Assistente amministrativo	Ruolo
Tiziana Bachetti	Biologo	Contrattista
Emanuela Caci	Biologo	Contrattista
Valeria Capurro	Biotechnologo	Dottorando
Maria Teresa Divizia	Medico	Contrattista
Francesca Giacomelli	Biologo	Assegnista di ricerca
Paola Griseri	Biologo	Contrattista
Monica Marini	Biologo	Contrattista
Ilaria Musante	Biologo	Assegnista di ricerca
Marta Rusmini	Biotechnologo	Assegnista di ricerca
Paolo Scudieri	Biologo	Borsista
Elvira Sondo	Biologo	Borsista
Elisa Tassano	Biologo	Contrattista
Valeria Tomati	Biologo	Contrattista
Carlotta Vaccari	Medico	Dottorando
Olga Zegarra Moran	Medico/Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Come per il passato, i ricercatori della Genetica Medica hanno lavorato a ricerche su malattie genetiche rare, ai loro meccanismi di malattia e a possibili approcci terapeutici. Particolare attenzione è stata dedicata alla messa a punto di nuovi metodi di diagnosi basati sulla tecnologia di Next Generation Sequencing.

Molto lavoro è stato dedicato allo studio di una famiglia di proteine, le Anoctamine, in particolare ANO1/TMEM16A la cui funzione è stata studiata in cellule dell'epitelio respiratorio, della tiroide, di alcuni tipi di tumore.

Le ricerche sulla Malattia di Hirschsprung hanno riguardato, da una parte, aspetti legati alla risposta infiammatoria correlata con i livelli di espressione del gene RET in cellule del sistema immunitario, dall'altra la ricerca di meccanismi dipendenti dal coinvolgimento di vari geni e vie funzionali che possano spiegare l'ereditarietà complessa di questa malattia.

Sono continuate le ricerche volte a identificare nuovi farmaci per la correzione del difetto molecolare causativo della Fibrosi Cistica, con approcci di screening ad alta capacità su nuove collezioni di composti chimici.

Con approcci analoghi sono stati condotti screening di collezioni di composti per sviluppare nuovi approcci terapeutici per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e il Neuroblastoma.

Nell'ambito degli approfondimenti di indagini sulla casistica che si presenta all'osservazione soprattutto per patologie malformative complesse che vengono studiate in collaborazione con altri gruppi dell'Istituto Gaslini o di altre Istituzioni, sono da segnalare le Sindromi Autoinfiammatorie, la Sindrome di Poland, le Cardiopatie Congenite, la Malattia di Alexander, Sindromi con riarrangiamenti cromosomici.

Sono stati condotti studi funzionali originali su canali del Cloruro attivati da pH acido, che sono preliminari all'identificazione della/delle proteina/e che svolge tale funzione.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- U.O.C. Chirurgia Pediatrica IGG
- U.O.C. Pediatria II Reumatologia IGG
- U.O.C. Clinica Pediatrica-Centro Fibrosi Cistica IGG
- U.O.C. Ortopedia IGG
- International Consortium for Hirschsprung disease (ICHSCR)
- Prof. Silvia Brunelli: San Raffaele Scientific Institute and University of Milano-Bicocca
- Prof. Giorgio Casari: San Raffaele Scientific Institute, Milano
- Prof. Gianni Bonanno: Dipartimento di Farmacia, Università di Genova
- Prof. Diego Fornasari: Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano
- D. Riccardi: School of Biosciences, University, Cardiff, UK

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Progetto Integrato Malattie Genetiche Rare

Obiettivo: In una visione moderna della ricerca traslazionale sulle malattie genetiche rare ci si propone di raggiungere tre obiettivi principali: 1) individuazione della causa genetica, cioè un gene o geni mutati; 2) studio approfondito dei meccanismi di malattia; 3) individuazione di bersagli biologici aggredibili nell'ambito dei meccanismi alterati per effetto dell'anomalia genetica.

Descrizione: L'Istituto Gaslini si può avvalere di una casistica di enorme interesse e valore scientifico che viene all'osservazione dei clinici e che è sottoposta all'indagine genetica di laboratorio. Spesso si presentano casi non inquadrabili in una malattia o in una sindrome nota o per la quale sia già stato trovato il gene mutato o si tratta di patologie con elevata eterogeneità clinica e genetica. L'Istituto è dotato di tutte le tecnologie più aggiornate, dalla CGH-Array al Next Generation Sequencing (NGS), alle tecnologie di analisi dell'espressione genica e proteica, che possono portare alla individuazione della causa genetica, cioè nuovi geni e nuovi meccanismi.

I diversi sottogruppi che studiano singole malattie o gruppi di malattie approfondiscono le loro ricerche per acquisire il massimo delle conoscenze possibili sui meccanismi, con un'accentuata finalizzazione verso lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

A questo scopo si saranno utilizzati screening ad alta capacità (High Throughput Screening, HTS) basati su colture cellulari in vitro di composti chimici e di siRNA per verificare l'effetto di composti chimici

Collaborazioni IGG

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

Collaborazioni Esterne

- International Consortium for Hirschsprung disease (ICHSCR)
- Prof. Silvia Brunelli: San Raffaele Scientific Institute and University of Milano-Bicocca
- Prof. Giorgio Casari: San Raffaele Scientific Institute, Milano
- Prof. Gianni Bonanno: Dipartimento di Farmacia, Università di Genova
- Prof. Diego Fornasari: Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 1) Parodi S, Di Zanni E, Di Lascio S, Bocca P, Prigione I, Fornasari D, Pennuto M, Bachetti T, Ceccherini I. The E3 ubiquitin ligase TRIM11 mediates the degradation of congenital central hypoventilation syndrome-associated polyalanine-expanded PHOX2B. *J Mol Med (Berl)*. 2012 Sep;90(9):1025-35.
- 2) Scudieri P, Caci E, Bruno S, Ferrera L, Schiavon M, Sondo E, Tomati V, Gianotti A, Zegarra-Moran O, Pedemonte N, Rea F, Ravazzolo R, Galiotta LJ. Association of TMEM16A chloride channel overexpression with airway goblet cell metaplasia. *J Physiol*. 2012 Dec 1;590(Pt 23):6141-55.
- 3) Di Zanni E, Bachetti T, Parodi S, Bocca P, Prigione I, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I. In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):508-18.
- 4) Gianotti A, Melani R, Caci E, Sondo E, Ravazzolo R, Galiotta 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.
- 5) Rossi PI, Musante I, Summa M, Pittaluga A, Emionite L, Ikehata M, Rastaldi MP, Ravazzolo R, Puliti A. Compensatory molecular and functional mechanisms in nervous system of the Grm1(crv4) mouse lacking the mGlu1 receptor: a model for motor coordination deficits. *Cereb Cortex*. 2013 Sep;23(9):2179-89.
- 6) Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, D'Osualdo 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.
- 7) 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.
- 8) Tassano E, Accogli A, Panigada S, Ronchetto P, Cuoco C, Gimelli G. Phenotypic and genetic characterization of a patient with a de novo interstitial 14q24.1q24.3 deletion. *Mol Cytogenet*. 2014 Jul 21;7:49.
- 9) 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.
- 10) Pedemonte N, Galiotta LJ. Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):419-59.

U.O.C. Laboratorio Analisi

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	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
Angelo Claudio Molinari	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
Anna Maria Rabagliati	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
Roberto Bologna	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 Fraternala	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 2014

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

Nel corso del 2014, 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 la diagnostica delle malattie infettive è stato sviluppato, in collaborazione con le Malattie Infettive, una nuova gestione condivisa delle infezioni invasive fungine che ha permesso di migliorare gli esiti nei pazienti oncoematologici sottoposti a chemioterapia e/o a trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche. È stata inoltre valutata la sensibilità a farmaci antibiotici alternativi in corso di infezioni pediatriche da stafilococchi coagulasi-negativi (CONS) con ridotta sensibilità alla vancomicina.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, sono state utilizzate metodiche di Next Generation Sequencing per sviluppare e validare una procedura per la rapida identificazione di cluster responsabili di infezioni nosocomiali ad altissima risoluzione sia per quanto riguarda MRSA che Klebsiella pneumoniae. 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. La metodica è entrata a tutti gli effetti nello studio delle infezioni nosocomiali dell'istituto. Nel corso del 2014 è stato messo a punto e validato il dosaggio in micrometodo della micafungina, utilizzato per il monitoraggio delle patologie invasive da miceti ed è stato sviluppato il dosaggio di 5 antibiotici su microvolume per il monitoraggio dell'antibiotico terapia in pazienti di basso peso.

Abbiamo, infine, definito i valori di riferimento per l'età pediatrica degli analiti implicati nella diagnosi di neuroblastoma. Proprio in questo settore sono stati definiti standard del tutto innovativi, utilizzando l'età come variabile continua per la previsione del range di riferimento dei biomarcatori, superando, in questa maniera, l'obsoleta classificazione in classi di età.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stem cells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Clinica per Malattie Respiratorie Università di Genova (Allergologia)
- 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
- U.O.C. Malattie Infettive, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo, Istituto G. Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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 e implementazione di micrometodi nel dosaggio dei farmaci

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-.

Collaborazioni IGG

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

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)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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, in press.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, Triggiani M, Nettis E, Rossi RE, Vacca A, Canonica GW; Italian ISAC Study Group. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy.* 2013 Aug;68(8):1029-33.
7. 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.
8. 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.
9. Facco F, Agazzi A, Manfredini L, Dallorso S, Melioli G. Evaluation of a mobile clinical pathology laboratory developed for the home care of pediatric patients following transplantation of peripheral blood precursor cells. *MoLab Group. Clin Chem Lab Med.* 2013 Aug;51(8):1637-42.
10. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Aquila M, Bicocchi MP, Gastaldi R, Riccardi F, Gatti C, Fioredda F, Calvillo M, Melioli G, Martini A, Dufour C. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol.* 2013 Apr;90(4):323-30.
11. 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.

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Cristina Bottino	Prof. Ordinario Univ, Dirigente medico	Ruolo, Direttore
Antonio Puccetti	Prof. Associato Univ, Dirigente medico	Ruolo
Claudia Cantoni	Prof. Associato Univ, Dirigente sanitario	Ruolo
Michela Falco	Dirigente sanitario	Ruolo
Stefano Regis	Dirigente sanitario	Ruolo
Stefania Marcenaro	Dirigente sanitario	Ruolo TD
Filomena Romano	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo TD
Claudia Alicata	Biologo ricercatore	Dottoranda di ricerca
Paolo Carrega	Biologo ricercatore	Contrattista
Laura Chiossone	Biologo ricercatore	Contrattista
Marzia Dolcino	Biologo ricercatore	Contrattista
Fabrizio Loiacono	Biologo ricercatore	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Abbiamo studiato i meccanismi alla base del riconoscimento del neuroblastoma da parte delle cellule Natural Killer (NK) e identificato alcuni meccanismi di evasione dalla risposta immunitaria ("tumor escape"). Abbiamo analizzato la distribuzione delle NK negli organi linfoidi secondari e in vari tessuti sani o neoplastici. Abbiamo dimostrato come macrofagi associati a tumore (TAM) con funzione immunomodulatoria/pro-tumorale possano essere riprogrammati a macrofagi classici con funzione immunostimolatoria/anti-tumorale. Nell'ambito del trapianto aploidentico di cellule staminali (aplo-HSCT) in pazienti leucemici abbiamo dimostrato come l'infezione/riattivazione di citomegalovirus (HCMV) induca, durante la ricostituzione post-trapianto, un'accelerata maturazione delle NK e la generazione di cellule che esprimono recettori KIR attivatori. Abbiamo inoltre dimostrato l'efficacia e la sicurezza di una nuova tecnica di trapianto aplo-HSCT basata sulla rimozione ex-vivo delle cellule T ($\alpha\beta+$) e B CD19(+). Abbiamo dimostrato che in pazienti affetti da X-linked lymphoproliferative disease 1 (XLP1, MIM#308240), una rara immunodeficienza congenita dovuta a mutazioni del gene *SH2D1A* (Xq25), l'assenza (o il deficit funzionale) della molecola adattatrice SAP altera la funzione di recettori attivatori DAP12-dipendenti (inclusi i KIR attivatori) ma non DAP-12-indipendenti quali NKG2D e DNAM-1. Abbiamo inoltre descritto un nuovo algoritmo diagnostico per identificare casi XLP1 tra i pazienti affetti da Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), una pericolosa malattia iperinfiammatoria a eziopatogenesi eterogenea.

Abbiamo evidenziato che nelle cellule infettate da herpes virus (PRV e HSV-2) glicoproteine virali gD inducono la degradazione di CD112, un ligando di superficie di DNAM-1. Abbiamo dimostrato la necessità di un'analisi genetica ed enzimatica combinata per la diagnosi corretta di Metachromatic Leukodystrophy (MIM#250100). Abbiamo analizzato gli effetti dell'infusione e.v di Ig (IVIg) in pazienti con common variable immunodeficiency (CVID) dimostrando come IVIg induca non solo ricostituzione del repertorio Ig ma anche modificazioni dell'espressione genica nelle cellule del sistema immunitario. Abbiamo dimostrato la presenza di alte quantità di CD30L solubile (sCD30L) nel siero e liquido sinoviale di pazienti con Artrite Reumatoide (RA) e dimostrato che esso altera l'effetto immunomodulatorio e induce apoptosi delle cellule T CD30(+).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- A.Moretta, R.Castriconi, F.Bellora, S.Sivori, M.C.Mingari, A.De Maria, E.Fulcheri, (Università di Genova)
- D. Pende, M.Vitale, P.Vacca (IRCCS S.Martino–IST, Genova)
- F. Locatelli (Ospedale Bambino Gesù, Roma, Università di Pavia)
- M.Aricò, (Istituto Toscano Tumori, Firenze)
- G.Ferlazzo (Università di Messina)
- A.Mantovani (Istituto Clinico Humanitas IRCCS e Università di Milano)
- C.Lunardi, L.Frulloni (Università di Verona)
- G.Zanoni (Azienda Ospedaliera di Verona)
- LD.Notarangelo (Boston Children's Hospital, Boston, Mass.)
- L.Zitvogel (Université Paris Sud–XI, Villejuif, France)
- M.Lopéz–Botet (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain)
- D.Olive (Aix-Marseille Université, INSERM, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France)
- GM.Griffiths (Cambridge Institute for Medical Research, UK)
- H.Favoreel (Ghent University, Merelbeke, Belgium)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Studio della risposta immunitaria nell'uomo in fisiologia e patologia.

Obiettivo: Analizzeremo (in vitro, campioni ex-vivo, in modelli animali) i meccanismi che alterano la risposta immunitaria in tumori e malattie autoimmuni focalizzandoci su patologie pediatriche quali leucemie, neuroblastoma (NB), CVID e gluten sensitivity. Lo scopo è di individuare nuovi criteri diagnostici/prognostici di malattia, bersagli molecolari per terapie innovative intelligenti, strategie atte a ripristinare nei pazienti la corretta funzione del sistema immunitario.

Descrizione:

Microambiente tumorale: ruolo di chemochine e citochine nella migrazione, reclutamento e funzione di cellule effettrici quali NK e macrofagi. Contributo degli “immune checkpoints” (PD-1/PD-Ls, B7-H3R/B7-H3L) e di meccanismi epigenetici (miRNA) nella progressione neoplastica e nel fenomeno del “tumor escape”.

Ripristino della funzione immunitaria anti-tumorale in pazienti con NB: effetto correttivo di citochine immunostimolatorie, farmaci intelligenti quali l'imatinib, targeting B7-H3-mediato di cellule di NB (ed endoteliali associate a tumore) con nanoliposomi contenenti siRNA o miRNA mimics.

Trapianto aplo-HSCT in pazienti leucemici: scelta del donatore ottimale di HSC tramite caratterizzazione dei polimorfismi e duplicazioni dei recettori KIR e analisi della correlazione tra la presenza di KIR attivatori, ricostituzione post-trapianto e risposta a infezioni esogene o riattivazioni endogene.

Patologie autoimmuni: Analisi della risposta immunitaria nella CVID e caratterizzazione di sottotipi associati con patologia autoimmune. Identificazione di marcatori sierologici a impiego diagnostico in pazienti affetti da “gluten sensitivity”, patologia a sintomatologia affine alla celiachia.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. laboratorio di Oncologia
- U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari

Collaborazioni Esterne

- Università e IRCCS S.Martino–IST, Genova
- Ospedale Bambino Gesù, Roma
- Università di Pavia
- Università di Messina
- Humanitas e Università di Milano
- Università e Azienda Ospedaliera, Verona
- Children's Hospital, Boston MA
- School of Medicine, Stanford CA
- Université Paris Sud–XI, Villejuif
- Universitat Pompeu Fabra, Barcelona - Spain;
- Université/ INSERM/Institut Paoli Calmettes, Marseille
- Cambridge Institute for Medical Research, UK

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 1) Meazza R, Tuberosa C, Cetica V, Falco M, Parolini S, Grieve S, Griffiths GM, Sieni E, Marcenaro S, Micalizzi C, Montin D, Fagioli F, Moretta A, Mingari MC, Moretta L, Notarangelo LD, Bottino C, Aricò M, Pende D. Diagnosing XLP1 in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 PMID:24985396.
- 2) Carrega P, Bonaccorsi I, Di Carlo E, Morandi B, Paul P, Rizzello V, Cipollone G, Navarra G, Mingari MC, Moretta L, Ferlazzo G. CD56(bright)perforin(low) noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph. *J Immunol*. 2014 PMID:24646734.
- 3) 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 PMID:24442432.
- 4) Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, Pende D, Falco M, Handgretinger R, Moretta F, Lucarelli B, Brescia LP, Li Pira G, Testi M, Cancrini C, Kabbara N, Carsetti R, Finocchi A, Moretta A, Moretta L, Locatelli F. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014 PMID: 24869942.
- 5) Dolcino M, Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Rizzi M, Beri R, Argentino G, Ottria A, Lunardi C, Puccetti A. Gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells of patients with common variable immunodeficiency: modulation of adaptive immune response following intravenous immunoglobulin therapy. *PLoS One*. 2014 PMID:24831519.
- 6) Grauwet K, Cantoni C, Parodi M, De Maria A, Devriendt B, Pende D, Moretta L, Vitale M, Favoreel HW. Modulation of CD112 by the alphaherpesvirus gD protein suppresses DNAM-1-dependent NK cell-mediated lysis of infected cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 PMID:25352670.
- 7) Chiossone L, Vacca P, Orecchia P, Croxatto D, Damonte P, Astigiano S, Barbieri O, Bottino C, Moretta L, Mingari MC. In vivo generation of decidual natural killer cells from resident hematopoietic progenitors. *Haematologica*. 2014 PMID:24179150.
- 8) Castriconi R, Dondero A, Bellora F, Moretta L, Castellano A, Locatelli F, Corrias MV, Moretta A, Bottino C. Neuroblastoma-derived TGF- β 1 modulates the chemokine receptor repertoire of human resting NK cells. *J Immunol*. 2013 PMID:23576682.

- 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 RORyt(+)CD34(+) cells are lineage-specified progenitors of group 3 RORyt(+) innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014 PMID:25500367.
- 10) Pellicci DG, Uldrich AP, Le Nours J, Ross F, Chabrol E, Eckle SB, de Boer R, Lim RT, McPherson K, Besra G, Howell AR, Moretta L, McCluskey J, Heemskerk MH, Gras S, Rossjohn J, Godfrey DI. The molecular bases of $\delta/\alpha\beta$ T cell-mediated antigen recognition. *J Exp Med*. 2014 PMID:25452463.

U.O.C Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Gino Tripodi	Dirigente medico (RUOC)	Tempo Pieno di ruolo
Marco Riso	Dirigente 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
Cinzia Lo Giudice	Dirigente biologo	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 Messana	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 2014

Titolo: 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 rilevato l'aumento del sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+ e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti dopo 21 giorni dalla procedura.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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 2015-2017

Titolo: 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) sembra essere 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. In ogni caso si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto. In questo studio si intende valutare, analogamente a quanto studiatonei pazienti, le modificazioni indotte a carico delle sottopopolazioni leucocitarie e delle molecole solubili ad esse correlate nei donatori sani sottoposti a procedure aferetiche produttive.

Collaborazioni IGG

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Core Facilities, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare, IRCCS Gaslini

Collaborazioni Esterne

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

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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 Jul 20, in press.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Montaldo E, Vitale C, Cottalasso F, Conte R, Glatzer T, Ambrosini P, Moretta L, Mingari MC. Human NK cells at early stages of differentiation produce CXCL8 and express CD161 molecule that functions as an activating receptor. *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3987-96.
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*. 2012 Dec 21:1-4.
10. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, Olivieri A, Risso M, Salvaneschi L, Bosi A; for Società Italiana Di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012 Apr;52(4):893-905.

U.O.C. Laboratorio di Oncologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Vito Pistoia	Direttore U.O.C. Dirigente Medico	Ruolo
Irma Airoidi	Dirigente Biologo	Ruolo
Paola Bocca	Tecnico Sanitario Lab.Biomedico	Ruolo
Anna Corcione	Dirigente Biologo	Ruolo
M. Valeria Corrias	Dirigente Biologo I.A.S.	Ruolo
Danilo Marimpietri	Tecnico Sanitario Lab.Biomedico	Ruolo
Annalisa Pezzolo	Dirigente Biologo I.A.S.	Ruolo
Mirco Ponzoni	Dirigente Biologo U.O.S.	Ruolo
Ignazia Prigione	Dirigente Biologo I.A.S.	Ruolo
Giovanna Bianchi	Biologo Contrattista	Contrattista
Chiara Birgnole	Biologo Contrattista	Contrattista
Claudia Cocco	Biologo Contrattista	Contrattista
Irene Cossu	Contrattista Tecnico Sanitario Lab.Biomedico	Contrattista
Daniela Di Paolo	Biologo Contrattista	Contrattista
Elisa Ferretti	Biologo Contrattista	Contrattista
Fabio Morandi	Biologo Contrattista	Contrattista
Gabriella Pagnan	Biologo Contrattista	Contrattista
Fabio Pastorino	Biologo Contrattista	Contrattista
Patrizia Perri	Biologo Contrattista	Contrattista
Francesca Piaggio		Contrattista
Lizzia Raffaghello	Biologo	Contratto a tempo det.
Alessia Zorzoli	Biologo Borsista	Borsista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nel corso del 2014 gli studi sui meccanismi di crescita e targeting tumorale a fini terapeutici hanno riguardato le aree del neuroblastoma (NB) e delle malattie linfoproliferative. Cellule NB possono transdifferenziare in cellule endoteliali funzionanti; il tentativo di eliminarle mediante targeting selettivo con anti-CD31 è fallito a causa dello sviluppo di una reazione epiteliale-mesenchimale. In un modello murini singenico di NB sono state caratterizzate le cellule myeloid derived suppressor dimostrando che esprimono P2XR e che l'ATP ne modula la funzione. TRAIL solubile è stato targettato in immunoliposomi al NB, sinergizzando con bortezomib nell'inibirne la crescita. E' stato dimostrato che la citochina IL-31 ed il suo recettore sono implicati nella crescita del linfoma follicolare umano.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Prof. Francesco di Virgilio, Università di Ferrara
- Prof. Valter Longo, University of Southern California, Los Angeles, USA
- Prof. Domenico Ribatti, Università di Bari
- Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti
- Prof. Guido Kroemer, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France
- Dr. Roberto Luksch, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori, Milano
- Prof. Franco Locatelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Prof. Renata Pasqualini, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

- Prof. Holger Lode, University of Greisswald, Germania
- Dr. Maurilio Ponzoni, Istituto S. Raffaele, Milano

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Il microambiente tumorale: caratterizzazione e targeting terapeutico

Obiettivo: Lo studio rappresenta una prosecuzione di quanto fatto nell'anno precedente e si propone di estendere gli studi su NB e patologie linfoproliferative.

Descrizione: Per quanto riguarda il NB, ci si propone di investigare l'attività di una formulazione liposomiale di bortezomib in modelli preclinici di NB. Il bortezomib, la cui attività anti-NB è stata da noi dimostrata in studi precedenti, ha una notevole tossicità; la sua incorporazione in immunoliposomi rivestiti di anti-GD2 dovrebbe aumentare la selettività e minimizzarne la tossicità. Un altro progetto prevede l'analisi in modelli preclinici dell'attività anti-NB di linfociti T-CAR esprimenti un scFv anti-GD2, con particolare riferimento ai loro effetti sull'angiogenesi tumorale. Gli studi sulle malattie linfoproliferative riguarderanno il ruolo di IL-31 e del suo recettore nel linfoma di Hodgkin: poiché elevati valori sierici di IL-31 sono stati associati a diverse patologie dermatologiche con prurito, verranno analizzati sieri da pazienti con o senza prurito e condotti studi traslazionale per valutare se questo asse influisce sulla crescita tumorale.

Collaborazioni IGG

- Prof. Cristina Bottino, Laboratorio di Immunologia

Collaborazioni Esterne

- Dr.ssa Guendalina Zuccari, Università di Rimini
- Dr. Claudio Tripodo, Università di Palermo
- Dr. Stefan Hohaus, Università Cattolica Policlinico Gemelli, Roma
- Dr. Maurilio Ponzoni, Istituto S. Raffaele, Milano
- Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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 R. 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.
2. 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* 2014; Oct 6: doi: 10.1038/leu.2014.291.
3. 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.
4. Di Paolo D, Pastorino F, Zuccari G, Caffa I, Loi M, Marimpietri D, Brignole C, Perri P, Cilli M, Nico B, Ribatti D, Pistoia V, Ponzoni M, Pagnan G. Enhanced anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of a novel liposomal fenretinide on human neuroblastoma. *J Control Release.* 2013 Sep 28;170(3):445-51.

5. 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.
6. Di Carlo E, Bocca P, Emionite L, Cilli M, Cipollone G, Morandi F, Raffaghello L, Pistoia V, Prigione I. Mechanisms of the antitumor activity of human V γ 9V δ 2 T cells in combination with zoledronic acid in a preclinical model of neuroblastoma. *Mol Ther.* 2013 May;21(5):1034-43. doi: 10.1038/mt.2013.38.
7. Adinolfi E, Raffaghello L, Giuliani AL, Cavazzini L, Capece M, Chiozzi P, Bianchi G, Kroemer G, Pistoia V, Di Virgilio F. Expression of P2X7 receptor increases in vivo tumor growth. *Cancer Res.* 2012 Jun 15;72(12):2957-69.
8. Cocco C, Di Carlo E, Zupo S, Canale S, Zorzoli A, Ribatti D, Morandi F, Ognio E, Airoidi I. Complementary IL-23 and IL-27 anti-tumor activities cause strong inhibition of human follicular and diffuse large B-cell lymphoma growth in vivo. *Leukemia.* 2012 Jun;26(6):1365-74.
9. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, de Cabo R, Longo VD. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 7;4(124):124ra27
10. Ferretti E, Montagna D, Di Carlo E, Cocco C, Ribatti D, Ognio E, Sorrentino C, Lisini D, Bertaina A, Locatelli F, Pistoia V, Airoidi I. Absence of IL-12R β 2 in CD33(+)CD38(+) pediatric acute myeloid leukemia cells favours progression in NOD/SCID/IL2R γ C-deficient mice. *Leukemia.* 2012 Feb;26(2):225-35.

U.O.C. Anatomia Patologica

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Angela Rita Sementa	Dirigente medico di I livello Responsabile temporaneo (dal 1-9-2013) della U.O.C. di Anatomia Patologica	Ruolo
Maria Cristina Coccia	Dirigente Medico di I livello	Ruolo
Paolo Nozza	Dirigente Medico di I livello	Ruolo
Cesarina Savioli	Dirigente Medico di I livello	Ruolo
Francesca Negri	Biologo	Contrattista IGG
Katia Mazzocco	Biologo	Contrattista IGG
Raffaella Defferrari	Biologo	Contrattista IGG
Daniele Murgia	Tecnico Laboratorio Biomedico	Contrattista IGG

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2014 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 hanno portato, nel corso del 2014, 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, mettendo a punto e validando 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, segnatamente: lo studio della casistica italiana derivata dal registro NB di tumori neuroblastici in una popolazione di 21 pazienti adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura), in collaborazione con il Dipartimento di emato-oncologia pediatrica è esitato in un lavoro pubblicato. Uno studio analogo su una casistica di neuroblastomi dell'età adolescenziale è esitato in un lavoro in corso di pubblicazione. 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 Neuroblastoma, 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 neuroblastoma 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 2014

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 (dsa Collini). Anatomia Patologica Dip. Medicina Sperimentale, di Roma (Prof. F. Giangaspero). Institut fur 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 2015-2017

Titolo: Studio istologico e biomolecolare di casistiche di patologia oncologica pediatrica.

Obiettivo: Per il triennio 2015-2017 continueremo e approfondiremo le indagini in corso nel 2014 sulle principali patologie oncologiche pediatriche, allo scopo di individuare caratteristiche istologiche e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento. Tra gli altri tumori, 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 markers prognostici di più recente individuazione, l'espressione delle proteine MYCN e 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 di Anatomia Patologica sono particolarmente significativi in quanto estesi alla casistica disponibile a seguito della *centralizzazione* presso l'IGG, 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 3500 pazienti affetti da NB -costituisce un ulteriore punto di forza di questa ricerca.

Collaborazioni IGG

- Dipartimento di Emato-Oncologia
- Dipartimento di Chirurgia Pediatrica
- U.O.C. di Radiologia e Neuroradiologia
- Servizio di Epidemiologia e Biostatistica
- Laboratorio Centrale di Analisi
- Laboratorio di Oncologia
- Laboratorio di Biologia Molecolare
- Laboratorio di Citogenetica
- Laboratorio di ricerca sulle cellule staminali
- U.O.C. Pediatria II - Reumatologia

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 2012-2014

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 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 and Tonini GP. Influence of Segmental Chromosome Abnormalities on Survival in Children over the Age of 12 Months with Unresectable Localized Peripheral Neuroblastic Tumours without *MYCN* Amplification. *Br J Cancer*, in press.
2. Taramasso L, Boisson-Dupuis S, Garrè ML, Bondi E, Cama A, Nozza P, Morana G, Casanova JL, Marazzi MG Pineal Germinoma in a Child with Interferon- γ Receptor 1 Deficiency. Case Report and Literature Review. *J Clin Immunol*. 2014 Nov;34(8):922-7. doi: 10.1007/s10875-014-0098-0.
3. 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.
4. 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.
5. Miele E, Buttarelli FR, Arcella A, Begalli F, Garg N, Silvano M, Po A, Baldi C, Carissimo G, Antonelli M, Spinelli GP, Capalbo C, Donofrio V, Morra I, Nozza P, Gulino A, Giangaspero F, Ferretti E. High-throughput microRNA profiling of pediatric high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2014 Jan;16(2):228-40.
6. 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).
7. Passariello A, De Brasi D, Defferrari R, Genesio R, Tufano M, Mazzocco K, Capasso M, Migliorati R, Martinsson T, Siani P, Nitsch L, Tonini GP. Constitutional 11q14-q22 chromosome deletion syndrome in a child with neuroblastoma *MYCN* single copy. *Eur J Med Genet*. 2013 Nov;56(11):626-34.
8. Ginevri F, Nocera A, Comoli P, Innocente A, Cioni M, Parodi A, Fontana I, Magnasco A, Nocco A, Tagliamacco A, Sementa A, Ceriolo P, Ghio L, Zecca M, Cardillo M, Garibotto G, Ghiggeri GM, Poli F. Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12(12):3355-62.
9. Morandi F, Scaruffi P, Gallo F, Stigliani S, Moretti S, Bonassi S, Gambini C, Mazzocco K, Fardin P, Haupt R, Arcamone G; Italian Cooperative Group for Neuroblastoma, Pistoia V, Tonini GP, Corrias MV. Bone marrow-infiltrating human neuroblastoma cells express high levels of calprotectin and HLA-G proteins. *PLoS One*. 2012;7(1).

10. Cattelani S, Ferrari-Amorotti G, Galavotti S, Defferrari R, Tanno B, Cialfi S, Vergalli J, Fragliasso V, Guerzoni C, Manzotti G, Soliera AR, Menin C, Bertorelle R, McDowell HP, Inserra A, Belli ML, Varesio L, Tweddle D, Tonini GP, Altavista P, Dominici C, Raschellà G, Calabretta B. The p53 codon 72 Pro/Pro genotype identifies poor-prognosis neuroblastoma patients: correlation with reduced apoptosis and enhanced senescence by the p53-72P isoform. *Neoplasia*. 2012 Jul;14(7):634-43.

U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Luigi Varesio	Direttore	ruolo
Alessandra Eva	Dirigente sanitario biologo	ruolo
Maria Carla Bosco	Dirigente sanitario biologo	ruolo
Cristina Vanni	ricercatore	contrattista
Roberta Resaz	ricercatore	contrattista
Daniela Segalerba	collaboratore sanitario tecnico	contrattista
Marzia Ognibene	ricercatore	contrattista
Davide Cangelosi	ricercatore	contrattista
Massimiliano Izzo	ricercatore	contrattista
Federica Raggi	ricercatore	contrattista
Pamela Becherini	ricercatore	contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Abbiamo generato e caratterizzato un nuovo modello murino di glicogenosi 1a (GSD1a) in cui il gene glucoso-6-fosfatasi è stato inattivato soltanto nel fegato, per valutare le conseguenze a lungo termine della malattia nel fegato. Abbiamo dimostrato che questi topi manifestano tutte le caratteristiche patologiche epatiche della glicogenosi 1a, tra cui accumulo epatico di glicogeno, steatosi e infiammazione. Inoltre, dall'età di 10 mesi, sviluppano adenomi epatici e, dai 18 mesi, epatocarcinomi. Nel 2014 abbiamo iniziato ad utilizzare questo modello per studiare selettivamente le alterazioni del tessuto epatico, tra cui la formazione di adenomi, classificandoli con tecniche di immunoistochimica, l'infiammazione, e le caratteristiche di fenomeni di amiloidosi, presenti nel 90% degli animali, con tecniche di proteomica. Stiamo inoltre valutando l'efficienza di trattamento a lungo termine delle disfunzioni epatiche con trapianto di cellule staminali ingegnerizzate con lentivirus.

Abbiamo iniziato un nuovo studio per valutare la capacità prognostica dei microRNA, piccoli RNA che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano. Abbiamo cominciato a purificare i miRNA la cui signature sarà poi analizzata per valutarne la loro funzione prognostica in pazienti affetti da Glicogenosi 1, neuroblastoma.

L'unità di Bioinformatica del laboratorio ha sviluppato una rete Grid in grado di aumentare la flessibilità di calcolo per l'analisi dei dati di microarray. L'analisi del profilo di espressione genica in tumori primari di neuroblastoma ha dimostrato l'importanza della valutazione dell'ipossia del tessuto tumorale nella prognosi del neuroblastoma. L'ipossia del neuroblastoma è stata riconosciuta essere un fattore di rischio indipendente in grado di identificare un gruppo di pazienti che non rispondono ai trattamenti correnti e che sono potenziali candidati per la sperimentazione di nuovi protocolli terapeutici.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Collaborazioni IGG

- Dr.ssa M. Di Rocco, Unità di Malattie Rare, Istituto G. Gaslini
- Dr. ssa A. Sementa, Patologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini
- Dr. A. Garaventa, U.O. Emato-Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Dr. L. Zannini, U.O. Cardiochirurgia, Istituto G. Gaslini
- Dr.ssa A. Pezzolo, Laboratorio di Oncologia, Istituto G. Gaslini

Collaborazioni Esterne

- Dr.ssa J. Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA.
- Dr. R. Versteeg, Department of Human Genetics, Amsterdam Medical Center
- Dr.ssa A. Eggert, University Children's Hospital Essen
- Dr. ssa P. Defilippi, Molecular Biotechnology Centre, University of Torino
- Dr. M. Memo, Università degli studi di Brescia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Basi molecolari, diagnosi e terapie innovative delle patologie pediatriche.

Obiettivo: Identificazione di biomarcatori e fattori prognostici nelle glicogenosi, nelle patologie infiammatorie e nei tumori pediatrici utilizzando tecnologie di nuova generazione ed analisi bioinformatica.

Descrizione: Studieremo l'insorgenza e l'evolversi delle glicogenosi, delle patologie infiammatorie e dei tumori pediatrici utilizzando l'analisi dell'espressione di RNA ed analisi bioinformatica. Studieremo l'espressione di mRNA e microRNA in tessuti, linee cellulari appropriate ed esosomi circolanti nel sangue o contenuti nei fluidi biologici. I risultati saranno organizzati in modelli predittivi, suscettibili di valutazione sperimentale e rapportati all'andamento della malattia o alla risposta alla terapia. Questo frame work sarà applicato a tre gruppi di patologie: 1) le glicogenosi, per descrivere e prognosticare le complicanze a livello epatico associate al decorso della patologia; 2) le patologie infiammatorie, con particolare attenzione all'artrite idiopatica giovanile, nelle quali si caratterizzerà la fisiopatologia dell'immunità innata (monociti, macrofagi, DCs, Langerhans, NK) in ipossia ed il microambiente tissutale ipossico; 3) il neuroblastoma, per identificare lo stato ipossico del tumore e, grazie a questo dato, il gruppo di pazienti resistenti ai trattamenti correnti che potrebbero beneficiare di nuove terapie legate allo stato ipossico del tessuto.

Collaborazioni IGG

- Dr.ssa M. Di Rocco, Unità di Malattie Rare, Istituto G. Gaslini
- Dr.ssa A. Sementa, U.O.C. Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini
- Dr.ssa Annalisa Pezzolo, U.O.C. Laboratorio di Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Dr. A. Garaventa, U.O.C. Emato-Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Dr. M. Gattorno, U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, Istituto G. Gaslini

Collaborazioni Esterne

- Dr.ssa J. Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA.
- Dr.ssa P. Defilippi, Molecular Biotechnology Centre, University of Torino
- Dr.ssa G. Schleiermacher, Curie Institute
- Dr. R. Versteeg, Department of Human Genetics, Amsterdam Medical Center
- Prof. F. Locatelli, U.O. Onco-ematologia, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Raggi F, Blengio F, Eva A, Pende D, Varesio L, Bosco MC. Identification of CD300a as a new hypoxia-inducible gene and a regulator of CCL20 and VEGF production by human monocytes and macrophages. *Innate Immun.* 2014 Oct;20(7):721-34.
2. Cangelosi D, Muselli M, Parodi S, Blengio F, Becherini P, Versteeg R, Conte M, Varesio L. Use of Attribute Driven Incremental Discretization and Logic Learning Machine to build a prognostic classifier for neuroblastoma patients. *BMC Bioinformatics.* 2014;15 Suppl 5:S4

3. Izzo M, Mortola F, Arnulfo G, Fato MM, Varesio L. A digital repository with an extensible data model for biobanking and genomic analysis management. *BMC Bioinformatics*. 2014;15 Suppl 5:S3
4. Ognibene M, Vanni C, Blengio F, Segalerba D, Mancini P, De Marco P, Torrisi MR, Bosco MC, Varesio L, Eva A Identification of a novel mouse Dbl proto-oncogene splice variant: evidence that SEC14 domain is involved in GEF activity regulation. *Gene*. 2014 Mar 10;537(2):220-9.
5. Resaz R, Vanni C, Segalerba D, Sementa AR, Mastracci L, Grillo F, Murgia D, Bosco MC, Chou JY, Barbieri O, Varesio L, Eva A Development of hepatocellular adenomas and carcinomas in mice with liver-specific G6Pase- α deficiency. *Dis Model Mech*. 2014. 7:1083-91.
6. Pierobon D., Bosco MC., Blengio F., Raggi F., Eva A., Filippi M., Musso T., Novelli F., Cappello P., Varesio L., Giovarelli M. Chronic hypoxia reprograms human immature dendritic cells by inducing a proinflammatory phenotype and TREM-1 expression. *Eur J Immunol*. 2013. 43:949-66.
7. Balsamo M, Manzini C, Pietra G, Raggi F, Blengio F, Mingari MC, Varesio L, Moretta L, Bosco MC, Vitale M. Hypoxia downregulates the expression of activating receptors involved in NK-cell-mediated target cell killing without affecting ADCC. *Eur J Immunol*. 2013 Oct;43(10):2756-64.
8. Blengio F, Raggi F, Pierobon D, Cappello P, Eva A, Giovarelli M, Varesio L, Bosco MC. The hypoxic environment reprograms the cytokine/chemokine expression profile of human mature dendritic cells. *Immunobiology*. 2013 Jan;218(1):76-89.
9. Bosco MC, Varesio L. Dendritic cell reprogramming by the hypoxic environment. *Immunobiology*. 2012 Dec;217(12):1241-9
10. Molenaar JJ, Domingo-Fernández R, Ebus ME, Lindner S, Koster J, Drabek K, Mestdagh P, van Sluis P, Valentijn LJ, van Nes J, Broekmans M, Haneveld F, Volckmann R, Bray I, Heukamp L, Sprüssel A, Thor T, Kieckbusch K, Klein-Hitpass L, Fischer M, Vandesompele J, Schramm A, van Noesel MM, Varesio L, Speleman F, Eggert A, Stallings RL, Caron HN, Versteeg R, Schulte JH. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression. *Nat Genet*. 2012 Nov;44(11):1199-206.

U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Francesco Frassoni	Direttore Medico	Ruolo
Marina Podestà	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Daniela De Martino	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

E' stata valutata l'espressione dei geni che presiedono alla staminalità prima e dopo trapianto allogenico effettuato con fonti diverse (sangue midollare, sangue periferico stimolato con citochine e sangue cordonale) in soggetti adulti e pediatrici.

Lo studio ha dimostrato che le cellule CD34+ ottenute dal BM dei pazienti trapiantati con sangue cordonale mostrano un'over-espressione dei geni considerati essenziali per la riprogrammazione cellulare (DPPA2, NANOG, PTEN, OCT4, NES, SOX1, SOX2, LIN28). Inoltre, il livello proteico di tali geni risulta più alto nelle cellule CD34+ dei pazienti adulti trapiantati con CB (benché la quantità sia modulata, a conferma dell'eterogeneità funzionale della popolazione CD34+) in confronto con le CD34 isolate da sangue cordonale fresco dove la quantità di proteina corrispondente è irrilevante. L' over-espressione di questi geni viene mantenuta per anni dopo il trapianto e non sembra espressione della fase espansiva dei progenitori infusi. I pazienti trapiantati con altre fonti (BM e PBSC) non presentano questo pattern genico. Poiché i geni overespressi sono quelli utilizzati in ambito scientifico per produrre cellule iPS da cellule differenziate abbiamo paragonato l'espressione dei geni dei pazienti con quelli delle suddette cellule ed abbiamo rilevato un livello di espressione paragonabile di alcuni geni "stemness" (Sox2, OCT4, Lin28, DPP2, Nanog) ma non di altri (Nestin, PTEN, Sox1).

Poiché noi abbiamo studiato l'espressione genica delle cellule CD34+ durante la fase rigenerativa del sistema emopoietico, questo studio ci ha dato informazioni sulle modifiche di espressione di alcuni geni in grado di supportare un'enorme proliferazione /espansione senza dare luogo ad errori e quindi a trasformazioni neoplastiche. Inoltre, l'identificazione dei geni che aumentato il loro livello di espressione durante la rigenerazione emopoietica può essere un'informazione utile per la produzione di progenitori emopoietici a partire da cellule iPS.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Patologia Neonatale (L. Ramenghi, M. Bruschetti, O. Romantisk)
- Fisiopatologia dell'Uremia (G. Candiano, L. Santucci)
- Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Univ. Di Torino (D. Cilloni)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Valutazione funzionale dei progenitori emopoietici e non emopoietici nel sangue e nel funicolo cordonale di neonati a termine e pre-termine

Obiettivo: Lo studio si propone di valutare e caratterizzare i precursori ematopoietici ed endoteliali presenti nel sangue cordonale di neonati pretermine rispetto ai precursori presenti nel sangue cordonale di neonati a termine; si propone inoltre di analizzare la capacità espansiva delle MSC proveniente dai rispettivi funicoli e la loro capacità di comunicazione a distanza tramite rilascio di microvescicole ed esosomi.

Descrizione: La caratterizzazione immunofenotipica delle diverse popolazioni presenti nel sangue cordonale verrà eseguita mediante analisi citofluorimetrica.

Le cellule verranno marcate con anticorpi monoclonali specifici per linfociti T, linfociti B ed NK, precursori endoteliali (subsets) e precursori emopoietici (subsets): anti-CD3, anti-CD20, anti-CD34, anti-CD45, anti-CD56, anti-BB9 anti-SSEA4, anti-CD117 anti-CD133, anti-CD309.

Verranno poi eseguiti saggi funzionali di crescita (progenitori emopoietici “committed” e “indifferenziati”) sia in coltura primaria che nelle generazioni successive.

Inoltre verrà valutata l’espressione dei geni “stemness” e di quelli legati allo sviluppo del sistema emopoietico (fluidic Taqman Card) delle cellule CD34+ selezionate dal sangue cordonale al fine di stabilire un nesso tra profilo genico e stato funzionale dei progenitori nei diversi stadi di sviluppo fetale.

Verranno poi allestite colture di progenitori endoteliali (Endothelial Colony Forming Cell =ECFC) a partire da cellule mononucleate (MNC) di sangue cordonale per stabilire la loro frequenza e la capacità proliferativa. Tali progenitori saranno poi caratterizzati tramite analisi immunofenotipica (anti-CD14, anti CD-31, anti-CD34, anti-CD45, anti-CD105, anti-CD144, anti-CD146, anti fattore von Willebrand e anti-VEGFR-2 (CD309) e tramite caratterizzazione funzionale utilizzando un sistema 3D e valutando la capacità delle cellule di formare in vitro capillari.

Cellule Staminali Mesenchimali (MSC) verranno isolate ed espanse a partire da funicolo cordonale raccolto da neonati a termine e pre-termine. Esse saranno successivamente caratterizzate dal punto di vista fenotipico, per la loro capacità di espandere in vitro e per la loro attitudine a differenziare nei diversi lineage del tessuto scheletrico (osteogenico, adipogenico e condrogenico).

Infine, saranno isolati tramite ultracentrifugazione esosomi e microvescicole rilasciati nel terreno di coltura dalle MSC espanse in vitro. Essi verranno caratterizzati dal punto di vista dimensionale, funzionale, fenotipico e per il loro contenuto (proteine, ac. Nucleici).

Collaborazioni IGG

- Patologia Neonatale (L. Ramenghi, M. Bruschetti, O. Romantisk)
- Fisiopatologia dell’Uremia (G. Candiano, L. Santucci)
- Laboratorio di Oncologia (V. Pistoia, D. Marinpietri)

Collaborazioni Esterne

- Laboratorio di Biochimica, Università di Genova (I. Panfoli, S. Ravera)
- Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Univ. Di Torino (D. Cilloni)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Della Chiesa M, Falco M, Podestà M, Locatelli F, Moretta L, Frassoni F, Moretta A Phenotypic and functional heterogeneity of human NK cells developing after umbilical cord blood transplantation: a role for human cytomegalovirus? *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):399-410.
2. 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. Review.
3. Sambucetti G, Massollo M, Marini C, Podestà M, Cassanelli C, Morbelli S, Fiz F, Buschiazzo 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. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;57(2):207-15.
4. 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.

5. Marini C, Podestà M, Massollo M, Capitanio S, Fiz F, Morbelli S, Brignone M, Bacigalupo A, Piana M, Frassoni F, Sambuceti . Intrabone transplant of cord blood stem cells establish a local engraftment store: a functional PET/FDG study. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:767369.
6. 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.
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, Sados-Wojciechowska M, Rocha V. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.*2013; 48 (2):238-242
8. 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 induced sustained remission in children with steroid.refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease.*Br. J Haematol.*2013, 163 (4) 501-509
9. 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, 15: 44

U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Mirella Filocamo	Biologo, Responsabile UOSD	Ruolo
Marina Stroppiano	Biologo	Ruolo
Fabio Corsolini	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Raffaella Mazzotti	Tecnico di laboratorio	Ruolo (part-time)
Susanna Lualdi	Biologo	Contrattista
Serena Grossi	Biologo	Contrattista
Barbara Tappino	Biologo	Contrattista
Federica Lanza	Biologo	Contrattista
Giorgia Stroppiana	Tecnico di laboratorio	Contrattista
Sara Galotto	<i>Data manager</i> laboratorio	Contrattista
Lorena Casareto	<i>Data manager</i> Network Biobanche Genetiche	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Il filone di ricerca del Centro è principalmente incentrato sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali (ML) e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica (BG), situata presso la UOSD, dove vengono conservati anche campioni di pazienti in attesa di definizione diagnostica.

In particolare è stata avviata (ed è tuttora in corso) la revisione di campioni "biobancati", senza diagnosi, da sottoporre alle nuove tecnologie NGS (Next Generation Sequencing). Parte di questa attività, rivolta a 10 campioni da pazienti con difetti della mielina, ha portato alla definizione diagnostica per 4 di essi. Parallelamente è stata avviata una collaborazione con il TIGEM (Napoli), nell'ambito della quale sono stati selezionati e ripresi dalla biobanca 40 "vecchi" campioni di pazienti non-diagnosticati con sospetta patologia lisosomiale da sottoporre all'analisi-NGS di un pannello che include le sequenze 800 geni codificanti proteine del sistema endo-lisosomiale (risultati in corso di elaborazione).

La malattia di Gaucher (GD), da difetto di glucocerebrosidasi, è stata anche oggetto di vari studi indirizzati a identificare i meccanismi patogenetici che causano le gravi anomalie scheletriche. Tali studi, eseguiti in collaborazione con il Dipartimento di "Medicina Molecolare" dell'Università di Padova, sono stati condotti sia nel modello animale zebrafish, sia "in vitro" in un pannello di fibroblasti da pazienti GD, precedentemente caratterizzati a livello molecolare e conservati nella BG. I risultati hanno dimostrato l'esistenza di un nuovo modello patogenetico in cui appare evidente che un difetto primario nel pattern canonico di Wnt-signaling avvenga prima del difetto osseo.

Inoltre, sono state studiate le basi molecolari in pazienti singoli affetti da forme rarissime di ML: (i) mucopolidosi IV (difetto di mucopolipina 1, proteina di membrana appartenente alla famiglia dei canali TRP), (ii) leucodistrofia metacromatica (difetto di prosaposina); (III) femmina con m. di Hunter (X-linked).

Un'altra attività parallela del "biobanking" riguarda la partecipazione della Dr. M. Filocamo (MF) a gruppi di lavoro nazionali (ERIC-BBMRI, per la costituzione del nodo italiano di BBMRI-IT tramite la selezione delle biobanche italiane che avevano espresso la volontà ad aderire; e internazionali (Bioresource Research Impact Factor-GEN2PHEN, per la definizione dei parametri per creare l'Impact Factor delle biorisorse).

Infine MF ha coordinato un gruppo di lavoro della Società Italiana Genetica Umana (SIGU) per la stesura finale del "Sistema di Gestione per la Qualità nelle Biobanche Genetiche".

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM) Napoli
- Institute of Psychiatry and Neurology, Department of Genetics, Warsaw, Poland
- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Levanon St, Ramat Aviv 69978, Israel
- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria, Udine
- Dipartimento di scienze biomediche – Università di Padova
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- IRCCS Bambino Gesù, Roma
- Dipartimento di scienze per la salute della donna e del bambino, Università di Firenze
- Epidémiologie et analyses en santé publique, INSERM-Université de Toulouse

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Biobanca Genetica: Servizio per la diagnosi e la ricerca

Obiettivo: Si intende proseguire il progetto, avviato nel 2014, che aveva come obiettivo l'individuazione del difetto genetico in campioni "biobancati" da pazienti senza una definizione diagnostica. Tali campioni, conservati nella Biobanca Genetica della UOSD, rappresentano circa il 40% della collezione. Scopo del progetto è pertanto quello di continuare a selezionare, sulla base di una revisione clinica, campioni da sottoporre a sequenziamento NGS (Next Generation System).

Descrizione: Il progetto riguarderà in particolare campioni di pazienti inviati negli anni al Centro per attività di diagnostica e con richiesta di conservazione nella Biobanca Genetica. Il progetto sarà volto a campioni provenienti da pazienti con fenotipo suggestivo di accumulo lisosomiale. Sono previsti 2 step:

- (i) analisi NGS-geni target: verrà messo a punto la metodica per analizzare gruppi di pazienti con fenotipi simili per circa 50 geni codificanti proteine lisosomiali il cui difetto è già noto essere associato a specifiche malattie lisosomiali; tale attività verrà condotta al Gaslini
- (ii) analisi NGS-geni target allargato a 800 geni codificanti proteine del sistema endolisosomiale. Tale attività sarà indirizzata a campioni risultati negativi al 1°step e verrà svolto in collaborazione con il TIGEM di Napoli.

Parallelamente, i campioni risultati positivi agli step 1 e 2 verranno analizzati con test genetici convenzionali (enzimatici e/o molecolari) per la conferma definitiva della diagnosi.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Genetica Medica
- Servizio di Neuroradiologia Pediatrica
- U.O.S.D. Malattie Rare
- Laboratorio Patologia Muscolare

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
- Epidémiologie et analyses en santé publique, Faculté de médecine, UMR1027 INSERM-Université de Toulouse III, 37 allées Jules Guesde, Toulouse

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 1) Aureli M, Bassi R, Loberto N, Regis S, Prinetti A, Chigorno V, Aerts JM, Rolf G, Boot RG, Filocamo M and Sandro Sonnino S Cell surface associated glycohydrolases in normal and Gaucher disease fibroblasts. *J Inherit Metab Dis.* 2012, 35:1081-1091.
- 2) Zampieri S, Cattarossi S, Oller Ramirez AM, Rosano C, Marques Lourenco M, Passon N, Moroni I, Uziel G, Pettinari A, Stanzial F, Dodelson de Kremer R, Azar NB, Filocamo M, Bembi B, Dardis A. Sequence and copy number analyses of HEXB gene in patients affected by Sandhoff disease: functional characterization of 9 novel sequence variants. *Plos one*, 2012;7(7):e41516.
- 3) Gali M, Filocamo M, Horowitz M. Itch Regulates Degradation of Mutant Glucocerebrosidase: Implications to Gaucher Disease. *Hum Mol Genet.* 2013 Apr 1;22(7):1316-27
- 4) 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. Telethon Network of Genetic Biobanks: a Key Service for Diagnosis and Research on Rare Diseases. *Orphanet J Rare Dis.*, 2013; 8:129.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.* 2014 Aug 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25156245.
- 10) 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.* 2014 Oct 17. doi: 10.1093/hmg/ddu538.

U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Fulcheri Ezio	Direttore	Ruolo
Brisigotti Maria Pia	Medico, specialista in Anatomia Patologica	Dottorando
Ponte Rossella	Medico in formazione in Anatomia Patologica	Specializzando
Pitto Francesca	Medico in formazione in Anatomia Patologica	Specializzando
Guadagno Antonio	Medico in formazione in Anatomia Patologica	Specializzando
Calamaro Paola	Medico in formazione in Anatomia Patologica	Specializzando
Pintus Salvatore	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Volontario
Marcato Jessica	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Volontario
Biggi Giulia	Ostetrica	Volontario

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

L'attività di ricerca nell'anno 2014 in corso è stata mirata principalmente allo:

1) studio delle placente gemellari monocoroniche (moc-moa o moc-bia) ed in particolare al problema della sindrome da trasfusione feto fetale (TTTS) con la messa a punto di una metodica di perfusione dei circoli arteriosi e venosi mediante coloranti per identificare anastomosi funzionanti AA-VV ed AA-AA nello studio dei casi ove sia stata effettuata la fotocoagulazione laser in utero per la chiusura di tali anastomosi e/o nella diagnosi di lesioni non note al momento del parto.

2) studio delle placente relative a neonati di elevata prematurità (< 33 GW) in ambito di:
a) componente leiomiocellulare 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 consiste nella dimostrazione della presenza della componente contrattile (sm-Actin - Desmin) nella parete dei vasi terminali di scambio in ogni settimana (da 22 a 33 GW) con una perdita modesta seppur progressiva. Rilevante la ricaduta sul piano clinico-terapeutico; **b) 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"; **c) condizioni flogistiche del disco coriale. Intervillite linfo plasmacellulare e Intervillite cronica istiocitaria.** Quest'ultima condizione è responsabile di aborto spontaneo del primo trimestre ed è associata a morte fetale ed aborto tardivo del secondo trimestre. Lo studio è stato ampliato alle placente a termine ed alle placente delle alte prematurità con l'impiego di marcatori specifici in particolare degli istiociti (CD 48) e delle membrane basali del trofoblasto (E-caderina, Laminina) per identificare lesioni certe correlabili con decorsi anomali della gravidanza e con il rischio di ricorrenze per gravidanze future.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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 2015-2017

Titolo: 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 rivolta allo studio del trofoblasto extravillare (EVT), 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. Altra parte della ricerca riguarda la caratterizzazione dell'albero villare in termini di: 1) definizione di quadri anatomici normali di riferimento per le placente nelle forti prematurità con la proposta di divisione di queste in quattro sottogruppi in base all'età gestazionale (21-24 settimane, 25-28 settimane, 29-32 settimane, 33-36 settimane); 2) valutazione della proliferazione villare e dello stato di maturità dei villi. Si intende inoltre procedere nello studio della struttura vascolare delle placente di alta prematurità testando nuovi marcatori del muscolo liscio (smoothelina) e marcatori del funzionamento degli elementi contrattili (caldesmone e calponina).

Collaborazioni IGG

- 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

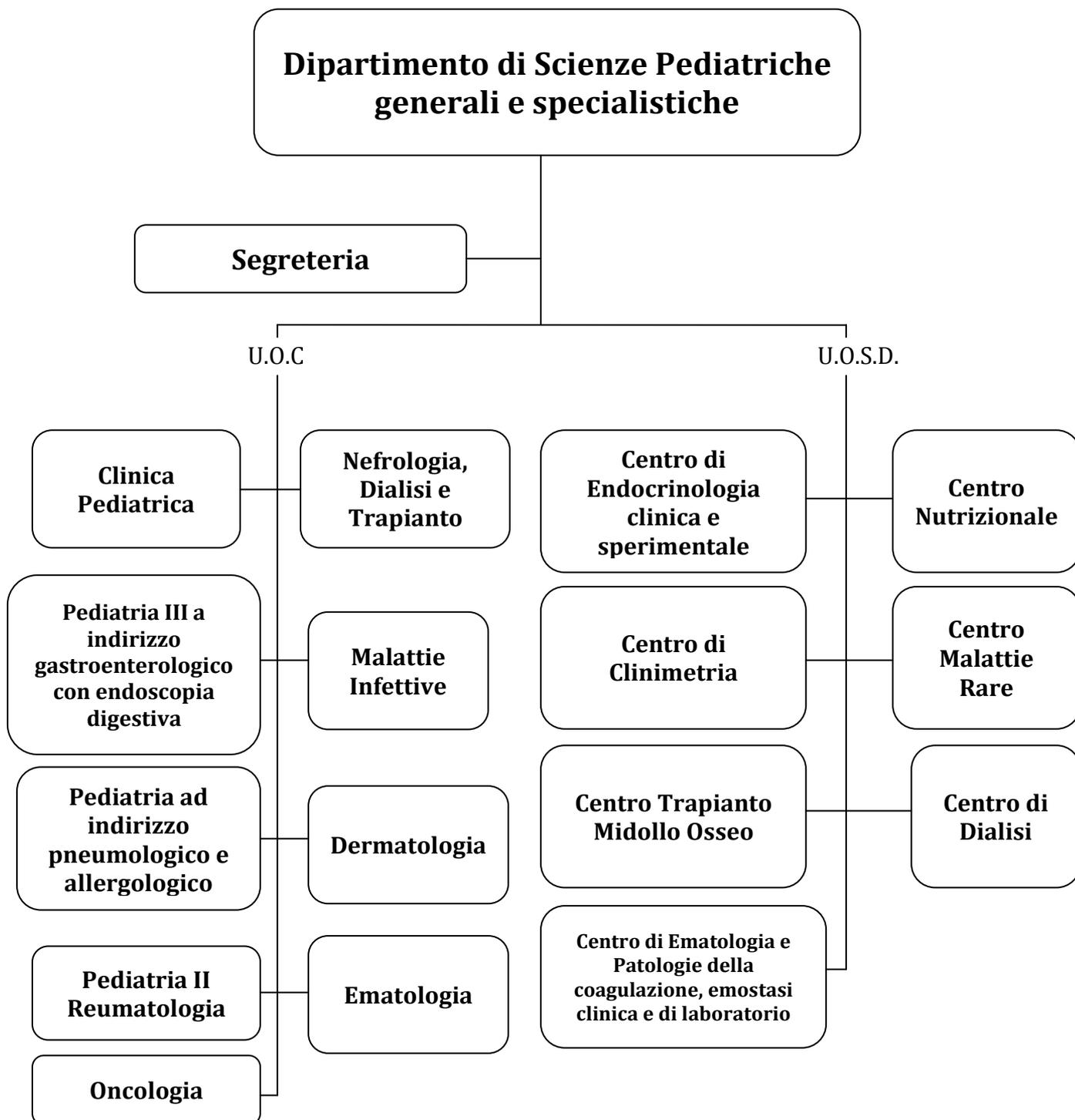
Collaborazioni Esterne

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

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

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. Bellini C, Rutigliani M, Boccardo F, Campisi C, Bellini T, Bonioli E, Fulcheri E. Are there lymphatic vessels in the placenta? *Lymphology*. 2012 Mar;45(1):34-6.
3. Dalmonte P, Granata C, Fulcheri E, Vercellino N, Gregorio S, Magnano G. Intra-articular venous malformations of the knee. *J Pediatr Orthop*. 2012 Jun;32(4):394-8.
4. Morotti M, Menada MV, Moiola M, Sala P, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia A. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):536-40.
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. 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.
7. Marini C, Morbelli S, Armonino R, Spinella G, Riondato M, Massollo M, Sarocchi F, Pane B, Augeri C, Abete L, Ghigliotti G, Palmieri D, Fiz F, Cittadini G, Fulcheri E, Palombo D, Sambuceti G. Direct relationship between cell density and FDG uptake in asymptomatic aortic aneurysm close to surgical threshold: an in vivo and in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):91-101.
8. Boccardo F, Fulcheri E, Villa G, Molinari L, Campisi C, Dessalvi S, Murdaca G, Campisi C, Santi PL, Parodi A, Puppo F, Campisi Lymphatic microsurgery to treat lymphedema: techniques and indications for better results. *C. Ann Plast Surg*. 2013 Aug;71(2):191-5.
9. Morotti M, Podestà S, Musizzano Y, Venturini PL, Bentivoglio G, Fulcheri E, Ferrero S. Defective placental adhesion in voluntary termination of second-trimester pregnancy and risk of recurrence in subsequent pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;25(4):339-42.
10. Fulcheri E, V.G. Vellone, M.P. Brisigotti. Expression of p63 and mib 1 in villous cytotrophoblast in placental insufficiency. *Pathologica*, Vol 106 Sept. 2014; 268.



U.O.C. Clinica Pediatrica

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Renata Lorini	Direttore UOC	Professore Ordinario
Giuseppe d'Annunzio	Dirigente medico	Ruolo
Alessandro Salina	Biologo	Contrattista IGG
Concetta Aloï	Biologo	Contrattista IGG
Nicola Minuto	Dirigente medico	Ruolo
Gianmarco Ghiggeri	Direttore UOC Nefrologia e Dialisi	Responsabile Laboratorio Fisiopatologia dell'Uremia
Francesca Lugani	Dirigente medico	
Gianluca Caridi	Tecnico di Laboratorio; UO Laboratorio Fisiopatologia dell'Uremia, IGG	

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nell'ambito del suddetto progetto, presso il Laboratorio di Diabetologia della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2014 è stata potenziata l'attività di diagnosi molecolare delle forme di diabete mellito non autoimmune, oltre allo studio di geni implicati in altre patologie del metabolismo glucidico quali gli iperinsulinismi congeniti. In particolare è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 54 soggetti che previa valutazione dei dati anamnestici, clinici 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/MODY2*, *HNF1a/MODY3*, *HNF1b/MODY5*, di Sindrome di Wolfram 1 e 2 (gene *WFS1*), di diabete neonatale (geni *GCK/MODY2*, *KCNJ11*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affette da diabete gestazionale (gene *GCK/MODY2*), bambini con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*). Degli 54 pazienti analizzati, 21 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 23 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato. Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 28 casi, 11 risultati mutati. Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 3 soggetti e quello del gene *HNF1b* in 4 casi: nessun paziente è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *KCNJ11* è stato effettuato in 4 casi. Nessuna variante è stata rilevata. Il sequenziamento del gene *SLC5A2* è stato effettuato in 6 casi, tra questi 5 sono risultati mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato effettuato per 5 casi; 1 pazienti è portatori di una mutazione in eterozigosi composta e 4 parenti sono risultati wild type. Il sequenziamento del gene *INS* è stato effettuato in 4 caso, non mutato. Ulteriori indagini molecolari sono al momento in corso.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Ricerca dei difetti genetici causativi dell'iperinsulinismo congenito dell'infanzia.

Obiettivo: Identificare e caratterizzare pazienti con fenotipo clinico compatibile con iperinsulinismo congenito dell'infanzia. I geni *ABCC8* e *KCNJ11* verranno analizzati mediante sequenziamento diretto. I soggetti risultati negativi verranno testati per i geni *GLUD1*, *GCK*, *HNF4a*. Nei pazienti identificati si effettuerà la terapia opportuna e di programmerà un controllo longitudinale comprensivo di esami clinici e strumentali.

Descrizione: L'iperinsulinismo congenito (CHI) è la causa più comune di ipoglicemia persistente nel primo anno di vita, presenta una eterogeneità clinica, genetica ed istologica e si caratterizza dalla anarchica secrezione di insulina anche con di bassi livelli di glucosio, senza chetosi. Oggi sono noti 9 geni responsabili del fenotipo. La ricerca propone lo studio di pazienti con CHI e delle loro famiglie. Poiché circa il 50% dei pazienti con CHI risultano negativi al sequenziamento dei geni *KCNJ11* e *ABCC8*, estenderemo l'analisi ad altri geni al fine di identificarne nuove varianti. Previo consenso informato, il DNA genomico verrà estratto da linfociti di sangue periferico. Le regioni codificanti per *ABCC8* e *KCNJ11* verranno amplificate mediante PCR e gli ampliconi saranno purificati e sequenziati mediante Sanger. La valutazione dei cromogrammi ottenuti verrà effettuata tramite software computerizzati. Qualora venissero riscontrate delle varianti si procederà all'analisi nei familiari del paziente per verificarne la modalità di trasmissione. Se venissero riscontrate nuove varianti geniche, la loro presenza verrà verificata in un gruppo di almeno 100 controlli sani dai data base genomici. Le mutazioni trovate saranno analizzate con software computazionali per definirne il significato patogenetico.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Nefrologia e Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia,
- U.O.C. Genetica Molecolare
- U.O.C. Patologia Neonatale e CNR
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Chirurgia

Collaborazioni Esterne

Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP) Department: Endocrinology. Ctra. de Can Ruti. Cami de les escoles s/n 08916 BADALONA

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

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. IF 2.45.
2. Poulton CJ1, Schot R, Seufert K, Lequin MH, Accogli A, D'Annunzio G, Villard L, Philip N, de Coo R, Catsman-Berrepoets 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 IF2.84.

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 IF 4.63.
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. IF 4.24.
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 IF 3.73.
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 IF 2.74.
7. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G, Calcaterra V, Maffei C. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol*. 2012;10;168(1):107-11 IF 3.42.
8. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, D'Annunzio G, Pistorio A, Lorini R, Ciprandi G, Rossi GA. Allergic sensitization and symptoms, body mass index, and respiratory function in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:128-9 IF 2.83.
9. Salina A, Aloï C, Pasquali L, Mascagni A, Cassanello M, Tallone R, Lugani F, Lorini R, d'Annunzio G. Comment on: Clinical application of best practice guidelines for genetic diagnosis of MODY2. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95:e29-30. IF 2.53.
10. Aloï C, Salina A, Pasquali L, Lugani F, Perri K, Russo C, Tallone R, Ghiggeri GM, Lorini R, d'Annunzio G. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. *PLoS One*. 2012;7(1):e29150 IF 4.09.

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto

STAFF

NOME E 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
Chiara Visconti	Ricercatore Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Sono stati seguiti 4 filoni di ricerca:

- 1) caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica)
- 2) meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana
- 3) messa a punto di diagnostica specifica per geni podocitari responsabili della sindrome nefrosica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS)
- 4) Combinatorial Protein Ligand Library (CPLL) per analisi proteomica di proteine urinarie.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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)

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).

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 IGG

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

Collaborazioni Esterne

- Università di Parma e Verona

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, Fasel D, Lata S, Prakash S, Shapiro S, Fischman C, Snyder HJ, Appel G, Izzi C, Viola BF, Dallera N, Del Vecchio L, Barlassina C, Salvi E, Bertinetto FE, Amoroso A, Savoldi S, Rocchietti M, Amore A, Peruzzi L, Coppo R, Salvadori M, Ravani P, Magistroni R, Ghiggeri GM, Caridi G, Bodria M, Lugani F, Allegri L, Delsante M, Maiorana M, Magnano A, Frasca G, Boer E, Boscutti G, Ponticelli C, Mignani R, Marcantoni C, Di Landro D, Santoro D, Pani A, Polci R, Feriozzi S, Chicca S, Galliani M, Gigante M, Gesualdo L, Zamboli P, Battaglia GG, Garozzo M, Maixnerová D, Tesar V, Eitner F, Rauen T, Floege J, Kovacs T, Nagy J, Mucha K, Pączek L, Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Roszkowska-Blaim M, Pawlaczyk K, Gale D, Barratt J, Thibaudin L, Berthouix F, Canaud G, Boland A, Metzger M, Panzer U, Suzuki H, Goto S, Narita I, Caliskan Y, Xie J, Hou P, Chen N, Zhang H, Wyatt RJ, Novak J, Julian BA, Feehally J, Stengel B, Cusi D, Lifton RP, Gharavi AG. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014 Nov;46(11):1187-96. doi: 10.1038/ng.3118
3. 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
4. Caridi G, Lugani F, Dagnino M, Gigante M, Iolascon A, Falco M, Graziano C, Benetti E, Dugo M, Del Prete D, Granata A, Borracelli D, Moggia E, Quaglia M, Rinaldi R, Gesualdo L, Ghiggeri GM. Novel INF2 mutations in an Italian cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis, renal failure and Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29 Suppl4:iv80-6.
5. 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*. 2014 Aug 12;112C:53-62. doi:10.1016/j.jprot.2014.07.021.
6. 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, 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.
7. 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
 8. 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
 9. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1117-24. doi: 10.1681/ASN.2011080775
 10. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, Nees SN, Verbitsky M, Perry BJ, Sterken R, Lozanovski VJ, Materna-Kiryluk A, Barlassina C, Kini A, Corbani V, Carrea A, Somenzi D, Murtas C, Ristoska-Bojkovska N, Izzi C, Bianco B, Zaniew M, Flogelova H, Weng PL, Kacak N, Giberti S, Gigante M, Arapovic A, Drnasin K, Caridi G, Curioni S, Allegri F, Ammenti A, Ferretti S, Goj V, Bernardo L, Jobanputra V, Chung WK, Lifton RP, Sanders S, State M, Clark LN, Saraga M, Padmanabhan S, Dominiczak AF, Foroud T, Gesualdo L, Gucev Z, Allegri L, Latos-Bielenska A, Cusi D, Scolari F, Tasic V, Hakonarson H, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet*. 2012 Dec 7;91(6):987-97. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.007.

U.O.C. Pediatria III ad Indirizzo Gastroenterologico con Endoscopia Digestiva

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Arrigo Barabino	Direttore	Ruolo
Paolo Gandullia	Dirigente medico	Ruolo
Angela Calvi	Dirigente medico	Ruolo
Silvia Vignola	Dirigente medico	Ruolo
Serena Arrigo	Dirigente medico	Ruolo
Lia Giovannini	Dirigente medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

- Stesura delle linee guida europee ECCO-ESPGHAN sul trattamento della malattia di Crohn in pediatria, da parte di un board internazionale di cui fa parte il Dr Barabino.
- Studio su modificazioni mucosali in bambini con colite allergica, normali e pazienti con Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI). I linfociti intraepiteliali eosinofili contribuiscono all'accumulo eosinofilo tipico delle coliti allergiche. La co-localizzazione di IgE e triptasi con i nervi enterici mucosali potrebbe contribuire alla dismotilità e all'iperalgia viscerale tipiche delle coliti allergiche.
- Enteroscopia con video capsula seguita da enteroscopia a pallone singolo: un approccio combinato al bambino con sanguinamento intestinale oscuro. Con tale algoritmo si ottiene un alto tasso di positività (95%) e di favorevole outcome terapeutico (82%).
- Fenotipo e decorso di malattia nei bambini affetti da MICI ad esordio precoce: questi bambini presentano malattia più estesa e traggono beneficio da una terapia più aggressiva anche se il rischio di chirurgia non sembra differire rispetto al gruppo con esordio più tardivo.
- Età di introduzione del glutine, stato dell'HLA e rischio di sviluppare la malattia celiaca (MC) nei bambini: né il ritardato inserimento del glutine nella dieta, né l'allattamento al seno modificano il rischio di contrarre la MC nei bambini a rischio, anche se la più tardiva introduzione del glutine è associata ad un esordio ritardato della malattia.
- MICI severe associate ad alterazione congenita del segnale del transforming growth factor beta (TGF- β) condizione immunologica tipica della sindrome di Loeys Dietz. L'associazione di tale sindrome con MICI, riportata in due casi personali, suggerisce che un'alterazione del segnale del TGF- β per sé predispone allo sviluppo di MICI nell'uomo, rappresentando un importante modello per la comprensione della patogenesi delle MICI stesse.
- Descrizione di un caso di duplicazione tubulare completa dell'esofago trattato con successo con endoscopia operativa (1° caso della letteratura operato per via endoscopica mediante la resezione del setto interposto i due lumi esofagei).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma
- Chirurgia Pediatrica di Brescia
- Centro trapianti Ospedale di Bergamo
- Clinica Pediatrica Istituto Burlo Garofolo Trieste
- Università La Sapienza Roma
- Division of Metabolic and Vascular, University of Warwick, UK

- Hopital Necker Parigi
- Università Federico II Napoli

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Mantenimento della remissione nella rettocolite ulcerosa in età pediatrica: nuove strategie terapeutiche:

Obiettivo: Comparare l'efficacia della terapia di induzione standard (corticosteroidi) rispetto all'associazione steroidi-azatioprina nella terapia della colite ulcerosa (CU) moderata-severa all'esordio. Determinare l'efficacia sul mantenimento della remissione nella popolazione suddetta.

Descrizione: In questo studio prospettico, doppio cieco, multicentrico, saranno reclutati 60 bambini (età compresa tra 1 e 18 anni) afferenti alle diverse unità partecipanti allo studio. I bambini reclutati dovranno presentare nuova diagnosi di CU definita in conformità a criteri clinici, endoscopici, istologici e radiologici. I soggetti inclusi nello studio dovranno presentare una CU moderata-severa, definita dalla presenza di un PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) ≥ 35 . Tutti i soggetti con CU lieve definita da un PUCAI <35 saranno esclusi dallo studio data l'efficacia di terapie meno aggressive. 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).

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Chirurgia

Collaborazioni Esterne

- Università Federico II Napoli

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-303.
2. 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 Rheenen 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;8:1179-207.

3. 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;20:597-605
4. 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.
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.* 2014 Sep 26. pii: S1590-8658(14)00692-6. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.001.
6. Naviglio S, Arrigo S, Martelossi S, Villanacci V, Tommasini A, Loganes C, Fabretto A, Vignola S, Lonardi S, Ventura A. Severe inflammatory bowel disease associated with congenital alteration of transforming growth factor beta signaling. *J Crohns Colitis.* 2014; 8:770-4.
7. 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 refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2164-73.
8. 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 ;58:e53.
9. Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Vignola S. Duodenal web: complications and failure of endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 2012 May.
10. Romeo E, Jasonni V, Caldaro T, Barabino A, Mattioli G, Vignola S, di Abriola GF, De Angelis P, Pane A, Torroni F, Rea F, Dall'Oglio L. Strictureplasty and intestinal resection: different options in complicated pediatric-onset Crohn disease. *J Pediatr Surg.* 2012 May;47(5):944-8;75(5):1123-4.

U.O.C. Malattie Infettive

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Elio Castagnola	Direttore f.f.	Ruolo
Emilio Cristina	Dirigente Sanitario	Ruolo
Angela Tacchella	Dirigente Sanitario	Ruolo
Cristina Moroni	Dirigente Sanitario	Ruolo
Giuseppe Losurdo	Dirigente Sanitario	Ruolo
Anna Loy	Dirigente Sanitario	Ruolo
Elisabetta Bondi	Dirigente Sanitario	Ruolo
Manuela Rescali	Coadiutore Amministrativo	Ruolo
Ilaria Caviglia	Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Sono stati proseguiti gli studi epidemiologici: per quanto riguarda le batteriemie nei pazienti emato-oncologici è stata completata l'analisi dei dati raccolti fino al 2013. I dati ottenuti sono stati confrontati con le raccomandazioni di letteratura ed è stato modificato lo schema terapeutico dell'Istituto. Su questo aspetto specifico è stato scritto un articolo attualmente in corso di valutazione da parte di rivista. Sullo stesso tema si è partecipato ad uno studio multicentrico italiano i cui risultati sono stati presentati a congressi nazionali ed attualmente sottoposti a rivista scientifica per la pubblicazione. Per quanto riguarda le micosi invasive si è proseguito lo studio multicentrico internazionale (IPFN) per le candidi ed è iniziata la collaborazione con un gruppo europeo per valutare le infezioni da altri funghi. Infine è iniziata una stretta collaborazione con il laboratorio analisi del Gaslini per la valutazione dei livelli ematici di antibiotici a scopo terapeutico. Data la scarsità di dati di farmacocinetica pediatrica questi dati potranno essere analizzati allo scopo di identificare le migliori strategie terapeutiche. Queste analisi verranno effettuate in collaborazione con l'Università di Genova e l'Università di Firenze. Al momento comunque si tratta di una fase ancora molto preliminare, che verrà sviluppata nel 2015. La UO ha inoltre partecipato alla raccolta dati nazionale riguardante le infezioni da Klebsiella multiresistente e la tubercolosi in età pediatrica. Le analisi dei dati sono al momento in corso da parte del centro coordinatore.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- International Pediatric Fungal Network: terapia dell'infezione da Candida
- AIEOP gruppo infezioni: epidemiologia delle infezioni da Klebsiella multiresistente, infezioni micotiche in trapianto di midollo
- ESCMID Fungal Group: stesura di linee guida per la terapia dell'aspergillosi in età pediatrica
- SITIP: infezioni da Klebsiella multiresistente e tubercolosi in età pediatrica
- GITMO: infezioni da Gram-negativi post trapianto di midollo osseo
- EBMT infezioni da Gram-negativi post trapianto allogenico di midollo osseo

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Batteriemie e delle micosi invasive: epidemiologia e fattori correlati con la guarigione
Obiettivo: valutare l'eziologia e la sensibilità ai farmaci di batteri e miceti isolati da emocoltura o altri tessuti/fluidi normalmente sterili e confrontarne la sensibilità con i livelli ematici raggiunti, in base alle dosi e alle modalità di somministrazione.

Descrizione: la terapia delle infezioni da patogeni resistenti richiede l'utilizzo di dosi farmaci o dosaggi non abituali. Il farmaco e la dose vengono di norma scelti in base ai test di sensibilità in vitro, ma sono ormai disponibili molti dati che dimostrano che i parametri di farmacocinetica/farmacodinamica possono essere cruciali per l'efficacia del trattamento. Parallelamente all'analisi epidemiologica verranno valutati i risultati dei test di sensibilità e i livelli ematici raggiunti dai farmaci, al fine di personalizzare il più possibile la terapia possibilmente aumentandone l'efficacia e riducendo la tossicità.

Collaborazioni IGG

- Laboratorio di analisi, Microbiologia e Chimica Clinica
- tutte le unità operative degenziali dell'Istituto

Collaborazioni Esterne

- Università di Genova,
- Università di Firenze

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 1) Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Herbrecht R, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikkos G, Richardson MD, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:38-52.
- 2) Fioredda F, Calvillo M, Burlando O, Riccardi F, Caviglia I, Tucci F, Bonanomi S, Ghilardi R, Martire B, Farruggia P, Mastrodicasa E, Barone A, Castagnola E, Dufour C. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry. Pediatr Infect Dis J. 2013 Apr;32(4):410-2.
- 3) Castagnola E, Ginocchio F. Rescue therapy of difficult-to-treat indwelling central venous catheter-related bacteremias in cancer patients: a review for practical purposes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Feb;11(2):179-86.
- 4) Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. Expert Opin Emerg Drugs. 2013 Sep;18(3):263-78.
- 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) 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, Tropa 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.
- 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) 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):1294-1296.
- 10) 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.

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

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giovanni A. Rossi	Direttore	ruolo
Oliviero Sacco	Dirigente sanitario medico	ruolo
Donata Girosi	Dirigente sanitario medico	ruolo
Maria Angela Tosca	Dirigente sanitario medico	ruolo
Roberta Olcese	Dirigente sanitario medico	ruolo
Serena Panigada	Dirigente sanitario medico	Incarico tempo determinato
Nicoletta Solari	Dirigente sanitario medico	Contrattista
Silvia Pederzoli	Dirigente sanitario medico	Incarico tempo determinato
Michela Silvestri	Clinical Research Associate	contrattista
Loirella Santato	Caposala	ruolo
Cristina De Barbieri	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Rita Cennicola	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Cristina Baschieri	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Maria Grazia Ferrario	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Stefania Riccardi	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Cristina Sburlino	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Enrica Canepa	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Edvige Turrato	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Giovanna Ranzoni	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Annunziata Langella	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Alessandra Ugoletti	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Silvia Craviotto	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Anna Vitali	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Enrica Cassano	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Concetta Scala	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Silvia Leveratto	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Stefania Springhetti	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Puppo Antonella	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Suor Ester	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Pietrina Giannarelli	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Piera Sale	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo
Anna Sabatino	Collaboratore sanitario infermiere	ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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

Per valutare la prevalenza e l'impatto clinico della resistenza ai macrolidi di *Mycoplasma pneumoniae*, abbiamo reclutato 89 bambini di età compresa tra i 17 mesi e i 17 anni, 48 maschi e 41 femmine, affetti da affetti da infezioni delle basse vie respiratorie (IBVR), accertate sulla base di evidenze cliniche e radiologiche. Rispetto alla stima del campione previsto nel piano di analisi statistica, è stato raggiunto il 31% della casistica prevista (89 pazienti su 288 stimati). Quest'anno infatti si è osservata una breve durata dell'epidemia di IBVR di presumibile eziologia micoplasmica. La prevalenza di infezione da micoplasma è stata del 31.5%. Al momento sono state registrate 4 resistenze ai macrolidi con mutazioni la cui caratterizzazione è ancora in fase di studio. La ricerca continuerà anche nel 2015.

“L’anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” attivo anche nel 2015

Per migliorare la gestione dell’anafilassi, dal punto di vista terapeutico mediante il riconoscimento precoce dei casi e un adeguato e rapido trattamento (appropriatezza d’uso dell’adrenalina) e diagnostico con l’individuazione della causa scatenante, mediante diagnostica allergologica di secondo e terzo livello, sono stati valutati longitudinalmente 75 pazienti (49 maschi e 26 femmine) con anafilassi da alimenti afferenti all’U.O. di Pediatria ad ind. Pneumo-Allergologico già trattati in Pronto Soccorso o giunti su indicazione del curante con sospetta anafilassi e/o grave allergia alimentare e/o sospetta anafilassi da imenotteri. Gli alimenti più frequentemente causa di anafilassi sono stati: frutta in guscio (41%), latte (26,7%), uovo (22,7%), frutta fresca (17,3%), pesce (9,3%), crostacei (5,3%), molluschi (2,7%), semi (2,7%) e grano (1,3%). L’età di esordio dell’anafilassi è in media a 39 mesi, il 62% dei pazienti presenta anche rinite allergica, 44% presentano anche asma ed il 52% anche dermatite atopica. Risultano polisensibilizzati il 33% dei pazienti (con almeno 2 sensibilizzazioni ad alimenti il 22%).

Non abbiamo al momento dati sui follow-up. E’ stata stilata una flow chart, già approvata dal comitato DEA, in cui si definisce il percorso diagnostico e terapeutico dell’anafilassi con particolare riferimento alla necessità di una diagnosi appropriata dell’anafilassi, spesso sottostimata e basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e al corretto utilizzo dell’adrenalina per via i.m., spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Fabio LM. Ricciardolo, Clinica Malattie dell’Apparato Respiratorio, Università di Torino
- 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 Respirioly, 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 2015-2017

Titolo: Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica

Obiettivo: Definire il profilo delle sensibilizzazioni allergiche del paziente con allergia alimentare e a rischio di anafilassi per un suo utilizzo per la diagnosi, la comunicazione alla famiglia e le decisioni terapeutiche, dietetiche e preventive. Valutare poi se la diagnostica molecolare associata al livello delle IgE sieriche specifiche e possano migliorare la diagnosi allergologica stabilendo dei criteri di gravità clinica o il “fenotipo” del paziente a rischio di anafilassi e reazioni allergiche gravi.

Descrizione: Verranno valutati longitudinalmente tutti i pazienti con allergia alimentare afferenti all’U.O.C. Pediatria ad ind. Pneumo-Allergologico che effettueranno PRICK test e dosaggio IgE sieriche specifiche (ImmunoCAP e/o test ISAC). Saranno poi definiti il livello delle IgE sieriche specifiche per singolo allergene e il profilo molecolare delle singole sensibilizzazioni.

End point (EP) primario. Stabilire la possibile gravità delle singole sensibilizzazioni, indagando un possibile “cut-off” predittivo di reazione allergica grave (anafilassi).

EPs secondari. 1) verificare una possibile correlazione tra il livello delle IgE sieriche per

alimenti e la gravità della risposta clinica (anafilassi, reazione allergica sistemica o locale tipo Sindrome Orale Allergica), mediante follow-up dei pazienti e 2) verificare nel tempo l'eventuale evoluzione verso la tolleranza (valutata mediante test di provocazione) effettuato in ambiente protetto. (15 righe)

Collaborazioni IGG

– Dott.ssa A. Pistorio – UOSD Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

Collaborazioni Esterne

– Dott. G. Ciprandi – DIMI IRCCS-San Martino-IST, Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 2) Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, Rossi GA, Da Dalt L, Bona G, Pelucchi C, Schito GC, Principi N; Italian Pneumococcal CAP Group. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 705-710.
- 3) Quizon A, Colin AA, Pelosi U, Rossi GA. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anti-cholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 3061-3085
- 4) Ricciardolo FL, Di Stefano A, Silvestri M, Van Schadewijk AM, Malerba M, Hiemstra PS, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide is related to bronchial eosinophilia and airway hyperresponsiveness to bradykinin in allergen-induced asthma exacerbation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25(1):175-182
- 5) Petecchia L, Sabatini F, Usai C, Caci E, Varesio L, Rossi GA. Cytokines induce tight junction disassembly in airway cells via an EGFR-dependent MAPK/ERK1/2-pathway. *Lab Invest.* 2012; 1140-1148
- 6) Michele Ghezzi, Edoardo Guida, Nicola Ullmann, Oliviero Sacco, Girolamo Mattioli, Vincenzo Jasonni, Giovanni A. Rossi and Michela Silvestri. Weakly Acidic Gastroesophageal Refluxes Are Frequently Triggers in Young Children With Chronic Cough. *Pediatric Pulmonology.* 2013; 48:295-302
- 7) Silvestri M, Crimi E, Oliva S, Senarega D, Tosca MA, Rossi GA, Brusasco V. Pulmonary function and airway responsiveness in young competitive swimmers. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Jan;48(1):74-80.
- 8) Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy.* 2013; 68(3):402-406.
- 9) Ricciardolo FL, Sorbello V, Silvestri M, Giacomelli M, Debenedetti VM, Malerba M, Ciprandi G, Rossi GA, Rossi A, Bontempelli M. TNF-alpha, IL-4R-alpha and IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):75-84.
- 10) Stringari G1, Tripodi S2, Caffarelli C3, Dondi A4, Asero R5, Di Rienzo Businco A2, Bianchi A6, Candelotti P6, Ricci G7, Bellini F7, Maiello N8, Miraglia Del Giudice M8, Frediani T9, Sodano S9, Dello Iacono I10, Macrì F9, Peparini I9, Povesi Dascola C3, Patria MF11, Varin E12, Peroni D13, Comberiatì P13, Chini L14, Moschese V14, Lucarelli S9, Bernardini R15, Pingitore G16, Pelosi U17, Tosca M18, Cirisano A19, Faggian D20, Travaglini A21, Plebani M20, Matricardi PM22; 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) 75-81e2

- 11) Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J.* 2014 Oct 30 [Epub ahead of print]

U.O.C. Dermatologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Corrado Occella	Direttore	Medico
Dario Bleidl	Dirigente Medico	Medico
Gianmaria Viglizzo	Dirigente Medico	Medico
Valentina Fausti	Incarico Libero Professionale	Medico Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Studio del gene icos e della citokeratina 17 nei pazienti affetti da alopecia areata

L'alopecia areata è una patologia autoimmune che colpisce la fase anagen del follicolo pilifero e la cui eziopatogenesi non è ancora del tutto chiara. Recenti studi dimostrano che la suscettibilità allo sviluppo della malattia è associata a mutazioni poligeniche dei geni relativi al sistema immunitario e in particolare alla diminuzione del numero delle cellule CD4+ e CD25+ T regolatorie (Treg). Le cellule T regolatorie (Treg), mediano la soppressione immunitaria per controllare risposte immuni non favorevoli contro antigeni self o patogeni. La funzione dei linfociti Treg è regolata dal fattore di trascrizione Foxp3 (forkhead box protein 3) e da una proteina costimolatrice ICOS attraverso l'interazione con il relativo ligando ICOSLG.

Nello studio eseguito nel 2014 è stato analizzato, come nell'anno precedente, l'impatto funzionale dei polimorfismi genetici sull'espressione del gene ICOS nei pazienti affetti da alopecia areata. Inoltre, allo scopo di individuare gli antigeni self responsabili della risposta immune contro il follicolo del capello, lo studio si è concentrato anche sull'analisi del gene KRT-17 che codifica per la citocheratina 17, una proteina filamentosa essenziale per il mantenimento della citoarchitettura delle cellule epiteliali, espressa nel follicolo del capello. Tale gene è co-localizzato a livello citoplasmatico con la proteina AIRE (autoimmune regulator gene) nelle cellule del follicolo del capello. AIRE è espressa principalmente nel timo dove regola la selezione negativa dei linfociti T self reattivi.

Questa co-localizzazione è di notevole interesse in quanto fa ipotizzare che la citocheratina 17 possa essere uno degli antigeni tessuto specifici regolati da AIRE e che pertanto AIRE possa regolare il repertorio dei linfociti T K17 autoreattivi a livello timico.

Sono stati sequenziati i Dna di 35 pazienti affetti da alopecia areata in chiazze diffuse e universale e i risultati hanno dimostrato che: a) le varianti alleliche rs4404254 e rs4675379 del gene ICOS sono più frequenti nei pazienti affetti con AA che nei controlli sani; b) le varianti alleliche rs4404254 e rs4675379 sono associate con una ridotta espressione del gene ICOS.

Questi dati hanno confermato che una ridotta espressione di ICOS nei pazienti con AA, potrebbe indurre un deficit funzionale nei Treg favorendo l'insorgenza di una reazione autoimmune nei confronti di alcuni autoantigeni espressi a livello del bulbo pilifero e importanti per il ciclo di crescita del capello.

Questo dato potrebbe contribuire agli approcci terapeutici sviluppati negli ultimi anni, basati sulla terapia genica diretta verso le cellule del follicolo del capello.

Dall'analisi genetica del gene della Citocheratina 17 non risultano invece essere presenti mutazioni a livello della sequenza codificante.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Laboratorio di Immunologia del CEBR (Università di Genova, Ospedale San Martino, Genova).

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015

Titolo: Studio clinico della vitamina D nei pazienti con alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi

Obiettivo: Verificare la correlazione tra ipovitaminosi D e la suscettibilità a sviluppare malattie autoimmuni come l'alopecia areata o infiammatorie come la psoriasi e la dermatite atopica in età pediatrica.

Descrizione: La vitamina D è un gruppo di pro-ormoni costituito da 5 diverse vitamine che gioca un ruolo importante nell'omeostasi del calcio e delle ossa. La sua forma attiva è la 25-OH idrossivitamina che agisce grazie al legame con i recettori per la vitamina D (VDRs) presenti nei nuclei di molte cellule target.

Tra le sue funzioni c'è anche quella di modulare la risposta immunitaria innata e adattativa con effetti sui linfociti T, B, macrofagi e cellule dendritiche.

Sulla base di queste sue attività, recenti studi stanno dimostrando una connessione tra diminuzione della vitamina D e sviluppo di malattie autoimmuni come il diabete tipo 1, la sclerosi multipla, le malattie infiammatorie intestinali, l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. Sono pochi però i lavori pediatrici su malattie infiammatorie e autoimmuni di carattere prevalentemente dermatologico.

E' nostro interesse studiare l'andamento della vitamina D sierica in pazienti affetti da forme severe di dermatite atopica, di psoriasi e di alopecia areata a chiazze diffuse e/o universale. Verrà eseguito il dosaggio ematico della vitamina D sui paz afferenti agli ambulatori dedicati alla psoriasi, alla dermatite atopica e all'alopecia areata; successivamente verranno valutati i casi di ipovitaminosi (te 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 2012-2014

- 1) 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.
- 2) 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; 8(4): e61311.
- 3) Striano P, Consales A, Severino M, Prato G, Occella C, Rossi A, Cama A, Nozza P, Baglietto MG. A 3-year-old boy with drug-resistant complex partial seizures. *Brain Pathol.* 2012 Sep;22(5):725-8.
- 4) Alpigiani MG, Salvati P, Schiaffino MC, Occella C, Castiglia D, Covaciu C, Lorini R. A new SPINK5 mutation in a patient with Netherton syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol.* 2012 Jul-Aug;29(4):521-2.
- 5) Gipponi M, Solari N, Giovinazzo D, Queirollo 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.

U.O.C. Pediatria II, Reumatologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Alberto Martini	Direttore	Personale di ruolo
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 tempo determinato
Roberta Caorsi	Dirigente medico	Personale di ruolo tempo determinato
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 tempo determinato
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

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

La Pediatria 2, grazie alla collaborazione dei centri di reumatologia pediatrica appartenenti alla rete del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (www.printo.it), nel corso del 2014 ha portato avanti diversi progetti di ricerca accademici e con sponsor esterni (case farmaceutiche o enti governativi). In particolare nel corso del 2014 PRINTO si è occupato dell'implementazione e gestione di un progetto di farmacovigilanza (Pharmachild) per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) (finanziamento dall'Unione Europea) con, ad oggi, oltre 7000 pazienti raccolti. Oltre alla gestione di diverse sperimentazioni di fase III di farmaci biologici (tocilizumab, canakinumab) in collaborazione con case farmaceutiche, si è dato inizio alla fase di rinnovo e aggiornamento di un sito web diretto alle famiglie e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche.

L'unità operativa si è occupata poi della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche. È stato sviluppato e validato uno score per la valutazione dell'attività di malattia mediante impiego della RMN total body nei pazienti affetti da dermatomiosite

giovanile. Il potenziale impiego di questa tecnica per identificare perditori di una evoluzione sfavorevole è tutt'ora in corso. Negli ultimi mesi del 2014 si è concluso inoltre uno studio che ha mostrato il valore predittivo dei markers del turnover cartilagineo nella valutazione della progressione del danno strutturale nei pazienti affetti da AIG.

In ambito immunologico la ricerca della nostra unità si è rivolta essenzialmente all'analisi del ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati avviati 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'Unione Europea (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo di un registro delle malattie auto infiammatorie. Da marzo del 2009 ad oggi sono stati raccolti campioni e informazioni cliniche di oltre 3000 pazienti con malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2014 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al CIAS1 e alle sindromi periodiche legate ai recettori TNF (TRAPS).

Attraverso un ampio sforzo collaborativo multinazionale e multidisciplinare, sono stati messi a punto i nuovi criteri di classificazione della sindrome da attivazione macrofagica nell'artrite idiopatica giovanile sistemica. E' stata inoltre completata la traduzione del questionario multidimensionale per l'artrite idiopatica giovanile in 50 lingue e sono stati arruolati 8074 pazienti da parte di 137 centri di reumatologia pediatrica in 54 paesi nell'ambito dello studio multinazionale EPOCA.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015

Titolo: 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), 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) aggiornamento di un 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.

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 occupa inoltre di studiare nuove tecniche di imaging per la valutazione dell'AIG e della dermatomiosite giovanile.

Collaborazioni IGG

- 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)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DEL 2014

1. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Touitou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1125-9.
2. 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;73(6):1083-90.
3. Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Acad Sci*. 2014 ; *Ann N Y*, 1318:65-70.
4. Lanni S, Martini A, Malattia C. Heading toward a modern imaging approach in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 May;16(5):416.
5. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Finetti M, Quartier P, Papadopoulou-Alataki E, Al-Mayouf SM, Fabio G, Gallizzi R, Cantarini L, Frenkel J, Nielsen S, Hofer M, Insalaco A, Acikel C, Ozdogan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M; for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever Project. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014;73:662–667.
6. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, Dehoorne J, Panaviene V, Susic G, Stanevica V, Kobusinska K, Zuber Z, Mouy R, Rumba-Rozenfelde I, Breda L, Dolezalova D, Job-Deslandre C, Wulffraat N, Alvarez D, Zang C, Wajdula J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A, Ruperto N, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–1122.

7. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatol* 2014;53:968-974.
8. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan P, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the Eurotraps and the Eurofever Project. The phenotype of TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the EUROFEVER/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-2167.
9. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N, on the behalf of EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory disease activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2168-2173.
10. Rothmund F, Gerss J, Ruperto N, Däbritz J, Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Holzinger D, Gohar F, Vastert SJ, Brik R, Job Deslandre C, Melo-Gomes JA, Saad Magalhães C, Barcellona R, Russo R, Gattorno M, Martini A, Roth J, Foell D for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;2014;66(6):949-955.
11. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmborg 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, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the 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;66:3160-9.
12. Davì 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;66:2871-80.
13. 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; 66:1703-9.

U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale

STAFF

Parte Clinica

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Dufour	Responsabile	Personale di ruolo
Concetta Micalizzi	Dir Medico I livello	Personale di ruolo
Francesca Fioredda	Dir Medico I livello	Personale di ruolo
Maurizio Miano	Dir Medico II livello	Personale di ruolo
Johanna Svahn	Dir Medico II livello	incaricato temporaneo, finanziato da fondi privati dell'Ematologia Al 50% con la UOSD Emostasi
Elena Palmisani	Medico incaricato temporaneo	finanziato da fondi privati dell'Ematologia
Sergio Davì	Medico	Contrattista

Laboratorio

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Marina Lanciotti	Dir Biologo I livello	Personale di ruolo
Tiziana Ianza	Biologo	Contrattista finanziato da fondi dell'Ematologia
Enrico Cappelli	Biologo	Contrattista finanziato da fondi dell'Ematologia

SINTESI DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA SVOLTA NELL'ANNO 2014

Complessivamente tali attività hanno significativamente migliorato l'efficienza e la qualità della diagnosi di tale malattie rare con indiretto beneficio del trattamento.

Tali attività sono state realizzate con i fondi raccolti dalla UOSD Ematologia

1. Sottomeso il lavoro di analisi geno-fenotipica (cellulare, somatica ed ematologica) di 97 pazienti italiani con Anemia di Fanconi (dati afferenti al DB nazionale che ha sede presso la nostra UOSD).
2. Completati e pubblicati gli studi sul difetto ossidativo dell'Anemia di Fanconi.
3. Sottomeso il lavoro sugli effetti degli inibitori di MAPK38 nell'Anemia di Fanconi.
4. Proseguito DB clinico pazienti con citopenie autoimmuni
5. Proseguita attività Registro Italiano delle Neutropenie che ha sede presso la nostra UOSD).
6. Avviato in collaborazione con il Sick Children di Cincinnati, programma di diagnostica NGD dei pazienti con citopenie autoimmuni.
7. Completato lo studio di fase II sull'uso di Midostaurina nelle LMA/LLA resistenti
8. Avviato studio di fase II su Nilotinib nelle LMC resistenti o refrattarie.

PROGRAMMA DI RICERCA PER GLI ANNI 2015-17

Titolo Epidemiologia, Diagnostica avanzata e riflessi terapeutici delle insufficienze midollarie delle citopenie immunologiche in età pediatrica.

Obiettivi

1. Ottimizzare il censimento e la diagnostica molecolare delle citopenie immunologiche e delle malattie da insufficienza midollare genetiche e non genetiche, attraverso l'implementazione di Registri di patologia già esistenti (e situati presso la UOSD Ematologia Clinica e Sperimentale) e di nuova creazione (Registro Discheratosi Congenita).

Screening neonatologico dei pazienti con malformazioni e o anomalie ematologiche in collaborazione con la UTI e la Patologia neonatale dell'Istituto G.Gaslini.

2. Completare l'analisi dei meccanismi redox coinvolti nell'anemia di Fanconi in altre malattie genetiche.
3. Continuare gli studi clinici sperimentali di fase II attualmente aperti (Nilotinib, Anti Gamma Interferon, peg filgrastim) o di prossima apertura (NAC in FA, RACE in Aplasia, eltrombopag in marrow failure).
4. Avviare diagnostica con NGS di citopenie immuni, marrow failure ed evoluzione clonale delle insufficienze midollari,

Descrizione L'attività si svolgerà attraverso percorsi e collaborazioni già avviate e collaudate.

Per la sopravvivenza di tale vasto programma sarà indispensabile aumentare di una unità (biologo personale attualmente in forza alla UOSD Ematologia Clinica e Sperimentale).

ATTUALI PRINCIPALI COLLABORAZIONI

- Oregon Health & Science University, Professor Grover Bagby, Portland, Oregon USA.
- Cincinnati Children's Hospital. Dr Stella Davies, Dr Parinda Metha, Cincinnati, OH. USA.
- Severe Aplastic Anemia Working Party EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant)
- Granulocyte and Monocyte Scientific Working Group, EHA (European Haematology Association)
- Centri della rete Aieop (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)
- Istituto Giannina Gaslini: UTI. Patologia Neonatale

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE (2012-2014)

1. Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G, Carraro E, Oneto R, Risitano AM, Peffault de Latour R, Tichelli A, Roivo A, Peters C, Hoehsmann 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.
2. Liu GH, Suzuki K, Li M, Qu J, Montserrat N, Tarantino C, Gu Y, Yi F, Xu X, Zhang W, Ruiz S, Plongthongkum N, Zhang K, Masuda S, Nivet E, Tsunekawa Y, Soligalla RD, Goebel A, Aizawa E, Kim NY, Kim J, Dubova I, Li Y, Ren R, Benner C, del Sol A, Bueren J, Trujillo JP, Surralles J, Cappelli E, Dufour C, Esteban CR, Izpisua Belmonte JC. Modelling Fanconi anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient-derived iPSCs. *Nat Commun*. 2014 Jul 7;5:4330.
3. 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, Socié 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.
4. Galbiati M, Lettieri A, Micalizzi C, Songia S, Morerio C, Biondi A, Dufour C, Cazzaniga G. Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1778-81.
5. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, Killick SB, Warren AJ, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani HA, Höchsmann B, Schafhausen P, Roth A, Franzke A, Brummendorf TH, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute

MO, Mufti GJ, Socie G; European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood. 2012 Jun 7;119(23):5391-6.

U.O.S.D. Oncologia Clinica

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Garaventa Alberto	Dirigente Medico	Ruolo
Conte Massimo	Dirigente Medico	Ruolo
Manzitti Carla	Dirigente Medico	Ruolo
Nantron Marilina	Dirigente Medico	Ruolo
Amoroso Loredana	Dirigente Medico	Contrattista
Sorrentino Stefania	Medico	Borsista
De Bernardi Bruno	Medico	Emerito

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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 SIOOPEN 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.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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 2015-2017

Titolo: 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, la cui composizione in miRNA e proteine potrà essere investigata 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 e l'identificazione di nuovi biomarker predittivi di risposta all'immunoterapia.

Collaborazioni I.R.C.C.S. - Istituto Giannina Gaslini, Genova

- Unità di Oncologia Clinica
- Unità Trapianto di Midollo
- U.O.C. Anatomia Patologica
- Servizio di Epidemiologia e Biostatistica e Comitati
- Laboratorio Centrale di Analisi
- Laboratorio di Oncologia
- Laboratorio di Biologia Molecolare
- U.O.C. Chirurgia

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
- Clinica Pediatrica, Catania
- CINECA
- Laboratorio della Fondazione Neuroblastoma, Padova
- CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli
- Università di Trento

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. Garaventa A. High risk neuroblastoma: small steps towards cure. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jun;61(6):964-5.
3. Bisogno G, Soloni P, Conte M, Podda M, Ferrari A, Garaventa A, Luksch R, Cecchetto G. Esthesioneuroblastoma in pediatric and adolescent age. A report from the TREP project in cooperation with the Italian Neuroblastoma and Soft Tissue Sarcoma Committees. *BMC Cancer*. 2012 Mar 25;12:117.
4. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Garaventa A, Pession A, Cistaro A, Chiti A, Villavecchia G, Fanti S. ¹⁸F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med*. 2012 Apr;37(4):e73-8.
5. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, Nanni C, Bianchi P, Cistaro A, Sorrentino S, Cabria M, Pession A, Puntoni M, Villavecchia G, Fanti S. Comparison of ¹⁸F-dopa PET/CT and ¹²³I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):57-71.
6. Bisogno G, Compostella A, Ferrari A, Pastore G, Cecchetto G, Garaventa A, Indolfi P, De Sio L,

- Carli M. Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):821-7.
7. Ladenstein R, Weixler S, Baykan B, Bleeke M, Kunert R, Katinger D, Pribill I, Glander P, Bauer S, Pistoia V, Michon J, Garaventa A, Lode HN. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEN Phase 1 study. *MAbs*. 2013 Sep-Oct;5(5):801-9.
 8. 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.
 9. 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.

U.O.S. Trapianto di Midollo

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Edoardo Lanino	Dirigente Medico – Resp. UOS	Ruolo
Maura Faraci	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Morreale	Dirigente Medico	Ruolo
Stefano Giardino	Medico, specialista Pediatria	Contrattista assistenza
Paola Terranova	Biologo	Contrattista ricerca

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nell'ambito del progetto sulle nuove piattaforme trapiantologiche da donatore alternativo/aploidentico è stato avviato il programma che utilizza la metodica di selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 (4 trapianti, sia in patologie neoplastiche che genetiche) ed è proseguito l'arruolamento nel protocollo Ciclofosfamida-post (8 pazienti arruolati). Nel contesto del programma di terapia cellulare, in attesa della formale certificazione della cell factory istituzionale, previo parere favorevole del CE Regionale, sono stati trattati con successo 2 pazienti (1 staminali mesenchimali, 1 CTL adenovirus specifiche, entrambi da donatore third party) che presentavano complicanze post trapianto a rischio di vita. Il protocollo di ricerca clinica sulla terapia della GvHD acuta refrattaria allo steroide con anticorpo monoclonale anti-TNF ha proseguito l'arruolamento, è prossimo alla chiusura ed una analisi interinale verrà presentata al prossimo meeting EBMT. Sono stati completati studi retrospettivi e prospettici in ambito AIEOP, GITMO ed EBMT, relativi sia al trattamento trapiantologico con diverse fonti di CSE, che a complicanze acute e tardive del trapianto. Sono state promosse e gestite iniziative di aggiornamento interno all'Istituto relativamente alle principali criticità del paziente emato-oncologico sottoposto a TCSE.

La collaborazione con il CHU Mohammed VI di Marrakech – Marocco, volto alla implementazione del programma trapiantologico, che nel 2013 aveva incluso la supervisione in loco di 2 medici di ruolo del nostro staff, è stata formalizzata istituzionalmente ed ha consentito stage formativi di personale sia medico che infermieristico marocchino.

E' stata formalizzato un protocollo di intesa con Lifeline-Italia che consentirà l'accesso al trapianto presso il nostro Istituto di pazienti provenienti dell'est Europa.

Conseguita formale certificazione CNT e SIMTI del Programma Trapianto.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

1. UOSD Ematologia, Oncologia e Neuro-oncologia, SIMT, Lab Cellule Staminali
2. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia pediatrica (AIEOP)
3. Gruppo Italiano e Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo (GITMO, EBMT)
4. UOS Radioterapia Ospedale San Martino-IST, Genova
5. Tettamanti Research Center- Pediatric Clinic University of Milano Bicocca - Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri Azienda Ospedaliera San Gerardo
6. Ist. Clinico HUMANITAS, Laboratorio Biotecnologie Mediche, Rozzano
7. CHU Mohammed VI – Marrakech, Marocco
8. IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale – Ospedale Galliera, Genova
9. Fondazione Livio Sciutto Ricerca Biomedica in Ortopedia Onlus, Pietra Ligure

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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 compatibile. Migliorarne la quantità e qualità di successo del trapianto tramite la riduzione dei tempi di degenza, delle complicanze infettive ed immunomediate, degli effetti tardivi connessi al trattamento della patologia di base e delle complicanze.

Descrizione: Utilizzo di protocolli di terapia cellulare per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze infettive virus-mediate (CMV,EBV, Adeno, BK, HHV6).Attivazione di uno studio di faseI/II per l'utilizzo di staminali emopoietiche cordonali preventivamente espanse in vitro. Utilizzo di anticorpi monoclonali per la selezione in vitro delle staminali emopoietiche incompatibili destinate al trapianto. Utilizzo di nuovi approcci farmacologici per la prevenzione ed il trattamento della GVHD acuta e cronica.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Servizio Immunotrasfusionale
- U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.S.D. Ematologia, Oncologia, Neuro-oncologia, Assistenza Domiciliare

Collaborazioni Esterne

- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale
- Gamida Cell - Cell Therapy Technologies, Jerusalem, Israele
- Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri, AO San Gerardo, Monza

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, Ripaldi M, Ramenghi U, Locatelli F, Prete A. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol.* 2014 Jun;165(5):673-81.
5. 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.
6. Thiel U, Koscielniak E, Blaeschke F, Grunewald TG, Badoglio M, Diaz MA, Paillard C, Prete A, Ussowicz M, Lang P, Fagioli F, Lutz P, Ehninger G, Schneider P, Santucci A, Bader P, Gruhn B, Faraci M, Antunovic P, Styczynski J, Krüger WH, Castagna L, Rohrlich P, Ouachée-Chardin M, Salmon A, Peters C, Bregni M, Burdach S; Solid Tumour Working Party and the Paediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment. *Br J Cancer*. 2013 Nov 12;109(10):2523-32.
 7. Daikeler T, Labopin M, Ruggieri A, Crotta A, Abinun M, Hussein AA, Carlson K, Cornillon J, Diez-Martin JL, Gandemer V, Faraci M, Lindemans C, O'Meara A, Mialou V, Renard M, Sedlacek P, Sirvent A, Socié G, Sora F, Varotto S, Sanz J, Voswinkel J, Vora A, Yesilipek MA, Herr AL, Gluckman E, Farge D, Rocha V. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013 Feb 7;121(6):1059-64.
 8. 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.
 9. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, Messina C, Favre C, Foà R, Ripaldi M, Rutella S, Basso G, Prete A, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):1273-8.
 10. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A et al Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in pediatric haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Apr 7;379 (9823):1301-9.

U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale

Centro Regionale di Auxologia ed Endocrinologia Pediatrica

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maghnie Mohamad	Responsabile U.O.S.D.	UNIGE IN CONVENZIONE
Natascia Di Iorgi	Dirigente Medico	UNIGE IN CONVENZIONE
Roberto Gastaldi	Dirigente Medico	Ruolo
Flavia Napoli	Dirigente Medico	Ruolo

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Proseguimento 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.
11 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) I fattori prognostici coinvolti nelle recidive della malattia di Graves-Basedow. Questo studio retrospettivo ha coinvolto 5 Centri di endocrinologia pediatrica a livello nazionale. Sono state individuate in particolare due condizioni che possono essere considerate predisponenti la recidiva. I risultati preliminari sono stati presentati in forma di abstract al Congresso Congiunto delle Società Europea ed Americana di Endocrinologia Pediatrica lo scorso anno. Il lavoro completo è stato pubblicato su "The Journal of Pediatrics" nell'anno in corso
- 5) Follow up auxologico e neuro cognitivo dei neonati affetti da ipotiroidismo congenito trattati con due regimi terapeutici di levo tiroxina. Questo studio multicentrico nazionale promosso dall'AIFA approvato dal Comitato di Etica del nostro Istituto ha visto il termine del reclutamento dei pazienti durante l'anno in corso. Attualmente i neonati inseriti sono in fase di follow up auxologico e neurocognitivo, vi è già stata la prima visita di monitoraggio e siamo in fase di raccolta dati.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Conclusione del Progetto FIRB, progetto under-40 del Ministero della Salute, codice gr-2008-1137632 "Idiopathic Central Hypogonadism (ICH) a san emerging clinical problem:

Investigations on the disrupted signals underlying its pathogenesis and generation of an efficient network for its diagnosis and management (PI c/o Istituto Auxologico di Milano)

- Istituto Superiore di Sanità-Unità di Endocrinologia e Metabolismo Dipartimento Neuroscienze e Biologia Cellulare
- IRCCS San Raffaele-Università Vita Salute Milano
- Università Federico II Endocrinologia Pediatrica Napoli
- Ospedale Regina Margherita Torino-Endocrinologia Pediatrica
- Università di Bologna- Endocrinologia Pediatrica Ospedale Sant'Orsola-Malpighi

Collaborazione con il laboratorio analisi dell'IGG per la messa a punto di range di riferimento dei marcatori ossei in età pediatrica (in corso di stesura il lavoro)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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 genetica 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, neuro radiologo.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Neuroradiologia (dr A Rossi)
- U.O.C. Genetica (Prof. R Ravazzolo)
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, sede della Biobanca (dr M Filocamo)

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 genetica molecolari con metodo Sanger potrebbe essere prevista collaborazione con altri Centri di Genetica nazionali ed internazionali.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(2):69-84. Epub 2012 Mar 16. Review.
2. Forzano F, Napoli F, Uliana V, Malacarne M, Viaggi C, Bloise R, Coviello D, Di Maria E, Olivieri I, Di Iorgi N, Faravelli F. 19q13 microdeletion syndrome: Further refining the

- critical region. *Eur J Med Genet.* 2012 Jun;55(6-7):429-32. Epub 2012 Apr 10.
3. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Iorgi N, Pedicelli S, Peschiaroli E, Melioli G, Muraca M, Cappa M, Cianfarani S. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012 Jun;22(3-4):134-8. Epub 2012 May 14.
 4. Longhi S, Pasquino B, Calcagno A, Bertelli E, Olivieri I, Di Iorgi N, Radetti G. Small metacarpal bones of low quality in obese children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jun 22. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04476.x. [Epub ahead of print].
 5. Cangemi G, Di Iorgi N, Barco S, Reggiardo G, Maghnie M, Melioli G. Plasma total adiponectin levels in pediatrics: Reference intervals calculated as a continuous variable of age. *Clin Biochem.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print].
 6. Di Iorgi N, Morana G, Gallizia AL, Maghnie M. Pituitary gland imaging and outcome. *Endocr Dev.* 2012;23:16-29. Epub 2012 Nov 23.
 7. 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.
 8. 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 Apr 24.
 9. Napoli F, Di Iorgi N, Bagnasco F, Cangemi G, D'Amico B, Boschetti M, Allegri AE, Bruzzone Ichim IA, Traggiai C, Allodi A, Polo Perucchin P, Ghezzi M, Noli S, Giaccardi M, Roviglione B, De Miglio L, Calcagno A, Lorini R, Maghnie M. Growth factors and metabolic markers in cord blood: relationship to birth weight and length. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014 Apr-Jun;28(2):237-49.
 10. 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; 64(5):1189-1194.
 11. Mussa A, Salerno MC, Bona G, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, Vigone MC, Gastaldi R, Iughetti L, Santanera A, Capalbo D, Matarazzo P, De Luca F, Weber G, Corrias A. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1465-70.
 12. Mussa A, Salerno MC, Bona G, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, Vigone MC, Gastaldi R, Iughetti L, Santanera A, Capalbo D, Matarazzo P, De Luca F, Weber G, Corrias A. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1465-70.
 13. Libri DV, Kleinau G, Vezzoli V, Busnelli M, Guizzardi F, Sinisi AA, Pincelli AI, Mancini A, Russo G, Beck-Peccoz P, Loche S, Crivellaro C, Maghnie M, Krausz C, Persani L, Bonomi M; on behalf of the Italian study group on Idiopathic Central Hypogonadism (ICH). Germline prokineticin receptor 2 (prokr2) variants associated with central hypogonadism cause differential modulation of distinct intracellular pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):E458-63. doi: 10.1210/jc.2013-2431. Epub 2013 Nov 25.
 14. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013 Jan 17;168(2):211-7. doi: 10.1530/EJE-12-0801. Print 2013 Feb.

Dipartimento Chirurgia Cardio-Toraco Addominale e Trapianti

Segreteria

U.O.C.

U.O.S.D.

Cardiochirurgia

Cardiologia

Centro Angiomi

**Centro di
chirurgia mini-
invasiva e
robotica**

Chirurgia

Radiologia

**Team
interdipartimentale
interventistico
endovascolare**

U.O.C. Cardiocirurgia e Chirurgia Vascolare
U.O.S.D. Centro Angiomi

STAFF

U.O.C. Cardiocirurgia e chirurgia vascolare

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Lucio Zannini	Coordinatore Dipartimento Cardio-toraco-dominale e trapianto - Responsabile	Ruolo
Francesco Santoro	Dirigente Medico IAS	Ruolo
Giuseppe Cervo	Dirigente Medico IAS	Ruolo
Elena Ribera	Dirigente Medico	Contrattista
Alfredo Virgone	Dirigente Medico	Ruolo
Lauralba Di Sabato	Coordinatrice infermieristica	Ruolo
Gabriella Magioncalda	Coordinatrice infermieristica Degenza Dipartimentale	Ruolo
Daniela Leonardini	Supporto Amministrativo	Ruolo

U.O.S.D Centro Angiomi

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pietro Dalmonte	Direttore U.O.S.D.	Ruolo
Nadia Vercellino	Dirigente Medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

U.O.C. Cardiocirurgia 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 espianati nel caso questa opportunità si renda disponibile (per esempio nel caso di interventi stadiati e palliativi in attesa di correzione).

Collaborazioni IGG

- Dott. G. Trocchio Dipartimento Cardiovascolare per imaging cardiovascolare (ecografia, angioTAC e angio RM cardiaca)
- Dr P. Nozza 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 IGG

- Clinica Pediatrica (metabolismo dell'osso)
- Neuroradiologia e Radiologia (iter diagnostico strumentale e procedure di radiologia interventoriale)
- Fisioterapia ed Ortopedia (monitoraggio e trattamento dell'osteolisi)
- Unità Operativa di Pediatria II (terapia medica)
- U.O.C. Genetica Medica

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 2014

- 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 - Hôpital Trousseau, Parigi Chirurgia Plastico ricostruttiva maxillo facciale per patologia vascolare malformativa cervico-facciale.
- Prof Claude Laurian - Hopital Saint Joseph, Parigi Chirurgia delle malformazioni vascolari muscolo scheletriche complesse.
- Dr J. C. Gutierrez - Hospital Universitario La Paz, Madrid Sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout).

Progetti Cooperazione 2014

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 hopitalier IBN Sina, Rabat PROF Cherti Chef de Service de la Cardiologie.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

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'UOC di Oncologia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2014

1. Vercellino N, Romanini MV, Pelegri M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile capillary hemangiomas. *Int Journal Dermatol* 2013;52:1140-1146.
2. 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.
3. Parodi A, Gandolfo C, Palombo S, Zannini L, Ghiggeri G.M. A challenging case of renovascular hypertension. *Vasc Med* 2013; 18:318-9.
4. Carinci S, Tumini S, Consilvio NP, Cipriano P, Di Stefano A, Vercellino N, Dalmonte P, Chiarelli F. A case of congenital hypothyroidism in PHACE syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):603-5.
5. Bondanza S, Derchi M, Marasini M. Selective pulmonary artery embolization in two patients with single ventricle and acquired pulmonary vein occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jul 1;80(1):101-6. doi: 10.1002/ccd.23272. Epub 2011 Dec 12.
6. Bondanza S, Derchi M, Tuo G, Zannini L, Marasini M. Use of a telescopic system for transcatheter radiofrequency perforation and balloon valvotomy in infants with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Cardiol Young.* 2013;23(2):203-8.
7. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, Figar T, Tubaldi L, Camerini P, Bar-oz B, Yatsiv I, Arad I, Traverso F, Bellini T, Boccardo F, Dalmonte P, Vercellino N, Campisi C, Manikanti S, Bonioli E. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter

retrospective study. Studio multicentrico - Cardiovascular Department (PD, NV), IRCCS Gaslini, Genoa, Italy. *Lymphology* 2012; 45:91-102.

8. Tuo G, Volpe P, Bondanza S, Volpe N, Serafino M, De Robertis V, Zannini L, Pongiglione G, Calevo MG, Marasini M. Impact of prenatal diagnosis on outcome of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):669-74.

U.O.C. Cardiologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maurizio Marasini	Direttore	Ruolo
Gianluca Trocchio	Dirigente	Ruolo
Sara Bondanza	Dirigente	Ruolo
Enrico De Caro	Dirigente	Ruolo
Giulia Tuo	Dirigente	Contrattista
Francesca Cairello	Dirigente	Contrattista
Maria Derchi	Dirigente	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014:

Studio RASopatie

Nel corso dell'ultimo anno abbiamo partecipato uno studio internazionale sulla Sindrome di Noonan. Scopo di tale studio stabilire se esiste una CORRELAZIONE GENOTIPO PROGnosi CARDIOLOGICA A BREVE E MEDIO TERMINE NEI PAZIENTI AFFETTI DA RASopathy SYNDROMES (Noonan and Noonan-like Syndromes). Le RASopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche (Sindrome di Noonan, LEOPARD, cardiofaciocutanea, Costello) che condividono un meccanismo patogenetico comune con mutazioni nei geni che codificano per trasduttori del segnale della cascata di RAS (PTPN11, SOS1, RAF 1, KRAS, SHOC2, NRAS, CBL, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2). La sindrome di Noonan è causata in circa il 40% dei casi da una mutazione a carico di un gene denominato PTPN11, che mappa lungo il cromosoma 12 e che regola la trasmissione dei messaggi intracellulari relativi a fattori di crescita. Esistono tuttavia anche altre mutazione genetica che, sia pure in maniera meno frequente, correlano con tale sindrome (SOS1, RAF 1, KRAS, SHOC2, NRAS, CBL). Oltre la sindrome di Noonan, sono state identificate altre sindromi in cui l'espressione di mutazioni genetica riconduce sempre ad un meccanismo di non-regolazione nella espressione di messaggi intracellulari. Ad esempio la sindrome di Costello (mutazione del gene HRAS), la sindrome cardiofaciocutanea (mutazioni dei geni BRAF, MEK1, MEK2) e la sindrome di LEOPARD (mutazioni di esoni differenti dei geni PTPN11, RAF1 e BRAF) sono delle sindromi cliniche con fenotipo simile alla Noonan e meccanismo patogenetico analogo. Tutti questi geni appartengono alla famiglia dei geni RAS e per tale motivo in letteratura questo gruppo di sindromi vengono accomunate nella definizione di "RASopathy syndrome".

In letteratura è già nota la relazione tra specifiche cardiopatie e mutazioni genetica. Tuttavia lo studio della prognosi dei diversi difetti cardiaci in relazione alla specifica mutazione genetica, in termini di morbilità e mortalità per la cardiopatia non è stata ancora riportata. Scopo di nostro lavoro è quello di riportare i dati relativi alla mortalità e morbilità per specifica cardiopatia congenita in tale gruppo di pazienti con mutazione nota per geni della cascata RAS. Ciò potrà pertanto consentire di individualizzare al meglio il counseling cardiologico alla diagnosi e ottimizzare il trattamento medico, interventistico e chirurgico nel corso della storia clinica del paziente.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale dello studio è quello di studiare la correlazione tra mutazione specifica e prognosi cardiologica in termini di mortalità a breve termine (entro un mese dalla procedura o entro la dimissione dall'ospedale) e a medio termine (2 anni dalla procedura) nei pazienti affetti da RASopathy (sindrome di Noonan e Noonan-like) sottoposti a procedure di emodinamica interventistica o di cardiocirurgia seguiti presso centri italiani (Istituto

Giannina Gaslini, Ospedale Bambino Gesù di Roma Cattedra di Cardiologia Pediatrica dell'Università La Sapienza di Roma, Centro di Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica dell'Università di Padova, Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Cardiologia Pediatrica Ospedale Monaldi – Università Federico II di Napoli) ed europei (Great Ormond Street Hospital for Children London). L'Ospedale Bambino Gesù di Roma è il centro coordinatore. Si tratta di uno studio retrospettivo. Per quanto riguarda i nostri pazienti, attraverso l'analisi dell'archivio cardiologico-genetico del nostro centro abbiamo raccolto informazioni cliniche sui pazienti affetti da mutazione documentata dei geni RAS sottoposti a follow-up medico, a procedura emodinamica e/o ad intervento cardiocirurgico. Abbiamo individuato 34 pazienti affetti dalla Sindrome di Noonan o Noonan like e cardiopatia, seguiti presso il nostro centro tra 1986 ed il 2012. In accordo con i criteri di selezione dello studio di seguito riportati

Soggetti seguiti presso:

- Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia e Cardiochirurgia pediatrica - Ospedale Bambino Gesù
 - Cardiologia Pediatrica Istituto Giannina Gaslini, Ge.
 - Unità operativa di Cardiologia Pediatrica Università La Sapienza – Roma
 - Istituto di Clinica Pediatrica, Cardiologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
 - Cardiologia Pediatrica Ospedale Monaldi di Napoli - Università Federico II
 - Cardiologia e cardiocirurgia Pediatrica Università degli Studi di Padova
- con
- Mutazione specifica di uno dei geni della catena RAS
 - Cardiopatia congenita seguita in follow-up da almeno 2 anni o sottoposta a procedura emodinamica o chirurgica entro il mese di giugno 2013.

Abbiamo selezionato 15/34 pazienti che sono stati arruolati nello studio, i restanti 19/34 pazienti seguiti attualmente od in passato presso il nostro centro sono stati esclusi dallo studio in quanto non è stato possibile recuperare il dato genetico, si tratta di pazienti seguiti altrove e arrivati al nostro centro solo per effettuare la procedura di cardiologia interventoriale o per essere sottoposti ad intervento chirurgico o pazienti operati in cui l'indagine genetica non è stata eseguita.

Non è stato in alcun modo necessario alcun contatto diretto con le famiglie per l'acquisizione del consenso informato poiché verranno gestiti in maniera esclusivamente retrospettiva dati ospedalieri già noti. Al termine della raccolta dei dati gli stessi sono stati inviati al centro coordinatore, tutti gli sperimentatori si sono impegnati a mantenere confidenziali tutte le informazioni che verranno raccolte. A tale scopo tutti i dati saranno conservati in file informatici protetti, non accessibili a chi non sia a conoscenza dei codici di accesso. Attualmente la raccolta dei dati nei diversi centri è terminata, e si sta procedendo all'analisi dei dati.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Great Ormond Street Hospital for children
- Hôpital Necker-Enfants malades

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Caratteristiche del setto interatriale nei feti affetti da Trasposizione delle Grandi Arterie (dTGA).

Obiettivo: analizzare l'aspetto ecocardiografico prenatale del setto interatriale, con particolare interesse per i feti che alla nascita hanno necessitato in urgenza di assistenza clinico-

strumentale (settostomia atriale sec Rashkind). Tale analisi mira ad individuare eventuali nuovi predittori ecocardiografici di rischio che permettano di ottimizzare la pianificazione dell'evento nascita di questi pazienti (i.e. parto in Ostetricia o in Sala Operatoria CCV).

Descrizione: si tratta di uno studio di coorte retrospettivo e prospettico. Saranno inclusi tutti i pazienti nati nel periodo compreso tra Gennaio 2000 e Dicembre 2014 presso l'Istituto Gaslini con diagnosi prenatale di dTGA. Saranno esclusi i pazienti con associate altre cardiopatie congenite complesse. Le variabili cliniche valutate saranno l'età gestazionale alla diagnosi e all'ultimo ecocardiogramma fetale effettuato, il risultato dell'analisi cromosomica se richiesta, l'eventuale presenza di anomalie extracardiache associate, l'outcome della gravidanza (parto eutocico o distocico, in sala parto o in sala CCV), il peso, la saturazione dell'ossigeno e il risultato dell'emogas analisi alla nascita, l'eventuale necessità di effettuare la settostomia atriale in urgenza. Di ciascun paziente incluso nello studio, saranno riesaminati l'ultimo ecocardiogramma effettuato prima della nascita e il primo dopo la nascita al fine di valutare in particolare l'anatomia del setto interatriale, le dimensioni e le caratteristiche del flusso attraverso il dotto arterioso e le vene polmonari. Saranno considerati come outcome di interesse la mortalità e la morbilità relativa all'epoca prenatale e neonatale. L'analisi statistica mirerà ad evidenziare un'associazione significativa tra i dati clinico-strumentali raccolti e l'urgenza con cui è stata effettuata la manovra di Rashkind.

Collaborazioni IGG

Lo studio verrà condotto con la collaborazione del Professor Paladini Responsabile della U.O.S.D. di Medicina e Chirurgia Fetale.

Collaborazioni Esterne

Lo studio verrà condotto con la collaborazione del Centro di Cardiologia Fetale dell'Ospedale Necker-Enfants Malades di Parigi.

Bibliografia

1. Rudolph AM. Aortopulmonary Transposition in the Fetus: Speculation on Pathophysiology and Therapy. *Pediatr Res* 2007; 61: 375-380.
2. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of Transposition of the Great Arteries in Fetuses Reduces Neonatal Morbidity and Mortality. *Circulation* 1999; 99: 916-918.
3. Maeno YV, Kamenir S, Sinclair B, et al. Prenatal Features of Ductus Arteriosus Constriction and Restrictive Foramen Ovale in d-Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 1999; 99: 1209-1214.
4. Jouannic JM, Gavard L, Fermont L, et al. Sensitivity and Specificity of Prenatal Features of Physiological Shunts to Predict Neonatal Clinical Status in Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 2004; 110: 1743-1746.
5. Punn R, and Silverman NH. Fetal Predictors of Urgent Balloon Atrial Septostomy in Neonates with Complete Transposition. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 425-30.
6. Raboisson MJ, Samson C, Ducreux C, et al. Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 142: 18-22.
7. Wilson AD, Syamasundar R and Aeschlimann S. Normal Fetal Foramen Flap and Transatrial Doppler Velocity Pattern. *J Am Soc Echo* 1990; 3: 491-4.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
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.* 2014 Dec;164A(12):3100-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36783. Epub 2014 Sep 26.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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].
 7. Vida VL, Padrini M, Boccuzzo G, Agnoletti G, Bondanza S, Butera G, Chiappa E, Marasini M, Pilati M, Pongiglione G, Prandstraller D, Russo MG, Castaldi B, Santoro G, Spadoni I, Stellin G, Milanese O; Italian Society of Pediatric Cardiology. Natural history and clinical outcome of "uncorrected" scimitar syndrome patients: a multicenter study of the italian society of pediatric cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Jul;66(7):556-60. doi: 10.1016/j.rec.2013.03.008. Epub 2013 May 28.
 8. Wessel DL, Berger F, Li JS, Dähnert I, Rakhit A, Fontecave S, Newburger JW; CLARINET Investigators. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2377-84. doi: 10.1056/NEJMoa1114588.
 9. Scaglione M, Ebrille E, Caponi D, Blandino A, DI Donna P, Siboldi A, Bertero G, Anselmino M, Raimondo C, Sardi D, Gabbarini F, Marasini M, Gaita F. Single center experience of fluoroles AVNRT ablation guided by electroanatomic reconstruction in children and adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 Dec;36(12):1460-7. doi: 10.1111/pace.12183. Epub 2013 May 28.
 10. Tuo G, Marasini M, Brunelli C, Zannini L, Balbi M. Incidence and clinical relevance of primary congenital anomalies of the coronary arteries in children and adults. *Cardiol Young.* 2013 Jun;23(3):381-6. doi: 10.1017/S1047951112000959. Epub 2012 Jul 20.

U.O.C. Chirurgia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Piero Buffa	Dirigente Medico	Responsabile ff
Girolamo Mattioli	Dirigente Medico	Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini
Giuseppe Martucciello	Dirigente Medico	Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini
Stefano Avanzini	Dirigente Medico	Ruolo
Giovanni Maria Bisio	Dirigente Medico	Ruolo
Fabio Faranda	Dirigente Medico	Ruolo
Silvio Ferretti	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Fratino	Dirigente Medico	Ruolo
Cinzia Mazzola	Dirigente Medico	Ruolo
Alberto Michelazzi	Dirigente Medico	Ruolo
Ludovico Muller	Dirigente Medico	Ruolo
Alessio Pini Prato	Dirigente Medico	Ruolo
Fabio Sanfilippo	Dirigente Medico	Ruolo
Piero Scarsi	Dirigente Medico	Ruolo
Michele Torre	Dirigente Medico	Ruolo
Maria Grazia Faticato		Specializzanda
Lorenzo Leonelli		Specializzando
Valentina Rossi		Specializzanda
Luca Pio		Specializzando
Manuela Mosconi	Biologa	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

“Caratterizzazione della variabilità fenotipica della malattia di hirschsprung e ruolo del proto-oncogene ret nell’omeostasi immunitaria e microbica dell’intestino umano e murino”. Studio in corso - Durante il 2014 è proseguita l’attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, che sono stati inseriti in un complesso ed articolato programma di screening fenotipico (ecografia addominale, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, visita cardiologica, elettrocardiogramma, visita oculistica ed esame audiometrico in caso di intervento chirurgico) 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) e di quelli sottoposti ad intervento chirurgico 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 30/09/2013, sono stati arruolati 174 pazienti, di cui 132 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 su questi pazienti ha permesso di confermare la sottostima dell’incidenza delle anomalie

associate alla malattia di Hirschsprung, con particolare riferimento all'ipoacusia, alle problematiche renali ed alle cardiopatie congenite.

"L'approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida". Studio in corso - 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 inizialmente sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti (quelli affetti da Atresia esofagea) sottoposti presso il nostro Istituto ad intervento chirurgico con approccio mini-invasivo. Nello specifico l'audit è stato esteso a tutte le Unità Operative attive sul suolo nazionale al fine di definire le principali caratteristiche epidemiologiche, attitudini chirurgiche e outcome a breve e medio termine di tale rara malattia congenita. Sono stati arruolati 146 pazienti trattati dalle 53 U.O. di Chirurgia Pediatrica attive sul suolo nazionale, rappresentative della totalità dei casi arruolabili. I dati così ottenuti, durante il 2014 sono stati incrociati con quelli del dbase ufficiale del Ministero della Salute, derivato dalla codifica di dimissione di tutti i presidi ospedalieri attivi sul territorio nazionale. Sono stati conseguentemente identificati un totale di 178 pazienti con Atresia Esofagea nati nel 2012. Tale dato ha consentito di calcolare un'incidenza di circa 1:3000 a conferma della relativa frequenza di tale malattia rara. Un *paper* riassuntivo degli outstanding risultati è in fase di revisione alla rivista Orphanet Journal of Rare Diseases.

Lo stesso dbase, adattato ad altra affezione (Colite Ulcerosa), viene attualmente utilizzato per la raccolta dei dati riguardanti i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, anche in questo caso estendendo la raccolta dati a numerosi centri attivi sul territorio nazionale.

Progetto di ricerca intitolato: *"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"*. Al 30/11/2014 sarà completato il 4° ed ultimo anno del progetto di ricerca. Dal 01/12/2010, anno di attivazione, abbiamo arruolato un totale di 174 pazienti, di cui 56 sottoposti a prelievo di tassello di intestino per studio immunologico, 137 a prelievo di sangue periferico per estrazione del DNA (76 trios = probando + entrambi i genitori) e 112 a prelievo di sangue periferico per lo studio dell'espressione genica sulle cellule immunitarie circolanti. Tale studio ci ha permesso di studiare l'espressione del proto-oncogene Ret nelle cellule immunitarie circolanti, nelle cellule immunitarie del MALT e di definire l'effetto della stimolazione di RET su determinati gruppi di geni coinvolti nel processo dell'infiammazione. Quanto detto ha consentito di incrementare il background scientifico e la conoscenza alla base delle ipotesi eziologiche per le temibili ENTEROCOLITI.

E' stato finanziato il progetto di ricerca finalizzata dal titolo *"Interactions of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of Hirschsprung's disease associated enterocolitis"* avente il codice GR-2011-02347381. La data di inizio del progetto è 01/11/2014 per una durata complessiva di 36 mesi. Tale progetto mira ad ampliare i risultati del precedente (di cui rappresenta naturale evoluzione) ed ottimizzarne la traslazione clinica.

"RISCHIO ONCOLOGICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG". Studio in corso - Lo studio, approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Gaslini nel novembre 2013, è stato attivato a partire dal gennaio 2014. Sono state intervistate 135 famiglie di pazienti affetti da malattia di Hirschsprung e 126 famiglie di casi controllo (pazienti non affetti da aganglia intestinale e ricoverati presso il nostro Istituto in merito ad altra affezione). Contrariamente alle attese, l'incidenza anamnestica di K colon-retto è stata di 13/1254 (1.04%) nei familiari dei pazienti e di 14/1163 (1.2%) nei casi controllo. Il confronto fra le incidenze ($p=0.5470$)

dimostra la non evidenza di predisposizione genetica allo sviluppo dei tumori del colon retto nei pazienti affetti da aganglia intestinale. Anzi sembrerebbe suggerire la presenza di una sorta di effetto “protettivo”. E’ attualmente in corso un’analisi multivariata per identificare eventuali sottopopolazioni a maggior rischio su base genetica (i.e. soggetti con o senza mutazione RET). I risultati preliminari del nostro lavoro verranno presentati al congresso.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Professor Paolo De Coppi, Great Ormond Street Hospital – London, UK
- Mr Gordon Alexander MacKinlay, Royal Hospital for Sick Children – Edinburgh, UK
- Prof. Prem Puri, Our’s Lady Hospital, Dublin, Ireland
- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Dr. John Hudson – Royal Children’s Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Dr. Andrew Davidson – Royal Children’s Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Dr. Sebastian King – Royal Children’s Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Dr. Fran Barry – National Institute of Ireland
- Dr Ivan Martin – University Hospital Basel, Switzerland
- Prof Paolo De Coppi – Great Ormond Street Hospital, London, UK
- Dr Eva Lena Stattin – Umea University, Sweden

ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Poland Syndrome: from genetic characterization to advanced therapeutic cure

Scopo: Lo scopo è di studiare il fenotipo e il genotipo di pazienti con sindrome di Poland e in quelli che devono essere operati raccogliere campioni di tessuto (cute, biopsie di tessuto muscolare, adiposo e cartilagineo) che possano tramite ingegneria tissutale divenire impianti utilizzabili in modelli animali ed eventualmente sui pazienti stessi

Descrizione: I pazienti con Sindrome di Poland presentano deficit della muscolatura pettorale, tessuto adiposo, ghiandola mammaria, ed eventualmente di cartilagini costali e della mano. Poichè è descritta una familiarità, può esserci un ruolo da parte del genotipo nello sviluppo dell’anomalia. Tramite caratterizzazione genetica dei pazienti si auspica di giungere alla comprensione dei meccanismi molecolari che portano allo sviluppo della sindrome e alla sua possibile trasmissione familiare. Dal punto di vista terapeutico, i pazienti con sindrome di Poland necessitano spesso diversi interventi ricostruttivi tramite protesi o trasposizione di organi da una sede all’altra. Idealmente, la medicina rigenerativa potrebbe rappresentare una soluzione migliore, garantendo al paziente l’impianto di organi o tessuti autologhi che presentano enormi vantaggi rispetto alle protesi o alla trasposizione di organi. Tramite prelievi bioptici e moderne tecniche di medicina rigenerativa potrà essere tentato un approccio innovativo al trattamento chirurgico della sindrome di Poland, che include la creazione in laboratorio di tessuto cartilagineo, muscolare ed adiposo da impiantare in modelli animali ed eventualmente sull’uomo.

Collaborazioni IGG

- Genetica
- Ortopedia
- Chirurgia Plastica

Collaborazioni esterne

- National Institute of Ireland Galway (Frank Barry)
- University Hospital Basel, Switzerland (Ivan Martin)

- Great Ormond Street Hospital, Londra, UK (Paolo De Coppi)
- Umea University, Svezia (Eva- Lena Stattin)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. Torre M, Speggiorin S, Roebuck DJ, McLaren CA, Elliott MJ. Congenital absence of cartilaginous tracheal rings associated with esophageal atresia and trifurcated carina: a novel anomaly? *J Pediatr Surg.* 2012 47(5):1008-1011.
3. Speggiorin S, Torre M, Roebuck DJ, McLaren CA, Elliott MJ. A new morphologic classification of congenital tracheobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2012 Mar;93(3):958-61.
4. Torre M, Rapuzzi G, Carlucci M, Pio L, Jasonni V. Phenotypic spectrum and management of sternal cleft: literature review and presentation of a new series. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jan;41(1):4-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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 47(10):e23-7.
8. Mattioli G, Guida E, Rossi V, Podestà E, Jasonni V, Ghiggeri GM. Intraureteral injection of NASHA/Dx gel under direct ureteroscopic visualization for the treatment of primary high-grade vesicoureteral reflux. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012 Oct;22(8):844-7.
9. 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.
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. Radiologia

STAFF

NOME E 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
Ciccione Marco Antonio	Coord tsrm posizione funzionale	Ruolo tempo indeterminato
Chessa Gian Piero	Coord tsrm posizione funzionale	Ruolo tempo ind.
Ricci Rlaudia	Coord infermiere pediatriche	Ruolo tempo ind

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

- Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e 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 saranno oggetto di relazione all'ESPR Congress 2015.
- URO RM con valutazione funzionale. Nel 2014 sono stati acquisiti circa 90 esami Continua (con Università di Rouen) la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale.
- RM con seq DWI nelle IVU continua l'arruolamento pazienti (prevalentemente lattanti) Definitivamente ottimizzata la tecnica "feed and wrap" per evitare gli esami in narcosi
- MD Paedegree: abbiamo definito i protocolli RM e attualmente è in corso l'arruolamento dei pazienti.
- 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 2015/16.
- Ottimizzazione della dose. E' stata completata la survey nazionale sulla dose in TC i risultati sono pubblicati su European Radiology.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Nefrologia Resp.Dott Ghiggeri
- U.O.C. Reumatologia Resp. Prof Martini

- U.O.S.D. chirurgia minivasiva Resp. Prof Mattioli
- U.O.C. Fisiatria e riabilitazione Resp Prof Moretti

Collaborazioni Esterne

- fURO RM: Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France
- RM DW e Uro RM: Uroradiology European Task Force (Prof Michael Riccabona)
- 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 (Coordinator Rutger J. Nievelstein, Utrecht, NL)
- Cardiac MRI and Pectus: Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH) , London
- MD pedigree: Radiologia “Bambino Gesù” e Università di Sheffield

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: prosieguo 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:

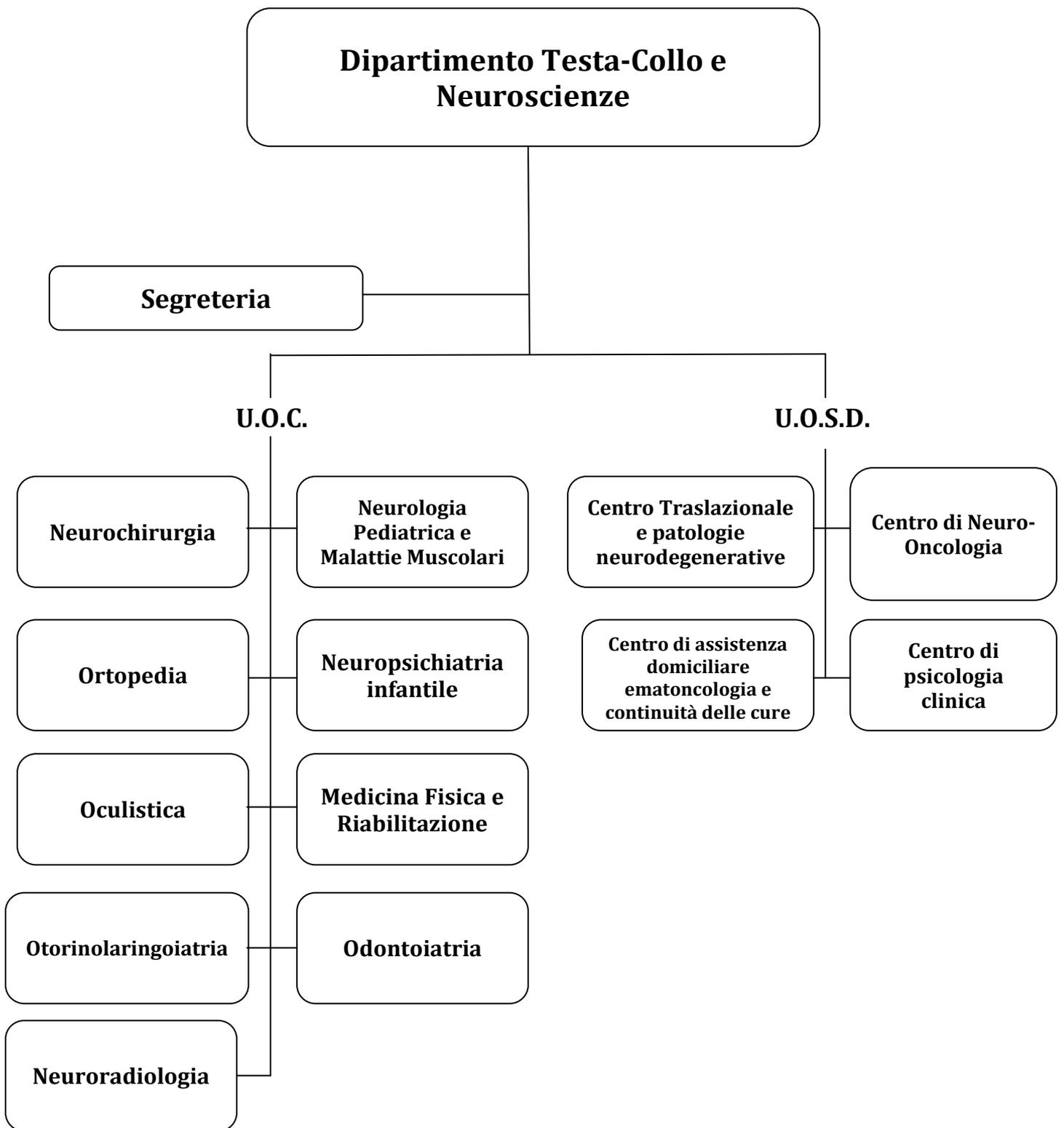
- Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie e oncologiche.
- MD Paedegree: studio multicentrico europeo per costruire modelli computerizzati di malattie pediatriche e in particolare l'AIG come predittori di outcome.
- URO RM funzionale come alternativa alla Scintigrafia sequenziale, come diagnostica "all in one" senza energia radiante nella patologia nefrourologica.
- RM con seq. DWI, nelle infezioni delle vie urinarie per selezionare popolazione a > rischio di sviluppare recidive e/o complicanze per prevenire l'IR.
- RM Cardiovascolare in alternativa alla TC e in particolare nel pectus excavatum: definizione di nuovi indici patologici per decisioni chirurgiche.
- Ottimizzazione della dose radiante in pediatria (in particolare TC): centro pilota SIRM.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Mattioli G, Avanzini S, Prato AP, 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.

6. Damasio MB, Costanzo S, Podestà E, Ghiggeri G, Piaggio G, Faranda F, Degl'innocenti ML, Jasonni V, Magnano GM, Buffa P, Montobbio G, Mattioli G. Magnetic resonance urography and laparoscopy in paediatric urology: a case series. *Pediatr Radiol.* 2013 Nov;43(11):1516-27.
7. Lambot K, Boavida P, Damasio MB, Tanturri de Horatio L, Desgranges M, Malattia C, Barbuti D, Bracaglia C, Müller LS, Elie C, Bader-Meunier B, Quartier P, Rosendahl K, Brunelle F. MRI assessment of tenosynovitis in children with juvenile idiopathic arthritis: inter- and intra-observer variability. *Pediatr Radiol.* 2013.
8. Granata C, Magnano G. Computerized tomography in pediatric oncology. *Eur J Radiol.* 2013 Jul;82(7):1098-107.
9. Damasio MB, Darge K, Riccabona M. Multi-detector CT in the paediatric urinary tract. *Eur J Radiol.* 2013 Jul;82(7):1118-25.
10. Damasio MB, de Horatio LT, Boavida P, Lambot-Juhan K, Rosendahl K, Tomà P, Muller LO. Imaging in juvenile idiopathic arthritis (JIA): an update with particular emphasis on MRI. *Acta Radiol.* 2013 Nov 1;54(9):1015-23.



U.O.C. Neurochirurgia

STAFF

NOME E 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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Linea di ricerca 1: 43 famiglie simplex (paziente affetto, padre e madre sani) sono state studiate mediante Sequenziamento massivo di Nuova Generazione (NGS). Nei probandi affetti da Mielomeningocele o Anencefalia (due severe forme di difetti del tubo neurale -DTN) si è cercato mutazioni *de novo* (DNVs/DNMs), assenti nei genitori e non riportate nei *database*, fortemente deleterie per la funzione proteica (nonsense, frameshift, di splicing). Il sequenziamento è stato fatto con la piattaforma Illumina e le varianti sono state confermate con metodo Sanger. Sono stati identificati 43 DNVs di cui 6 fortemente inattivanti la proteina (mutazioni con perdita di funzione) in 5 nuovi geni, dimostrando un arricchimento significativo ($p=0.002$) di questo tipo di DNV nei nostri casi rispetto ai controlli riportati in letteratura. Due di questi DNVs sono stati identificati nel gene *SHROOM3* in 2 casi indipendenti. *SHROOM3* è una proteina richiesta per la corretta chiusura del tubo neurale. L'inattivazione di *SHROOM3* porta ad insorgenza di DTN sia nel topo che nella rana. Una mutazione di stop *gain* è stata inoltre identificata in *PAX3*, un fattore di trascrizione che svolge un ruolo essenziale per il differenziamento neuronale. L'inattivazione di *PAX3* provoca DTN nel topo Splotch. Le ultime 3 DNVs sono state identificate nei geni *WBSCR28*, *MFAP1* e *DDX3X* che potrebbero costituire nuovi geni candidati per i DTN.

Linea di ricerca 2: nell'ambito di "MAGIC - Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium" sono state eseguite analisi di NGS su mRNA e miRNA di 1000 campioni tumorali, in rappresentanza di tutti i quattro sottogruppi molecolari identificati (Wnt, Shh, Gruppo C, e D). 49 tumori pediatrici provenienti dalla nostra casistica sono stati analizzati e classificati in base al loro gruppo molecolare di appartenenza. Attualmente sono in corso le analisi di validazione nonché, le associazioni con le variabili clinico-patologiche.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Dr. Kibar Z. Department of Neurosciences, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada
- Dr. Magi A. e Dr. Tattini L. Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Firenze
- Dr. Guido Frosina, IST, Dipartimento Epidemiologia, Prevenzione e Funzioni Speciali, S.S. Mutagenesi Molecolare e Riparazione del DNA, Genova
- Professor Dr. Stefan Pfister, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- Professor Dominique Figarella-Branger, Laboratoire d'anatomie pathologique-neuropathologique - Hôpital de la Timone, Marseille.
- Michael D. Taylor, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Sequenziamento dell'esoma in malformazioni ed in difetti angiogenetici del SNC.

Obiettivo: L'identificazione di varianti rare che possano spiegare la patogenesi di malformazioni del sistema nervoso centrale di varia natura ed individuare pazienti a rischio di sviluppare lesioni angiogenetiche, quali la malattia Moyamoya (MMD). L'uso di casi familiari con più di un individuo affetto è fondamentale per l'identificazione di possibili geni candidati in quanto, in tali nuclei la componente genetica è molto forte.

Descrizione: Il risequenziamento di casi familiari di DTN, di Schizencefalia, di Malformazione di Chiari tipo I e di casi affetti da MMD sarà fatto mediante la tecnologia della piattaforma Illumina. Il protocollo prevede la preparazione di *libraries* e la generazione mediante PCR di centinaia di milioni di *clusters* clonali che sono sequenziati mediante sintesi attraverso l'utilizzo di terminatori dideoossi-reversibili. I *rawdata* ottenuti saranno analizzati mediante un metodo statistico capace di analizzare simultaneamente i dati provenienti da molti campioni per identificare varianti genomiche. In particolare, le *reads* prodotte saranno allineate su un genoma di riferimento e successivamente, dopo filtraggio attraverso database di varianti comuni (SNP), si passerà all'identificazione ed annotazione delle varianti rare di interesse. L'interpretazione biologica ed la valutazione del coinvolgimento delle varianti scoperte in moduli funzionali richiederà poi l'utilizzo di approcci statistici computazionali specifici. Infine le varianti candidate saranno validate attraverso metodi "gold standard" (Sanger sequencing) su una serie indipendente di casi.

Collaborazioni IGG

- Dott. Roberto Biassoni, Laboratorio di Medicina Molecolare, Istituto G. Gaslini
- Dott. Paolo Nozza, Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini

Collaborazioni Esterne

- Dr. Kibar Z. Depart of Neurosciences, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada
- Dr. Magi A., Dr. Tattini L. Dip. di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Firenze
- Professor Dr. Stefan Pfister, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- Prof. Dominique FIGARELLA BRANGER, Laboratoire d'anatomie pathologique-neuropathologique - Hôpital de la Timone, Marseille
- Michael D. Taylor, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

- 1) 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. 2014 Sep 10 [Epub ahead of print].
- 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 Clin Mol Teratol. 2014 Sep 8[Epub ahead of print].
- 3) 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):1687-99.
- 4) De Marco P., Merello E., Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. Planar cell polarity gene mutations contribute to the etiology of human neural tube defects in our population. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2014 Aug;100(8):633-641.

- 5) Merello E, De Marco P, Ravegnani M, R G, Cama A, Capra V. Novel MNX1 mutations and clinical analysis of familial and sporadic Currarino cases. *Eur J Med Genet.* 2013 56 (12):648-654.
- 6) 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):582-8.
- 7) 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, Garré 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.
- 8) Valeria Capra, Samatha Mascelli, Maria Luisa Garrè, Paolo Nozza, Carlotta Vaccari, Lara Bracco, Cristina Cuoco, Giorgio Gimelli, Elisa Tassano. Parental Imbalances Involving Chromosomes 15q and 22q may Predispose to the Formation of De Novo Pathogenic Microdeletions and Microduplications in the Offspring. *PLoS One.* 2013;8(3):e57910.
- 9) Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garré 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. doi: 10.1002/ijc.29121. [Epub ahead of print].
- 10) Raso A, Vecchio D, Cappelli E, Ropolo M, Poggi A, Nozza P, Biassoni R, Mascelli S, Capra V, Kalfas F, Severi P, Frosina G. Characterization of glioma stem cells through multiple stem cell markers and their specific sensitization to double-strand break-inducing agents by pharmacological inhibition of ataxia telangiectasia mutated protein. *Brain Pathol.* 2012 Sep;22(5):677-88. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00566.x. Epub 2012 Feb 21.
- 11) Mascelli S, Raso A, Biassoni R, Severino M, Sak K, Joost K, Milanaccio C, Barra S, Grillo-Ruggieri F, Vanni I, Consales A, Cama A, Capra V, Nozza P, Garré ML. Analysis of NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase-1/2 gene mutations in pediatric brain tumors: report of a secondary anaplastic astrocytoma carrying the IDH1 mutation. *J Neurooncol.* 2012 Sep;109(3):477-84. doi: 10.1007/s11060-012-0925-1. Epub 2012 Jul 22.

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Minetti	Professore Associato	Professore Associato MED38-DINOEMI
Claudio Bruno	Dirigente Medico	Responsabile UOSD "Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative"
Pasquale Striano	Professore Associato	Professore Associato MED38-DINOEMI
Marina Pedemonte	Dirigente Medico	Medico Convenzionato SSN presso UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
Daniela Massocco	Dirigente Medico	Medico Convenzionato SSN presso UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
Luisa Pozzo	Infermiera Professionale	Caposala presso UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
Grazia Icardi	Infermiera Professionale	Infermiera presso UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nuove prospettive diagnostiche ed indirizzi terapeutici nelle malattie neuromuscolari e neuro genetiche

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

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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

- FUNCTIONAL GENOMICS AND NEUROBIOLOGY OF EPILEPSY: A BASIS FOR NEW
- THERAPEUTIC STRATEGIES (Studio EPICURE) nell'ambito del Consorzio Europeo supported by the Sixth Framework Programme
- Progetto CoGIE (Complex genetics of idiopathic epilepsies) in collaborazione con Università di Ulm, germany (Prof. H. Lerche)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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. . Nonostante il grande sforzo per identificare una terapia per tale disordine, soprattutto nell'ambito genetico, una cura specifica non è al momento disponibile. Perciò, nuovi approcci terapeutici connessi con la complessa patologia del difetto distrofinico sono oggetto di ricerca. In particolare, l'infiammazione nelle cellule muscolari con difetto di distrofina gioca un ruolo nel promuovere il danno muscolare, soprattutto inibendo la rigenerazione, anche se gli esatti meccanismi non sono completamente chiariti. Per tali motivi, i corticosteroidi rimangono l'unico agente terapeutico correntemente in uso in pazienti DMD. In questo contesto, la via di segnale dell'ATP extracellulare gioca un ruolo chiave nello sviluppo della risposta immune, e dati pubblicati hanno dimostrato che diversi modelli animali con malattie infiammatorie migliorano il loro fenotipo quando trattati con un antagonista purinergico. Lo scopo del progetto è d'investigare il ruolo dell'ATP extracellulare come target farmacologico nella DMD. L'inibizione della risposta infiammatoria tramite blocco del segnale eATP con un antagonista per il recettore purinergico (oxidized ATP) potrebbe incrementare la rigenerazione muscolare tramite il miglioramento del microambiente tissutale eriducendo il rilascio di citochine infiammatorie, aprendo quindi nuove prospettive terapeutiche.

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 progetto Europeo "Epicure" sulla genetica dell'epilessia idiopatica generalizzata abbiamo svolto lo screening mutazionale di 55 geni candidati in 95 famiglie con 3 casi affetti. I dati preliminari hanno messo in evidenza la presenza di 7 mutazioni putative per cui sono in corso gli studi funzionali. Inoltre, allo scopo di verificare il ruolo di riarrangiamenti genomici abbiamo analizzato mediante array-CGH un'ampia casistica con quadri epilettici sindromici. Lo studio ha evidenziato la presenza di numerose alterazioni alcune delle quali ricorrenti a fenotipi variabili quali ad esempio la

delezione del cromosoma 1q21 (Mefford HC, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes).

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 E. Zito, Istituto Mario Negri, Milano
- Prof. 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)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, Weber Y, Weckhuysen S, Craiu DC, Siekierska A, Djémié T, Afrikanova T, Gormley P, von Spiczak S, Kluger G, Iliescu CM, Talvik T, Talvik I, Meral C, Caglayan HS, Giraldez BG, Serratosa J, Lemke JR, Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Barisic N, Komarek V, Hjalgrim H, Møller RS, Linnankivi T, Dimova P, Striano P, Zara F, Marini C, Guerrini R, Depienne C, Baulac S, Kuhlenbäumer G, Crawford AD, Lehesjoki AE, de Witte PA, Palotie A, Lerche H, Esguerra CV, De Jonghe P, Helbig I; EuroEPINOMICS RES Consortium. 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 Nov 7;93(5):967-75.
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 $\alpha 2B$ adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol.* 2014 Jan;75(1):77-87.
3. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Møller RS, Grønberg S, Schoonjans AS, Ceulemans B, Heavin SB, Eltze C, Horvath R, Casara G, Pisano T, Giordano L, Rostasy K, Haberlandt E, Albrecht B, Bevot A, Benkel I, Syrbe S, Sheidley B, Guerrini R, Poduri A, Lemke JR, Mandelstam S, Scheffer I, Angriman M, Striano P, Marini C, Suls A, De Jonghe P; On behalf of the KCNQ2 Study Group. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: Clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013 Oct 9. [Epub ahead of print].
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. Gazzerro 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, Gazzerro 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.

Laboratorio Patologia Muscolare

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Minetti	Direttore	Ruolo Universitario
Federico Zara	Biologo I livello	Ruolo
Francesca Madia	Biologo I livello	Ruolo
Paolo Broda	Tecnico	Ruolo
Giuseppe Minniti	Tecnico	Ruolo
Fabrizio Giusquiami	Tecnico	Ruolo Universitario
Angela Robbiano	Tecnico	Ruolo (tempo determinato)
Elisabetta Gazzero	Ricercatore	Contrattista
Simona Baldassari	Ricercatore	Contrattista
Michele Iacomino	Ricercatore	Contrattista
Floriana Fruscione	Ricercatore	Assegno di ricerca
Stefania Assereto	Ricercatore	Dottorando
Monica Traverso	Ricercatore	Dottorando

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nel corso del 2014 sono state sviluppate le seguenti linee di ricerca:

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

A tal fine sono state utilizzate diverse metodologie: homozygosity mapping e sequenziamento NGS targeted per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. In particolare sono state analizzate diversi tratti genitici nel campo delle malattie della sostanza bianca, delle epilessie e delle malattie neurodegenerative. Nel corso del 2014 sono stati identificati i seguenti nuovi geni: Cers1 (epilessia mioclonica progressiva), HCN1 e DNMT1 (encefalopatia epilettica), ADRA2B (tremore corticale ed epilessia).

Sviluppo di terapie innovative nelle malattie Muscolari.

Abbiamo dimostrato l'ATP extracellulare riveste un ruolo patogenetico di nelle distrofinopatie e nelle sarcoglicanopatie e abbiamo evidenziato un potenziale terapeutico dell'inibitore oATP nel fenotipico distrofico dei modelli murini di sarcoglicanopatia (Sgca-null) e di distrofinopatia (mdx).

I nostri studi ci hanno inoltre permesso di sviluppare un sistema cellulare di screening high-throughput per selezionare composti farmacologici in grado di attivare la trascrizione di LARGE, un gene coinvolto nella glicosilazione di α -dystroglicano (α -DG) e nella patogenesi di diverse distroglicanopatie. Il sistema è composto dal promotore del gene LARGE combinato con il gene reporter della luciferasi Gaussia.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Caratterizzazione genetica e funzionale di malattie pediatriche neurologiche e muscolari.

Obiettivo: La presente proposta è finalizzata ad identificare I geni causative di malattie neurologiche rare dello sviluppo utilizzando le tecnologie genomiche più avanzate. Tali patologie mostrano una modalità di trasmissione eterogeneo ed includono tratti autosomici recessivi, condizioni sporadiche dovute a mutazioni de novo e malattie caratterizzate da un grado di aggregazione familiare variabile prive di una modalità di trasmissione definita.

Descrizione

Il progetto è organizzato in due principali attività:

- *Identificazione di geni-malattia attraverso il mappaggio per omozigosità e sequenziamento NGS.* Le mutazioni recessive verranno studiate attraverso l'homozygosity mapping. Mutazioni de novo coinvolti in sindromi sporadiche verrenno studiate attraverso il sequenziamento dell'esoma in triadi genitori probandi; I geni coinvolti in malattie complesse verranno studiate attraverso l'analisi comparativa del profilo genomico delle varianti in pazienti non imparentati
- *Caratterizzazione funzionale delle mutazioni geniche identificate attraverso lo sviluppo di modelli cellulari.* Lo studio prevede l'espressione delle mutazioni o il silenziamento genico in linee cellulari o culture primarie murine e l'analisi di parametri fisiologici e molecolare mediante tecniche di immunofluorescenza e immunoblotting, RT-PCR, elettrofisiologia, dosaggi biochimici. Inoltre l'analisi funzionale delle mutazioni verrà condotta su cellule umane riprogrammate attraverso la generazione di ceullele staminali adulte (hiPSC) e il differenziamento in specifiche popolazione cellulari.

Collaborazioni IGG

- Dott.ssa Isabella Ceccherini, Laboratorio di Genetica Molecolare
- Dott.ssa Aldamaria Puliti, Laboratorio di Genetica Molecolare

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).

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2014 Oct 2;95(4):360-70.
2. Canafoglia L, Robbiano A, Pareyson D, Panzica F, Nanetti L, Giovagnoli AR, Venerando A, Gellera C, Franceschetti S, Zara F. Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: NEU1 mutations in adult-onset myoclonus. *Neurology.* 2014 Jun 3;82(22):2003-6.
3. Vanni N, Fruscione F, Ferlazzo E, Striano P, Robbiano A, Traverso M, Sander T, Falace A, Gazzero 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.
4. 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 Jun;46(6):640-5.

5. Falace A, Buhler E, Fadda M, Watrin F, Lippiello P, Pallesi-Pocachard E, Baldelli P, Benfenati F, Zara F, Represa A, Fassio A, Cardoso C. TBC1D24 regulates neuronal migration and maturation through modulation of the ARF6-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 11;111(6):2337-42.
6. Franceschetti S, Michelucci R, Canafoglia L, Striano P, Gambardella A, Magaudda A, Tinuper P, La Neve A, Ferlazzo E, Gobbi G, Giallonardo AT, Capovilla G, Visani E, Panzica F, Avanzini G, Tassinari CA, Bianchi A, Zara F; Collaborative LICE study group on PMEs. Progressive myoclonic epilepsies: definitive and still undetermined causes. *Neurology*. 2014 Feb 4;82(5):405-11.
7. Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, Weber Y, Weckhuysen S, Craiu DC, Siekierska A, Djémié T, Afrikanova T, Gormley P, von Spiczak S, Kluger G, Iliescu CM, Talvik T, Talvik I, Meral C, Caglayan HS, Giraldez BG, Serratosa J, Lemke JR, Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Barisic N, Komarek V, Hjalgrim H, Møller RS, Linnankivi T, Dimova P, Striano P, Zara F, Marini C, Guerrini R, Depienne C, Baulac S, Kuhlenbäumer G, Crawford AD, Lehesjoki AE, de Witte PA, Palotie A, Lerche H, Esguerra CV, De Jonghe P, Helbig I; EuroEPINOMICS RES Consortium. 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 Nov 7;93(5):967-75.
8. 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 $\alpha 2B$ -adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):77-87.
9. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, Leal B, Hessel EV, Hallmann K, Hildebrand MS, Dahl HH, Ryten M, Trabzuni D, Ramasamy A, Alhusaini S, Doherty CP, Dorn T, Hansen J, Krämer G, Steinhoff BJ, Zumsteg D, Duncan S, Kälviäinen RK, Eriksson KJ, Kantanen AM, Pandolfo M, Gruber-Sedlmayr U, Schlachter K, Reinthaler EM, Stogmann E, Zimprich F, Théâtre E, Smith C, O'Brien TJ, Meng Tan K, Petrovski S, Robbiano A, Paravidino R, Zara F, Striano P, Sperling MR, Buono RJ, Hakonarson H, Chaves J, Costa PP, Silva BM, da Silva AM, de Graan PN, Koeleman BP, Becker A, Schoch S, von Lehe M, Reif PS, Rosenow F, Becker F, Weber Y, Lerche H, Rössler K, Buchfelder M, Hamer HM, Kobow K, Coras R, Blumcke I, Scheffer IE, Berkovic SF, Weale ME; UK Brain Expression Consortium, Delanty N, Depondt C, Cavalleri GL, Kunz WS, Sisodiya SM. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013 Oct;136(Pt 10):3140-50.
10. Milh M, Falace A, Villeneuve N, Vanni N, Cacciagli P, Assereto S, Nabbout R, Benfenati F, Zara F, Chabrol B, Villard L, Fassio A. Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum Mutat*. 2013 Jun;34(6):869-72.

U.O.C. Ortopedia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Andaloro Antonio	Dirigente Medico 1° liv.	I.A.S.
Becchetti Flavio	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Boero Silvio	Dirigente Medico 1° liv.	Direttore f.f.U.O.C.
Catena Nunzio	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Di Stadio Mauro	Dirigente Medico 1° liv.	I.A.S.
Famà Paolo	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Gregorio Sandro	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Grisone Benedetta	Dirigente Medico 1° liv.	Tempo determinato
Marrè Brunenghi Giorgio	Dirigente Medico 1° liv.	I.A.S.
Michelis M. Beatrice	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Riganti Simone	Dirigente Medico 1° liv.	Incarico Professionale
Sénès Filippo M.	Dirigente Medico 1° liv.	U.O.S.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

L'attività di ricerca presso l'U.O. di Ortopedia si è indirizzata: nel campo della microchirurgia e chirurgia ricostruttiva della mano ed arto superiore. E' stato principalmente portato avanti il tema delle microchirurgia nervosa ricostruttiva con particolare attenzione alla possibilità di estendere le tempistiche per la riparazione delle paralisi ostetriche del plesso brachiale. In particolare i dottori Senes e Catena si sono concentrati sull'applicazione delle tecniche di neurotizzazione selettiva di specifici distretti neuro muscolari, con lo scopo di rianimare elementi muscolari che non abbiano avuto un recupero spontaneo: i risultati ottenuti sono oggetto di due articoli in corso di revisione presso il Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injuries and il Canadian Journal of Plastic Surgery, E' stata poi messa a punto una tecnica chirurgica originale per la correzione del gomito flessione in esiti di paralisi ostetrica la cui pubblicazione è attualmente al vaglio del Journal of Pediatric Orthopaedics. In ultimo è stata eseguita una revisione critica dell'uso della tubulizzazione per la ricostruzione delle perdite di sostanza nervosa in età pediatrica: tale articolo è in atto sotto revisione presso l'Indian Journal of Orthopaedics

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 e di organizzare un convegno su questo tipo di fissatori con la partecipazione di numerosi relatori provenienti da tutta Italia. Inoltre, siamo entrati a far parte di un ristretto gruppo di chirurghi internazionali che stanno sviluppando questo fissatore e le sue applicazioni.

Nel campo della chirurgia oncologica è stata iniziata una collaborazione con l'Ospedale Careggi per il trattamento ricostruttivo ("limb salvage") dei casi affetti da neoplasie maligne degli arti. Inoltre l'UO ha avuto l'incarico di raccogliere i casi nazionali di cisti ossee solitarie per cercare di stilare delle linee guida nazionali in base ai dati raccolti.

Nel campo della chirurgia ricostruttiva dell'anca è stata approfondita la tecnica per la soluzione dell'impingement femoro acetabolare con la metodica di Ganz.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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.
- Dott. Georges Finidori già chirurgo ortopedico presso Ospedale Necker - Parigi per la chirurgia dell'osteogenesi imperfetta
- Prof. Dr. med. Ralf Stücker The Orthopaedic Department at Altona Children's Hospital, Hamburg.
- Professeur Gérard BOLLINI Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
- Hôpital de la Timone Enfants, Marseille
- 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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Studio della sintesi metallica in ortopedia dell'età evolutiva

Obiettivo: migliorare, con l'utilizzo di nuovi mezzi di sintesi metallica, i risultati clinici diminuendo i tempi di guarigione e cercando di evitare le immobilizzazioni gessate. Inoltre, a parità di risultati clinici, la comparazione fra materiali diversi potrebbe ridurre i costi.

Descrizione: comparazione fra i risultati clinici ottenuti con mezzi di sintesi in acciaio e titanio per la sintesi delle fratture e delle osteotomie nonché per la crescita guidata; comparazione dei risultati clinici ottenuti con placche e fili di Kirschner nelle osteotomie derotanti degli arti superiori.

Collaborazioni IGG

- Neurochirurgia per l'applicazione di nuovi materiali nella correzione della scoliosi

Collaborazioni Esterne

- Dipartimento di ingegneria della ditta Orthofix per lo studio sulle rotture delle viti in titanio

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. F.M. Senes, N.Catena. Correction of forearm deformities in congenital ulnar clubhand. J Hand Surg Am. 2012 Jan;37(1):159-64.
2. C. Lanza, S Raimondo, L Vergani, N Catena, F Sénès, P Tos, S Geuna. Expression of antioxidant molecules after peripheral nerve injury and regeneration. J Neurosci Res. 2012 Apr;90(4):842-8.
3. F.M. Sénès, N. Catena. Intramedullary osteosynthesis for metaphyseal and diaphyseal humeral fractures in developmental age.. J Ped Orthop B. 2012;Jul;21(4):300-4.
4. N.Catena, M.T. Divizia, M.G. Calevo, A. Baban, M. Torre, R.Ravazzolo, M.Lerone e F.M. Sénès. Hand and upper limb anomalies in Poland's syndrome: a new proposal of classification. J Ped Orthop.2012;Oct-Nov;32(7):727-31.
5. N.Catena, F.M. Sénès, S.Riganti, S. Boero. 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.
6. F.M. Senes, N.Catena. Le sindromi canalicolari in età evolutiva. in Monografie di Chirurgia della Mano - Le Fratture del Polso. C.G.Edizioni Medico Scientifiche 2012; 11: 221-227
7. F.M. Senes, N.Catena, S.Boero. The elbow: ligamentous and skeletal injuries. in Pediatric and adolescent sport traumatology. Springer 2014.

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Edvige Veneselli	Professore Ordinario - Direttore U.O.C.	Ruolo
Maria Giuseppina Baglietto	Ricercatore Universitario convenz.	Ruolo
Lanteri Paola	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Roberta Biancheri	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo (in aspettativa)
Fabia Brera	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Maria Elena Celle	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Maria Margherita Mancardi	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Elisabetta Zanotto	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo
Rossi Daniela Paola	Contrattista Medico, dottoranda ric	Contrattista (8.2013-2.2014), dottoranda ricerca
Prato Giulia	Contrattista Medico, dottoranda ric	Contrattista (dal 4.2014) dottoranda ricerca
Margherita Savoini	Dirigente Psicologo	Ruolo
Lucia Sciarretta	Dirigente Psicologo	Ruolo
Francesca Maria Battaglia	Psicologo	Contrattista
Elisa De Grandis	Medico NPI - Ric Univ non convenz.	Ricercatore Universitario
Maria Pintaudi	Medico NPI	Assegnista di ricerca
Marisol Mirabelli Badenier	Medico NPI	Contrattista di ricerca
Michela Stagnaro	Medico NPI	Contrattista di ricerca AISEA
Alessandra Ploderl	Psicologo	Contrattista di ricerca (sino a 8.2014)

U.O.S. Psicologia Clinica - aggregata

STAFF

Vincenza Lertora	Psicologo Medico	Ruolo
Enrico Giuffra	Psicologo Medico- RU non convenz	Ricercatore Universitario sino a 8.2014
Ezio Casari	Psicologo Medico	Contratto Univ di Ateneo
Francesca Burro	Psicologo	Borsista di ricerca Università dal 7.2014

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in bambini con epilessia e tumori glioneurali; è stata studiata l'Encefalopatia epilettica con punte-onda continue nel sonno lento in una casistica di soggetti con Leucomalacia periventricolare; si è collaborato allo studio sull'impatto dell'epilessia nella qualità di vita dei bambini e nelle famiglie; si è ricercata una classificazione precoce dell'Epilessia parziale infantile idiopatica; si è riportato il reperto del gene. RORB e della microdelezione 9q21.13 in paziente con epilessia e disabilità intellettiva lieve.

Neuroimmunologia: si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato alla costituzione del Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica; si è collaborato allo studio internazionale sulla definizione dello spettro delle malattie con upregulated type I interferon signaling.

Patologie della fossa cranica posteriore: si è studiato il significato del riscontro di ipertrofia olivare nella nostra casistica di patologia cerebellare; si è collaborato alla formulazione di scale graduanti l'atassia in relazione all'età.

Disturbi dello Spettro Autistico: si prosegue l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica di pazienti ai fini di valutarne il ruolo nella patogenesi e nel fenotipo clinico; si è elaborata una app per la gestione dei disturbi comportamentali.

ADHD: si è strutturato uno studio con metilfenidato ritardo, rispetto ad efficacia e tolleranza.

Malattie Rare neurologiche: sono effettuati studi per avanzamento della definizione clinica, neuroradiologica e genetica e della correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, tra cui malattie metaboliche, ipomielinizzazione con atrofia dei nuclei della base e del cervelletto, disordini neurologici con mutazioni ATP1A3 (studio internazionale); si sono descritti i contesti clinici di varie nuove mutazioni e quadri neuro radiologici peculiari in più affezioni; si è segnalata la risposta alla flunarizina in una bambina con rapid-onset dystonia-parkinsonism; si è collaborato a studi internazionali sull'Emiplegia alternante, si studiato lo stress ossidativo nella Sindrome di Rett.

Quest'anno infine abbiamo organizzato il Congresso "Malattie rare neurologiche: update su ricerca, PDTA e Disabilità correlate" (Genova, 11-12.12.2014) con docenti e moderatori nazionali e gasliniani, con crediti ECM.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Sclerosi Multipla, Encefaliti disimmuni, OMA ed altri disturbi neuroimmunologici: A Vincent, Nuffield Department of Clinical Neurosciences-J Radcliffe Hospital Oxford, Gruppo Italiano Sclerosi Multipla Pediatrica
- Epilessia: "Centro Munari", H. Niguarda, Milano
- Sclerosi tuberosa: DN Franz, Cincinnati Children's Hospital, USA
- Leucoencefalopatie, Sindrome di Rett, S. dell'Emiplegia Alternante dell'Infanzia ed altre Malattie Rare Neurologiche: MS Van Der Knapp University Medical Center Amsterdam, A. Clarke Inst Medical Genetics University Hospital of Wales, B Ben Zeev Safra Ped. Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 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 Barcelona
- Autismo: G De Leo, Old Dominion University Norfolk, VA, USA
- 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 2015-

Titolo: "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 studio dei pazienti operati per lesioni corticali epilettogene, unitamente a studio genetico ed elettroclinico delle Encefalopatie epilettiche precoci;

Malattie rare neurologiche, con impegno specifico in studi internazionali su Leucoencefalopatie, 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 ed altre forme demielinizzanti, Encefaliti immunomediate, Opsoclonomioclonia-atassia, Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica;

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 .

Collaborazioni IGG

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

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 e Catania, 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: Scuola di Robotica di 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 2012-2014

1. Capra V, Biancheri R, Morana G, Striano P, Novara F, Ferrero GB, Boeri L, Celle ME, Mancardi MM, Zuffardi O, Parrini E, Guerrini R. Periventricular nodular heterotopia in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Sep 24 [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. Armstrong L, Biancheri R, Shyr C, Rossi A, Sinclair G, Ross CJ, Tarailo-Graovac M, Wasserman WW, van Karnebeek CD. AIMP1 deficiency presents as a cortical neurodegenerative disease with infantile onset. *Neurogenetics*. 2014 Aug;15(3):157-9. Epub 2014 Jun 24.
4. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, Naidu S, Schiffmann R, Fisher K, Raguž AB, Blumkin L; H-ABC Research Group, van Berkel CG, Waisfisz Q, Simons C, Taft RJ, Abbink TE, Wolf NI, van der Knaap MS. Collaborators: Baric I, Battini R, Biancheri R, Brockmann K, van Coster R, Ensslen M, Fallon P, de Goede C, Henneke M, Kisler J, Kohler W, Lagae L, Linnankivi T, Mathias S, Mejaski Bosnjak V, Michaud J, Peake D, Perez Duenas B, Poisson V, Prabhakar P, Raskin S, Rasmussen IH, Rating D, Roubertie A, Shihara T, Sperner J, Standridge S, Tchan M, Waugh MC, Webster RI, Yoshida S. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2014 Jul;137(Pt 7):1921-30. Epub 2014 Apr 30.
5. 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 May;15(2):101-6. Epub 2014 Jan 31.
6. Rossi A, Biancheri R. Magnetic resonance spectroscopy in metabolic disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 Aug;23(3):425-48. Epub 2013 Feb 10. Review.
7. 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.
8. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, Jóhannesson SH, Mikati MA, Neville B, Nicole S, Ozelius LJ, Poulsen H, Schyns T, Sweadner KJ, van den Maagdenberg A, Vilsen B; ATP1A3 Working Group. Collaborators: Arzimanoglou A, Ashcroft FM, Brashear A, Salem W, Brockmann K, Campistol J, Capuano A, Carrilho I, Casaer P, Clapcote SJ, De Grandis E, de Vries B, Di Michele M, Dion C, Doummar D, Einholm AP, Fons C, Franchini F, Friedrich T, Freson K, Gadsby DC, Giannotta M, Goldstein DB, Goubau C, Granata T, Gurrieri F, Heinzen EL, Hirose S, Hitomi Y, Holm R, Ikeda K, Ishii A, Jóhannesson SH, Khodakhah K, King MD, Kirshenbaum GS, Kockhans A, Koenderink JB, Lesca G, Lykke-Hartmann K, Maschke U, Merida MR, Mikati MA, Müller R, Neri G, Neville B, Nicole S, Nielsen HN, Nissen P, O'Brien T, Ozelius LJ, Panagiotakaki E, Parowicz M, Poncelin D, Poulsen H, Reyna SP, Roder JC, Rosewich H, Sasaki M, Schack VR, Schyns P, Schyns T, Stagnaro M, Sweadner KJ, Swoboda KJ, Tiziano DF, Toustrup-Jensen MS, van den Maagdenberg A, Vilamala A, Vilsen B, Wuchich JT. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol*. 2014 May;13(5):503-14. Review.
9. Rice GI, del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, Bader-Meunier B, Baildam EM, Battini R, Beresford MW, Casarano M, Chouchane M, Cimaz R,

- Collins AE, Cordeiro NJ, Dale RC, Davidson JE, De Waele L, Desguerre I, Faivre L, Fazzi E, Isidor B, Lagae L, Latchman AR, Lebon P, Li C, Livingston JH, Lourenço CM, Mancardi MM, Masurel-Paulet A, McInnes IB, Menezes MP, Mignot C, O'Sullivan J, Orcesi S, Picco PP, Riva E, Robinson RA, Rodriguez D, Salvatici E, Scott C, Szybowska M, Tolmie JL, Vanderver A, Vanhulle C, Vieira JP, Webb K, Whitney RN, Williams SG, Wolfe LA, Zuberi SM, Hur S, Crow YJ. Gain-of-function mutations in *IFIH1* cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet.* 2014 May;46(5):503-9. Epub 2014 Mar 30.
10. Gaggero R, Pistorio A, Pignatelli S, Rossi A, Mancardi MM, Baglietto MG, Striano P, Verrotti A. Early classification of childhood focal idiopathic epilepsies: is it possible at the first seizure? *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 May;18(3):376-80. Epub 2014 Feb 16.
 11. 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.
 12. 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. [Epub ahead of print].
 13. Cianchetti C, Messina P, Pupillo E, Cricchiutti G, Baglietto MG, Veggiotti P, Zamponi N, Casellato S, Margari L, Erba G, Beghi E; TASCAs study group. The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families. *Seizure.* 2014 Sep 16. [Epub ahead of print].
 14. Consales A, Striano P, Nozza P, Morana G, Ravegnani M, Piatelli G, Pavanello M, Zoli ML, Baglietto MG, Cama A. Glioneuronal tumors and epilepsy in children: seizure outcome related to lesionectomy. *Minerva Pediatr.* 2013 Dec;65(6):609-16.
 15. Brandsma R, Spits AH, Kuiper MJ, Lunsing RJ, Burger H, Kremer HP, Sival DA; Childhood Ataxia and Cerebellar Group. Collaborators: Barisic N, Baxter P, Brankovic-Sreckovic V, Calabrò GE, Catsman-Berrevoets C, de Coo I, Craiu D, Dan B, Gburek-Augustat J, Kammoun-Feki F, Kennedy C, Mancini F, Mirabelli-Badenier M, Nemeth A, Newton R, Poll-The BT, Steinlin M, Synofzik M, Topcu M, Triki C, Valente EM. Ataxia rating scales are age-dependent in healthy children. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Jun;56(6):556-63. Epub 2014 Jan 7.

U.O.C. Oculistica

STAFF

NOME E 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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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. I risultati sono in corso di pubblicazione.

Analogamente in collaborazione con l'U.O. di Diabetologia sono stati approfonditi e pubblicati i risultati dell'indagine di screening della retinopatia diabetica in ambito pediatrico mediante un sistema di acquisizione delle immagini retiniche ad opera di personale non medico e la valutazione da parte dello specialista mediante un sistema di teleconsulto.

In collaborazione con l'U.O. Reumatologia sono stati definiti i fattori di rischio nella popolazione italiana affetta da Artrite Idiopatica Giovanile di sviluppare l'interessamento oculare (Uveite) come pure la sicurezza e l'efficacia della terapia con farmaci anti-TNF biologici (infliximab and adalimumab) per il trattamento dell'uveite refrattaria alla terapia convenzionale. Ciò crea importanti risvolti terapeutici in una malattia gravemente invalidante. Sono stati pubblicati i risultati del trattamento chirurgico di pazienti affetti da una grave e rara malformazione delle vie lacrimali (dacriocistocele) sottoposti a intervento presso il nostro Istituto per i quali viene proposta la tecnica chirurgica adottata con la completa risoluzione di una affezione con grave rischio di danno anatomico e funzionale per la visione. 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.

È stato concluso uno studio sull'accuratezza e precisione della misurazione della refrazione (e presenza di difetti visivi) in età preverbale mediante un Videorefrattometro che ha confermato la possibilità di una affidabile diagnosi di difetti refrattivi (miopia, ipermetropia elevata e astigmatismo) in una popolazione pediatrica.

Nell'ambito di uno studio multicentrico italiano sono stati identificati i fattori di rischio della Retinopatia del Prematuro, grave affezione che se non tempestivamente diagnosticata e trattata conduce a gravi livelli di ipovisione o cecità e la cui incidenza ha tuttora un notevole impatto sulla società. L'identificazione dei fattori di rischio rappresenta un importante ausilio per prevenzione e la precocità del trattamento.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Clinica Oculistica Università di Genova
- Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"

- U.O.C. Reumatologia IRCCS Gaslini
- U.O.C. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: PreventROP Studio della utilizzazione di un nuovo farmaco per la prevenzione della Retinopatia del Prematuro

Obiettivo: 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.

Descrizione: L'Igf-1 è un ormone prodotto dal fegato, spesso in quantità insufficienti nel neonato prematuro, in risposta alla stimolazione da parte dell'ormone della crescita.

Il ruolo protettivo dell'Igf-1 nei confronti della retinopatia della prematurità (ROP) è supportato da evidenze scientifiche sempre più convincenti, che dimostrano come tale ormone regoli la proliferazione dei vasi retinici, la cui alterazione costituisce una tappa cruciale nello sviluppo della ROP.

Inoltre, l'Igf-1 stimola la maturazione dei neuroni e favorisce lo sviluppo cerebrale; sul piano clinico, dati sperimentali preliminari sembrano suggerire che i prematuri con livelli più elevati di Igf-1 circolante forniscono migliori performance neuro-cognitive all'età di 2 anni.

Collaborazioni IGG

- U.O. Patologia Neonatale (dir. Prof. Luca Ramenghi)
- U.O. Neuroradiologia (dir. Dott. Andrea Rossi)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

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 M¹, 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.* 2014 Aug 26. [Epub ahead of print].
3. Minuto N¹, Emmanuele V, Vannati M, Russo C, Rebora C, Panarello S, Pistorio A, Lorini R, d'Annunzio G. Retinopathy screening in patients with type 1 diabetes diagnosed in young age using a non-mydratic digital stereoscopic retinal imaging. *J Endocrinol Invest.* 2012 Apr;35(4):389-94. doi: 10.3275/8016. Epub 2011 Oct 6.
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, Misericocchi 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. Epub 2012 Nov 1. Erratum in: *J Rheumatol.* 2013 Jan;40(1):106.

7. Cesarina Borroni, Carla Carlevaro, Sabrina Morzenti, Elena De Ponti, Valentina Bozzetti, Vito Console, Salvatore Capobianco, Paolo E Tagliabue, 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.

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

STAFF

NOME E 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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Avvio 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 DINOGLI. In corso 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 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 2014

– Istituto Italiano di Tecnologia, DIBRIS

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: 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 bio-meccaniche 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 feedback diretto interventi di recupero ecologici nel bambino disabile

Collaborazioni IGG

- Clinica Pediatrica II
- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Clinica Pediatrica
- U.O.C. Malattie Neuromuscolari

Collaborazioni Esterne

- Istituto Italiano di Tecnologia
- DIBRIS Università di Genova,
- Ospedale Pediatrico Bambin Gesù Roma

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

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(11). doi: 10.1371/annotation/cbe611fe-cda9-4d98-9574-0ac18e109daa.
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):e52512. doi: 10.1371/journal.pone.0052512. Epub 2013 Jan 11.

U.O.C. Otorinolaringoiatria

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Vincenzo Tarantino	Direttore ff	Ruolo
Roberto D'Agostino	Dirigente Sanitario	Ruolo
Andrea Melagrana	Dirigente Sanitario	Ruolo
Adelina Porcu	Dirigente Sanitario	Ruolo
Lucia Semino	Dirigente Sanitario	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Il Tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) è stato scelto per rappresentare un processo patologico post-infettivo o post-infiammatorio benigno curato da resezione chirurgica. Il trattamento di scelta è una resezione chirurgica completa. La terapia con corticosteroidi è stata utilizzata con un certo successo in lesioni non operabile. Tuttavia, la rapida progressione di IMT polmonare dopo il trattamento con prednisone è stata riportata, sollevando l'ipotesi che i corticosteroidi possono favorire una importante proliferazione di questa lesione, possibilmente attraverso un meccanismo di immunosoppressione. Abbiamo quindi riscontrato che altri meccanismi possono essere coinvolti. Inoltre è stato dimostrato che il prednisone può avere un effetto nel favorire la proliferazione cellulare del tumore stesso, attraverso colture cellulari del IMT.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Approccio terapeutico in pazienti affetti da Tumore Miofibroblastico Infiammatorio (IMT).

Obiettivo: Il tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) è stato scelto per rappresentare un processo patologico post-infettivo o post-infiammatorio benigno curato da resezione chirurgica. Il trattamento di scelta è una resezione chirurgica completa. La terapia con corticosteroidi è stata utilizzata con un certo successo in lesioni non operabili. Tuttavia, la rapida progressione di IMT polmonare dopo il trattamento con prednisone è stata riportata sollevando l'ipotesi che i corticosteroidi possono favorire una importante proliferazione di questa lesione, possibilmente attraverso un meccanismo di immunosoppressione. Abbiamo quindi riscontrato che altri meccanismi possono essere coinvolti che saranno oggetto di studio nei prossimi anni.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Panigada S, Sacco O, Giroi 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. Odontoiatria

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto Servetto	Direttore ff	Ruolo
Laura Ailunno	Coordinatrice infermieristica	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Sindrome di Lesch-Nyhan, descritta nel 1964 da Lesch Nyhan , è una malattia recessiva legata al cromosoma X, che si verifica in 1: 100000-1: 380000 nati vivi. LNS è caratterizzata da una diminuzione dell'attività di ipoxantina guanina fosforibosil transferasi, un enzima coinvolto nel metabolismo delle purine, con conseguente sovrapproduzione di acido urico. L'iperuricemia e funzioni neurologiche, automutilazione, e ritardo mentale caratterizzano clinicamente questa sindrome. In LNS pazienti la caratteristica tipica è la perdita di tessuto da loro stessi mordere con l'amputazione parziale o totale delle dita, labbra e lingua. L'automutilazione correla con l'eruzione dei denti decidui. Sono stati somministrati farmaci per migliorare il comportamento auto-distruttivo e sono state suggeriti con efficacia variabile approcci terapeutici invasivi come le estrazioni dentali e chirurgia ortognatica. Oggi giorno la prevenzione è, quindi, lo standard di cura. Il ruolo dell'odontoiatria è essenziale nella gestione del comportamento automutilante, perché i denti rappresentano lo strumento autoaggressività principale. Questo rapporto presenta una revisione di diversi approcci terapeutici per la gestione dell'autodistruzione, mettendo in evidenza l'efficacia di un trattamento preventivo. Esso descrive una nuova tecnica: un paradenti in resina, realizzati all'Istituto Giannina Gaslini, per ottenere la guarigione immediata delle lesioni orali, confermato nel periodo di follow-up.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Approccio terapeutico in pazienti affetti da Sindrome di Lesch-Nyhan

Obiettivo: In LNS pazienti la caratteristica tipica è la perdita di tessuto con l'amputazione parziale o totale delle dita, labbra e lingua. L'automutilazione correla con l'eruzione dei denti decidui. Oggi giorni la prevenzione è, quindi, lo standard di cura. Il ruolo dell'odontoiatria è essenziale nella gestione del comportamento auto mutilante, perché i denti rappresentano lo strumento auto aggressività principale. Questo rapporto presenta una revisione di diversi approcci terapeutici per la gestione dell'autodistruzione, mettendo in evidenza l'efficacia di un trattamento preventivo. Saranno quindi implementati nuovi approcci terapeutici per migliorare il comportamento auto-distruttivo.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Ragazzini G, Delucchi A, Calcagno E, Servetto R, Denotti G. A modified intraoral resin mouthguard to prevent self-mutilations in lesch-nyhan patients. Int J Dent. 2014;2014:396830. doi: 10.1155/2014/396830. Epub 2014 Jul 2.

U.O.C. Neuroradiologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Andrea Rossi	Direttore	Ruolo
Carlo Gandolfo	Dirigente Medico	Ruolo
Giovanni Morana	Dirigente Medico	Ruolo
Mariasavina Severino	Dirigente Medico	T.D.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Durante l'anno 2014 l'attività di ricerca si è indirizzata verso due principali direttrici:

- In ambito neurooncologico è stato studiato l'imaging integrato RM/PET nei pazienti affetti da glioma low-grade al fine di una stratificazione prognostica e per l'identificazione della sede ottimale di biopsia.
- In ambito malformativo è stato studiato il contributo dell'imaging del tensore della diffusione (DTI) con trattografia nell'ambito dello spettro della displasia setto-ottica conducendo all'identificazione finora ignota di anomalie del tronco dell'encefalo in un subset di pazienti affetti.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

La U.O.C. Neuroradiologia partecipa al Progetto Colibrì, progetto multicentrico per la creazione di un database di studi RM in soggetti in età pediatrica normali e affetti da malattie neurologiche rare (principal investigator: F Triulzi, IRCCS Medea, Lecco).

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Implementazione della Risonanza Magnetica 3 Tesla nella diagnostica neuroradiologica pediatrica pre- e post-natale: studio di indicazioni e limiti.

Obiettivo: Definire utilità e i limiti degli studi di neuroimaging effettuati su apparecchio 3T rispetto a quelli eseguiti a potenza di campo inferiore, per rispondere a quesiti clinici, perfezionare e/o modificare la diagnosi neuroradiologica ed indirizzare i futuri campi di ricerca in ambito neuropediatrico pre- e postnatale.

Descrizione: Parteciperanno allo studio i bambini affetti da patologie neurologiche afferenti alla nostra struttura in regime di ricovero, day service o ambulatoriale con indicazione clinica ad eseguire uno studio neuroradiologico con RM. Saranno inoltre incluse pazienti in gravidanza post 20 settimane in cui il neuro sonogramma fetale abbia posto indicazione ad approfondimento RM. Verranno esclusi i pazienti con controindicazioni alla RM. Per le indicazioni postnatali, saranno in particolare esplorate le applicazioni avanzate (trattografia, perfusione, spettroscopia, RM funzionale). I genitori dei pazienti compileranno prima dell'esecuzione dell'esame il questionario anamnestico ed il consenso informato. Le applicazioni pilota sono costituite dallo studio dei pazienti con malformazioni cerebrali e coinvolgimento endocrinologico; dai neonati pretermine e a termine con segni di sofferenza ipossico-ischemica; da pazienti con epilessia candidati a intervento neurochirurgico; da casi neuro oncologici encefalo-spinali; dalle malformazioni spinali di tipo disrafico; infine, da feti con sospetta lesione malformativa o clastica cerebrale.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Neurochirurgia (Dir. A. Cama)
- U.O.S.D. Malattie Endocrinologiche (Dir. M. Maghnie)
- U.O.C. Patologia Neonatale (Dir. L. Ramenghi)

- U.O.S.D. Neurooncologia (Dir. M.L. Garrè)
- U.O.S.D. Medicina Fetale (Dir. D. Paladini)

Collaborazioni Esterne

- Children's Hospital of Philadelphia, Dept. of Neuroradiology (Prof. Zimmerman)
- MR-Zentrum Zurich Children's Hospital (Prof. R. Tuura)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. P De Marco, E Merello, A Rossi, G Piatelli, A Cama, Z Kibar, V Capra. FZD6 is a novel gene for human neural tube defects. *Human mutation* 2012; 33 (2), 384-390 Times cited 32.
2. N Di Iorgi, F Napoli, AEM Allegri, I Olivieri, E Bertelli, A Gallizia, A Rossi, et al. Diabetes insipidus–diagnosis and management. *Hormone Research in Paediatrics* 2012; 77 (2), 69-84 Times cited 30.
3. A Poretti, A Meoded, A Rossi, C Raybaud, TAGM Huisman. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations. *Pediatric radiology* 2013; 43 (1), 28-54 Times cited 11.
4. I Rego, M Severino, C Micalizzi, M Faraci, D Pende, C Dufour, M Aricò, et al. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatric blood & cancer* 2012; 58 (5), 810-814 Times cited: 9.
5. ND Iorgi, AEM Allegri, F Napoli, E Bertelli, I Olivieri, A Rossi, M Maghnie. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clinical endocrinology* 2012; 76 (2), 161-176 Times cited: 9.
6. R Biancheri, D Cassandrini, F Pinto, R Trovato, M Di Rocco, et al. EXOSC3 mutations in isolated cerebellar hypoplasia and spinal anterior horn involvement. *Journal of neurology* 2013; 260 (7), 1866-1870 Times cited: 8.
7. P Feraco, M Mirabelli-Badenier, M Severino, MG Alpigiani, M Di Rocco, et al. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *American Journal of Neuroradiology* 2012; 33 (11), 2062-2067 Times cited: 6.
8. L Bergamino, V Capra, R Biancheri, A Rossi, A Tacchella, L Ambrosini, et al. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful? *Brain and Development* 2012 34 (5), 384-391 Times cited: 5.
9. G Giribaldi, L Doria-Lamba, R Biancheri, M Severino, A Rossi, et al. Intermittent-relapsing pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a case with clinical, biochemical, and neuroradiological reversibility. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012; 54 (5), 472-476 Times cited: 5.
10. C Fiorillo, F Moro, J Yi, S Weil, G Brisca, G Astrea, M Severino, A Romano, et al. Novel Dynein DYNC1H1 Neck and Motor Domain Mutations Link Distal Spinal Muscular Atrophy and Abnormal Cortical Development. *Human mutation* 2014; 35 (3), 298-302 Times cited 4.

U.O.S.D. “Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative”

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Claudio Bruno	Dirigente Medico	Responsabile UOSD
Giacomo Brisca	Dirigente Medico	Contrattista
Fabrizio Giusquiami	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Gloria Incontrera	Infermiere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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. Gazzero), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

Il principale progetto riguardava lo studio dei meccanismi patogenetici della distrofia muscolare.

Al fine di valutare il ruolo dell'ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo associato al deficit di α -SG, abbiamo analizzato le conseguenze di una inibizione farmacologica dei recettori P2X in topi con inattivazione genica di α -SG. Abbiamo dimostrato come in topi *mdx*, un modello spontaneo di deficit di distrofina, l'antagonismo purinergico attraverso oATP influenzi la composizione del pool di cellule T nei muscoli distrofici e aumenti la presenza di Tregs ad azione progenerativa.

Abbiamo trattato topi α -SG knock-out (KO) di 4 settimane con periodato-ossidato ATP (oATP), un composto che antagonizza irreversibilmente i recettori P2X e che migliora il fenotipo di modelli animali di diverse malattie infiammatorie. Abbiamo determinato così come l'inibizione farmacologica di recettori purinergici P2X (i) incrementi la forza muscolare che è stata valutata attraverso la prova hangwire, (ii) migliori la morfologia muscolare (oATP ha indotto una diminuzione dei nuclei centralizzati e della variabilità miofibrile) e (iii) aumenti 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.

Sono state inoltre elaborate: i) misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e SMA, in collaborazione con il Policlinico A. Gemelli di Roma, nell'ambito di network nazionali; ii) -raccomandazioni in tema di Vaccinazioni in pazienti neuromuscolari in collaborazione con l'Associazione Italiana di Miologia (AIM).

Il dr. Bruno è inoltre responsabile di progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare 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”.

Il dr. Bruno 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 2014

- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Prof.ssa S. Esposito, IRCCS Policlinico Maggiore, Milano
- 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
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona
- Dr. R. Martì, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona
- Associazione Italiana di Miologia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Nuove strategie assistenziali, diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche per il paziente patologia neuromuscolare

Obiettivo: L'obiettivo del progetto triennale è 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.

Descrizione: Si prevede di migliorare la presa in carico assistenziale e di sviluppare nuove metodologie/tecnologie atte a migliorare l'indipendenza quotidiana e la qualità di vita dei bambini con patologie muscolari- attraverso la creazione di pacchetti ambulatoriali e allo sviluppo di una piattaforma di ricerca robotica attraverso l'integrazione di competenze cliniche, riabilitative e ingegneristiche

Particolare attenzione verrà data all'aspetto preventivo, attraverso un programma pilota di identificazione dei portatori sani di SMA e un programma di screening del CK sierico nel bambino in età prescolare.

L'aumento del numero di trial clinici offerti dall'industria e la numerosità dei pazienti in follow-up presso il nostro Istituto dovrà prevedere la creazione di un muscle clinical trial center.

Il miglioramento dell'aspetto diagnostico si dovrà inoltre avvalere di approfondite indagini molecolari che vedranno quindi l'implementazione e lo sviluppo, in collaborazione con il Lab di Neurogenetica-dr. Zara, di nuovi chip molecolari

Lo studio e la delucidazione di alcuni meccanismi patogenetici nelle distrofie muscolari faciliterà l'identificazione di una nuova strategia terapeutica finalizzata a migliorare l'infiammazione muscolare e l'omeostasi calcica in queste gravi patologie.

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 2012-2014

1. 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 Oct 14;32(45):5893-900.
2. Savarese M, Di Fruscio G, Mutarelli M, Torella A, Magri F, Santorelli F, Comi G, Bruno C, Nigro V. MotorPlex provides accurate variant detection across large muscle genes both in single myopathic patients and in pools of DNA samples. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Sep 11;2(1):100.
3. 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.
4. Gazzero E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorder of Glycogen Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(3):333.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Fiorillo C, Brisca G, Cassandrini D, Scapolan S, Astrea G, Valle M, Scuderi F, Trucco F, Natali A, Magnano G, Gazzero 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.
9. Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Astrea G, Nesti C, Bálint Z, Olschewski A, Meschini MC, Guelly C, Auer-Grumbach M, Battini R, Pedemonte M, Romano A, Menchise V, Biancheri R, Santorelli FM, Bruno C. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy. *Neurogenetics* 2012;13(3):195-203.
10. Giribaldi G, Doria-Lamba L, Biancheri R, Severino M, Rossi A, Santorelli FM, Schiaffino C, Caruso U, Piemonte F, Bruno C. Intermittent-relapsing pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a case with clinical, biochemical, and neuroradiological reversibility. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(5):472-6.

U.O.S.D. Neuroncologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maria Luisa Garrè	Dirigente Sanitario	Ruolo
Claudia Milanaccio	Dirigente Sanitario	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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 2014, 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 2014 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. Nel 2014 il centro ha accolto per 2 volte stages dei colleghi di Trento e per contro una nostra delegazione ha visitato ripetutamente il centro di Trento stabilendo una fruttuosa collaborazione.

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 2014

- 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. Lorenza Pastorino and Paola Ghiorzo per caratterizzazione genetica medulloblastoma bambino molto piccolo
- Dr. Arnaldo Piccardo, Medicina Nucleare Ospedale Galliera per studio DOPA PET tumori cerebrali

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: "Progetto di miglioramento centro di neuro oncologia, (dipartimento testa-collo e neuroscienze dipartimento funzionale di emato-oncologia pediatrica)"

- 1) Progetto miglioramento qualità del trattamento radioterapico erogato ai pazienti in collaborazione con UOSD Radioterapia oncologica IST-Ospedale San Martino IRCCS:
 - a. condivisione dei casi in videoconferenza
 - b. Adozione di scheda di registrazione indicazioni, planning radioterapico, complicazioni;
 - c. Sviluppo collaborazione con Centro di Proton terapia pediatrica di Trento per definizione indicazioni per i tumori cerebrali pediatrici e condivisione (RT IST, PT Trento, Neuroncologia IGG) dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici .
- 2) Partecipazione a progetti trasversali: DOPO per adozione del "passaporto del guarito" (in collaborazione con Epidemiologia e Biostatistica) ed incremento della pubblicistica, (papers e linee guida sul follow-up dei bambini guariti da tumore cerebrale).
- 3) Implementazione del "Progetto-Pensiero": per centralizzazione istopatologia e registro nazionale tumori cerebrali pediatrici (RI-TSNC).
- 4) Attivazione dei seguenti protocolli cooperativi nazionali di cui nostro istituto è o sarà sponsor per l'Italia: SIOP GCTII e SIOP Medulloblastoma YC SR e HR.
- 5) Interazione con i ricercatori Laboratorio di Neurochirurgia su specifici progetti "transazionali" e nell'ambito della collaborazione Internazionale con il Sick Children's Hospital di Toronto.
- 6) Incremento e migliore organizzazione dell' attività di consulenza multidisciplinare attraverso lo strumento della videoconferenza che consentirà dimettere in rete il centro di Neuroncologia, neurochirurgia Istituto Gaslini con altri centri gemellati (Catania, San Giovanni Rotondo, Napoli) e di collegarci altresì con altri centri d'eccellenza nel mondo (Sick Children's Hospital di Toronto).
- 7) Formazione: riunioni interdisciplinari settimanali ad ECM nell'ambito corsi FAD Istituto Gaslini; inserimento degli specializzandi Scuola di Pediatria a rotazione mensile; lezioni Scuola di Specialità Pediatria; sviluppo di progetto formativo per medici e infermiere nel campo della neuroncologia in collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto

Collaborazioni IGG

- Dott. Roberto Ravazzolo Laboratorio di genetica Molecolare per studio ACVR1 in gliomi diffusi
- Neurologia Infantile per Epilessia in Tumori SNC, terapia sperimentale Sclerosi Tuberosa
- Dott. Paolo Nozza, Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini
- UOC Neuroradiologia
- UOSD Oncologia e Ematologia
- UOC Riabilitazione
- Centro di Epidemiologia e Biostatistica

Collaborazioni Esterne

- UOC Radioterapia Oncologica Istituto Scientifico dei Tumori di Genova

- UO 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. Arnaldo Piccardo, Medicina Nucleare Ospedale Galliera per studio DOPA PET tumori cerebrali
- Centro di Neuropatologia Policlinico Umberto 1°

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

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. IF 5.007.
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. IF 5.73.
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. IF 5.77.
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. IF 2.78.
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. IF 5.77.
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, Garré ML, Capra V, Verri A. Molecular fingerprinting reflects different histotypes and brain region in low grade gliomas. *BMC Cancer*. 2013 Aug 15;13:387. IF 3.32.
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 IF 5.73.
8. Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, von Bueren AO, Lacour B, Sommelet D, Nishi M, Massimino M, Garré 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. IF 2.78.
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. IF 18.03.

U.O.S.D. Assistenza Domiciliare Emato-Oncologica e Continuità delle Cure

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Sandro Dallorso	Direttore	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
Francesca Virga	Infermiere pediatrico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Estensione della gestione del dolore cronico e delle cure palliative a tutti i reparti dell'Ospedale.

Attivazione studio Progetto Europeo: "GAbepentin in Paediatric Pain" – GAPP. Grant Agreement n. FP7 – HEALTH – 2013 – 1 – 602962-2

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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 2015-2017

Titolo: Potenziamento dell'attività assistenziale della UOSD ASSISTENZA DOMICILIARE EMATO-ONCOLOGICA E CONTINUITA' DELLE CURE

Obiettivo: Estendere l'attività di ospedalizzazione domiciliare e di cure palliative a tutti i pazienti pediatrici affetti da patologie cronico complesse. Attivazione del Centro Regionale di Riferimento di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche. Attivazione Struttura residenziale dedicata (Hospice Pediatrico).

Descrizione: L'attività attuale della UOSD è rivolta prevalentemente a pazienti con patologie emato-oncologiche ed è svolta nei limiti geografici della ASL Genovese. Numerose patologie cronico-complesse non emato-oncologiche non fruiscono di questo tipo di assistenza così come diventa problematico garantire una assistenza efficace e qualificate a pazienti residenti in regione Liguria ma al di fuori della ASL 3. Queste difficoltà sono particolarmente evidenti quando si tratta di erogare una qualificata terapia del dolore e nel caso di pazienti che necessitano di cure palliative. L'attivazione del Centro Regionale di Riferimento di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, attraverso 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 e le ASL (nella componente ospedaliera e territoriale) permetterà di dare una risposta tempestiva ed omogenea a queste problematiche.

Collaborazioni IGG

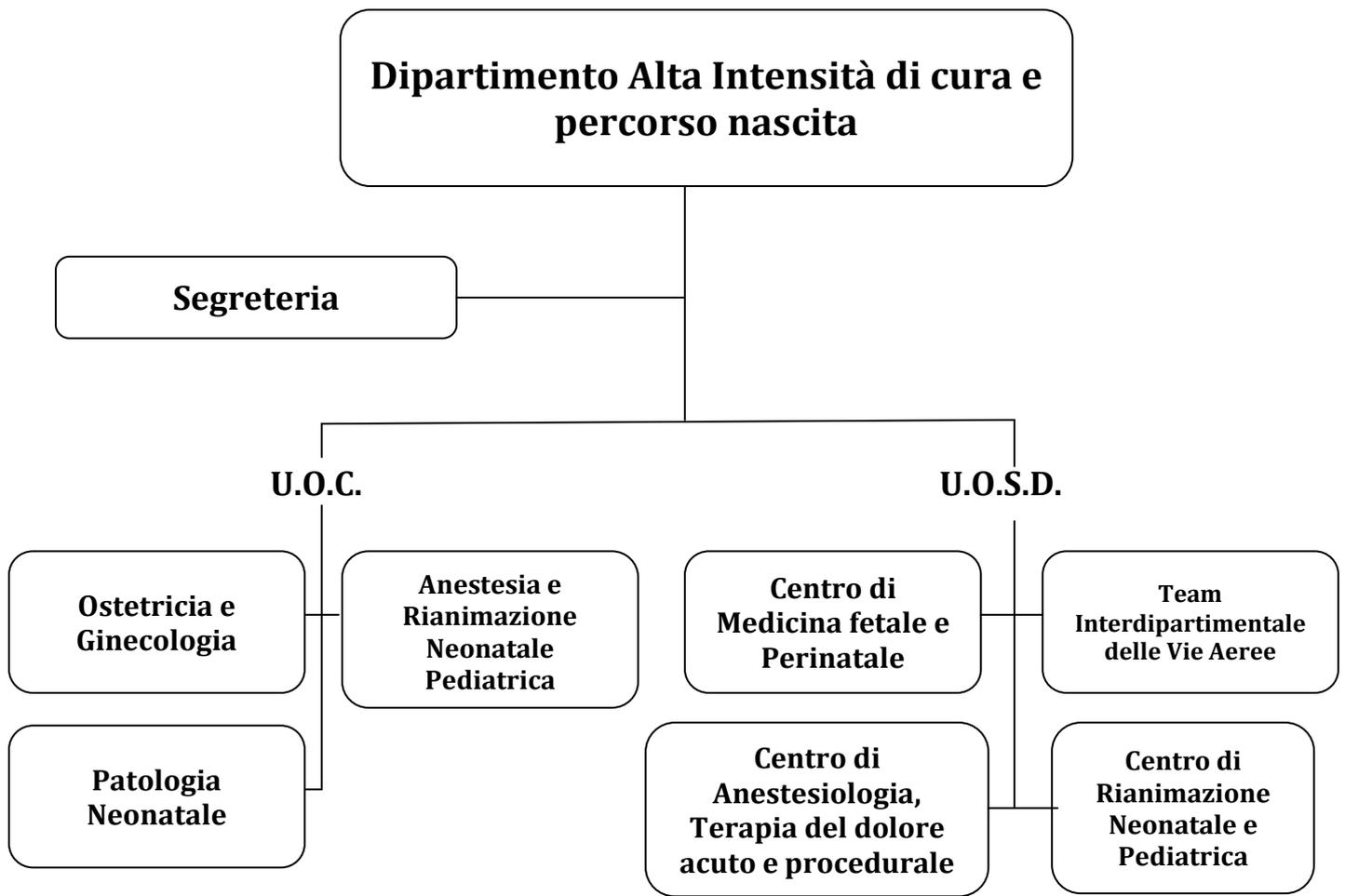
- Dipartimento Ematologia-Oncologia
- Dipartimento Testa-Collo
- Dipartimento Neuroscienze
- Dipartimento Scienze pediatriche

Collaborazioni Esterne

- U.O.C. 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 2012-2014

- 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.
- 11) Bisogno G, Pastore G, Perilongo G, Sotti G, Cecchetto G, Dallorso S, Carli M. Long-term results in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Italian Cooperative Study RMS 79. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jun;58(6):872-6



U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giorgio Bentivoglio	Direttore UOC	Ruolo
Marco Adriano	Dirigente medico I livello	Ruolo
Pierangela De Biasio	Dirigente medico I livello	Ruolo
Massimo Cordone	Dirigente medico I livello	Ruolo
Massimo Foglia	Dirigente medico I livello	Ruolo
Giuseppe Villa	Dirigente medico I livello	Ruolo
Giuseppe Vincelli	Dirigente medico I livello	Ruolo
Emanuele Raviola	Dirigente medico I livello	Ruolo
Patrizia Ponte	Dirigente medico I livello	Ruolo
Gianmario Ginocchio	Dirigente medico I livello	Ruolo
Irina Bruzzone	Dirigente medico I livello	Ruolo
Marco Tiesi	Dirigente medico I livello	Ruolo
Daniela Pastorino	Dirigente medico I livello	Ruolo
Davide Buffi	Dirigente medico I livello	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla nascita della UOSD Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale, e all'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- U.O.S.D. Medicina Fetale
- U.O.C. Patologia Neonatale
- IST

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Preeclampsia

Obiettivo: Riconoscere una strategia di prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze. Valutazione delle potenzialità di uno screening precoce per un'adeguata selezione delle pazienti a rischio e sottoporle a trattamento farmacologico profilattico. Valutazione dell'efficacia di uno screening tardivo per ulteriore selezione delle pazienti da sottoporre a follow-up.

Descrizione: In considerazione dell'impatto della preeclampsia sulla morbilità e mortalità materna e fetale, risulta sempre più necessario riconoscere precocemente le pazienti a rischio. La sola stratificazione per fattori di rischio materni consente di riconoscere circa il 35% dei casi. Uno screening precoce con combinazione dei fattori di rischio, parametrici ecografici (Doppler arterie uterine) e biochimici (PAPP e PlGF) consentirebbe di riconoscere in modo più specifico e sensibile le pazienti a rischio, con una detection rate fino al 85%; sarebbero in questo modo candidate al trattamento profilattico con acido acetilsalicilico, già dimostrato essere efficace ad una riduzione del 90% della patologia ipertensiva severa. Il successivo screening tardivo, a partire dalla 24 settimana, con dosaggio di PlGF e sFIT1 e loro ratio, sembra efficace nel riconoscere le pazienti a più alto rischio e pertanto meritevole di follow-up clinico, ecografico e laboratoristico.

Collaborazioni IGG

- U.O.S.D. Medicina Fetale
- U.O.C. Laboratorio Analisi;
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.C. Neonatologia
- U.O.C. Genetica Medica
- Laboratorio di Citogenetica

Collaborazioni Esterne

- IST (per il tumore mammario)
- Malattie infettive dell'Ospedale San Martino

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Lambert-Messerlian G, Kloza EM, Williams J 3rd, Loucky J, O'Brien B, Wilkins-Haug L, Mahoney MJ, De Biasio P, Borrell A, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Palomaki GE. Maternal plasma DNA testing for aneuploidy in pregnancies achieved by assisted reproductive technologies. *Genet Med.* 2014 May;16(5):419-22.
2. Sala P, Gaggero CR, De Biasio P. Fetal blood sampling or follow up and postnatal treatment: a matter of time. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:590.
3. Sala P, Prefumo F, Pastorino D, Buffi D, Gaggero CR, Foppiano M, De Biasio P. Fetal Surgery: An Overview. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69:218-28.
4. Sala P, Gaggero CR, Foppiano M, De Biasio P. Noninvasive prenatal testing for trisomy 21: when counselling is needed before responding to a survey. *BJOG.* DOI: 10.1111/1471-0528.12832. Accettato in data 18 Marzo 2014. In attesa di pubblicazione.
5. Bailey H, Townsend CL, Cortina-Borja M, Thorne C; European Collaborative Study in EuroCoord. Improvements in virological control among women conceiving on combination antiretroviral therapy in Western Europe. *AIDS.* 2013 Sep 10;27(14):2312-5. doi: 10.1097/qad.0b013e32883678e4.
6. Lotta LA, Wu HM, Cairo A, Bentivoglio G, Peyvandi F. Drop of residual plasmatic activity of ADAMTS13 to undetectable levels during acute disease in a patient with adult-onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Jan;50(1):59-60. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.08.001. Epub 2012 Sep 11.
7. Morotti M, Podestà S, Musizzano Y, Venturini PL, Bentivoglio G, Fulcheri E, Ferrero S. Defective placental adhesion in voluntary termination of second-trimester pregnancy and risk of recurrence in subsequent pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr;25(4):339-42. doi: 10.3109/14767058.2011.576722. Epub 2011 May 24.
8. Marras F, Bozzano F, Bentivoglio G, Ugolotti E, Biassoni R, Moretta L, De Maria A. Receptor modulation and functional activation of human CD34+ Lin- -derived immature NK cells in vitro by Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Eur J Immunol.* 2012 Sep;42(9):2459-70. doi: 10.1002/eji.201242375. Epub 2012 Jul 25.

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica
U.O.S.D. Anestesia in chirurgia e nelle specialità chirurgiche
U.O.S.D. Rianimazione Neonatale e Pediatrica

STAFF

Dirigenti e Collaboratori Coordinatori

Pietro Tuo, Nicola Disma, Giovanni Montobbio, Leila Mameli, Victoria Bosio, Clelia Zanaboni, Gabriele De Tonetti, Claudia Grattarola, Mirta Della Rocca, Caterina Forcheri, Lara Petrucci, Enrica Zamorani, Francesca Catani, Chiara Balzarini, Svetlana Kotzeva, Miriam Tumolo, Elisabetta Lampugnani, Franco Puncuh, Gabriella Bottari, Alessandro Simonini, Alessia Franceschi, Sara Frontalini, Silvia Buratti, Andrea Moscatelli, Franco Lerzo, Francesco Grasso, Andrea Dato, Gaia Giribaldi, Marco Pallavidino, Luigi Montagnini, Pietro Salvati.

Collaboratori, contrattisti, specializzandi, dottorandi, volontari

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pietro Tuo	Direttore UOC	Ruolo, Direttore UOC
Nicola Disma	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Giovanni Montobbio	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOSD
Leila Mameli	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Elisabetta Lampugnani	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Andrea Moscatelli	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOSD
Miriam Tumolo	Dirigente Medico	Ruolo, IAS

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

- *“Multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome in infants - The GAS study”*. Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. I 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 effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up neuro cognitivo a 5 anni di età cronologica utilizza i seguenti strumenti: visita pediatrica, WPPSI-III Full Scale IQ (FSIQ), NEPSY-II Selected Subtests, WIAT-II Screening Test, BRIEF-P Parent Questionnaire, ABAS Parent Questionnaire, CBCL Caregiver Questionnaire.
- Fluidoterapia in età pediatrica. Confronto fra sterofundin e soluzione fisiologica. L'obiettivo della ricerca è stato raggiunto con un RCT multicentrico italiano, di cui il Gaslini è stato centro coordinatore.
- Saline vs Albumin Fluid Evaluation Extrapolation to Paediatric Intensive Care SAFE-EPIC: si tratta del primo studio per la valutazione su scala mondiale delle pratiche di rianimazione di volume in bambini ricoverati in terapia intensiva nell'era post studio SAFE. Valuterà la tipologia di paziente, di terapia intensiva ed i fattori geografici che possono influire sulle pratiche di somministrazione di fluidi. È stata realizzata una rete internazionale di cui la UOSD Rianimazione Neonatale e Pediatrica fa parte, che potrà essere utilizzata per futuri studi collaborativi nell'ambito della terapia intensiva pediatrica. The George Institute for Global Health, Sydney, Australia. È in corso l'analisi dei dati raccolti.
- Descrizione di tecniche di cannulazione percutanea eco-guidata in neonati candidati ad ECMO. Articolo inviato per pubblicazione.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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
- 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. Dr J. Carcillo
- Primary Care Children's Hospital, Salt Lake City, UT, USA
- Pediatric Intensive Care Unit, Rady Children's Hospital, San Diego, CA-USA. Dr Bradley Peterson, Dr Sandeep Khanna
- Unidad de Cuidado Neonatal Intensivo e Intermedio, Clinica Alemana, Santiago - Chile. Dr Andres Maturana

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: PK/PD e Farmacogenomica dell'acido tranexamico nella craniostenosi pediatrica.

Obiettivo: Determinazione dell'efficacia clinica nel ridurre il sanguinamento durante correzione chirurgica di craniostenosi in età pediatrica, confrontando basse e alte dosi di acido tranexamico (TXA); determinazione della curva farmacocinetica per il TXA; Determinazione del polimorfismo nella popolazione pediatrica con lo studio del gene del PAI-1 e i livelli plasmatici di PAI-1.

Descrizione: 60 pazienti tra i 3 mesi e i 6 anni di età in attesa di intervento di craniostenosi saranno randomizzati in doppio cieco in 2 gruppi. Al primo gruppo verrà applicato il corrente protocollo di infusione endovena di TXA ad alte dosi (50 mg/kg/15minuti seguita da infusione continua a 5 mg/kg/h), mentre al secondo gruppo verrà somministrato TXA a basso dosaggio (10 mg/kg/15minuti seguita da infusione continua a 5 mg/kg/h).

Prelievi seriati per la misurazione dei livelli di TXA plasmatico e urinario serviranno per la determinazione della curva farmacocinetica (PK) dose/risposta nella popolazione pediatrica sottoposta a chirurgia cranio facciale, con basse e alte dosi di TXA. Inoltre sarà determinato come il polimorfismo genetico, nella regione del gene PAI-1 e conseguenti elevate concentrazioni plasmatiche di PAI-1, possa modificare la risposta terapeutica al TXA. In particolare, il polimorfismo del tipo inserzione/delezione -675 4G/5G, la presenza dell'allele 4G sembra essere associata a maggiori livelli plasmatici e maggiore attività di PAI-1. Questi soggetti potrebbero rispondere diversamente alla terapia con TXA.

Collaborazioni IGG

- U.O.C. Neurochirurgia Pediatrica (Dr Cama)
- U.O.C. Laboratorio Analisi (Dr Tripodi)
- U.O.C. Farmacia (Dr Barabino)
- Farmacologia Clinica (Dr Della Casa)

Collaborazioni Esterne

- Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ECMO come bridge al trapianto in un centro privo di programma di trapianto di organi solidi (in collaborazione con: UOC Cardiochirurgia, UOC Pneumologia, Centro Fibrosi Cistica, Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA)

- ECMO e terapia intensiva dell'ospite immunocompromesso (in collaborazione con: UOSD Trapianto di Midollo, UOC Malattie Infettive, Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA)
- Strategie di neuroprotezione nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica (in collaborazione con: UOC Neurologia e Neuropsichiatria Infantile, UOC Neuroradiologia, Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA)
- Terapia intensiva e monitoraggio multiparametrico nel paziente pediatrico con patologia neurochirurgica o neurotrauma (in collaborazione con UOC Neurochirurgia)
- Ecografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica (in collaborazione con: Dr Tina Leona, Columbia University, New York, NY, USA; Dr Nick Evans, Prince Albert Royal Hospital, Sydney, Australia)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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, Mazzoeni F, Giussani C, Rota M, Ferland CE, Ingelmo PM. Incidence of pain after craniotomy in children. *Paediatr Anaesth.* 2014 Jul;24(7):781-7.
6. Mondardini MC, Vasile B, Amigoni A, Baroncini S, Conio A, Mantovani A, Corolli E, Ferrero F, Stoppa F, Vigna G, Lampugnani E, L'Erario M. Update of recommendations for analgo-sedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anestesiol.* 2014 Sep;80(9):1018-29.
7. 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.
8. Serafini G, Ingelmo PM, Astuto M, Baroncini S, Borrometi F, Bortone L, Ceschin C, Gentili A, Lampugnani E, Mangia G, Meneghini L, Minardi C, Montobbio G, Pinzoni F, Rosina B, Rossi C, Sahillioglu E, Sammartino M, Sonzogni R, Sonzogni V, Tesoro S, Tognon C, Zadra N. Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). *Minerva Anestesiol.* 2014 Apr;80(4):461-9.
9. Buratti S1, Lampugnani E, Moscatelli A, Tuo P. Congenital diaphragmatic hernia repair during whole body hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2012 Dec;32(12):981-4.

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.
11. 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.

U.O.C. Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Luca Antonio Ramenghi	Direttore	Direttore
Carlo Bellini	Dirigente medico	U.O.S. Trasporto di Emergenza Neonatale Regionale
Matteo Bruschetti	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
Olga Romantsik	Dottorando di ricerca	
Andrea Sannia	Dirigente medico	Co-Responsabile della terapia intensiva neonatale
Pierina Santini	Dirigente medico	
Antonella Savelli	Dirigente medico	
Fabio Scopesi	Dirigente medico	I.A.S. Patologie respiratorie e strategie ventilatorie del neonato; Responsabile della terapia intensiva neonatale
Cristina Traggiari	Dirigente medico	Referente qualità
Lucia Trail	Dirigente medico	
Teresa Asprea	Coordinatore infermieristico	
Simona Serveli	Coordinatore infermieristico	
Roberta Da Rin della Mora	Coordinatore infermieristico	

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

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 2014

- 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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Emorragie cerebellari del pretermine di alto grado.

Obiettivo: Studio multicentrico che si prefigge di indicare l'esatta incidenza delle emorragie cerebellari mediante diagnosi ecografica e con risonanza magnetica nucleare del neonato altamente pretermine, Lo studio si prefigge inoltre di proporre l'emorragia cerebellare come marker delle complicanze della prematurità di alto grado all'interno del Vermont Oxford Network, in primis per la sessione italiana e poi per quella internazionale)

Descrizione: Lo studio multicentrico verterà sulla migliorata capacità di diagnosi di queste lesioni che si presentano nel nato pretermine di alto grado. Il miglioramento della diagnosi avverrà grazie all'uso di una nuova finestra acustica che è la fontanella mastoidea che permette un approccio diretto e vicino al parenchima cerebellare. Il miglioramento nella capacità di diagnosi mediante Risonanza Magnetica (RM) avverrà invece studiando i neonati all'età corretta del termine ed utilizzando invece la tecnica di Diffusion Weighted Imaging che permette l'identificazione anche molto tardiva dei residui emoderinici nel parenchima cerebellare. Lo studio coinvolgerà in totale 12 centri NICU (Neonatal Intensive Care Unit) permettendo nell'arco di 2 anni raggiungere una popolazione stimata di circa 1000 nati very low birth weight (VLBW). La sorveglianza ecografica sarà particolarmente assidua nei primi 4 giorni in quanto dati preliminari sembrano indicare molte similitudini con la emorragia intraventricolare del pretermine, e pertanto la sorveglianza si baserà sulla esecuzione di una ecografia cerebellare ogni 8 ore nei primi 4 giorni di vita utilizzando anche la finestra mastoidea e poi successivamente seguendo i diversi protocolli all'interno di ogni singola NICU.

Collaborazioni IGG

Le collaborazioni all'interno dell'IGG verteranno principalmente con la U.O.C. di Neuroradiologia diretta dal Professor Rossi. Il protocollo della metodica che permetterà di identificare, anche tardivamente i residui emoderinici è la SWI (Susceptibility Weighted Imaging) uniformemente applicata con le medesime coordinate operative in tutti gli altri centri e con l'Anatomia Patologica (dr. Nozza) per i neonati deceduti.

Collaborazioni Esterne

Le collaborazioni esterne saranno proprio con i centri di terapia intensiva neonatale (NICU) che collaboreranno con l'IGG: I centri già coinvolti sono Mangiagalli di Milano, Buzzi di Milano, Padova, Bolzano, Lecco, Ospedale Careggi di Firenze, Modena, Sophia Children Hospital di Rotterdam ed Utrecht in Olanda, Lione e Tours in Francia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. Bellini C. Cited or read? Lancet 2012;379(9813):314-314.
2. Groppo M, Ricci D, Bassi L, Merchant N, Doria V, Arichi T, Allsop JM, Ramenghi L, Fox MJ, Cowan FM, Counsell SJ, Edwards AD. Development of the optic radiations and visual function after premature birth. Cortex 2014 Jul;56:30-7.

3. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Romantsik O, Bruschetti M, Tosca MA, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Issue 11. Art. No.: CD010638. DOI: 10.1002/14651858.CD010638.pub2.
4. Van den Hove DL, Kenis G, Brass A, Opstelten R, Rutten BP, Bruschetti M, et al. Vulnerability versus resilience to prenatal stress in male and female rats; Implications from gene expression profiles in the hippocampus and frontal cortex. *European neuropsychopharmacology* 2013;23(10):1226-1246.
5. Bellini C. God was born prematurely. *JAMA Pediatr.* 2014 Jul;168(7):599-600.
6. Raets M, Dudink J, Raybaud C, Ramenghi L, Lequin M, Govaert P. Brain vein disorders in newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Sep 12. doi: 10.1111/dmnc.12579.
7. Roffino S, Lamy E, Foucault-Bertaud A, Risso F, Reboul R, Tellier E, Chareyre C, Dignat-George F, Simeoni U, Charpiot P. Premature birth is associated with not fully differentiated contractile smooth muscle cells in human umbilical artery. *Placenta.* 2012 Jun;33(6):511-7.
8. Rutherford MA, Ramenghi LA, et al. Neonatal stroke. *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition* 2012;97(5):F377-F384.
9. Jary S, De Carli A, Ramenghi LA, Whitelaw A. Impaired brain growth and neurodevelopment in preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acat Paediatrica* 2012 Jul;101:743-748.
10. Parodi A, Morana G, Severino MS, Malova M, Natalizia AR, Sannia A, Rossi A, Ramenghi LA. Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? *J Maternal fetal Neonatal Med* 2013 Aug (Epub ahead of print).

U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Dario Paladini	Direttore	Avviso pubblico biennale
Gloria Donarini	Dirigente sanitario medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

La nostra ricerca ha come fulcro lo studio delle malformazioni fetali, in special modo quelle cerebrali, cardiache, i quadri sindromici e le anomalie delle gravidanze monocoriali. Nello scorso anno, i filoni di ricerca principali hanno riguardato:

1. Caratterizzazione ecografica tridimensionale ed MRI (in collaborazione con A.Rossi, Neuroradiologia) delle malformazioni fetali cerebrali e spinali;
2. Studio ecografico 3D dello sviluppo cerebrale precoce embriofetale a 8-15 settimane di gravidanza;
3. Studio delle displasie linfatiche fetali (in collaborazione con C.Bellini, Patologia Neonatale);
4. Valutazione del ruolo della valutazione del DNA fetale su sangue materno tra gli screening prenatali (in collaborazione con: ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology);
5. Studio della placentazione nella gravidanza monocoriale patologica (in collaborazione con E.Fulcheri, Anatomia Patologica)
6. Diagnosi e caratterizzazione precoce delle malformazioni congenite fetali.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

Le principali collaborazioni per l'anno 2014, al di fuori di quelle istituzionali sopra menzionate sono state:

- 1) Dipartimento di Ostetricia, Università Federico II di Napoli
- 2) ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
- 3) Dipartimento di Ostetricia, Università di Leuven, Belgio

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Valutazione d'imaging avanzato (eco e Doppler 3D) delle malformazioni fetali cardiache, del sistema nervoso centrale, e della gravidanza monocoriale.

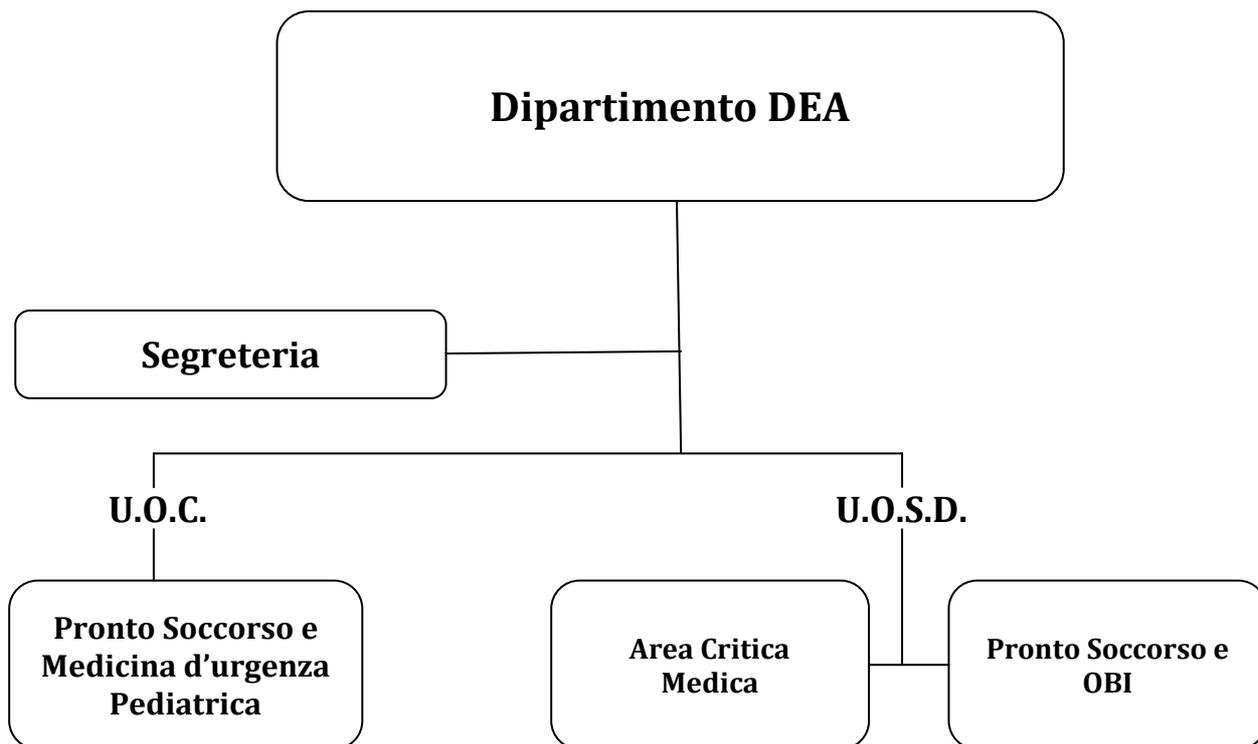
Obiettivo: 1) Valutazione *in vivo* dello sviluppo cerebrale embrio-fetale precoce, con particolare attinenza allo sviluppo normale e patologico della fossa cranica posteriore. 2) Comparazione eco-3D vs eco-2D vs MRI delle anomalie di migrazione e proliferazione neuronale. 3) Valutazione del pattern vascolare placentare della gravidanza gemellare normale e complicata: confronto eco-Doppler colore vs colorimetria postnatale. **Descrizione:** 1) L'utilizzo di sonde ecografiche transvaginali ad elevata frequenza permetterà di caratterizzare in dettaglio lo sviluppo del SNC embriofetale normale e patologico; 2) Il riscontro Neurosonografico 3D sarà confrontato con quello ecografico 2D e quello MRI per verificare il miglior approccio alla diagnosi delle anomalie di proliferazione e migrazione neuronale; 3) La disponibilità di una mappatura angio3D della vascolarizzazione del piatto coriale nella gravidanza monocoriale sarà confrontata con il riscontro colorimetrico postnatale allo scopo di studiare le cause del 15% di fallimenti della terapia chirurgica intrauterina (lasercoagulazione) delle complicanze della gravidanza monocoriale stessa.

Collaborazioni IGG

- Progetto 1: UOSD centro di diagnostica e patologia feto-placentare
- Progetto 2: UOC di Neuroradiologia ed UOC di Patologia Neonatale
- Progetto 3: UOSD centro di diagnostica e patologia feto-placentare

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014, 44: 122–123.
3. 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.
4. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):348-59
5. Paladini D, Quarantelli M, Pastore G, Sorrentino M, Sglavo G, Nappi C. Abnormal or delayed development of the posterior membranous area of the brain: anatomy, ultrasound diagnosis, natural history and outcome of Blake's pouch cyst in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):279-87.
6. Paladini D, Sglavo G, Pastore G, Masucci A, D'Armiento MR, Nappi C. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Feb;39(2):191-5.
7. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Savelli L, Veldman J, Testa AC, Amant F, Van Huffel S, Bourne T. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Nov;40(5):582-91
8. Izzo A, Genesio R, Ronga V, Nocera V, Marullo L, Cicatiello R, Sglavo G, Paladini D, Conti A, Nitsch L. 40 Mb duplication in chromosome band 5p13.1p15.33 with 800 kb terminal deletion in a foetus with mild phenotypic features. *Eur J Med Genet.* 2012 Feb;55(2):140-4.
9. 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.
10. 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.



U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Salvatore Renna	Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico – Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianiorio	Dirigente Sanitario Medico – IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo sino a giugno 2014
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico -IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico – Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Silvia Maria Rita Pederzoli	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1/8/14 al 27/12/14
Donatella Passalacqua	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo sino al 3/05/14
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo dall'1/04/14
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico PS - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Da sempre l'U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica rappresenta un osservatorio privilegiato di casi clinici complessi o particolari, meritevoli di segnalazione in letteratura, quali un recente caso di encefalite neonatale da Parechovirus (HPEVs: nuova famiglia di virus neurotropi in grado di causare infezioni del SNC nel periodo neonatale simili alle meningoencefaliti da enterovirus) con esito favorevole.

L'infezione da HPEVs è generalmente associata a una sintomatologia respiratoria o gastroenterica di lieve entità e l'associazione con patologie severe, quali paralisi flaccida e encefalite/encefalomielite, solo recentemente è stata descritta in letteratura (casistica più numerosa: 10 casi di encefalite da HPEVs segnalati in lavoro olandese).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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
- 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 2015-2017

Titolo: valutazione efficacia della comunicazione prevenzione SIDS Regione Liguria

Obiettivo: l'osservazione, la prevenzione, l'assistenza e la gestione degli eventi SIDS unitamente all'assistenza ai pazienti colpiti da ALTE fa parte dell'attività di un Centro Regionale che la Regione Liguria ha assegnato al DEA – IGG. A tale proposito il progetto si propone di fare il punto sullo stato dell'arte della comunicazione nella prevenzione in Liguria partendo, dapprima, dalla realtà della nostra Città.

Descrizione: tale obiettivo rientra nei compiti di monitoraggio del Centro Regionale Sudden Infant Death Syndrom – Apparent Life Threatening Event (SIDS-ALTE) che ha anche funzioni di osservatorio epidemiologico. Per questo scopo il progetto consta nella creazione di un questionario ad hoc attraverso il quale verificare l'efficacia della campagna di prevenzione della SIDS nella popolazione genovese.

Si propone poi un passo successivo con la programmazione di un progetto di miglioramento della rete di formazione / informazione.

Collaborazioni esterne

- Pediatria di famiglia
- Consultori
- Società Italiana Neonatologia

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M, Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children (acknowledgments: Di Pietro P). “Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines”. *Clin Ther.* 2012 Jun; 34(6): 1442-1458.e2.
3. Ascone G., Bacigalupo A., Corsello G., Dallapiccola B., Di Pietro P., Fava A., et al. Quaderni del Ministero della Salute “Promozione e tutela della salute del bambino e dell'adolescente: criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale” ISS n. 16 luglio-agosto 2012.

4. Il sistema SINIACA-ID8 per la sorveglianza degli incidenti (Gruppo di lavoro SINIACA-IDB: Carla Debbia, Federica Accomazzo, Pasquale di Pietro IRCCS G. Gaslini). Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Volume 27 – Numero 2 – Febbraio 2014.

U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Salvatore Renna	Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico – Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianiorio	Dirigente Sanitario Medico – IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo sino a giugno 2014
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico -IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico – Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Silvia Maria Rita Pederzoli	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1/8/14 al 27/12/14
Donatella Passalacqua	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo sino al 3/05/14
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo dall'1/04/14
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico PS - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nell'ambito di studi multicentrici sono stati pubblicati nel 2014 i risultati di una ricerca sull'efficacia dell'impiego della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica: la nostra U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica, insieme ad altre 10 in 7 regioni italiane, ha partecipato ad uno studio test-negativo caso-controllo durante le stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013. Erano eleggibili per lo studio bambino che accedevano al Pronto Soccorso con una ILI (influenza-like-illness), diagnosticata dal curante secondo la definizione dell'European Centre for Disease Control. I dati sono stati raccolti da farmacisti o medici formati al riguardo mediante un'intervista ai genitori durante la visita in Pronto Soccorso (o il ricovero ospedaliero) del loro bambino. In tutti i bambini è stato effettuato un test microbiologico (RT-PCR) per l'influenza.

704 bambini dai 6 mesi ai 16 anni sono stati arruolati: 362 sono risultati positivi per uno dei tipi di virus influenzale (casi) e 442 negativi (casi controllo).

I casi avevano un'età superiore rispetto ai controlli (età mediana di 46 mesi vs 29 mesi), sebbene con una similare prevalenza di condizioni croniche.

Soltanto 25 bambini (4%) risultavano vaccinati nel periodo di studio. L'efficacia del vaccino corretta in base all'età (VE) è risultata del 38% (intervallo di confidenza del 95% - dal 52 al 75%). Una VE superiore è stata stimata per i bambini ospedalizzati (53%; intervallo di confidenza del 95% - dal 45 all'85%).

Lo studio supporta l'efficacia della vaccinazione antiinfluenzale nel prevenire accessi in Pronto Soccorso e nell'ospedalizzazione per ILI nei bambini, sebbene le stime non siano risultate statisticamente significative e con ampi intervalli di confidenza. Future revisioni sistematiche dei dati disponibili potranno fornire prove più robuste per raccomandare l'impiego della vaccinazione nei bambini.

Altri studi multicentrici, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2013, riguardavano le complicanze a carico del tratto gastroenterico superiore (UGIC: Upper GastroIntestinal Complications) in seguito ad uso di farmaci in età pediatrica, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) associata all'impiego di farmaci e vaccini (The Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children) e l'impiego di farmaci antiemetici off-label (ondansetron) nel trattamento della gastroenterite (in collaborazione con Farmacologia dell'IRCSS Burlo Garofalo di Trieste).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- 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 2015-2017

Titolo: lo stroke in età pediatrica

Obiettivo: la peculiarità dello stroke in età pediatrica rende necessaria un'attenta osservazione del fenomeno con presa di coscienza che, pur nell'esiguità numerica dei casi, tale patologia richiede partecipazione articolata e sinergica di più figure professionali e provata competenza pediatrica. Obiettivo primario è la valutazione dell'incidenza nella popolazione pediatrica regionale e l'individuazione di fasce a rischio.

Descrizione: oltre alla raccolta dati (creazione di un osservatorio regionale epidemiologico in interazione con Registro Italiano Trombosi Infantile) il progetto si propone la revisione di protocolli di gestione in emergenza-urgenza dell'evento stroke a partire dal territorio fino al possibile trasferimento al centro di riferimento, in considerazione dell'opportunità di gestione clinica nelle varie realtà pediatriche della Regione Liguria.

Attraverso corsi di formazione sullo stroke in età pediatrica (quali il Corso "Stroke in età pediatrica" organizzato nel 2013, con il patrocinio di AINR – SIN – SIP - SIMEUP) ed approfondimenti specialistici con coinvolgimento di esperti del settore si mira a creare una sinergia ed omogeneità di comportamenti a livello di emergenza-urgenza con costituzione di una rete regionale che individua nel DEA IGG il proprio centro di riferimento.

Collaborazioni IGG

- Centro Malattie Emorragiche

Collaborazioni esterne

- Centro Regionale Emofilia

- Medici e Pediatri di Famiglia
- 118 Liguria
- Gruppo Italiano Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. M. Bianciotto, E. Chiappini, I. Raffaldi, C. Gabiano, PA. Tovo, S. Sollai, M. de Martino, F. Mannelli, V. Tipo, R. Da Cas, G. Traversa, F. Menniti-Ippolito, 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.
3. 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.
4. Ascone G., Bacigalupo A., Corsello G., Dallapiccola B., Di Pietro P. Fava A. Quaderni del Ministero della Salute "Promozione e tutela della salute del bambino e dell'adolescente: criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale" ISS n. 16 luglio-agosto 2012.

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Salvatore Renna	Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico – Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianiorio	Dirigente Sanitario Medico – IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo sino a giugno 2014
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico -IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico – Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Silvia Maria Rita Pederzoli	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo dall'1/8/14 al 27/12/14
Donatella Passalacqua	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo sino al 3/05/14
Fulvia Esibiti	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo dall'1/04/14
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico PS - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2014

Nel 2014 si è svolto a Genova (16 e 17 maggio) il Convegno nazionale “La sorveglianza ospedaliera degli incidenti in Italia e in Europa”, nel corso del quale sono stati illustrati i risultati del sistema SINIACA-IDB (Sistema Informativo Nazionale Incidenti in Ambienti di Civile Abitazione – Injury DataBase) del Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute. Il sistema SINIACA (ex art. 4 Legge 493/99) è stato integrato sia con i sistemi attivi a livello territoriale, sia con il sistema europeo IDB nell'ambito dell'Azione Congiunta Unione Europea – Stati Membri JAMIE (Joint Action on Monitoring Injuries in Europe): il progetto multiregionale, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità, prevede la sorveglianza di PS ospedaliero degli incidenti, secondo lo standard europeo IDB, in 11 regioni italiane.

Sono stati osservati in formato sintetico (Minimum Data Set, MDS) oltre un milione e 200 mila casi di accessi in PS nel 2011 per traumatismi ed avvelenamenti – con una stima di oltre 7 milioni e 350 mila accessi in PS per incidenti e violenza in Italia.

Sono stati osservati, invece, in formato analitico (Full Data Set, FDS) oltre 51 mila 500 casi di accesso in PS nel 2012, per una stima di circa 1 milione e 825 accessi in PS/anno per incidente domestico in Italia.

L'esperienza acquisita negli anni dalla nostra Unità Operativa è risultata preziosa nel fornire dati relativamente alla fascia pediatrica, una quota importante della popolazione coinvolta in incidenti nel nostro paese (basti pensare che, se il tasso medio di accesso in PS per infortunio domestico è di 3.75 pazienti/anno per 100.000 abitanti, questo sale a 8.137 casi per bambini < 5 anni).

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

- Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Progetto Protezione Infanzia (Ospedale Infantile Regina Margherita (TO), Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria, Direzione Politiche Sociali Comune di Genova)
- Gruppo Ospedale Senza Dolore dell'Istituto - PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) group
- Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Gestione dolore in PS – Boston Children Hospital

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2015-2017

Titolo: Pain practice in italian pediatric emergency departments - a PIPER multicenter retrospective study

Obiettivo: Stima del grado di appropriatezza nella scelta del dosaggio dei farmaci analgesici in PS Pediatrico (per grado di appropriatezza si intende la quota di trattamenti somministrati aderenti al gold standard individuato). Stima del numero di pazienti trattati in adesione al gold standard individuato (si intende l'adesione al gold standard di tutti i trattamenti analgesici somministrati). Stima del tempo di ricezione dell'analgesia.

Descrizione: valutazione delle modalità di utilizzo nei PS pediatrici dei Centri PIPER, dei farmaci analgesici maggiormente indicati in letteratura per il trattamento del dolore pediatrico: paracetamolo, ibuprofene e tra gli oppioidi paracetamolo + codeina, tramadolo e morfina.

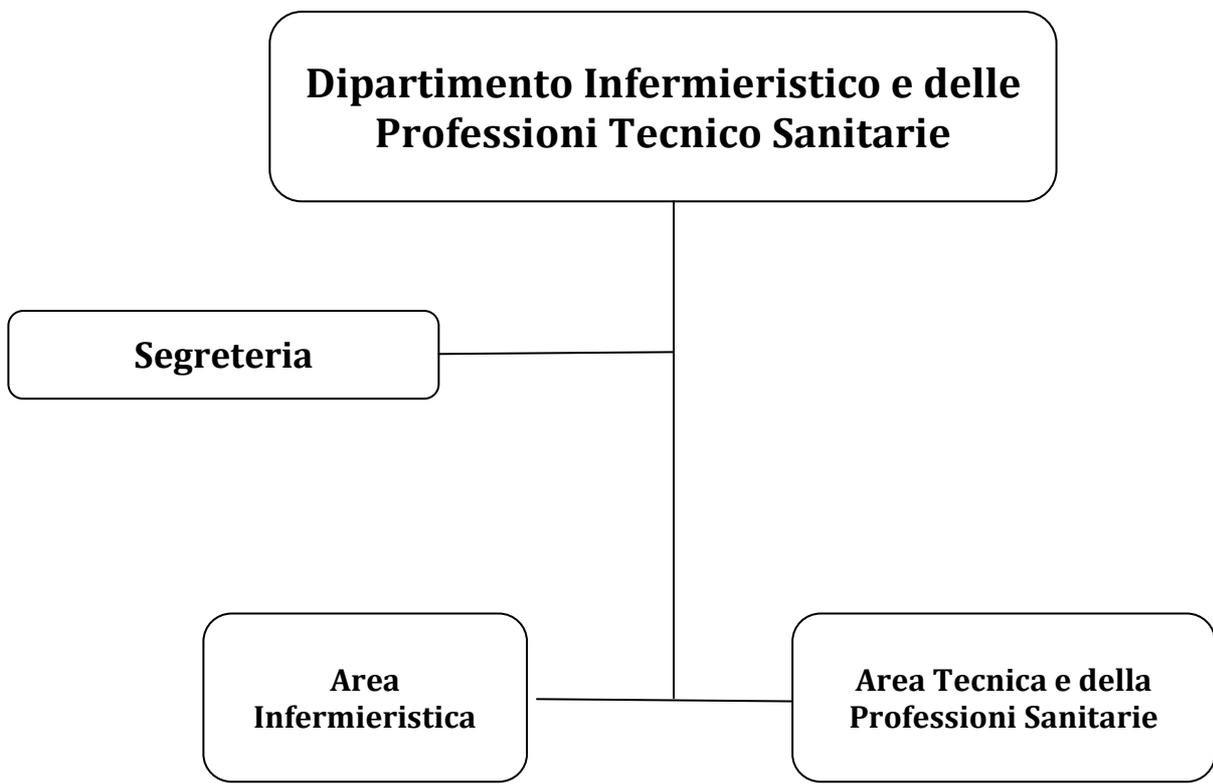
Lo studio contribuisce a migliorare l'appropriatezza nella tempistica di somministrazione e nella tipologia dei farmaci per il trattamento del dolore nel bambino in pronto soccorso.

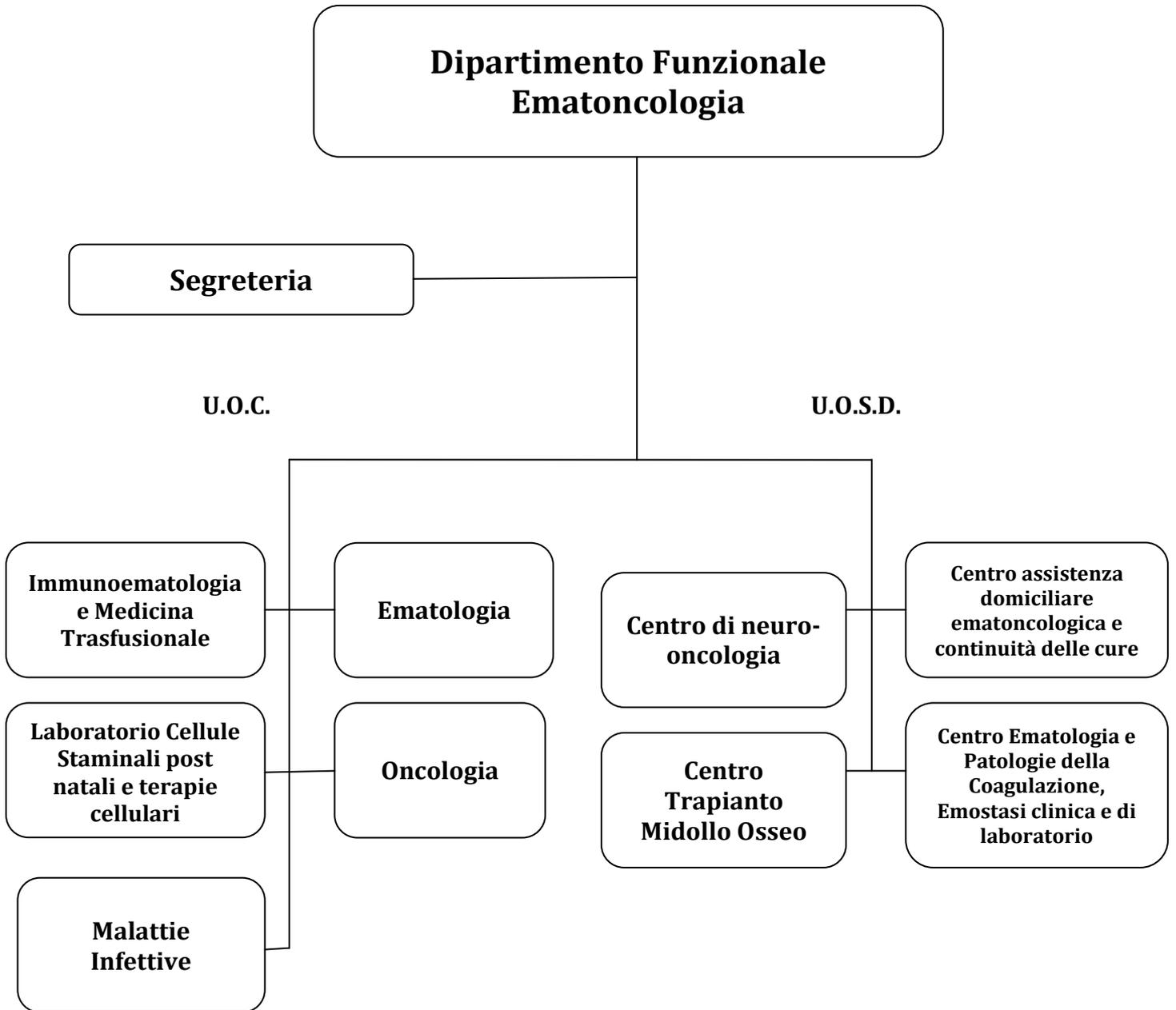
Dato il carattere retrospettivo dello studio non ci aspettiamo benefici diretti sul paziente tuttavia i risultati ottenuti potranno impattare positivamente sulla gestione del dolore nei pazienti che accederanno in futuro nelle strutture di pronto soccorso.

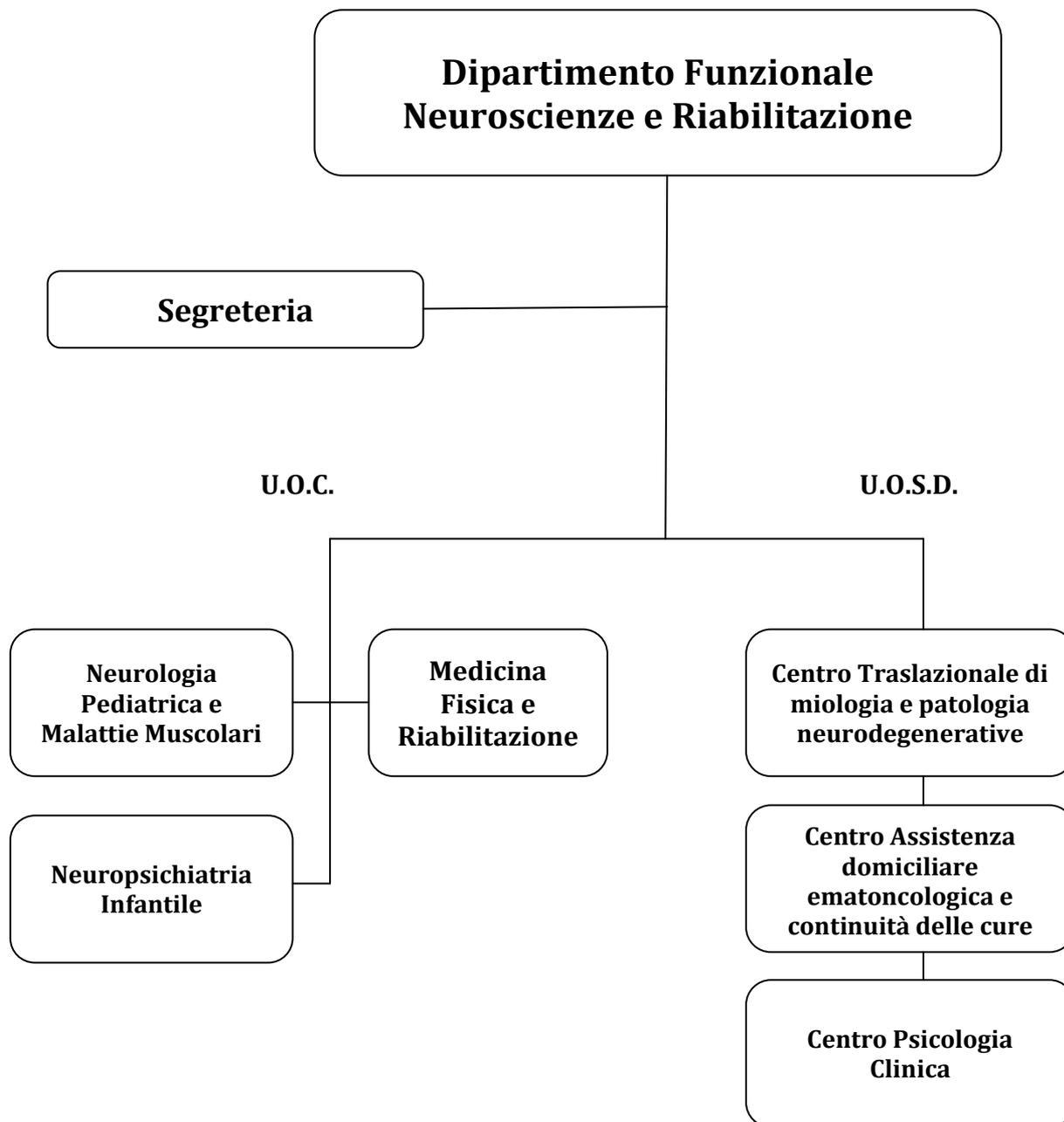
Collaborazione con Gruppo PIPER (n 22 Centri ospedalieri Italiani).

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2012-2014

1. 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.
2. 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.







**Dipartimento Funzionale
Interaziendale Odontostomatologia
e Maxillofacciale**

Segreteria

U.O.C.

Odontoiatria