

# Report scientifico 2016

## Indice

|   |                |
|---|----------------|
| <b>LA RICERCA AL GASLINI .....</b>  | <b>- 1 -</b>   |
| PRESENTAZIONE DEL DIRETTORE SCIENTIFICO .....   | - 2 -          |
| TOP ITALIAN SCIENTISTS (TIS) DELLA VIA ACADEMY .....  | - 5 -          |
| PUBBLICAZIONI - ANNO DI RIFERIMENTO 2016.....   | - 7 -          |
| CONTRIBUTO DELLE VARIE UNITÀ OPERATIVE ALLA PRODUZIONE SCIENTIFICA 2016 .....                 | - 8 -          |
| <b>LINEE DI RICERCA E PUBBLICAZIONI 2016 .....</b>  | <b>- 12 -</b>  |
| LINEA DI RICERCA 1: STRATEGIE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE .....                                   | - 13 -         |
| LINEA DI RICERCA 2: PEDIATRIA CLINICA, MEDICINA PERINATALE E CHIRURGIE PEDIATRICHE.....       | - 26 -         |
| LINEA DI RICERCA 3: IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE E REUMATOLOGIA.....                    | - 53 -         |
| LINEA DI RICERCA 4: ONCO-EMATOLOGIA E TERAPIE CELLULARI .....                                 | - 67 -         |
| LINEA DI RICERCA 5: PATOLOGIE MUSCOLARI E NEUROLOGICHE .....                                  | - 79 -         |
| <b>SEMINARI 2016 .....</b>  | <b>- 94 -</b>  |
| <b>POTENZIALITÀ PROGETTI ANNO 2016 .....</b>  | <b>- 98 -</b>  |
| <b>PRESIDENTE .....</b>   | <b>- 102 -</b> |
| <b>DIREZIONE SCIENTIFICA.....</b>   | <b>- 103 -</b> |
| <b>CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM.....</b>   | <b>- 104 -</b> |
| STAFF.....  | - 106 -        |
| <b>DIREZIONE GENERALE .....</b>   | <b>- 110 -</b> |
| U.O.C. CENTRO CONTROLLO DIREZIONALE E SERVIZIO QUALITÀ .....                                  | - 111 -        |
| U.O.S.D. EPIDEMIOLOGIA, BIostatISTICA E COMITATI .....  | - 113 -        |
| <b>DIREZIONE AMMINISTRATIVA .....</b>   | <b>- 117 -</b> |
| <b>DIREZIONE SANITARIA .....</b>  | <b>- 118 -</b> |
| U.O.C. FARMACIA.....  | - 119 -        |
| <b>DIPARTIMENTO RICERCA TRASLAZIONALE, MEDICINA DI LABORATORIO, DIAGNOSTICA E SERVIZI....</b> | <b>- 122 -</b> |
| U.O.C. GENETICA MEDICA .....  | - 123 -        |
| U.O.C. LABORATORIO ANALISI.....   | - 127 -        |
| CORE FACILITIES.....  | - 132 -        |
| U.O.C. IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE .....   | - 136 -        |
| U.O.C IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE .....   | - 139 -        |
| U.O.C. LABORATORIO DI ONCOLOGIA .....   | - 143 -        |
| U.O.C. ANATOMIA PATOLOGICA.....   | - 147 -        |
| U.O.C. LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE.....  | - 151 -        |
| U.O.C. LABORATORIO CELLULE STAMINALI POST-NATALI E TERAPIE CELLULARI.....                     | - 154 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI DIAGNOSTICA GENETICA E BIOCHIMICA DELLE MALATTIE METABOLICHE.....          | - 159 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI DIAGNOSTICA GINECOPATOLOGICA E PATOLOGIA FETO-PERINATALE .....             | - 162 -        |
| U.O.S.D. LABORATORIO DI NEUROGENETICA E NEUROSCIENZE .....                                    | - 167 -        |
| <b>DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE GENERALI E SPECIALISTICHE.....</b>                     | <b>- 170 -</b> |
| U.O.C. CLINICA PEDIATRICA.....  | - 171 -        |
| U.O.C. NEFROLOGIA, DIALISI E TRAPIANTO.....   | - 176 -        |
| U.O.C. PEDIATRIA III AD INDIRIZZO GASTROENTEROLOGICO CON ENDOSCOPIA DIGESTIVA.....            | - 179 -        |
| U.O.C. MALATTIE INFETTIVE.....  | - 182 -        |
| U.O.C. PEDIATRIA A INDIRIZZO PNEUMOLOGICO E ALLERGICO.....                                    | - 185 -        |

|  |                |
|--|----------------|
| U.O.C. DERMATOLOGIA .....  | - 188 -        |
| U.O.C. PEDIATRIA II - REUMATOLOGIA .....   | - 190 -        |
| U.O.C. EMATOLOGIA.....   | - 196 -        |
| U.O.C. ONCOLOGIA .....   | - 199 -        |
| U.O.S.D. CENTRO NUTRIZIONALE.....  | - 202 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI REUMATOLOGIA.....   | - 203 -        |
| U.O.S.D. CENTRO MALATTIE RARE .....  | - 206 -        |
| U.O.S.D. CENTRO TRAPIANTO MIDOLLO OSSEO .....  | - 208 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI DIALISI .....   | - 211 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI EMOSTASI E TROMBOSI.....  | - 214 -        |
| <b>DIPARTIMENTO CHIRURGIA CARDIO-TORACO ADDOMINALE E TRAPIANTI.....</b>                    | <b>- 216 -</b> |
| U.O.C. CARDIOLOGIA.....  | - 217 -        |
| U.O.C. CHIRURGIA.....  | - 220 -        |
| U.O.C. RADIOLOGIA .....  | - 226 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI CHIRURGIA MINI-INVASIVA E ROBOTICA .....                                | - 230 -        |
| <b>DIPARTIMENTO TESTA-COLLO E NEUROSCIENZE .....</b>                                       | <b>- 233 -</b> |
| U.O.C. NEUROCHIRURGIA .....  | - 233 -        |
| U.O.C. NEUROLOGIA PEDIATRICA E MALATTIE MUSCOLARI .....                                    | - 237 -        |
| U.O.C. ORTOPEDIA.....  | - 241 -        |
| U.O.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE .....  | - 243 -        |
| U.O.C. OCULISTICA .....  | - 247 -        |
| U.O.C. MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE .....  | - 250 -        |
| U.O.C. OTORINOLARINGOIATRIA.....   | - 252 -        |
| U.O.C. NEURORADIOLOGIA .....   | - 254 -        |
| U.O.S.D. CENTRO TRASLAZIONALE DI MIOLOGIA E PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE.....               | - 258 -        |
| U.O.S.D. NEURONCOLOGIA.....  | - 262 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI ASSISTENZA DOMICILIARE EMATO-ONCOLOGICA E CONTINUITÀ DELLE CURE.....    | - 266 -        |
| U.O.S.D. MICROCHIRURGIA RICOSTRUTTIVA E CHIRURGIA DELLA MANO .....                         | - 268 -        |
| U.O.S.D. ODONTOSTOMATOLOGIA E ORTODONZIA PEDIATRICA .....                                  | - 270 -        |
| U.O.S.D. LABORATORIO DI NEUROGENETICA E NEUROSCIENZE .....                                 | - 272 -        |
| <b>DIPARTIMENTO ALTA INTENSITÀ DI CURA E PERCORSO NASCITA.....</b>                         | <b>- 275 -</b> |
| U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA .....  | - 276 -        |
| U.O.C. ANESTESIA E RIANIMAZIONE NEONATALE PEDIATRICA .....                                 | - 278 -        |
| U.O.C. PATOLOGIA NEONATALE .....   | - 281 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI MEDICINA FETALE E PERINATALE.....                                       | - 284 -        |
| U.O.S.D. TEAM INTERDIPARTIMENTALE DELLE VIE AEREE.....                                     | - 287 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI ANESTESIOLOGIA, TERAPIA DEL DOLORE ACUTO E PROCEDURALE .....            | - 289 -        |
| U.O.S.D. CENTRO DI RIANIMAZIONE NEONATALE E PEDIATRICA.....                                | - 291 -        |
| <b>DIPARTIMENTO DEA .....</b>  | <b>- 294 -</b> |
| U.O.C. PRONTO SOCCORSO E MEDICINA D'URGENZA PEDIATRICA .....                               | - 295 -        |
| U.O.S.D. AREA CRITICA MEDICA.....  | - 299 -        |
| U.O.S.D. PRONTO SOCCORSO E OBI .....   | - 302 -        |
| <b>DIPARTIMENTO INFERMIERISTICO E DELLE PROFESSIONI TECNICO SANITARIE .....</b>            | <b>- 303 -</b> |
| <b>DIPARTIMENTO FUNZIONALE EMATONCOLOGIA .....</b>   | <b>- 303 -</b> |
| <b>DIPARTIMENTO FUNZIONALE NEUROSCIENZE E RIABILITAZIONE.....</b>                          | <b>- 303 -</b> |
| <b>DIPARTIMENTO INTEGRATO FUNZIONALE MATERNO INFANTILE GASLINI-GALLIERA (DIFMIGG).....</b> | <b>- 303 -</b> |
| <b>DIPARTIMENTO FUNZIONALE INTERAZIENDALE ODONTOSTOMATOLOGICO E MAXILLOFACCIALE.....</b>   | <b>- 303 -</b> |

# La Ricerca al Gaslini

---



L'attività di ricerca del Gaslini ha visto nell'ultimo biennio un notevole incremento del numero e della qualità delle pubblicazioni scientifiche e, di conseguenza, del valore dell'Impact Factor (IF). Sia l'IF grezzo sia l'IF normalizzato hanno raggiunto il valore in assoluto più alto nella storia dell'Istituto. Si ricorda che il Gaslini ha 33 ricercatori (distribuiti tra ricercatori clinici e di laboratorio) tra i Top Italian Scientists (TIS) della Via Academy, vale a dire quei ricercatori con un indice di Hirsch (H-index) superiore a 30 (vedi tabella).

Nel corso dell'ultimo biennio sono stati raggiunti risultati di grande rilievo in vari settori della Pediatria documentati anche dai cinquanta lavori allegati tutti pubblicati su riviste con impact factor superiore a sette. Qui di seguito saranno menzionati con

qualche dettaglio solo gli studi che abbiano come primo e/o ultimo autore un ricercatore del Gaslini.

La terapia della dermatomiosite è basata sulla consuetudine e su preferenze personali e non su studi clinici controllati. Uno studio clinico controllato, concepito e realizzato dai ricercatori del nostro Istituto, ha stabilito quale è la terapia più efficace per il trattamento della dermatomiosite giovanile all'esordio (Lancet 2016). La ricerca ha coinvolto 139 pazienti, reclutati in 54 centri e 22 nazioni (grazie alla rete PRINTO, il network internazionale che ha la sua sede al Gaslini) e randomizzati a ricevere tre differenti trattamenti: prednisone, prednisone e methotrexate e prednisone e ciclosporina. Lo studio ha dimostrato, per la prima volta e con criteri basati sull'evidenza, che la terapia iniziale più efficace e sicura per la dermatomiosite è l'associazione di prednisone e methotrexate.

La terapia della pericardite idiopatica ricorrente è basata sull'impiego di antiinfiammatori non steroidei e di colchicina (con il ricorso al cortisone solo nei casi più severi) ma i risultati non sono soddisfacenti e le recidive sono frequenti. Uno studio, anch'esso interamente concepito in Istituto, ha scoperto la terapia più efficace per il trattamento della pericardite idiopatica ricorrente (JAMA 2016). La ricerca si è basata su nostre precedenti osservazioni aneddotiche su tre bambini che avevano risposto in maniera spettacolare ad Anakinra, un farmaco che inibisce interleuchina-1. Il lavoro pubblicato su JAMA è uno studio randomizzato in doppio cieco che ha paragonato placebo ed Anakinra. Anche in questo caso i risultati sono stati spettacolari. I pazienti che ricevevano Anakinra avevano una remissione immediata e non recidivavano più se continuavano ad assumere il farmaco. E' stata quindi individuata la terapia di gran lunga più efficace per il trattamento delle pericarditi idiopatiche ricorrenti.

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) rappresenta una complicanza assai severa dell'artrite idiopatica giovanile sistemica. Sono stati elaborati i criteri per la classificazione della MAS attraverso un processo complesso che ha coinvolto 28 esperti e ha incluso l'analisi dei profili di 428 pazienti ed una "consensus conference" finale (Ann Rheum Dis 2016). L'impiego di questi criteri assicurerà un appropriato arruolamento negli studi volti a identificare nuove e più efficaci terapie.

Le tecniche di immagine stanno acquisendo un ruolo sempre più importante nella gestione dell'artrite idiopatica giovanile. Sono quindi state pubblicate raccomandazioni sul loro impiego nella pratica clinica corrente (Ann Rheum Dis 2015).

Le malattie autoinfiammatorie sono patologie monogeniche in cui l'anomalia genetica causa una persistente attivazione dei processi infiammatori. Le tecniche di "Next generation sequencing" (NGS) costituiscono un potente strumento per migliorare la loro diagnosi attraverso pannelli comprendenti i geni di molte differenti malattie. Il lavoro pubblicato su Annals of Rheumatic Diseases (2016) riguarda la messa a punto, descrizione e valutazione del primo pannello NGS per la diagnosi delle malattie autoinfiammatorie.

D'altra parte l'interpretazione dei dati di NGS nei pazienti con un fenotipo non ben definito pone problemi che richiedono la presenza di criteri diagnostici clinici che siano basati sull'evidenza e validati. E' stato proprio questo lo scopo di un altro lavoro (Ann Rheum Dis 2015) che ha sviluppato e validato un set di criteri clinici per la classificazione di pazienti con malattie autoinfiammatorie responsabili di febbri ricorrenti. Questi criteri si sono rivelati provvisti di alta specificità e sensibilità e quindi assai preziosi nella pratica clinica.

L'Istituto Gaslini coordina il registro internazionale delle malattie autoinfiammatorie (EUROFEVER). Questo registro ha permesso di raccogliere un numero molto cospicuo di pazienti ed quindi di disegnare le caratteristiche e la storia naturale di queste malattie. Uno di questi contributi ha riguardato l'analisi di 136 pazienti affetti da CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) fornendo la prima, esaustiva descrizione di questo gruppo di malattie (Ann Rheum Dis 2015).

L'eccellenza della ricerca sulle malattie infiammatorie è anche testimoniata da reviews che hanno riguardato i biomarcatori nelle malattie reumatiche (Nat Rev Rheumatol 2015) e la ricerca translazionale nelle malattie auto infiammatorie (Nat Rev Rheumatol 2015).

L'interleukina (IL)-31A si lega ad un eterodimero composto dal suo recettore (IL-31RA) e dal recettore dell'oncostatina M. Il complesso IL-31/IL-31R è coinvolto nella patogenesi di varie malattie della cute tra cui il linfoma cutaneo a cellule T mentre non vi erano informazioni sul suo eventuale coinvolgimento nei linfomi B. Uno studio pubblicato su Blood (2015) ha mostrato come l'asse tra interleukina-31 e il suo recettore contribuisca alla crescita tumorale nel linfoma follicolare umano.

Una ricerca, pubblicata su Blood (2015) e condotta in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù, ha valutato le caratteristiche funzionali e fenotipiche dei linfociti T  $\gamma\delta$  dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche aploidentiche. I risultati hanno fornito indicazioni per migliorare la capacità killer delle cellule T  $\gamma\delta$  nei confronti delle cellule leucemiche. Si tratta della prima dettagliata caratterizzazione delle cellule T  $\gamma\delta$  che riappaiono nel sangue periferico dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche aploidentiche deplete in cellule B e T.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è anche la sola terapia della neutropenia congenita severa ma i dati a lungo termine sono scarsi. E' stata perciò analizzata l'evoluzione a distanza di 136 pazienti sottoposti a trapianto tra il 1990 ed il 2012 in centri europei e del medio oriente. L'analisi ha mostrato risultati accettabili nei pazienti di meno di 10 anni anche se la mortalità legata al trapianto richiede una attenta selezione dei candidati (Blood 2015).

Le pazienti pediatriche che sopravvivono a patologie neoplastiche sono a rischio d'insufficienza ovarica secondaria alla chemioterapia e alla terapia radiante. Sono state perciò elaborate delle linee guida per la sorveglianza a lungo termine di femmine sopravvissute ad un tumore la cui diagnosi sia stata fatta prima dei 25 anni di età (J Clin Oncol 2016).

Le nanotecnologie forniscono nuovi strumenti per una terapia tumorale mirata. In un modello sperimentale di neuroblastoma la somministrazione della terapia attraverso "nanocarriers" ha ritardato la crescita tumorale e impedito la diffusione metastatica (Biomaterials 2015). Anche una formulazione liposomiale di Bortezomib, sempre in un modello sperimentale di neuroblastoma, ha mostrato una più specifica localizzazione tumorale ed un alto indice terapeutico (J Control Release 2015). Ancora nell'ambito del neuroblastoma è stato mostrato un ruolo limitato delle cellule T regolatorie nel controllo del tumore (Oncoimmunology 2016).

Altre ricerche hanno riguardato il ruolo delle cellule linfoidi innate nella formazione delle strutture linfoidi associate alle neoplasie (Nat Commun. 2015), di interleuchina-30 nella crescita e nella progressione tumorale (Cancer Res. 2016), della deplezione dei macrofagi associati al tumore nella progressione tumorale (J Control Release 2016).

Un importante studio ha valutato, nella nefropatia del lupus eritematoso sistemico, la specificità della risposta autoanticorpale nei confronti di antigeni presenti nei glomeruli e la correlazione dei livelli di anticorpi con i parametri clinici e di laboratorio (J Am Soc Nephrol 2015). In un altro lavoro sono stati discussi i risultati ottenuti al Gaslini in questo ambito di ricerca e le prospettive che essi hanno aperto (Autoimmun Rev 2015).

Sempre in ambito nefrologico uno studio collaborativo randomizzato condotto dai ricercatori del Gaslini ha mostrato l'efficacia del Rituximab nella terapia della sindrome nefrosica idiopatica (J Am Soc Nephrol 2015).

In una review su European Respiratory Journal (2015) è stato analizzato e discusso il ruolo del rinovirus e del virus respiratorio sinciziale nella genesi del respiro fischiante ("wheezing").

Molte altre pubblicazioni di eccellenza riguardano il contributo dell'Istituto a ricerche condotte in collaborazione nei più vari settori della pediatria che comprendono il trattamento enzimatico di malattie da accumulo, gli effetti di differenti tecniche anestetiche sul neurosviluppo, aspetti genetici e prognostici del medulloblastoma, lo studio dei fattori prognostici nel neuroblastoma, aspetti genetici del nanismo primordiale, il metabolismo dell'acido sialico nello sviluppo neurologico e scheletrico, aspetti genetici delle calcificazioni cerebrali primarie.

Infine nell'ultimo anno è stato avviato un processo di rimodulazione delle strutture di ricerca allo scopo di favorire ancor di più la ricerca traslazionale facilitando ulteriormente il legame tra ricercatori clinici e di laboratorio e creando strutture che rendano sempre più facile ed efficace la ricerca clinica e l'esecuzione di trial clinici controllati.

In questa prospettiva sono anche state iniziate assai promettenti collaborazioni con l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e con il Dipartimento di informatica, bioingegneria, robotica e ingegneria dei sistemi (DIBRIS) dell'Università di Genova.

## Top Italian Scientists (TIS) della Via Academy

|    | Ricercatore         | Area                            | H-index >30 | N. citazioni |
|----|---------------------|---------------------------------|-------------|--------------|
| 1  | Alberto Martini     | Reumatologia                    | 79          | 26190        |
| 2  | Cristina Bottino    | Immunologia                     | 73          | 21000        |
| 3  | Francesco Frassoni  | Terapie Cellulari/Ematologia    | 67          | 22514        |
| 4  | Angelo Ravelli      | Reumatologia                    | 66          | 16605        |
| 5  | Nicolino Ruperto    | Reumatologia                    | 62          | 15398        |
| 6  | Roberto Biassoni    | Biologia Molecolare/Immunologia | 60          | 16361        |
| 7  | G.Marco Ghiggeri    | Nefrologia                      | 57          | 12065        |
| 8  | Angela Pistorio     | Epidemiologia e Biostatistica   | 56          | 10098        |
| 9  | Carlo Minetti       | Malattie Neuromuscolari         | 53          | 8671         |
| 10 | Luigi Varesio       | Biologia Molecolare             | 49          | 7752         |
| 11 | Isabella Ceccherini | Genetica Medica                 | 47          | 13944        |
| 12 | Claudia Cantoni     | Immunologia                     | 47          | 10035        |
| 13 | Federico Zara       | Malattie Neuromuscolari         | 47          | 9094         |
| 14 | Pasquale Striano    | Malattie Neuromuscolari         | 46          | 7629         |
| 15 | Marco Gattorno      | Reumatologia                    | 45          | 8476         |
| 16 | Michela Falco       | Immunologia                     | 45          | 7352         |
| 17 | J.L.V. Galietta     | Genetica Medica                 | 44          | 7476         |
| 18 | Mirco Ponzoni       | Oncologia                       | 43          | 5414         |
| 19 | Roberto Ravazzolo   | Genetica Medica                 | 42          | 7050         |
| 20 | Mohamad Maghnie     | Endocrinologia                  | 42          | 5334         |
| 21 | Elio Castagnola     | Malattie infettive              | 41          | 6491         |
| 22 | Alberto Garaventa   | Oncologia Pediatrica            | 40          | 5792         |
| 23 | Riccardo Haupt      | Oncologia/Epidemiologia         | 39          | 4896         |
| 24 | Marina Podestà      | Terapie Cellulari/Ematologia    | 39          | 4866         |
| 25 | Bruno Azzarone      | Immunologia                     | 39          | 4469         |
| 26 | Edoardo Lanino      | Oncoematologia, Trapianto       | 38          | 7280         |
| 27 | Lizzia Raffaghello  | Oncologia/Immunologia           | 38          | 4391         |
| 28 | Claudio Bruno       | Malattie Neuromuscolari         | 37          | 4377         |
| 29 | Gianluca Caridi     | Nefrologia                      | 36          | 4798         |
| 30 | Andrea Rossi        | Neuroradiologia                 | 36          | 4536         |
| 31 | Giovanni Candiano   | Nefrologia                      | 33          | 5434         |
| 32 | Armando Cama        | Neurochirurgia                  | 33          | 3553         |
| 33 | Mirella Filocamo    | Malattie Metaboliche            | 31          | 3507         |
|    |                     |                                 | <b>1550</b> |              |

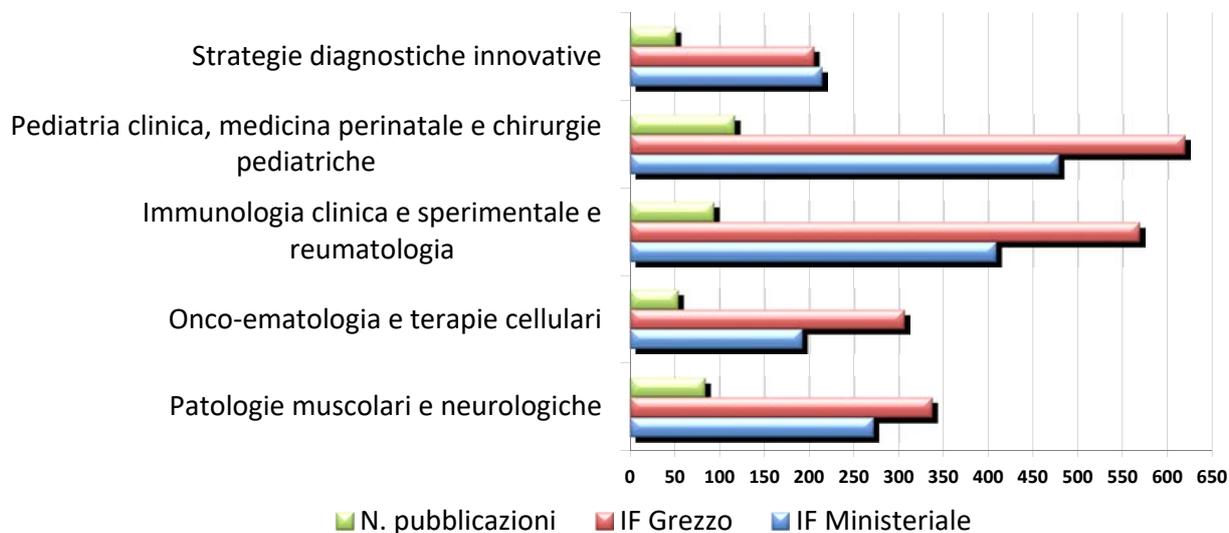
Dati aggiornati al 14 giugno 2017

La Via Academy ha individuato i “Top Italian Scientists” (TIS) sulla base di dell’H-index

Il Gaslini annovera ben 33 TIS che lo pone ai primissimi posti tra gli IRCCS

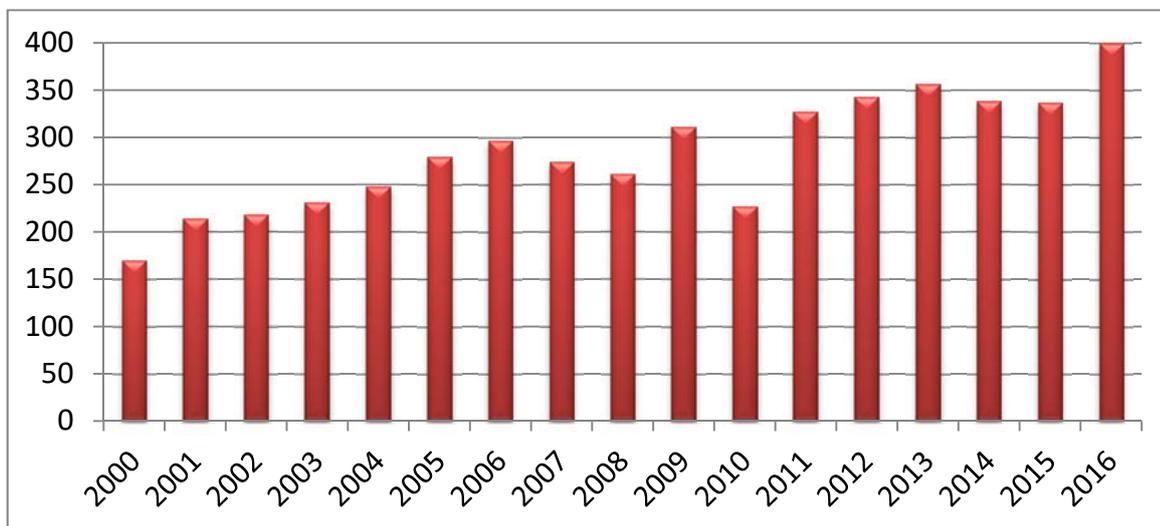
La tabella riporta la lista dei TIS del Gaslini con indicazione del loro H-index e del numero di citazioni

## Produzione Scientifica anno 2016 per Linea di Ricerca



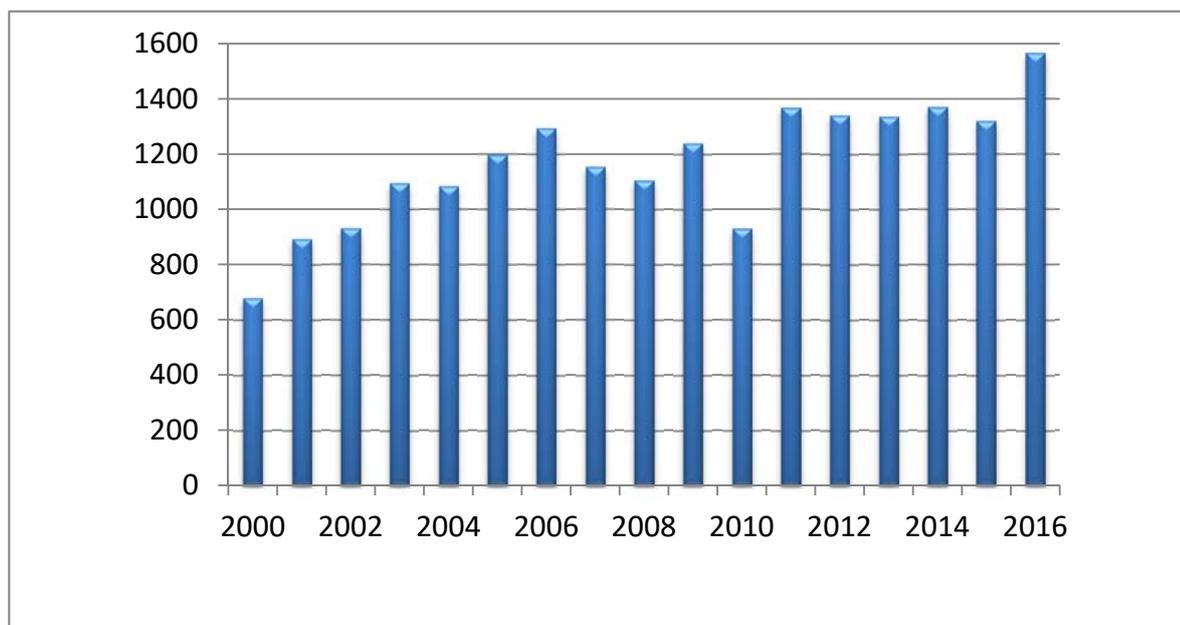
| Linea di ricerca  | N. Pubbl.  | IF Grezzo       | IF Ministeriale |
|---|------------|-----------------|-----------------|
| 1. Strategie diagnostiche innovative                              | 52         | 203,925         | 216,5           |
| 2. Pediatria clinica, medicina perinatale e chirurgie pediatriche | 121        | 645,229         | 501,8           |
| 3. Immunologia clinica, sperimentale e reumatologia               | 93         | 555,727         | 437,5           |
| 4. Onco-ematologia e terapie cellulari                            | 56         | 318,32          | 199,8           |
| 5. Patologie muscolari e neurologiche                             | 82         | 328,688         | 278,1           |
| <b>Totale</b>   | <b>404</b> | <b>2051,889</b> | <b>1633,7</b>   |

## N. Pubblicazioni



Dati aggiornati al 13 marzo 2017

## Impact Factor Normalizzato



Dati aggiornati al 13 marzo 2017

## Contributo delle varie unità operative alla produzione scientifica 2016

**Tabella 1 - Pubblicazioni per Unità Operativa (primo, ultimo, secondo o primo autore interno)**

| Unità Operativa   | N. | IF Grezzo | IF Ministeriale |
|---|----|-----------|-----------------|
| Pediatria II - Reumatologia (U.O.C.)  | 41 | 293,553   | 193,5           |
| Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (U.O.C.)                               | 40 | 166,693   | 124             |
| Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica (U.O.C.)                            | 7  | 144,954   | 48              |
| Laboratorio di Oncologia (U.O.C.)   | 25 | 142,27    | 114,5           |
| Genetica Medica (U.O.C.)  | 31 | 133,179   | 122             |
| Immunologia Clinica e Sperimentale (U.O.C.)                                       | 22 | 101,93    | 84              |
| Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico (U.O.C.)                      | 14 | 101,448   | 56,5            |
| Ematologia (U.O.C.)   | 15 | 100,113   | 65,4            |
| Epidemiologia, Biostatistica e Comitati (U.O.S.D.)                                | 15 | 92,54     | 79,7            |
| Centro di Neuro-Oncologia (U.O.S.D.)  | 5  | 78,128    | 21,5            |
| Clinica Pediatrica (U.O.C.)   | 12 | 75,586    | 46              |
| Nefrologia, Dialisi e Trapianto (U.O.C.)  | 16 | 67,783    | 81              |
| Neuroradiologia (U.O.C.)  | 10 | 62,067    | 47,5            |
| Malattie Infettive (U.O.C.)   | 17 | 59,156    | 46,2            |
| Centro Traslazionale di Miologia e patologie neurodeg. (U.O.S.D.)                 | 10 | 31,53     | 20,6            |
| Neurochirurgia (U.O.C.)   | 12 | 28,427    | 42              |
| Radiologia (U.O.C.)   | 5  | 27,562    | 16,5            |
| Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze (U.O.S.D.)                            | 6  | 27,449    | 19              |
| Oncologia (U.O.C.)  | 6  | 27,16     | 22              |
| Laboratorio Analisi (U.O.C.)  | 8  | 24,085    | 37              |
| Centro di Diagnostica Genetica e biochimica delle malattie metaboliche (U.O.S.D.) | 6  | 23,685    | 25              |
| Centro di Dialisi (U.O.S.D.)  | 6  | 23,637    | 23,4            |
| Centro Malattie Rare (U.O.S.D.)   | 4  | 22,189    | 13              |
| Lab. di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari (U.O.C.)                | 5  | 21,54     | 17              |
| Patologia Neonatale (U.O.C.)  | 11 | 21,389    | 24,5            |
| Laboratorio di Biologia Molecolare (U.O.C.)                                       | 5  | 19,91     | 24              |
| Centro Trapianto Midollo Osseo (U.O.S.D.)   | 5  | 14,797    | 19              |
| Centro di Medicina Fetale e perinatale (U.O.S.D.)                                 | 4  | 14,306    | 17              |
| Neuropsichiatria Infantile (U.O.C.)   | 4  | 14,035    | 15              |
| Chirurgia Pediatrica (U.O.C.)   | 7  | 10,947    | 17,5            |
| Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva (U.O.C.)   | 3  | 9,545     | 14              |
| Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica (U.O.C.)                          | 4  | 8,853     | 12              |
| Oculetica (U.O.C.)  | 3  | 7,457     | 9,5             |
| Centro di Emostasi e trombosi (U.O.S.D.)  | 1  | 5,669     | 3               |
| Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie                | 1  | 5,414     | 3               |

|  |            |                 |               |
|--|------------|-----------------|---------------|
| Cardiochirurgia (U.O.C.)   | 2          | 5,123           | 10            |
| Centro di Rianimazione Neonatale e pediatrica (U.O.S.D.)                             | 1          | 4,95            | 6             |
| Team Interdipartimentale delle vie aeree (U.O.S.D.)                                  | 3          | 4,57            | 8             |
| Cardiologia (U.O.C.)   | 2          | 3,332           | 5             |
| Medicina Fisica e Riabilitazione (U.O.C.)  | 1          | 3,057           | 3             |
| Centro di Assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure (U.O.S.D.) | 1          | 1,647           | 0,8           |
| Centro di Neuroradiologia e radiologia interventzionale (U.O.S.D.)                   | 1          | 1,614           | 4             |
| Microchirurgia ricostruttiva e chirurgia della mano (U.O.S.D.)                       | 2          | 1,49            | 3             |
| Odontostomatologia e ortodonzia pediatrica (U.O.S.D.)                                | 1          | 1,483           | 2             |
|  |            |                 |               |
| <b>Totale complessivo</b>  | <b>400</b> | <b>2036,252</b> | <b>1565,6</b> |

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

**IF Grezzo:** Impact Factor riportato sul Journal Citation Report.

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

**Tabella 2 - Pubblicazioni totali e relativo Impact Factor delle Unità Operative**

| <b>Unità Operativa</b>  | <b>N.</b> | <b>IF Grezzo</b> | <b>IF Ministeriale</b> |
|---|-----------|------------------|------------------------|
| Pediatria II - Reumatologia (U.O.C.)  | 47        | 325,487          | 220,5                  |
| Epidemiologia, Biostatistica e Comitati (U.O.S.D.)                                | 35        | 259,644          | 182,2                  |
| Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (U.O.C.)                               | 50        | 194,627          | 153                    |
| Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica (U.O.C.)                            | 13        | 157,94           | 71                     |
| Genetica Medica (U.O.C.)  | 37        | 155,457          | 149                    |
| Laboratorio di Oncologia (U.O.C.)   | 27        | 150,064          | 124,5                  |
| Immunologia Clinica e Sperimentale (U.O.C.)                                       | 24        | 117,015          | 98                     |
| Pediatria ad indirizzo Pneumologico e allergologico (U.O.C.)                      | 17        | 106,818          | 64,5                   |
| Clinica Pediatrica (U.O.C.)   | 18        | 104,783          | 73                     |
| Ematologia (U.O.C.)   | 16        | 101,397          | 67,4                   |
| Centro di Neuro-Oncologia (U.O.S.D.)  | 9         | 95,585           | 45,5                   |
| Neuroradiologia (U.O.C.)  | 20        | 92,06            | 87                     |
| Laboratorio di neurogenetica e neuroscienze (U.O.S.D.)                            | 19        | 90,281           | 69,6                   |
| Malattie Infettive (U.O.C.)   | 23        | 81,943           | 71,4                   |
| Nefrologia, Dialisi e Trapianto (U.O.C.)  | 19        | 72,639           | 88                     |
| Patologia Neonatale (U.O.C.)  | 23        | 68,894           | 86,5                   |
| Laboratorio Analisi (U.O.C.)  | 17        | 55,622           | 80                     |
| Centro Traslaazionale di miologia e patol. neurodeg. (U.O.S.D.)                   | 17        | 52,885           | 47,6                   |
| Radiologia (U.O.C.)   | 14        | 49,908           | 58,5                   |
| Neurochirurgia (U.O.C.)   | 17        | 46,493           | 60                     |
| Anatomia Patologica (U.O.C.)  | 12        | 46,103           | 62                     |
| Oncologia (U.O.C.)  | 12        | 45,928           | 47                     |
| Cardiologia (U.O.C.)  | 3         | 41,016           | 20                     |
| Neuropsichiatria Infantile (U.O.C.)   | 8         | 37,947           | 38                     |
| Centro di Diagnostica Genetica e biochimica delle malattie metaboliche (U.O.S.D.) | 8         | 33,913           | 37                     |
| Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari (U.O.C.)         | 8         | 32,983           | 27                     |
| Centro Malattie Rare (U.O.S.D.)   | 5         | 27,839           | 19                     |
| Centro di Rianimazione Neonatale e pediatrica (U.O.S.D.)                          | 8         | 23,871           | 35                     |
| Centro di Dialisi (U.O.S.D.)  | 6         | 23,637           | 23,4                   |
| Laboratorio di Biologia Molecolare (U.O.C.)                                       | 5         | 19,91            | 24                     |
| Centro di Medicina Fetale e perinatale (U.O.S.D.)                                 | 6         | 19,65            | 25                     |
| Chirurgia (U.O.C.)  | 10        | 18,453           | 27,5                   |
| Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva (U.O.C.)   | 6         | 17,535           | 28                     |
| Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (U.O.C.)                                | 6         | 15,323           | 26                     |
| Centro Trapianto Midollo Osseo (U.O.S.D.)   | 5         | 14,797           | 19                     |
| Cardiochirurgia (U.O.C.)  | 5         | 11,94            | 21                     |
| Team Interdipartimentale delle vie aeree (U.O.S.D.)                               | 7         | 11,892           | 19                     |

|  |   |        |     |
|--|---|--------|-----|
| Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica (U.O.C.)                           | 5 | 10,53  | 16  |
| Centro di Diagnostica Ginecopatologica e patologia feto-perinatale (U.O.S.D.)      | 2 | 10,357 | 14  |
| Ortopedia (U.O.C.)   | 4 | 9,486  | 11  |
| Medicina Fisica e Riabilitazione (U.O.C.)  | 3 | 8,98   | 13  |
| Oculistica (U.O.C.)  | 3 | 7,457  | 9,5 |
| Centro di Emostasi e trombosi (U.O.S.D.)   | 1 | 5,669  | 3   |
| Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie                 | 1 | 5,414  | 3   |
| Centro di Anestesiologia, terapia del dolore acuto e procedurale (U.O.S.D.)        | 3 | 4,649  | 8   |
| Centro di Neuroradiologia e radiologia interventzionale (U.O.S.D.)                 | 3 | 3,767  | 8   |
| Microchirurgia ricostruttiva e chirurgia della mano (U.O.S.D.)                     | 3 | 3,584  | 5   |
| Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità (U.O.C.)                           | 1 | 1,917  | 6   |
| Direzione Generale   | 1 | 1,917  | 6   |
| Centro di Assistenza domiciliare ematoncologica e continuità delle cure (U.O.S.D.) | 1 | 1,647  | 0,8 |
| Pronto Soccorso e OBI (U.O.C.)   | 1 | 1,647  | 0,8 |
| Farmacia (U.O.C.)  | 1 | 1,614  | 4   |
| Odontostomatologia e ortodonzia pediatrica (U.O.S.D.)                              | 1 | 1,483  | 2   |

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

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Report

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

## **Linee di ricerca e Pubblicazioni 2016**

---

### Titolo

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

### Coordinatori

Professor Roberto Ravazzolo, Dottor Luigi Varesio

### Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

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

- utilizzazione delle nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di test genetici per geni responsabili di patologie ereditarie;
- nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di metodi molecolari per la diagnostica di patologie virali e batteriche nell'ambito del controllo delle infezioni nosocomiali;
- nuove tecnologie per la messa a punto di screening diagnostici di anomalie cromosomiche in gravidanza - strategie terapeutiche per malattie genetiche e patologie tumorali.

Quest'ultima tematica è in fase particolarmente attiva per quanto riguarda gli screening molecolari e i test in vitro per identificare molecole biologiche (siRNA) e piccole molecole chimiche che intervengano a diversi livelli di meccanismi fisiopatologici. Nel caso della Fibrosi Cistica la ricerca di bersagli molecolari che possono essere implicati nel processamento e nel trasporto alla membrana della proteina CFTR indirizza verso l'impiego di siRNA mirati verso bersagli specifici. Nel caso della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, della Malattia di Alexander e del Neuroblastoma si eseguono screening di composti chimici rivolti a modificare l'espressione di geni di interesse per il meccanismo patogenetico e, per il Neuroblastoma in particolare, l'impiego di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti.

### Responsabili Scientifici del Progetto

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-perinatale

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

Dottor Gino Tripodi – Core Facilities

### Attività 2016

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

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2016 sono state completate o sono tuttora in corso.

In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2016, alla raccolta di dati su oltre 134 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; sono state inoltre validate le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o risposta ai 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"). Lo studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione. Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e aspetti istologici della chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

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

Abbiamo caratterizzato il ruolo del microambiente ipossico nella polarizzazione funzionale dei macrofagi umani, con l'obiettivo di definire nuovi meccanismi patogenetici e potenziali bersagli terapeutici. Abbiamo identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come importante regolatore della polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi nel microambiente ipossico e potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG).

Abbiamo utilizzato un modello animale, da noi generato, della Glicogenosi 1a epatica per studiare le alterazioni del fegato, tra cui lo sviluppo e la caratterizzazione di adenomi e carcinomi epatici con tecniche di risonanza magnetica, immunoistochimica e proteomica. Stiamo caratterizzando un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b da noi generato. Stiamo studiando le caratteristiche e la funzionalità dei neutrofili che nei pazienti con questa malattia hanno un'attività molto compromessa.

Abbiamo studiato l'utilizzo di biopsie liquide nella prognosi del neuroblastoma in uno studio Europeo multicentrico. Abbiamo identificato dei microRNA presenti negli esosomi circolanti nel plasma dei pazienti la cui espressione si associa con la resistenza/suscettibilità al trattamento farmacologico. Una pipeline dedicata allo studio dei microRNA circolanti è stata specificamente disegnata per sviluppare questo progetto ed analizzare i risultati.

Lo studio dei micro RNA esosomali è stato esteso alla caratterizzazione di plasma e liquido sinoviale isolati da pazienti affetti da AIG, di plasma di pazienti affetti da glicogenosi 1a e di modelli murini in cui si può seguire la progressione delle complicazioni epatiche in seguito all'insorgenza della glicogenosi. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo raccolto 83 campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei microRNA, presenti negli esosomi. I dati ottenuti dal plasma dei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

### ***U.O.C. Laboratorio Analisi – Direttore: Dottor Gino Tripodi***

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

Nel corso del 2016, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha svolto l'attività di ricerca iniziata negli anni passati.

I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione alla identificazione eziologica e al trattamento delle malattie infettive.

Per quanto riguarda il dosaggio di farmaci nei liquidi biologici è stata sviluppata e validata una nuova metodica per la quantificazione su campione di sangue raccolto su dried spot (da una singola goccia di sangue intero) mediante cromatografia/spettrometria tandem massa applicata a numerosi antibiotici in uso in istituto (piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, linezolid) e in particolare ne è stata dimostrata l'efficacia nel monitoraggio dei dosaggi terapeutici nei pazienti in trattamento. E' stato validato il dosaggio della caffeina utilizzando il medesimo setting. Sono state elaborate e pubblicate le curve di riferimento (stratificate per età nel setting pediatrico) relativo a nuovi analiti inseriti in diagnostica (es. C telopeptide del collagene di tipo I).

E' stato completato lo studio delle resistenze dei batteri gram- nelle infezioni delle vie urinarie che ha descritto l'epidemiologia del fenomeno all'interno del nostro Istituto.

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

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

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

### ***U.O.C. Genetica Medica – Direttore: Professor Roberto Ravazzolo***

L'attività scientifica dell'U.O.C. Genetica Medica è stata principalmente diretta allo studio di malattie genetiche rare, allo scopo di approfondire il ruolo dei geni mutati e i relativi meccanismi fisiopatologici, e di individuare strategie terapeutiche. Una parte della ricerca sul tema delle malattie genetiche rare è volta a mettere a punto nuove metodologie diagnostiche e, in particolare, quelle che utilizzano il sequenziamento di nuova generazione (NGS). Questi nuovi approcci di diagnostica sono stati studiati e in parte realizzati grazie alla collaborazione con gruppi interni al Gaslini.

I risultati ottenuti nel 2016, pubblicati su riviste internazionali, hanno riguardato: Fibrosi Cistica e altre malattie associate a difetti del trasporto ionico, Malattia di Hirschsprung e patologie del transito intestinale, Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Sindromi Autoinfiammatorie, Malattia di Alexander, Malattie neurodegenerative, Casistica di pazienti con disabilità intellettiva e sindromi associate a riarrangiamenti cromosomici. Sono proseguite le ricerche intraprese da tempo su meccanismi di base di fisiopatologia del trasporto ionico e della produzione di muco soprattutto in cellule dell'epitelio respiratorio.

L'approccio di individuare composti chimici con potenziali applicazioni terapeutiche mediante screening ad alta capacità (High Throughput), ampiamente seguito per la Fibrosi Cistica, ha trovato anche nuove applicazioni per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e per il Neuroblastoma. Inoltre sono iniziate collaborazioni con alcuni gruppi all'interno del Gaslini e anche all'esterno per sviluppare nuovi saggi cellulari che permettano di applicare gli screening ad alta capacità ad altre malattie genetiche. In questo senso nel 2016 il gruppo ha acquisito una nuova apparecchiatura di analisi di immagini che si aggiungerà alle apparecchiature già operanti per potenziare le analisi High Throughput.

Le relazioni con fondazioni e associazioni di pazienti affetti da malattie rare come la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FOP Italia, Associazione AISICC-Sindrome di Ondine, Associazione Italiana Sindrome di Alexander, AISP-Sindrome di Poland, sono state rafforzate e hanno portato a ottenere contributi importanti per il raggiungimento dei risultati scientifici.

***U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle Malattie Metaboliche – Direttore: Dottorssa Mirella Filocamo***

Uno dei filoni di ricerca della U.O.S.D. riguarda lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica, situata presso la UOSD, dove sono conservati attualmente 13.800 campioni di pazienti affetti da malattie genetiche rare.

Nel corso dell'anno sono stati valutati i dati ottenuti dall'analisi degli esomi, effettuati con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS), di 14 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica. Tale analisi ha permesso di raggiungere la diagnosi in 6 pazienti, identificando, in 3 di essi, nuovi difetti genetici, attualmente in corso di validazione con studi funzionali.

La disponibilità nella biobanca dei campioni provenienti da un'ampia casistica, caratterizzata a livello molecolare, di pazienti affetti da malattia di Gaucher, ha consentito uno studio collaborativo che ha dimostrato l'esistenza di uno stress cronico a livello delle cellule Gaucher dovuto all'accumulo nel reticolo endoplasmatico della proteina mutata con conseguente "upregulation" dell'espressione del gene GBA1.

E' stato inoltre messa a punto la metodica MLPA per la simultanea individuazione di possibili Copy Number Variations (CNVs) e riarrangiamenti complessi, sempre nella malattia di Gaucher. Tale approccio diagnostico ha portato alla definizione molecolare di una grossa delezione e di 2 nuovi alleli ricombinanti.

Grazie all'esperienza acquisita nell'ambito degli studi di correlazione genotipo-fenotipo in ampie casistiche di pazienti con patologia lisosomiale, abbiamo partecipato alla creazione di registri pubblici di mutazioni (Leiden Open Variation Database, "LOVD") per i geni ARSA e PSAP (associati a leucodistrofia metacromatica) e SMPD1 (associato a Niemann Pick A e B).

Infine, nell'ambito del progetto "Telethon Network of Genetic Biobanks" (TNGB) è stata condotta un'interessante esperienza che ha coinvolto le Associazioni di pazienti nelle attività di biobanking. In particolare la stesura dell'informativa per l'espressione del consenso è nata dall'interazione tra associazioni e operatori del settore con reciproco arricchimento, poiché gli operatori hanno appreso e tenuto in considerazione necessità e punti di vista dei pazienti, e al contempo, i pazienti hanno acquisito maggiore fiducia nei servizi delle biobanche. A riprova di questo, attualmente le biobanche del TNGB hanno stipulato accordi scritti con 13 associazioni per l'utilizzo dei loro servizi.

**Le ricerche sul ruolo e la morfologia del trofoblasto intermedio villare ed extra villare** hanno necessariamente portato ad una serie di considerazioni sulla patologia dell'impianto della camera ovulare e conseguentemente sul tema dell'abortività spontanea del I trimestre.

Queste ed altre ricerche condotte negli anni passati hanno consentito di sviluppare un tema articolato che rispondesse ad una necessità di chiarimenti a livello diagnostico.

#### **Introduzione al tema di ricerca sviluppato.**

Si definisce aborto una gravidanza che termina spontaneamente prima che il feto abbia raggiunto una età gestazionale che consenta la vitalità.

Spesso si utilizza il termine aborto sia per una interruzione clinica che biochimica; le gravidanze cliniche sono quelle che hanno riscontro ultrasonografico o evidenze istologiche, mentre le gravidanze biochimiche sono più precoci e si identificano per il solo aumento del BHCG. Nella realtà la maggior parte delle interruzioni di gravidanza biochimica possono passare inosservate. Infatti le ricerche evidenziano che il reale tasso di interruzioni di gravidanze biochimiche nella popolazione generale può anche raggiungere il valore del 60%.

A seconda della ricorrenza, l'aborto spontaneo può essere definito *sporadico*, *ripetuto* o *ricorrente*.

Si parla di **aborto spontaneo sporadico** qualora si verifichi un solo episodio abortivo nel corso di tutta la vita riproduttiva della donna; si parla invece di **aborto spontaneo ripetuto** se gli episodi abortivi sono due; si parla di **aborto ricorrente** (anche *aborto spontaneo abituale*) se gli episodi sono tre o più.

Pur essendo un evento piuttosto comune, non è facile determinare l'incidenza degli aborti spontanei poiché non tutte le donne che abortiscono si rivolgono al medico e a volte neppure si rendono conto di aver abortito, visto che può facilmente essere confuso con una normale mestruazione. Viceversa può essere erroneamente considerato aborto uno stato di emorragia uterina conseguente a un periodo relativamente lungo senza mestruazioni.

Secondo alcune statistiche, comunque, il 10-30% delle gravidanze termina con un aborto spontaneo, prevalentemente nelle prime 10 settimane di gestazione.

Gli aborti spontanei, secondo quanto affermato dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* è la tipologia di interruzione di gravidanza più frequente. La stessa associazione riporta che gli aborti spontanei che si verificano dopo la fecondazione artificiale rappresentano circa il 50% del totale. Le percentuali di rischio per l'aborto spontaneo nelle donne in età fertile variano dal 10 al 25. Con l'aumentare dell'età aumenta anche il rischio di incorrere in un aborto spontaneo. Le donne che hanno superato i 35 anni di età hanno il 15% circa di probabilità di abortire spontaneamente; nel periodo compreso tra i 35 e i 45 anni di età il rischio aumenta considerevolmente (si va dal 20 al 35%).

Passati i 45 anni di età la percentuale di rischio arriva circa al 50%. Nel caso in cui la donna abbia già avuto un episodio di aborto spontaneo, il rischio di incorrere in un secondo episodio abortivo è di circa il 25%, una probabilità non particolarmente difforme rispetto a quella che hanno le donne che non hanno mai avuto episodi di aborto spontaneo. Se si dovessero considerare aborti propriamente detti le succitate interruzioni di gravidanza biochimiche, l'incidenza dell'aborto ripetuto arriverebbe ad un 20%. L'aborto spontaneo può essere distinto in due grandi categorie; l'aborto spontaneo precoce (ESA) e l'aborto spontaneo tardivo (LSA). Queste due categorie differiscono non solo per l'arco temporale in cui si svolgono ma anche per le cause che le determinano. Viene definito come aborto spontaneo precoce quell'aborto che si determina tra la fase di impianto e la 10° settimana concezionale, vale a dire entro la 12° settimana gestazionale (calcolata dalla data dell'ultima mestruazione); viene definito come aborto spontaneo tardivo

quello che si determina dalla 13° settimana gestazionale e la 22°, vale a dire nella quasi totalità del secondo trimestre di gestazione. Nell'aborto spontaneo tardivo infatti prevalgono nettamente le cause infettive mentre nell'aborto spontaneo precoce prevalgono le alterazioni strutturali dei villi conseguenti ad anomalie del cariotipo.

La diagnostica istopatologia dell' ESA nell'ambito della patologia della riproduzione umana è diventata oggi sempre più rilevante per una serie importante di condizioni e cause che sono radicalmente mutate nel corso degli ultimi 30 anni; sinteticamente possono essere sintetizzate in intrinseche (intendendo quelle condizioni patologiche proprie della madre e dell'embrione/feto con la sua placenta) ed estrinseche (intendendo quelle cause ambientali proprie dell'ambiente artificiale costruito dall'uomo); tra le cause intrinseche va annoverata in primis l'età materna sempre più avanzata, le dislipidemie e le malattie autoimmuni;

tra le cause estrinseche l'aumento delle radiazioni, l'inquinamento, le sostanze chimiche disperse nel suolo o impiegate dall'uomo nelle industrie di ogni tipo e natura ed in fine i farmaci assunti anche involontariamente nei cibi contaminati o sofisticati.

Sotto un profilo più strettamente antropologico e psicologico deve essere tenuta in grande considerazione il fatto che oggi si ricerca una gravidanza con le caratteristiche di una programmazione sempre più serrata, che non sembra possibile né accettabile l'insuccesso specie se reiterato, che l'impatto emotivo è oggi sempre più forte nella misura in cui l'uomo non accetta più la sconfitta della morte e della malattia.

Ogni aborto spontaneo deve dunque essere considerato come evento luttuoso capace di minare non solo l'equilibrio psicologico e comportamentale della madre ma l'armonia e l'equilibrio di tutta la copia.

Conseguentemente dalla diagnostica si attendono risposte sempre più precisi svolte a stabilire il rischio di ricorrenza dell'evento in gravidanze future ed ancora il rischio di una patologia materna latente.

### **L'approccio diagnostico**

La diagnostica dell'ESA non deve essere impostata con i criteri della Surgical Pathology bensì con un approccio ampio e globale come avviene per l'autopsia di un soggetto adulto. Si tratta dell'autopsia di un embrione con tutte le caratteristiche dell'approccio diagnostico complesso e multi specialistico che oggi richiede un moderno riscontro diagnostico. Da tale approccio diagnostico scaturirà una visione globale della patologia della gravidanza comprendendo le condizioni materne, le condizioni fetali e le caratteristiche normali o patologiche degli annessi fetali ed in primis della camera ovulare e della placenta ed ancora nel delicato rapporto di interazione con il sito di impianto deciduale.

Tale approccio "a tutto tondo" consente di effettuare diagnosi non solo speculativamente utili nella definizione della causa di aborto (post hoc) ma soprattutto utili per evidenziare eventuali patologie materne latenti, patologie ed anomalie genetiche dei genitori e condizioni ambientali estrinseche naturali o artificiali (rapporto uomo-ambiente) capaci di interferire col la formazione de sviluppo dell'embrione. Tra queste un particolare riguardo deve essere posto agli effetti teratogeni dei farmaci (farmaco sorveglianza) e degli alimenti o delle sostanze chimiche di normale impiego nella vita quotidiana.

### **Considerazioni**

Il patologo si inserisce sempre più incisivamente nella diagnostica dell'abortività e della infertilità che spesso è a questa collegata. Un differente assetto socio-antropologico ha di fatto mutato le caratteristiche della popolazione femminile degli ultimi decenni ed ancora sta determinando significativi cambiamenti nella composizione dei gruppi etnici che caratterizzano le aree urbane e rurali.

Gli aspetti più appariscenti di questo fenomeno possono essere sintetizzati nelle gravidanze cercate in età sempre più avanzate, il desiderio di una sola gravidanza molto pianificata e programmata in tempi determinati, le caratteristiche delle nuove etnie di immigrazioni con richieste e bisogni di maternità e di fecondità differenti da quelle della popolazione locale di oggi ed anche di un tempo passato.

Risulta evidente che una generica formulazione diagnostica effettuata sul prodotto abortivo non possa essere oggi considerata soddisfacente. E' peraltro altrettanto chiaro come la diagnosi corretta e puntuale ed aderente possa essere effettuata solo in condizioni ottimali e supportati da una ricchezza di notizie clinico-anamnestiche e di esami citogenetici.

Tuttavia, proprio le condizioni sopra citate e la considerazione che nel caso di aborto occasionale non c'è di fatto la possibilità di raccogliere esaustivamente le informazioni necessarie portano a considerare il problema sotto diverse angolazioni.

### **Concetti emergenti**

- La diagnostica integrata anatomo clinica con l'esame istologico del prodotto abortivo rappresenta un momento determinante nella gestione dell'abortività spontanea del primo trimestre di gestazione sia essa occasionale, ripetuta o abituale.
- La perdita del momento diagnostico determina l'impossibilità di operare in termini di cura nei confronti non solo della donna ma anche, in senso più ampio, della coppia.
- Nell'abortività spontanea, come in tutta l'attività diagnostica dell'infertilità di copia, le indagini attuali o retrospettive sul materiale biologico raccolto si proiettano significativamente sullo stato di salute della copia e della madre in particolare divenendo vero strumento di medicina preventiva per quelle malattie ad esordio in gravidanza (diabete ed ipertensione) che sono comunque presenti, seppure latenti o misconosciute, nella donna.
- La riduzione minimalistica o l'abolizione dell'attività diagnostica anatomo patologica si traduce in un aumento esorbitante dei costi per esami non mirati che al contrario potrebbero essere evitati a fronte di indagini specifiche ed indirizzate.

### **Risultati ottenuti:**

Pubblicazione di un capitolo relativo all'abortività spontanea del I trimestre.

**Fulcheri E., Brisigotti M.P., Resta L.. Pathological Diagnosis of Abortions**

In: Malvasi A., Tinelli A., Di Renzo G. C. (Eds.). Management and Therapy of Early Pregnancy Complications. Springer Verlag, Berlin, 2016.

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

L'U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi collabora con altri centri in Italia per la ricerca sulle patologie emorragiche e trombotiche congenite ed acquisite. In particolare l'interesse è focalizzato sulle complicanze trombotiche delle cure aggressive in pediatria, sulla sperimentazioni cliniche dei nuovi anticoagulanti e dei nuovi farmaci per l'emofilia a emivita prolungata. Svolge ruolo di riferimento nazionale per le problematiche trombotiche e lo stroke pediatrico. L'attività ha consentito di approfondire le conoscenze di PK e PD di Rivaroxaban in pediatria.

**Core Facilities** – *Responsabile: Dottor Gino Tripodi*

Nel laboratorio è continuato lo sviluppo di tecniche per ottimizzare Proteomica e Metabolomica, in modo da consentire in Istituto una rappresentazione integrata in più modelli biologici.

In particolare sono state sviluppate nuove tecniche di preparazione del campione, rendendo possibile la caratterizzazione di popolazioni cellulari rare, biopsie o campioni clinici poco abbondanti, si sono applicati nuovi metodi analitici, per massimizzare l'informazione e diminuire i

tempi macchina e infine sono stati implementati nuovi sistemi di analisi computazionale, per meglio caratterizzare quantitativamente le differenti espressioni proteiche e proporre nuovi modelli d'interazione in reti molecolari complesse. La piattaforma strumentale integrata per Proteomica e trasduzione del segnale è costituita da: i) **LIT-OT, Orbitrap Velos Pro** per la quantificazione ed identificazione di migliaia di proteine associate alla diagnosi/prognosi di malattie. La piattaforma consente di definire il proteotipo, quale prodotto dell'espressione di geni e della loro modulazione in seguito ad esposizione a fattori ambientali (epigenetica) e/o farmacologici. ii) **qOT-LIT, Orbitrap Fusion Tribrid** per la quantificazione di decine di migliaia di siti di fosforilazione di proteine al fine di identificare segnali di trasduzione attivi in una cellula. Tali segnali si accendono in risposta a stimoli ambientali e/o farmacologici e possono essere alterati nelle malattie, rappresentando nuovi bersagli terapeutici.

La piattaforma di Metabolomica, è costituita da iii) **qOT, Spettrometria di Massa ad Altissima Risoluzione** per la quantificazione di migliaia di metaboliti, quali prodotti finali dell'espressione genica e proteica. Tale approccio integra informazioni sui processi biologici di malattia, consentendo la valutazione di come stimoli, farmaci, stress e malattie alterino le impronte chimiche dei processi cellulari.

Nell'ambito delle collaborazioni attivate i risultati ottenuti hanno principalmente riguardato:

**Oncologia:** sono stati pubblicati dati relativi a K colon, K mammella e K prostatico analizzando le modificazioni a carico del proteosoma e dei pattern di fosforilazione.

**Immunologia:** sono stati prodotti dati significativi relativi agli effetti indotti da citochine principalmente nei meccanismi di presentazione dell'antigene via HLA di classe I nelle cellule tumorali.

**Nefrologia:** sono stati pubblicati dati relativi alle caratteristiche del proteoma urinario in condizioni fisiologiche e le sue modificazioni in corso di patologie nefrologiche infiammatorie/autoimmuni.

**Oncoematologia:** sono stati prodotti molti dati preliminari relativi allo studio del proteoma in corso di trapianto di CSE nel modello aploidentico.

**Reumatologia:** sono stati prodotti molti dati preliminari relativi allo studio del proteoma nei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID).

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

| Autori   | Titolo  | Rivista                                | IF Grezzo | IF Min. |
|--|---|--|-----------|---------|
| Amaro A, Parodi F, Diedrich K, Angelini G, Gotz C, Viaggi S, Maric I, Coviello D, Pistillo MP, Morabito A, Mandalà M, Ghiorzo P, Visconti P, Gualco M, Anselmi L, Puzone R, Lanza F, Mosci C, Raggi F, Bosco M.C., Varesio L., Zeschnigk M, et al. | Analysis of the Expression and Single-Nucleotide Variant Frequencies of the Butyrophilin-like 2 Gene in Patients With Uveal Melanoma  | Jama Ophthalmol 2016; 134: 1125-1133   | 4.34      | 3       |
| Amico G, Grossi SM, Vijzelaar R, Lanza F, Mazzotti R, Corsolini F, Ketema M, Filocamo M.   | MLPA-based approach for initial and simultaneous detection of GBA deletions and recombinant alleles in patients affected by Gaucher Disease   | Mol Genet Metab 2016; 119: 329-337     | 3.093     | 2       |
| Assereto S, Piccirillo R, Baratto S, Scudieri P, Fiorillo C, Massacesi M, Traverso M, Galiotta LJV, Bruno C, Minetti C, Zara F, Gazzero E.   | The ubiquitin ligase tripartite-motif-protein 32 is induced in Duchenne muscular dystrophy  | Lab Invest 2016; 96: 862-871           | 4.202     | 6       |
| Baldo C, Casareto L, Renieri A, Merla G, Garavaglia B, Goldwurm S, Pegoraro E, Moggio M, Mora M, Politano L, Sangiorgi L, Mazzotti R, Viotti V, Meloni I, Pellico MT, Barzaghi C, Wang CM, Monaco L, Filocamo M.                                   | The alliance between genetic biobanks and patient organisations: the experience of the telethon network of genetic biobanks   | Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 142      | 3.29      | 6       |
| Barco S, Castagnola E, Gennai I, Barbagallo L, Loy A, Tripodi G, Cangemi G.  | Ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry vs. commercial immunoassay for determination of vancomycin plasma concentration in children. Possible implications for everyday clinical practice | J Chemotherapy 2016; 28: 395-402       | 1.333     | 2       |
| Borghini S, Ferrera D, Prigione I, Fiore M, Ferraris C, Mirisola V, Amaro AA, Gueli I, Zammataro L, Gattorno M, Pfeffer U, Ceccherini I.   | Gene expression profile in TNF receptor-associated periodic syndrome reveals constitutively enhanced pathways and new players in the underlying inflammation  | Clin Exp Rheumatol 2016; 34: S121-S128 | 2.495     | 4       |
| Bosco MC, Raggi F, Varesio L.  | Therapeutic Potential of Targeting TREM-1 in Inflammatory Diseases and Cancer   | Curr Pharm Design 2016; 22: 6209-6233  | 3.052     | 6       |
| Brennan SC, Wilkinson WJ, Tseng HE, Finney B, Monk B, Dibble H, Quilliam S, Warburton D, Galiotta LJV, Kemp PJ, Riccardi D.  | The extracellular calcium-sensing receptor regulates human fetal lung development via CFTR  | Sci Rep-UK 2016; 6: 21975              | 5.228     | 3       |
| Brosens E, Burns AJ, Brooks AS, Matera I, Borrego S, Ceccherini I, Tam PK, Garcia-Barcelo' MM, Thapar N, et al   | Genetics of enteric neuropathies  | Dev Biol 2016; 417: 198-208            | 3.155     | 3       |
| Bruschettini M, Barco S, Romantsik O, Riso Francesco M, Gennai I, Chinaea B, Ramenghi LA, Tripodi G, Cangemi G.  | DBS-LC-MS/MS assay for caffeine: validation and neonatal application  | Bioanalysis 2016; 8: 1893-1902         | 3.003     | 6       |
| Cangelosi D, Pelassa S, Morini M, Conte M, Bosco MC, Eva A, Sementa AR, Varesio L.   | Artificial neuronal network classifier predicts neuroblastoma patients' outcome   | BMC Bioinformatics 2016; 17: 347       | 2.435     | 6       |
| Cangemi G, Barco S, Castagnola E, Tripodi G, Favata F, D'Avolio A.   | Development and validation of UHPLC-MS/MS methods for the quantification of colistin in plasma and dried plasma spots   | J Pharmaceut Biomed 2016; 129: 551-557 | 3.169     | 6       |

|  |  |  |       |   |
|--|--|--|-------|---|
| Cappato S, Tonachini L, Giacomelli F, Tirone M, Galiotta LJV, Sormani M, Giovenzana A, Spinelli AE, Canciani B, Brunelli S, Ravazzolo R, Bocciardi R.  | High throughput screening for modulators of ACVR1 transcription potentially applicable to the treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva   | Dis Model Mech 2016; 9: 685-696          | 4.316 | 6 |
| Cappiello F, Di Grazia A, Li-Av SZ, Scali S, Ferrera L, Galiotta LJV, Pini A, Shai Y, Di YP, Mangoni ML.   | Esculentin-1a-derived peptides promote clearance of P. aeruginosa internalized in cystic fibrosis bronchial cells as well as lung cells migration: Biochemical properties and a plausible mode of action | Antimicrob Agents Ch 2016; 60: 7252-7762 | 4.415 | 3 |
| Caselli C, Cangemi G, Masotti S, Ragusa R, Gennai I, Del Ry S, Prontera C, Clerico A.  | Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method: High sensitive troponin I in pediatric age                     | Clin Chim Acta 2016; 458: 68-71          | 2.799 | 6 |
| Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico Giulia, Fumagalli F, Spiga I, Filocamo M, Biffi A.  | Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy  | Hum Mutat 2016; 37: 16-27                | 5.089 | 6 |
| Covone A.E., Fiorillo C, Acquaviva M, Trucco F., Morana G., Ravazzolo R., Minetti C.   | WES in a family trio suggests involvement of TECPR2 in a complex form of progressive motor neuron disease  | Clin Genet 2016; 90: 182-185             | 3.892 | 6 |
| Filosto M, Aureli M, Castellotti B, Rinaldi F, Schiumarini D, Valsecchi M, Lualdi S, Mazzotti R., Pensato V, Rota S, Gellera C, Filocamo M., Padovani A.   | ASAH1 variant causing a mild SMA phenotype with no myoclonic epilepsy: a clinical, biochemical and molecular study   | Eur J Hum Genet 2016; 24: 1578-1583      | 4.58  | 3 |
| Fiorio P., Rosaia De Santis L, Cuoco Cristina, Gimelli G, Gastaldi R., Bonatti F, Ravazzolo R., Bocciardi R.   | Hypogonadotropic hypogonadism in a trisomy X carrier: phenotype description and genotype correlation   | Gynecol Endocrinol 2016; 32: 14-17       | 1.413 | 1 |
| Galiotta LJV.  | TMEM16 Proteins: Membrane Channels with Unusual Pores  | Biophys J 2016; 111: 1821-1822           | 3.972 | 6 |
| Gennai I, Di Iorgi N., Reggiardo G, Gatti C, Bertelli E, Allegri AE, Barco S., Maghnie M., Tripodi G., Cangemi G.  | Age- and sex-matched reference curves for serum collagen type I C-telopeptides and bone alkaline phosphatase in children and adolescents: An alternative multivariate statistical analysis approach      | CLIN BIOCHEM 2016; 49: 802-807           | 2.382 | 4 |
| Gianotti A, Capurro V, Scudieri P, Galiotta LJV, Moran O, Zegarra Moran O.   | Pharmacological rescue of mutant CFTR protein improves the viscoelastic properties of CF mucus   | J Cyst Fibros 2016; 15: 295-301          | 3.853 | 6 |
| Gianotti A, Ferrera L, Philp AR, Caci E., Zegarra-Moran O., Galiotta LJV., Flores CA.  | Pharmacological analysis of epithelial chloride secretion mechanisms in adult murine airways   | Eur J Pharmacol 2016; 781: 100-108       | 2.73  | 4 |
| Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, Schiavon M, Tomati V, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Gianotti A, Musante I, Favia M, Casavola V, Guerra L, Rea F, Ravazzolo R., Di Bernardo D, Galiotta LJV. | Goblet Cell Hyperplasia Requires High Bicarbonate Transport To Support Mucin Release   | Sci Rep-UK 2016; 6: 36016                | 5.228 | 6 |
| Griseri P., Garrone O, Lo Sardo A, Monteverde M, Rusmini M, Tonissi F, Merlano M, Bruzzi P, Lo Nigro C, Ceccherini I.  | Genetic and epigenetic factors affect RET gene expression in breast cancer cell lines and influence survival in patients   | Oncotarget 2016; 7: 26465-26479          | 5.008 | 6 |

|   |  |                                     |        |   |
|---|--|-------------------------------------|--------|---|
| Hegde RN, Parashuraman S, Iorio F, Ciciriello F, Capuani F, Carissimo A, Carrella D, Belcastro V, Subramanian A, Bounti L, Persico M, Carlile G, Galiotta LJV, Thomas DY, Di Bernardo D, Luini A.   | Unravelling druggable signalling networks that control F508del-CFTR proteostasis   | Elife 2015; 4: e10365               | 9.322  | 4 |
| Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, Adachi H, Adams CM, Adams PD, Adeli K, Adhietty PJ, Adler SG, Agam G, Agarwal R, Aghi MK, Agnello M, Agostinis P, Aguilar PV, Aguirre-Ghiso J, Airoidi EM, Ait-Si-Ali S, Akematsu T, Bachetti T, Ceccherini I et al. | Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)   | Autophagy 2016; 12: 1-122           | 9.108  | 4 |
| Lazzarini E, Balbi C, Altieri P, Pfeffer U, Gambini E, Canepa M, Varesio L, Bosco MC, Coviello D, Pompilio G, Brunelli C, Cancedda R, Ameri P, Bollini S.   | The human amniotic fluid stem cell secretome effectively counteracts doxorubicin-induced cardiotoxicity  | Sci Rep-UK 2016; 6: 29994           | 5.228  | 3 |
| Li M, Corbelli A, Watanabe S, Armelloni S, Ikehata M, Parazzi V, Pignatari C, Giardino L, Mattinzoli D, Lazzari L, Puliti A, Cellesi F, Zennaro C, Messa P, Rastaldi MP.  | Three-dimensional podocyte-endothelial cell co-cultures: Assembly, validation, and application to drug testing and intercellular signaling studies                         | Eur J Pharm Sci 2016; 86: 1-12      | 3.773  | 3 |
| Marsili M, Ceccherini I, Di Battista C, Chiarelli F, Gattorno M, Breda L.   | Neonatal-Onset Urticaria and Fever   | J Pediatr-US 2016; 177: 329         | 3.89   | 6 |
| Matera I, Rusmini M, Guo Y, Lerone M, Li J, Zhang J, Di Duca M, Nozza P, Mosconi M, Pini Prato A, Martucciello G, Barabino A, Morandi F, De Giorgio R, Stanghellini V, Ravazzolo R, Devoto M, Hakonarson H, Ceccherini I.   | Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction   | Eur J Hum Genet 2016; 24: 1211-1215 | 4.58   | 6 |
| Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, Negri M, Colao A, Andria G, Parenti G.   | Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis                     | Bone 2016; 86: 79-85                | 3.736  | 3 |
| Motta I, Filocamo M, Poggiali E, Stroppiano M, Dragani A, Consonni D, Barcellini W, Gaidano G, Facchini L, Specchia G, Cappellini MD.   | Splenomegaly Gaucher Disease study group. - A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia | Eur J Haematol 2016; 96: 352-359    | 2.544  | 2 |
| Nieddu E, Pollarolo B, Mazzei MT, Anzaldi M, Schenone S, Pedemonte N, Galiotta LJV, Mazzei M.   | Phenylhydrazones as Correctors of a Mutant Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator   | Arch Pharm 2016; 349: 112-123       | 2.043  | 2 |
| Panza E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marin C, Gougard N, De Michele G, Morra VB, Liguori R, Salvati L, Donati MA, Cusano R, Pippucci T, Ravazzolo R, Nemeth AH, Smithson S, Davies S, Hurst JA, Bordo D, Rubio V, Seri M.  | ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism                                  | Brain 2016; 139: e3                 | 10.103 | 4 |
| Pesce E, Gorrieri G, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Caci E, Tomati V, Zegarra-Moran O, Di Bernardo D, Galiotta LJV.   | Evaluation of a systems biology approach to identify pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel  | J Cyst Fibros 2016; 15: 425-435     | 3.853  | 6 |

|  |   |  |        |   |
|--|---|--|--------|---|
| Petretto A, Carbotti G, Inglese E, Lavarello C, Pistillo MP, Rigo V, Croce M, Longo L, Martini S, Vacca P, Ferrini S, Fabbi M.   | Proteomic analysis uncovers common effects of IFN- $\gamma$ and IL-27 on the HLA class I antigen presentation machinery in human cancer cells                 | Oncotarget 2016; 7: 72518-72536        | 5.008  | 6 |
| Pierobon D, Raggi F, Cambieri I, Pelassa S, Occhipinti S, Cappello P, Novelli F, Musso T, Eva A, Castagnoli C, Varesio L, Giovarelli M, Bosco MC.  | Regulation of Langerhans cell functions in a hypoxic environment  | J Mol Med 2016; 94: 943-955            | 4.855  | 6 |
| Pollock NL, Satriano L, Zegarra-Moran O, Ford RC, Moran O.   | Structure of wild type and mutant F508del CFTR: A small-angle X-ray scattering study of the protein-detergent complexes                                       | J Struct Biol 2016; 194: 102-111       | 2.57   | 2 |
| Romano MR, Di Menna L, Scarselli P, Mascio G, Madonna M, Notartomaso S, Puliti A, Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F.   | Type-1, but Not Type-5, Metabotropic Glutamate Receptors are Coupled to Polyphosphoinositide Hydrolysis in the Retina   | Neurochem Res 2016; 41: 924-932        | 2.472  | 2 |
| Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Baldi M, Obici L, Insalaco A, Tommasini A, Caorsi R, Gallo E, Olivieri AN, Marzano A, Coviello D, Ravazzolo R, Martini A, Gattorno M, Ceccherini I.   | Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases  | Ann Rheum Dis 2016; 75: 1550-1557      | 12.384 | 8 |
| Scudieri P, Musante I, Gianotti A, Moran O, Galletta LJV.  | Intermolecular Interactions in the TMEM16A Dimer Controlling Channel Activity   | Sci Rep-UK 2016; 6: 38788              | 5.228  | 6 |
| Stigliani M, Manniello MD, Zegarra Moran O, Galletta LJV, Minicucci L, Casciaro R, Garofalo E, Incarnato L, Aquino RP, Del Gaudio P, Russo P.  | Rheological Properties of Cystic Fibrosis Bronchial Secretion and in Vitro Drug Permeation Study: The Effect of Sodium Bicarbonate                            | J Aerosol Med Pulm D 2016; 29: 337-345 | 3.041  | 4 |
| Tang CS, Gui H, Kapoor A, Kim JH, Luzon-Toro B, Pelet A, Burzynski G, Lantieri F, So MT, Berrios C, Shin HD, Fernandez RM, Le TL, Verheij JB, Matera I, Cherny SS, Nandakumar P, Cheong HS, Antinolo G, Amiel J, Seo JM, Kim DY, Oh JT, Lyonnet S, Borrego S, Ceccherini I, et al. | Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies for Hirschsprung disease  | Hum Mol Genet 2016; 25: 5265-5275      | 5.985  | 3 |
| Tassano E, Accogli A, Pavanello M, Bruno C, Capra V, Gimelli G, Cuoco C.   | Interstitial 9p24.3 deletion involving only DOCK8 and KANK1 genes in two patients with non-overlapping phenotypic traits                                      | Eur J Med Genet 2016; 59: 20-25        | 1.81   | 1 |
| Tassano E, Janis S, Canepa A, Zanotto E, Torello Corrado, Gimelli G, Cuoco C.  | Interstitial 11q24 deletion: a new case and review of the literature  | J Appl Genet 2016; 57: 357-362         | 1.929  | 2 |
| Tassano E, Severino M, Rosina S, Papa R, Tortora D, Gimelli G, Cuoco C, Picco P.   | Interstitial de novo 18q22.3q23 deletion: clinical, neuroradiological and molecular characterization of a new case and review of the literature               | Mol Cytogenet 2016; 9: 78              | 1.506  | 2 |
| Tonduti D, Ardisson A, Ceccherini I, Giaccone G, Farina L, Moroni I.   | Unusual presentations and intrafamilial phenotypic variability in infantile onset Alexander disease   | Neurol Sci 2016; 37: 973-977           | 1.783  | 1 |
| Ugolotti E, Larghero P, Vanni I, Bandettini R, Tripodi G, Melioli G, Di Marco E, Raso A, Biassoni R.   | Whole-genome sequencing as standard practice for the analysis of clonality in outbreaks of meticillin-resistant Staphylococcus aureus in a paediatric setting | J Hosp Infect 2016; 93: 375-381        | 2.655  | 4 |

|  |  |                             |       |   |
|--|--|-----------------------------|-------|---|
| Vaccari CM, Tassano E, Torre M, Gimelli S, Divizia MT, Romanini MV, Bossi S, Musante I, Valle M, Senes F, Catena N, Bedeschi MF, Baban A, Calevo MG, Acquaviva M, Lerone M, Ravazzolo R, Puliti A. | Assessment of copy number variations in 120 patients with Poland syndrome                  | Bmc Med Genet 2016; 17: 89  | 2.094 | 2 |
| Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, Sinnott R, Geberhiwot T, Bembi B, Dardis A.   | SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants | Hum Mutat 2016; 37: 139-147 | 5.089 | 6 |

### 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 dermoscopic peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione maligna.

### Responsabili Scientifici del Progetto

Professor Mohamad Maghnie – 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

Dottor Oliviero Sacco – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

Dottor Salvatore Renna – U.O.C. Pronto Soccorso e Med. d'Urgenza Pediatrica

Dottor Marco Adriano – U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

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

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

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

Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia

Dottor Lucio Zannini/Dottor Giuseppe Cervo – U.O.C. Cardiochirurgia

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

## **Attività 2016**

***U.O.C. Clinica Pediatrica – Direttore: Professor Mohamad Maghnie***

**Prosecuzione dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:**

**1. Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antiproliferativo 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; dati da confermare da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta; 16 pazienti hanno concluso 4 anni di protocollo raggiungendo gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.

**2. 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 40 neonati pretermine valutati ad un'età corrispondente alla 40<sup>a</sup> settimana gestazionale e 8 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

**3. Messa a punto del range di riferimento dei marcatori ossei in età pediatrica (ref n 4)**

**4. VALUTAZIONE DEL FENOTIPO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI CON SINDROME DI ROHHADNET, OSSERVAZIONALE, multicentrico italiano. Pazienti arruolati: 7**

**5. Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry-Kamper, interventistico, multicentrico internazionale (9 nazioni).** Alcune forme di fenilchetonuria (PKU) possono essere responsive alla BH4 cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina (Kuvan) è versione sintetica della BH4. L'obiettivo primario consiste nella valutazione della sicurezza a lungo termine nei soggetti trattati; secondariamente, ottenere informazioni su indicatori di crescita, grado di aderenza alla terapia e alla dieta e su sensibilità a lungo termine. Attualmente sono stati inseriti dal nostro Centro 10 pazienti.

6. **Screening neonatale per il difetto di ADA SCID** (immunodeficienze combinate gravi). Obiettivo: valutazione dell'attuabilità di inserimento nel pannello di malattie sottoposte a screening neonatale allargato del difetto di ADA-SCID. E' stato messo a punto il metodo analitico mediante spettrometria di massa tandem sugli spot di sangue dei neonati sottoposti attualmente a screening. Studi relativi alla concentrazione di adenosina in neonati a termine e neonati in regime di protocollo speciale hanno evidenziato correlazioni fra i suoi livelli, lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio relativo al neonato pre-termine, rendendo tale marcatore un plausibile candidato per la diagnosi precoce di patologie neonatali e per la valutazione dell'efficacia di eventuali interventi terapeutici.

7. **Studio genetico del Diabete mellito tipo Mody.**

**U.O.C. Dermatologia** – Direttore: Dottor Corrado Occhella

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

Sono stati reclutati 5 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 14 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 7 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD >20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

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

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

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

5 pazienti con dermatite atopica avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 2 presentavano valori insufficienti

4 pazienti con psoriasi avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 1 presentava valori insufficienti

La prevalenza dei pazienti con deficit di vitamina D non si discostava da quella dei controlli

Dei 14 pazienti con alopecia areata 12 presentavano bassi valori di 25 idrossivitamina D (10 insufficienti e 2 deficienti).

La prevalenza dei pazienti con bassi valori di vit D nell'alopecia areata (85%) è risultata significativamente più alta che nei controlli (33%).

I risultati confermano, nel nostro campione di pazienti l'associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata.

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

La ricerca ha riguardato la genetica, la clinica, gli aspetti endoscopici e la chirurgia delle malattie gastroenterologiche. Sono stati portati a termine i seguenti studi. **A)** Indagine multicentrica italiana sul sanguinamento intestinale in 51 bambini sottoposti a terapia con FANS. L'ematemesi è stato il sintomo più frequente (33%). La gastroscopia ha dimostrato lesioni gastriche, duodenali ed esofagee rispettivamente nel 62, 33 e 15%. Ibuprofene è stato il farmaco più usato. Il 94% dei bambini hanno ricevuto terapia medica, mentre il 6% tamponamento endoscopico. **B)** Correlazione tra varianti del gene ACTG2 dell'actina e presenza e severità di megavesicica in bambini affetti da pseudo-ostruzione intestinale cronica. Varianti missense in eterozigosi di ACTG2

sono state evidenziate in 10 bambini con sindrome megavesicica-microcolon-ipoperistalsi o pseudo-ostruzioni intestinali croniche. Questo riscontro fornisce evidenze su una correlazione tra il fenotipo clinico e il genotipo al locus di ACTG2 contribuendo a migliorare la diagnosi e la prognosi di queste gravi condizioni. **C)** Follow-up a lungo termine e necessità di re-intervento in bambini operati di Nissen per reflusso-gastroesofageo. Sono stati studiati 162 bambini con 179 Nissen. Comorbidità presenti nel 73%, in particolare compromissione neurologica con comorbidità (73%). Re-intervento di Nissen nel 14% con comorbidità dimostrate fattori di rischio, specialmente nei pazienti neurologici. La percezione dei genitori a una mediana di F-up di 51 mesi era eccellente o buona nell'85%. **D)** Fattori di rischio e morbidità delle ileostomie confezionate per via laparoscopica in bambini con colite ulcerosa. 72 ileostomie in 37 pazienti. 8 complicanze con fattori di rischio identificati nell'uso pre-operatorio di azatioprina (AZA) e nell'eccedenza ponderale. **E)** Studio multicentrico italiano su effetto clinico dell'uso precoce vs tardivo di AZA in 121 bambini affetti da colite ulcerosa. L'avvio entro 6 mesi dalla diagnosi non sembra più efficace di quello tardivo per ottenere una remissione senza l'uso di steroidi. La guarigione mucosale non dipende dal tempo di inizio dell'AZA. **F)** Caratteristiche cliniche e fattori di rischio dell'interessamento epatico autoimmune in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali nel bambino. Studio multicentrico italiano condotto su 677 bambini. Malattia auto-immune epatica, ovvero colangite sclerosante (61%) e sindrome overlap (33%), è stata riscontrata nel 6.8%, maggiormente associata a colite ulcerosa (83%) per lo più pancolite (84%). Complicazioni nel 9% del F-up.

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

1. Caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state consolidati avanzamenti rilevanti con l'identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica. L'arruolamento di pazienti con lupus eritematoso e con nefrite lupica e la raccolta di sieri è in corso nell'ambito dello studio Zeus che è coordinato dal dr Ghiggeri e coinvolge 11 centri reumatologici e nefrologici italiani.

Nell'ambito dello studio Zeus sono stati arruolati circa 1400 pazienti e ci si propone di raggiungere la quota di 2000 campioni entro il 2017. Il programma nell'ambito dello studio Zeus è di validare la predittività degli anticorpi verso antigeni endocellulari per lo sviluppo di nefrite lupica. E' in fase avanzata e con importanti scoperte la definizione dei meccanismi di formazione degli anticorpi messi in relazione alla formazione di NETs. Gli studi sulla NETs di natura prevalentemente proteomica hanno dato risultati preliminari di grande interesse soprattutto centrati sulla composizione proteica e sulle trasformazioni biochimiche delle proteine. Questi risultati aprono a considerazioni sui meccanismi di base dell'autoimmunità nel lupus: *a*-quali TLRs vengono attivati e perché; *b*-quali sono le ragioni dello shift isotipico; *c*-quali cellule B sono implicate.

Nell'ambito dello studio della NETosis un ulteriore filone di ricerca sarà lo studio del ruolo della NETosis anche nelle vasculiti sistemiche e renali. Si propone lo stesso schema di studio utilizzato per il lupus.

2. Meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi. Per quanto riguarda la sindrome nefrosica umana sono in corso di attuazione studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di anticorpi-anti-CD20

nell'indurre stabile remissione della malattia. E' previsto che tali studi continueranno nel prossimo triennio. E' anche in fase di presentazione al Comitato Etico un nuovo studio randomizzato sugli effetti di urokinasi a bassi dosaggi nella sindrome nefrosica idiopatica resistente ai farmaci "multidrug-resistant nephrotic syndrome of childhood".

3. Messa a punto di diagnostica specifica per malattie renali ereditarie tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica della sindrome nefrosica. Tale pannello è in fase di validazione in pazienti già caratterizzati e che appartengono al data base 'sindrome Nefrosica' costruito negli anni a cui afferiscono circa 500 pazienti.
4. Studio clinico-molecolare per la definizione dell'entità di interessamento neurologico nei pazienti CON Anomalie Congenite del tratto urinario (CAKUT). E' in fase avanzata lo studio che ha portato alla caratterizzazione di alterazioni molecolari in tratti non codificanti del DNA note come CNV (copy number variation). Si tratta di modificazioni per eccesso o difetto di tratti del DNA regolatori che saranno descritte in un prossimo lavoro scientifico attualmente in pubblicazione. Queste evoluzioni identificano di fatto una nuova entità clinica definita come "malattia rene-cervello" che richiede molta attenzione clinica per una definitiva caratterizzazione degli elementi di tipicità. E' stata definita una flow-chart che include tests clinici, per immagini e molecolari ai quali partecipano psicologi, neurologi, radiologi esperti di RMN (3 T) e nefrologi e che appunto caratterizzano il progetto in corso.
5. Analisi di vescicole ed esosomi nei vari fluidi biologici (sangue, urine, liquor) per definirne una loro possibile implicazione quali biomarkers in differenti condizioni cliniche.

#### ***U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – Direttore: Dottor Oliviero Sacco***

##### *"Resistenza ai macrolidi da parte del Mycoplasma pneumoniae"*

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

##### *"L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico" - Ancora attiva nel 2016*

E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine "anafilassi" nella "diagnosi testo" della dimissione del paziente da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l'adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2017 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart). Nell'ultima revisione della flow chart sono stati inseriti in maniera più precisa i dosaggi della adrenalina per via i.m. in rapporto al peso ed all'età.

##### *"Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica" - Ancora attiva nel 2016*

Le funzioni del sistema immunitario, tra cui la produzione di IgE, diminuiscono progressivamente con gli anni. Per valutare l'impatto dell'età sui livelli sierici delle IgE- specifiche per i componenti molecolari, sono stati analizzati con metodo ISAC i sieri di 2795 pazienti [età media: 23 aa (1° e 3° quartili: 9.7-43.7 aa)]. Il numero di test positivi (= sensibilizzazione) tendeva ad aumentare fino alla prima età adulta per poi diminuire.

Analogo trend per i livelli di IgE specifiche per ogni componente molecolare (rCor a11, rPru p3, nJug r3, rAra h8, rGly m4, rCor a8, nPen m1, nAct d8) tranne che per Gal d 2 (uovo) e Bos d 8 (caseina) i cui livelli diminuivano rapidamente subito dopo la prima infanzia, con implicazioni cliniche rilevanti. Questi risultati dimostrano che i livelli di IgE specifiche per i componenti molecolari alimentari tendono a diminuire con l'età, ma con differenze tra i vari allergeni. Questo fenomeno deve essere adeguatamente valutato durante la gestione di pazienti allergici.

***U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica – Direttore: Dottor Salvatore Renna***

Tra le attività svolte dalla Medicina d'Urgenza è inclusa la vigilanza sulla sicurezza nell'impiego di farmaci e vaccini. In quest'ottica il nostro Centro ha partecipato, con altri 10 in Italia, ad uno studio caso-controllo relativo alla relazione tra porpora di Henoch-Schoenlein (HSP) ed impiego di farmaci e vaccini (per assunzione farmaci finestra temporale di 3 settimane, per i vaccini di 12 settimane). La diagnosi di HSP è stata effettuata adottando i criteri EULAR/PRINTO/PRES. I pazienti con HSP sono stati comparati a bambini affetti da patologie gastroenteriche, arruolati come casi-controllo. Durante il periodo di studio (Novembre 1999-Aprile 2013) sono stati inclusi nello studio 288 casi e 617 controlli. Non è stato rilevato un aumentato rischio di HSP correlato ad impiego di farmaci. Tra i vaccini, il morbillo-rosolia- parotite (MMR) è risultato associato ad un maggior rischio di sviluppare HSP. In ogni caso i casi vaccinati con MMR sono risultati solo 8 su 288, suggerendo un rischio assoluto molto basso sulla totalità dei soggetti vaccinati per MMR e non condizionando il rapporto rischio/beneficio di questo vaccino. I risultati del nostro studio confermano inoltre alcune segnalazioni già effettuate per il passato dalla Farmacovigilanza italiana e nella campagna vaccinale cinese per MMR (in questo caso su 30 reazioni avverse severe in 14,3 milioni di dosi di vaccino somministrate 28 erano state diagnosticate come HSP con un'incidenza stimata di 2,1/milione di dosi).

Altra mission della nostra Unità Operativa è la gestione, in collaborazione con colleghi di altre specialità, di pazienti complessi, quali una bambina di 11 anni con SHM (sporadic hemiplegic migraine), ritardo mentale, atrofia cerebellare, portatrice della mutazione del gene CACNA1A, affetta da episodi acuti di SHM, convulsioni e coma associati ad edema cerebrale monolaterale. Non esistono linee-guida relative al trattamento degli attacchi acuti, spesso effettuato su base empirica.

L'associazione tra impiego precoce di corticosteroidi e soluzione ipertonica nel nostro caso ha condotto ad una ripresa più rapida della crisi di cefalea emiplegica. In ogni caso si tratta di un'esperienza singola e non è ancora possibile dimostrarne l'efficacia sulla totalità dei pazienti affetti da SHM correlata a edema cerebrale e portatori di una mutazione CACNA1A.

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

***U.O.C. Ostetricia e Ginecologia – Direttore: Dottor Marco Adriano***

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla presenza della U.O.S.D. Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il prof. Fulcheri (UOSD Centro di diagnostica e patologia feto-placentare) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali.

Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana). Prosegue la collaborazione con IRCCS A.O.U. San Martino - IST nell'ambito dello studio del carcinoma mammario in gravidanza (PREFER2).

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

L'attività di ricerca scientifica ha continuato ad essere in prevalenza centrata sulla neurologia neonatale e perinatale, vertendo maggiormente sullo studio delle lesioni cerebrali acquisite in età perinatale dai nati pretermine di alto grado. La produzione continua a riferirsi quindi al miglioramento tecnologico e di utilizzo delle tecniche di neuroimaging, ma si è arricchita della collaborazione con i laboratori cercando marker biologici (es. adenosina per lo studio dello stress ossidativo; proteomica del liquor cefalorachidiano dei pazienti sottoposti a derivazione ventricolare esterna per il trattamento dell'idrocefalo post-emorragico) che possano svelare almeno alcuni dei meccanismi fisiopatologici e delle lesioni da sanguinamento della matrice germinativa ed intraventricolari, di quelle cerebellari e delle lesioni minori della sostanza bianca esclusivamente identificabili con tecnica RM.

L'attività in questo senso si sta anche arricchendo delle collaborazioni con altri centri europei come l'Università di Lund; la dottoressa Malova, che afferisce come specializzanda al nostro reparto, sta sviluppando una miglior lettura degli esami RM ai fini prognostici applicando sistemi di score delle patologie.

La dottoressa Colella, che ha un dottorato di ricerca tra Gaslini ed INSERM di Parigi, sta investendo in un modello animale per lo studio del ritardo di crescita intrauterino e dello stress ossidativo.

Come già accennato un importante investimento è stato dato alla componente istopatologica e di proteomica ad esempio si stanno studiando con particolare attenzione le reali componenti di proteomica della membrana dell'amnios nell'ambito del concetto, spesso enfatizzato, del ruolo promotore della corioamnionite nella patologia cerebrale del pretermine. Di rilievo la produzione anche in un settore davvero da sempre poco produttivo a livello internazionale, come quello del trasporto neonatale, nel quale la commistione con ricadute cliniche di efficienza sanitaria, di spesa sanitaria è davvero unica e pionieristica nel suo genere.

### ***U.O.C. Radiologia – Direttore: 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 sono stati oggetto di relazione all'ESPR Congress 2015. Continua l'arruolamento dei pazienti e l'analisi statistica dei risultati.
2. URO RM: terminata la lettura comparativa multicentrica (Istituto Gaslini-università di Rouen) degli esami UroRm e scintigrafia dinamica Mag3 e l'analisi statistica dei dati. Dati in corso di pubblicazione. Ad oggi sono stati acquisiti circa 600 esami di URO RM completi di valutazione funzionale analizzata in postprocessing con software dedicato "MRU versione 5.0 plug-in di image J. Gli esami condotti dal 2011 al 2016 (circa 500) sono stati oggetto di discussione collegiale nel corso delle riunioni settimanali del gruppo di lavoro multidisciplinare uro-nefrologico. In corso di valutazione la sensibilità e specificità della URO RM nell'ambito della patologia CAKUT sottoposta a chirurgia; selezionati 120 casi di SGPU sottoposti a chirurgia. In corso di analisi valutazione di sensibilità e specificità della uro rm in comparazione ad ecografia e scintigrafia dinamica nella definizione della giuntopatia intrinseca ed estrinseca e nella valutazione del grado di ostruzione.
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 Paedegree: abbiamo definito i protocolli RM e attualmente continua 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 2017.
6. Ottimizzazione della dose. È stata completata la survey nazionale sulla dose in TC i risultati sono pubblicati su European Radiology. Le società scientifiche di Radiologia e in particolare l'ESPR hanno completato, con la nostra attiva collaborazione la definizione dei PiLDR (livelli di dose radiante di riferimento in pediatria) che tramite Eurosafe sono divenuti i parametri di riferimento in radiologia pediatrica.

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

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

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

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

Nell'anno 2016 ho portato a termine la ricerca nell'ambito della diagnosi prenatale relativa al comportamento della fossa ovale nei feti affetti da Trasposizione delle grandi arterie. Tale comportamento può modificare in maniera significativa l'organizzazione dell'evento nascita e la prognosi del paziente affetto.

Ho inoltre avviato una valutazione retrospettiva dei pazienti con diagnosi prenatale di Doppia discordanza atrioventricolare e ventricolo-arteriosa per rivalutare l'impatto della diagnosi prenatale e la prognosi di questi pazienti spesso sottoposti ad un complesso iter cardiocirurgico. Tale studio è stato accettato come comunicazione orale al Congresso Italiano di Cardiologia Pediatrica, ed è stato scelto poi come uno dei migliori lavori da presentare al Congresso tedesco di Cardiologia Pediatrica che quest'anno si svolgerà a Lipsia a Febbraio 2017.

Ho partecipato con il Dr Rimini alla stesura di un capitolo relativo alle aritmie nel feto e nel bambino. Ho preso parte in qualità di relatore a diversi eventi scientifici per lo più inerenti alla medicina fetale.

**U.O.C. Chirurgia** – Direttore: Professor Girolamo Mattioli

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

Durante il 2016 è proseguita l’attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell’NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell’espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell’infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l’enterocolite.

Nel complesso, al 15/12/2016, sono stati arruolati oltre 250 pazienti, oltre la metà dei quali sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di enterocoliti. I risultati ottenuti sui primi 106 pazienti sono stati già pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease (Pini Prato A et al. *A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease*. Orphanet J Rare Dis. 23;8(1):184, 2013). Un altro paper relativo a 133 pazienti consecutivi con malattia di Hirschsprung sottoposti a screening ecocardiografico è stato pubblicato nel 2014 sulla rivista Frontiers in Pediatrics (Tuo G et al. *Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution*. Front Pediatr Sep 17, 2014). Il progetto di Ricerca prosegue nel contesto della Ricerca finalizzata con durata triennale e quindi **fino a tutto il 2017**.

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

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

*“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung”*

Dal 2014 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o *“preliminary data”*). Sono state intervistati circa 200 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggiorescenti) ed un sovrapponibile numero controlli age-matched. Sono stati riscontrati casi di ricorrenza di tumore del colon-retto nelle famiglie dei pazienti con prevalenza sovrapponibile. I risultati, su una

numerosità di campione non ancora sufficiente per consentire una potenza statistica adeguata, suggeriscono al momento che il background genetico non agisce quale predisposizione al tumore del colon retto nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung.

Su tale progetto di ricerca è attivo il coinvolgimento multicentrico dell'Ospedale Vittore Buzzi di Milano, dell'azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e del Children Hospital di Helsinki, Finlandia. **Il progetto proseguirà fino a tutto il 2017.**

*“Ottimizzazione della ricerca in chirurgia pediatrica”*

Nel corso dell'anno 2016 la coordinazione della ricerca ha consentito la focalizzazione delle risorse scientifiche nello studio metagenomico nei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung. Tale studio, tutt'ora in corso, ha consentito l'implementazione di un paper sottoposto alla revisione presso la prestigiosa rivista *Gastroenterology*. Parallelamente sono stati conclusi alcuni dei *secondary aims* dei progetti in corso con definizione dei risultati dell'inoculazione della Tossina Botulinica per il trattamento dell'acalasia neurogena dello sfintere anale interno, dei risultati funzionali a lungo termine della malattia di Hirschsprung e del rischio oncologico dei pazienti affetti dalla stessa malattia. Sono sottoposti a revisione 3 papers presso riviste internazionali quali *Pediatric Surgery International* e *Journal of Pediatric Surgery*.

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

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

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

Tale progetto di Ricerca, attivato il 1° dicembre del 2014, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini per l'esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un'analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell'affezione in esame. Nel solo anno 2016 (al 15/12/2016) sono stati arruolati 16 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

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

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) viene esteso ai pazienti affetti da **Sindrome di Legius**.

La popolazione studiata è attualmente di 4 pazienti affetti con anomalia accertata del gene SPRED 1.

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:

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

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

Inizia lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O.C. Malattie Neuromuscolari in particolare con esame oftalmologico appropriato per l'età: test del riflesso rosso, esame del fondo compreso esame oftalmoscopico/con lampada a fessura, OCT e fotografia del fondo. Per evidenziare eventuali eventi avversi oftalmologici.

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

Sono stati studiati i risultati, ottenuti nelle fratture femorali e tibiali, trattate con chiodi endomidollari elastici in titanio ed in acciaio amagnetico; sono stati presentati al Congresso nazionale della Società Italiana di Ortopedia Pediatrica (lo studio è stato eseguito in collaborazione con la Dott.ssa Marengo vincitrice della borsa di Studio della S.I.O.T. su questo argomento).

E' stato preparato uno studio riguardante la correzione di deformità complesse degli arti inferiori con fissatore esterno esapodalico in età pediatrica, i risultati preliminari sono stati presentati al Congresso mondiale di ricostruzione degli arti; quelli definitivi sono inseriti nella pubblicazione inviata al Journal of Pediatric Orthopedics (in attesa di revisione).

Sono stati rivisti i casi operati con due tipi diversi di placche per la crescita guidata, i risultati dei due gruppi sono stati posti a confronto (i dati sono in via di elaborazione).

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

Definizione gestionale nel trattamento nelle linfadeniti da micobatterio non tubercolare.

Revisione e validazione di un sistema integrato di rete Regionale su supporto web nello screening audiologico e nella gestione delle sordità infantili.

Individuazione del ruolo della endoscopia naso-sinusale nella gestione dei pazienti affetti da fibrosi cistica in rapporto con quadro clinico, età, genotipo e severità della malattia.

Definizione del ruolo della tonsillectomia nella PFAPA.

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

*“Gestione dei farmaci chemioterapici e degli anticorpi monoclonali utilizzati nell'ambito degli studi clinici: validazione delle modalità di allestimento, revisione delle procedure e implementazione dei modelli di gestione informatizzata della prescrizione”*

Attualmente presso l'Istituto Giannina Gaslini sono in atto 55 studi clinici, di cui 16 prevedono l'allestimento del farmaco sperimentale da parte dell'U.O.C. Farmacia.

Nell'anno 2016 (dal 01/01/2016 al 23/11/2016) sono stati effettuati 852 allestimenti di farmaci sperimentali, di questi 673 sono allestimenti di farmaci chemioterapici e anticorpi monoclonali. Per tutti gli studi clinici in atto sono state revisionate le procedure e per i protocolli che prevedono l'allestimento del farmaco sperimentale da parte della U.O.C. Farmacia, sono state redatte procedure operative dedicate e specifiche volte a creare un percorso chiaro e definito tale da garantire una maggiore sicurezza per il paziente e una completa aderenza al protocollo. Nel corso del 2016 è stata implementata la gestione informatizzata della prescrizione mediante l'inserimento dei protocolli all'interno del programma informatico.

#### *“Gestione delle prescrizioni off-label all'interno dell'Istituto Gaslini”*

Nel corso dell'anno 2016 sono state analizzate le prescrizioni delle terapie off label relative agli anni 2014/2015/2016, valutando gli esiti clinici delle terapie approvate, i reparti e i farmaci maggiormente coinvolti e l'impatto economico delle terapie off label.

Nel 2014 sono stati discussi 46 casi, nel 2015 sono stati discussi 42 e dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati discussi 55 casi.

I reparti maggiormente coinvolti sono: oncologia e neurooncologia, reumatologia, neuropsichiatria, chirurgia cardio-vascolare.

Nel 2014 il 61% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo, nel 2015 il 62% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo.

#### *“Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica”*

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

Dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati arruolati 70 pazienti.

La distribuzione dei pazienti all'interno delle diverse patologie studiate è la seguente:

- problemi neurologici: 38 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di perdita di coscienza;
- patologie muco-cutanee e vasculiti: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di orticaria;
- lesioni gastroduodenali e intussuscezioni: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di ematemesi;
- sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini: 2 pazienti arruolati.

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

#### *“Gestione del rischio clinico nell'ambito del ri-accreditamento Joint Commission International”*

L'Istituto Giannina Gaslini è ospedale accreditato Joint Commission International (JCI) a partire dal novembre 2007.

In base a quanto previsto nella politica per la Qualità dell'Istituto, il personale è impegnato in un programma di miglioramento continuo che coinvolge tutte le componenti, sia quella assistenziale che amministrativa, in coerenza con quanto disciplinato dalla Regione Liguria in tema di accreditamento.

Il Piano per la qualità, redatto ogni anno, definisce il programma di lavoro, individua le azioni da intraprendere e le relative risorse necessarie.

I contenuti del piano sono selezionati in coerenza con il Piano Strategico 2016-2020 ed i relativi piani attuativi annuali tenendo conto delle indicazioni e delle linee di indirizzo definite dal

Ministero della Salute in tema di governo clinico, qualità e sicurezza, centralizzazione dei pazienti e delle famiglie nei percorsi di cura.

A questo riguardo è stato sviluppato un programma di studio in collaborazione con l'ospedale SickKids di Toronto. È stata realizzata una valutazione sul campo di esperti del SickKids al Gaslini per identificare la strategia più appropriata al fine di supportare la continua evoluzione del modello CFCC in Istituto. La valutazione condotta sul campo ha incluso una serie di interviste individuali, discussioni di gruppo e osservazioni.

L'insieme esauriente di informazioni e intuizioni raccolte durante tale valutazione ha permesso di individuare la capacità di sistema, la funzione e i bisogni, nonché i punti di forza centrali, le risorse e le opportunità per ottenere progressi sostenibili e misurabili nel campo della CFCC.

Il Gaslini ha adottato uno strumento di valutazione messo a punto nel Regno Unito fondato su standard professionali che pongono al centro il bambino e i giovani. Ogni elemento nell'ambito di tale strumento inglese è stato analizzato in rapporto alla realtà del Gaslini per validarne l'applicabilità e la sostenibilità. Sono stati selezionati tre contesti a cui applicare i principi e la pratica di un sistema di cura fondato sul bambino e la famiglia (CFCC): il Dipartimento di Ematologia, il Dipartimento di Emergenza e l'Ospedale di Giorno.

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

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

In termini di risultati di questa attività, il personale della U.O.S.D. è stato autore o co-autore, (dati aggiornati al 11/1/2017) di 34 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 253,609 e per un IF Ministeriale pari a 176,2. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 7,459 e un numero medio di lavori per ricercatore di 4,25.

- b. **Registri di Malattia:** l'attività è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) Registro Regionale per l'Ipoacusia Congenita Neonatale.

Il RINB è stato trasferito su una piattaforma web sicura presso Cineca. Il ROT è stato aggiornato grazie alla partecipazione a progetti di ricerca europei. In particolare, all'interno del progetto ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents) abbiamo coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale. Nell'ambito del progetto ExPo-r-Net il Survivorship Passport è tradotto in molte lingue europee. Il Survivorship Passport è stato individuato quale strumento da adottare (previsto nel 2017) dal Ministero della Salute Austriaco e dal gruppo cooperativo di Oncologia Pediatrica Svizzero. Grazie ad un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel ROT, i dati sono in via di pubblicazione. Inoltre, la UOSD sta collaborando con la casistica istituzionale al progetto europeo PanCareLIFE, per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico.

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

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

In un reparto di Medicina d'Urgenza gli antibiotici risultano tra i farmaci più comunemente prescritti. Sette istituzioni in 7 città italiane (tra le quali l'Istituto Gaslini e la nostra Unità Operativa) hanno partecipato a una PPS (Point-prevalence survey) della durata di 1 giorno sull'impiego di antibiotici in neonati e bambini tra Ottobre e Dicembre 2012 come parte dell'ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children project).

Dati raccolti: età, peso, patologia in atto, agente antimicrobico, dose ed indicazione al trattamento in pz ricoverati di età < 18 anni presenti in reparto alle 8.00 del mattino nel giorno della survey. Su 899 pz eleggibili, 349 (38,9%) erano trattati con 1 o più antibiotici, con percentuali variabili tra ospedale ed ospedale (25,7-53,8%).

E' stata effettuata una distinzione tra neonati (età < 30 giorni) e bambini (età ≥ 30 giorni < 18 anni). Nella coorte dei neonati, il 62,8% ha ricevuto antibiotici per profilassi e solo il 37,2% per infezioni in atto. Le penicilline e gli aminoglicosidi sono risultati le classi antibiotiche più prescritte. Nella coorte dei bambini, il 64,4% era in terapia antibiotica per infezioni ed il 35,5% per profilassi. 2 antibiotici prevalentemente prescritti: cefalosporine di terza generazione e penicilline + inibitori enzimatici. Le infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) sono la prima patologia atta a ricevere trattamento antibiotico, seguite dalla febbre/neutropenia febbrile in pz oncologici e dalla sepsi in età neonatale. Focalizzando l'attenzione sulle prescrizioni per LRTI, 43,3% dei pz è stato trattato con cefalosporine di 3a generazione, seguite da macrolidi (26,9%), chinolonici (16,4%), carbapenemici (14,9%); poliantibioticoterapia nel 50,1% dei casi. Il dato più preoccupante della survey è risultato l'abuso di cefalosporine di 3a generazione tanto come terapia quanto come profilassi. E' stato inoltre riscontrato un uso improprio/abuso di carbapenemici e chinolonici.

Programmi per l'uso appropriato di antibiotici dovrebbero essere messi in atto, in considerazione soprattutto del continuo ed allarmante incremento dei batteri MDR. A dimostrazione di quanto sopra illustrato sono stati descritti 2 casi di neonati settici (in entrambi infezioni da patogeni MDR) ricoverati nuovamente nel nostro ospedale dopo essere stati dimessi (1 in trattamento intensivo per 4 settimane, il secondo dimesso in 2a giornata di vita dopo parto eutocico). In tali casi in ospedali con elevata prevalenza di colonizzazione/infezione da patogeni resistenti nei Nidi, NICU e in Ostetricia, la scelta di terapia iniziale in caso di sepsi sospetta in un neonato ricoverato dopo dimissione dovrebbe prendere in considerazione la possibilità d'infezione da batteri MDR.

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

Nell'attività di un pronto soccorso (PS) un ruolo rilevante viene esercitato dall'attività del triage, con iniziale valutazione del pz ed attribuzione di un codice-colore in base a parametri ben definiti e standardizzati. Dei 2875 pz arruolati in uno studio retrospettivo (al triage codice-colore verde nel periodo febbraio 2014-gennaio 2015, parametri analizzati età, sesso, nazionalità, motivo di accesso, numero e tipo di procedure effettuate, durata di permanenza in PS, destinazione al momento della dimissione, codice-colore e diagnosi alla dimissione), 258 (8,97%) sono stati ricoverati, 135 (4,7%) ricoverati in osservazione breve intensiva (OBI), 1609 (55,97%) dimessi senza alcuna procedura, 829 (28,83%) dimessi dopo procedure (esami ematici e colturali, imaging, consulenze), 44 si sono allontanati spontaneamente (1,5%). Tra i pazienti ricoverati, la più frequente diagnosi alla dimissione è di patologia gastroenterica. L'età media dei pazienti ricoverati e di quelli dimessi senza procedure è di 46 mesi, quella dei pazienti ricoverati in OBI e di quelli dimessi dopo procedure di 54 e 61 mesi, rispettivamente. I risultati preliminari dello studio suggeriscono che i principali criteri di stratificazione dei codici verdi risultano dati dall'associazione di 2 variabili: età e patologia.

Il dolore rappresenta una delle principali cause di accesso in PS. Linee-guida italiane su trattamento del dolore sono state pubblicate nel 2010, ma non esiste molta letteratura sulle reali modalità di gestione del dolore in PS. Utilizzando la cefalea quale indicatore, il nostro gruppo ha partecipato ad uno studio volto ad identificare fattori predittivi su scala algometrica. Sono stati arruolati nell'arco di 1 mese 470 bambini di età 4-14 anni, la cui causa d'accesso in PS era la cefalea. Al triage il dolore è stato valutato utilizzando una scala standardizzata nel 41,5% dei casi, informalmente nel 15,5% e non valutato nel 42,9% dei casi. Solo il 32,1% dei pz arruolati ha ricevuto un trattamento antidolorifico durante il periodo di permanenza in PS.

Una rivalutazione del dolore dopo il triage è stata messa in atto solo nel 15% dei casi. Bambini non nati in Italia, bambini più grandi o già trattati con antidolorifici prima dell'accesso in PS sono risultati più soggetti a ricevere almeno una rivalutazione del livello del dolore.

Variabili ospedaliere (p.e. centro di ricerca o staff infermieristico più numeroso), sono i principali fattori predittivi dell'impiego di scale di valutazione del dolore. Interventi migliorativi dovrebbero includere programmi di training dello staff, audit ed attività di monitoraggio, con particolare attenzione al rinforzo del ruolo e dell'autonomia delle infermiere nella valutazione così come nel trattamento del dolore.

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

Campi di ricerca principale:

- Associazione tra *neurodevelopmental delay* e cardiopatie congenite. Consensus internazionale per consulenza prenatale;
- caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali e confronto con RMN (U.O.C. Neuroradiologia) ed anatomia patologica (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite;
- screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione;
- screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria uteroplacentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PIGF.

#### ***U.O.S.D. Centro Nutrizionale – Direttore: Dottor Paolo Fiore***

Partecipazione a studio Multicentrico su utilizzo Triheptanoeina del deficit di GLUT1 (U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari – Dr P. Striano)

Personalized therapeutic education programme for adolescents with cystic fibrosis and their families (U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – U.O.S. Fibrosi Cistica)

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

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2016 dall'U.O.S.D. Centro di Dialisi è stata finalizzata, come negli anni precedenti, alla produzione e messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento delle cure a pazienti pediatriche con insufficienza renale in terapia dialitica acuta o cronica ed in attesa di trapianto renale.

In particolare nell'anno 2016 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei bambini in insufficienza renale terminale. Lo scopo del trial clinico al quale l'UOSD Dialisi ha partecipato è l'identificazione della dose pediatrica più efficace e sicura del farmaco e della formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento del farmaco stesso soprattutto nei bambini più piccoli.
3. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) sono stati condotti 2 studi: I. Alterazioni del metabolismo calcio-fosforico nei bambini dopo trapianto renale. II. Epidemiologia della terapia sostitutiva renale cronica e disparità razziali sull'accesso e i risultati del trapianto renale in pazienti pediatriche in Europa.
4. In collaborazione con l'IPPN (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla migliore strategia trapiantologica per pazienti con rene policistico autosomico recessivo in trattamento dialitico (trapianto renale isolato vs combinato rene-fegato).
5. In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
  - a) trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi 2 anni di vita;
  - b) insorgenza di neuropatia ottica ischemica in bambini in dialisi peritoneale cronica.

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

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

Durante l'anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze.

Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l'analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell'outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8).

Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

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

Tra i vari settori di interesse si colloca in primo luogo lo studio per la correzione chirurgica degli esiti di paralisi ostetrica attuata sia come trattamento effettuato sul plesso brachiale ed i nervi (Pubblicato: Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. Ann Acad Med Singapore. 2016 May;45(5):221-4.), sia come interventi chirurgici attuati su parti molli e scheletro (Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. J Pediatr Orthop B. 2017 Jan; 26(1):14-20).

E' stato condotto uno studio di revisione degli interventi di pollicizzazione del secondo dito della mano nelle malformazioni congenite (**La pollicizzazione del secondo dito nelle deformità congenite della mano presso l'ircps istituto Giannina Gaslini di Genova - Alessandra Galuppi, Nunzio Catena, Lamberto Felli, Filippo Maria Senes** Chirurgia della Mano - Vol. 53 (3) 2016) .

I risultati degli studi sono stati presentati nei convegni della Società Italiana di Chirurgia della Mano in Palermo 2016.

#### ***U.O.S.D. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica – Direttore: Dottor Nicola Laffi***

In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Leaf Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore.

Progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la U.O.C. Clinica Pediatrica e U.O.C. Radiologia dell'Istituto Giannina Gaslini.

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

Studio multicentrico su tumori primitivi della via aerea (in corso analisi dei dati).

Prosecuzione di studi di genetica su pazienti con S Poland.

Definizione di nuova classificazione anomalie toraciche in S Poland.

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

Prosecuzione studio GAS (General versus Locoregional anesthesia in neonatal).

Costo/beneficio utilizzo dell'ecografia nell'impianto di cateteri venosi centrali anche con l'impiego di nuove metodologie di impianto.

Applicazione di nuove modalità di care dei cateteri venosi centrali a lunga e media permanenza.

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

L'attività di ricerca ha avuto come oggetto principale i supporti extra-corporei in terapia intensiva neonatale e pediatrica, con particolare riferimento all'ECMO ed alla CRRT. E' stata descritta una nuova strategia di supporto extra-corporeo in ECMO veno-venoso per pazienti affetti da ernia diaframmatica congenita. E' stato descritto un nuovo approccio al trattamento dello shock settico in pediatria, che prevede la modulazione dell'infiammazione con membrane ad elevato cutoff e colonne ad assorbimento per mediatori dell'infiammazione.

E' stato proposto uno studio multicentrico sull'argomento. La U.O.S.D. è coinvolta in svariati progetti di ricerca sul trattamento e la prevenzione delle infezioni in terapia intensiva neonatale e pediatrica. Ulteriore ambito di ricerca è il monitoraggio emodinamico avanzato in terapia intensiva neonatale e pediatrica.

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

| Autori   | Titolo   | Rivista                                  | IF Grezzo | IF Min. |
|--|--|--|-----------|---------|
| Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, Stuefer J, Stagnaro N, Siciliano V, Molinaro S, Sicari R, Festa P.  | Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up  | Int J Cardiovas Imag 2016; 32: 1441-1449 | 1.88      | 4       |
| Aloi M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, Gasparetto M, Martinelli M, Alvisi P, Illiceto MT, Valenti S, Distante M, Pellegrino S, Gatti S, Arrigo S, Civitelli F, Martelossi S.   | SIGENP IBD Working Group. - Effect of Early Versus Late Azathioprine Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis   | Inflamm Bowel Dis 2016; 22(7): 1647-1654 | 4.358     | 6       |
| Averna M, Bavestrello M, Cresta F, Pedrazzi M, De Tullio R, Minicucci L, Sparatore B, Salamino F, Pontremoli S, Melloni E.   | Abnormal activation of calpain and protein kinase C $\delta$ promotes a constitutive release of matrix metalloproteinase 9 in peripheral blood mononuclear cells from cystic fibrosis patients | Arch Biochem Biophys 2016; 604: 103-112  | 2.807     | 2       |
| Bacci G, Paganin P, Lopez L, Vanni C, Dalmastrì C, Cantale C, Daddiego L, Perrotta G, Dolce D, Morelli P, Tuccio V, De Alessandri A, Fiscarelli EV, Taccetti G, Lucidi V, Bevivino A, Mengoni A.   | Pyrosequencing Unveils Cystic Fibrosis Lung Microbiome Differences Associated with a Severe Lung Function Decline  | Plos One 2016; 11(6): e0156807           | 3.057     | 3       |
| Bagatell R, McHugh K, Naranjo A, Van Ryn C, Kirby C, Brock P, Lyons KA, States LJ, Rojas Y, Miller A, Volchenboum SL, Simon T, Krug B, Sarnacki S, Valteau-Couanet D, von Schweinitz D, Kammer B, Granata C, Pio L, Park JR, Nuchtern J. | Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study   | J Clin Oncol 2016; 34: 740-746           | 20.982    | 7.5     |
| Baldelli I, Santi P, Dova L, Cardoni G, Ciliberti R, Franchelli S, Merlo DF, Romanini MV.  | Body Image Disorders and Surgical Timing in Patients Affected by Poland Syndrome: Data Analysis of 58 Case Studies   | Plast Reconstr Surg 2016; 137: 1273      | 3.087     | 6       |
| Bellini C, Risso FM, Calevo MG, Ramenghi LA.   | Neonatal emergency transport has played a key role in the regionalisation of perinatal care in the Liguria Region of Italy   | Acta Paediatr 2016; 105: 717-718         | 1.647     | 4       |
| Bellini C, Risso FM.   | Phototherapy in transport for neonates with unconjugated hyperbilirubinaemia   | J Paediatr Child H 2016; 52: 67-71       | 1.477     | 1       |
| Benini F, Piga S, Zangardi T, Messi G, Tomasello C, Pirozzi N, Cuttini M; PIPER Study Group, Piccotti E, Manfredini L.   | Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care   | Acta Paediatr 2016; 105: e200-e208       | 1.647     | 0.8     |
| 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 Recons 2016; 32: e101-104  | 0.991     | 0.5.    |
| Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM.  | Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network   | Clin Exp Immunol 2016; 183: 166-174      | 3.148     | 4       |

|   |   |  |       |   |
|---|---|--|-------|---|
| Boaretto F, Snijders D, Salvoro C, Spalletta A, Mostacciolo ML, Collura M, Cazzato S, Giroso D, Silvestri M, Rossi GA, Barbato A, Vazza G.  | Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia by a Targeted Next-Generation Sequencing Panel: Molecular and Clinical Findings in Italian Patients | J Mol Diagn 2016; 18(6): 912-922           | 5.201 | 3 |
| Bonanni A, Bertelli E, Moscatelli A, Lampugnani E, Bodria M, Ravani P, Ghiggeri GM.   | Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment  | Brit J Clin Pharmacol 2016; 82: 1146-1148  | 3.83  | 6 |
| Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A.  | Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock  | Crit Care 2016; 20: 366                    | 4.95  | 6 |
| Bramuzzo M, Martellosi S, Torre G, Cardile S, Arrigo S, Vignola S, Ferrari F, Zuin G, Illiceto MT, Gasparetto M, Pellegrino S, Romano C, Maggiore G, Montico M, Aloï M; SIGENP IBD Group. | Clinical Features and Risk Factors of Autoimmune Liver Involvement in Pediatric Inflammatory Bowel Disease                                  | J. Pediatr Gastr Nutr 2016; 63(2): 259-264 | 2.4   | 6 |
| Bruschettini M, Romantsik O, Ramenghi Luca A, Zappettini S, O'Donnell CP, Calevo MG.  | Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn  | Cochrane DB Syst Rev 2016; 11: CD011724    | 6.035 | 6 |
| Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG.   | Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants  | Cochrane DB Syst Rev 2016; 3: CD011636     | 6.035 | 6 |
| Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG.   | Heparin for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants   | Cochrane DB Syst Rev 2016; 5(5): CD011718  | 6.035 | 6 |
| Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG.  | Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality   | Cochrane DB Syst Rev 2016; 2: CD011494     | 6.035 | 6 |
| Bruschettini M, Zappettini S, Moja L, Calevo MG.  | Frequency of endotracheal suctioning for the prevention of respiratory morbidity in ventilated newborns                                     | Cochrane DB Syst Rev 2016; 3: CD011493     | 6.035 | 6 |
| Bruschi M, Petretto A, Bertelli R, Galetti M, Bonanni A, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Vaglio A, Ghiggeri GM.  | Post-translational modified proteins are biomarkers of autoimmune-processes: NETosis and the inflammatory-autoimmunity connection           | Clin Chim Acta 2016; 464: 12-16            | 2.799 | 6 |
| Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Ramenghi LA, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I.   | Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability  | J Proteomics 2016; 136: 25-34              | 3.888 | 6 |
| Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A; GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators.  | Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study            | J Endocrinol Invest 2016; 39: 667-677      | 1.994 | 1 |
| Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, Dall'Oglio L, Rea F, de'Angelis GL, Bizzarri B, Guariso G, Masci E, Staiano A, Miele E, Romano C.                  | Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children   | World J Gastroenterol 2016; 7: 1877-1883   | 2.787 | 2 |
| Caridi G, Gulec EY, Campagnoli M, Lugani F, Onal H, Kilic D, Galliano M, Minchiotti L.  | A nucleotide deletion and frame-shift cause analbuminemia in a Turkish family   | Biochem Medica 2016; 26(2): 264-271        | 3.051 | 6 |
| Caridi G, Thomas W, Campagnoli M, Lugani F, Galliano M, Minchiotti L.   | A novel splicing mutation in the albumin gene (c.270+1G>T) causes analbuminaemia in a German infant.  | Ann Clin Biochem 2016; 53(5): 615-619      | 2.119 | 4 |

|  |  |  |        |     |
|--|--|--|--------|-----|
| Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, Zucchini S, Scaramuzza A, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Chiari G, D'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Patera IP, Toni S, Tumini S, Rabbone I, Lombardo F, Carle F, Gesuita R.  | Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. - High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013 | Sci Rep-UK 2016; 6: 38844              | 5.228  | 6   |
| Ciprandi G, Tosca MA, Cirillo I, Gallo F, Ricciardolo FL, Sadatsafavi M, Mark FitzGerald J.  | The asthma control in daily practice   | Allergy 2016; 71: 907-909              | 6.335  | 3   |
| Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, Trivelli A, Magnasco A, Nocco A, Klersy C, Rubert L, Ramondetta M, Zecca M, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Nocera A, Ginevri F.   | Acquisition of C3d-binding activity by de novo donor-specific HLA antibodies correlates with graft loss in non-sensitized pediatric kidney recipients  | Am J Transplant 2016; 16: 2106-2116    | 5.669  | 6   |
| Cozzani M, Ragazzini G, Delucchi A, Barreca C, Rinchuse DJ, Servetto R, Calevo MG, Piras V.  | Self-reported pain after orthodontic treatments: a randomized controlled study on the effects of two follow-up procedures  | Eur J Orthodont 2016; 38(3): 266-271   | 1.483  | 2   |
| Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children.                                   | Henoch-Schonlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study   | Ital J Pediatr 2016; 11: 41-48         | 1.614  | 4   |
| Damasio MB, Magnaguagno F, Stagnaro G.   | Whole-body MRI: non-oncological applications in paediatrics  | Radiol Med 2016; 121: 454-461          | 1.523  | 2   |
| Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi LA, Romagnoli C, Salvatori E, Rosignoli MT, Lipone P, Comandini A.   | Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial  | Trials 2016; 17: 182                   | 1.859  | 1   |
| Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, Hardy P, Hunt RW, Takagi MJ, Giribaldi G, Hartmann PL, Salvo I, Morton NS, von Ungern Sternberg BS, Locatelli BG, Wilton N, Lynn A, Thomas JJ, et al. | Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial  | Lancet 2016; 387: 239-250              | 44.002 | 15  |
| Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, McCann ME.  | Outcomes in the trial registry should match those in the protocol - Authors' reply   | Lancet 2016; 388: 341                  | 44.002 | 7.5 |
| Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, McCann ME.  | The GAS trial - Authors' reply   | Lancet 2016; 387: 1615                 | 44.002 | 7.5 |
| de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R, Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L.  | JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects   | J Clin Endocr Metab 2016; 101: 861-870 | 5.531  | 3   |

|   |   |   |       |     |
|---|---|---|-------|-----|
| Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, Patti G, Loche S, Maghnie M.  | Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age   | Best Pract RES Cl En 2016; 30: 705-736    | 5.07  | 6   |
| Disma N, Hansen TG.   | Paediatric anaesthesia and neurotoxicity: can we translate findings from animals to humans?   | Minerva Anesthesiol 2016; 82(7): 791-796  | 2.036 | 4   |
| Disma N, Leva B, Dowell J, Veyckemans F, Habre W.   | Assessing anaesthesia practice in the vulnerable age group: NECTARINE: A European prospective multicentre observational study   | Eur J Anaesth 2016; 33: 233-235           | 3.634 | 4   |
| Disma N, Mondardini MC, Terrando N, Absalom AR, Bilotta F.  | A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research   | Pediatr Anesth 2016; 26: 6-36             | 2.082 | 4   |
| Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, Tovo PA, Corraera A, Villani A, Sacco O, Tenero L, Dones P, Gambino M, Zampiero A, Principi N; Ita CAP Study Group.   | Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia | Plos One 2016; 11: e0163262               | 3.057 | 6   |
| Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, Kuehni CE, Haupt R, Alessi D, Byrne J, Bardi E, Jakab Z, Grabow D, Garwicz S, Jankovic M, Levitt GA, Skinner R, Zadavec Zaletel L, Hjorth L, Tissing WJ, de Vathaire F, Hawkins MM, Kremer LCM, PanCareSurFup consortium. | Late Cardiac Events after Childhood Cancer: Methodological Aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup  | Plos One 2016; 11(9): e0162778            | 3.057 | 6   |
| Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, Passera S, Sirgiovanni I, Dessimone F, Consonni D, Acaia B, Ramenghi LA, Mosca F.  | The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes   | Am J Perinat 2016; 33: 63-70              | 1.677 | 2   |
| Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Giosi D, Magnano GM, Rossi GA.  | Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children   | Pediatr Pulm 2016; 51: 286-294            | 2.85  | 6   |
| Gigante M, Santangelo L, Diella S, Caridi G, Argentiero L, D'Alessandro MM, Martino M, Stea ED, Ardissino G, Carbone V, Pepe S, Scrutinio D, Maringhini S, Ghiggeri GM, Grandaliano G, Giordano M, Gesualdo L.  | Mutational Spectrum of CYP24A1 Gene in a Cohort of Italian Patients with Idiopathic Infantile Hypercalcemia   | Nephron Exp Nephrol 2016; 133(3): 193-204 | 1.531 | 2   |
| Gigliotti AR, De Ioris MA, De Grandis E, Podda M, Cellini M, Sorrentino S, De Bernardi B, Paladini D, Gandolfo C.   | Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth   | Pediatr Hemat Oncol 2016; 33: 94-101      | 1.09  | 2   |
| Guglieri E, Guida E, Di Grazia M, Franza F, Lisa F, Mattioli G, Rigamonti W, Pompei V.  | Informative nursery rhymes: a pilot study of children's satisfaction  | Minerva Pediatr 2016; 68(5): 355-359      | 0.532 | 0.5 |

|   |   |  |        |     |
|---|---|--|--------|-----|
| Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S.   | Cut-off limits of peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD                | Eur J Endocrinol 2016; 175: 41-47      | 3.892  | 3   |
| Harambat J, Bonthuis M, Grootthoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ.  | Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry   | Pediatr Nephrol 2016; 31: 2055-2064    | 2.338  | 3   |
| Harley ME, Murina O, Leitch A, Higgs MR, Bicknell LS, Yigit G, Blackford AN, Zlatanou A, Mackenzie KJ, Reddy K, Halachev M, McGlasson S, Reijns MA, Fluteau A, Martin CA, Sabbioneda S, Elcioglu NH, Altmoller J, Thiele H, Greenhalgh L, Chessa L, Maghnie M, et al. | TRAIP promotes DNA damage response during genome replication and is mutated in primordial dwarfism  | Nat Genet 2016; 48: 36-43              | 31.616 | 7.5 |
| Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Lofqvist C, van Marter L, van Weissenbruch M, Ramenghi Luca A, Beardsall K, Dunger D, Hard AL, Smith LE.   | Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on fetal and preterm infant development  | Acta Paediatr 2016; 105: 576-586       | 1.647  | 2   |
| Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Ramenghi LA, Löfqvist C, Smith LE, HårdAL.   | IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity   | Growth Horm IGF Res 2016; 30-31: 75-80 | 1.448  | 0.5 |
| Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Ramenghi LA, Lofqvist C, Smith LE, Hard AL.  | Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants   | Am J Perinat 2016; 33(11): 1067-10-71  | 1.677  | 2   |
| Iughetti L, Tornese G, Street ME, Napoli Flavia, Giavoli C, Antoniazzi F, Stagi S, Luongo C, Azzolini S, Ragusa L, Bona G, Zecchino C, Aversa T, Persani L, Guazzarotti L, Zecchi E, Pietropoli A, Zucchini S.  | Long-term safety and efficacy of Omnitrope, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study | Ital J Pediatr 2016; 42: 93            | 1.614  | 2   |
| Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JS.  | Prevalence of Prenatal Brain Abnormalities in Fetuses with Congenital Heart Disease: Systematic Review  | Ultrasound Obst Gyn 2016; 48: 296-307  | 4.254  | 3   |
| Krischock LA, van Stralen KJ, Verrina Enrico, Tizard EJ, Bonthuis M, Reusz G, Hussain FK, Jankauskiene A, Novljan G, Spasojevic-Dimitrijeva B, Podracka L, Zaller V, Jager KJ, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry.  | Anemia in children following renal transplantation-results from the ESPN/ERA-EDTA Registry  | Pediatr Nephrol 2016; 31: 325-333      | 2.338  | 6   |
| Lanari M, Vandini S, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization.   | Exposure to vehicular traffic is associated to a higher risk of hospitalization for bronchiolitis during the first year of life   | Minerva Pediatr 2016; 68: 391-397      | 0.532  | 1   |
| Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, de Keizer B, Beek FJ, Hobbelenk MG, Fijnheer R, Stoker J, Nievelstein RA.  | Accuracy of whole-body MRI in the assessment of splenic involvement in lymphoma   | ACTA Radiol 2016; 57: 142-151          | 2.009  | 1   |

|   |  |  |       |     |
|---|--|--|-------|-----|
| Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, Caruso Nicoletti M, Cappa M, Longobardi S, Maghnie M, Perrone R.  | Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypodâ,ç device  | J Endocrinol Invest 2016; 39: 1419-1424    | 1.994 | 0.5 |
| Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojevc B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry.   | Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry   | Nephrol Dial Transpl 2016; 31: 317-324     | 4.085 | 6   |
| Marchetti F, Bonati M, Maestro A, Zanon D, Rovere F, Arrighini A, Barbi E, Bertolani P, Biban P, Dalt L, Guala A, Mazzoni E, Pazzaglia A, Perri PF, Reale A, Renna S, Urbino AF, Valletta E, Vitale A, Zangardi T, Clavenna A, Ronfani L; et al.  | Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial   | Plos One 2016; 23: e0165441                | 3.057 | 3   |
| Marchisio P, Pipolo C, Landi M, Consonni D, Mansi N, Di Mauro G, Salvatici E, Di Pietro P, Esposito S, Felisati G, Principi N; Italian Earwax Study Group.  | Cerumen: A fundamental but neglected problem by pediatricians  | Int J Pediatr Otorhi 2016; 87: 55-60       | 1.125 | 2   |
| Martino F, Malova M, Cesaretti C, Parazzini C, Doneda C, Ramenghi LA, Rossi A, Righini A.   | Prenatal MR imaging features of isolated cerebellar haemorrhagic lesions   | Eur Radiol 2016; 26: 2685-2696             | 3.64  | 3   |
| Mastrorilli C, Tripodi S, Caffarelli C, Perna S, Di Rienzo Businco A, Sfika I, Asero R, Dondi A, Bianchi A, Povesi Dascola C, Ricci G, Cipriani F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Frediani S, Macri F, Pistoletti C, Dello Iacono I, Patria MF, Varin E, Peroni D, Comberati P, Chini L, Moschese V, Lucarelli S, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Olcese R, et al. | Endotypes of Pollen Food Syndrome in Children with Seasonal Allergic Rhinconjunctivitis: a molecular classification  | Allergy 2016; 71: 1181-1191                | 6.335 | 6   |
| Mattioli G, Pio L, Disma N, Torre M, Sacco O, Pistorio A, Zanaboni C, Montobbio G, Barra F, Ramenghi LA.  | Congenital Lung Malformations: Shifting from Open to Thoracoscopic Surgery   | Pediatr Neonatol 2016; 57: 463-466         | 1.319 | 2   |
| Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, Jager KJ, Balat A, Benetti E, Godefroid N, Edvardsson VO, Heaf JG, Jankauskiene A, Kerecuk L, Marinova S, Puteo F, Seeman T, Zurowska A, Pirenne J, Schaefer F, Groothoff JW; ESPN/ERA-EDTA Registry, Enrico V.  | Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry | Am J Kidney Dis 2016; 68: 782-788          | 6.269 | 1.2 |
| Moresco L, Bruschetti M, Cohen A, Gaiero A, Calevo MG.  | Salbutamol for transient tachypnea of the newborn  | Cochrane DB Syst Rev 2016; 23(5): CD011878 | 6.035 | 6   |
| Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M.   | Epinephrine for transient tachypnea of the newborn.  | Cochrane DB Syst Rev 2016; 23(5): CD011877 | 6.035 | 6   |
| Moscattelli A, Pezzato S, Lista G, Petrucci L, Buratti S, Castagnola E, Tuo P.  | Venovenous ECMO for Congenital Diaphragmatic Hernia: Role of Ductal Patency and Lung Recruitment   | Pediatrics 2016; 138: e20161034            | 5.196 | 6   |

|   |   |  |        |   |
|---|---|--|--------|---|
| Murtas C, Ghiggeri GM.  | Membranous glomerulonephritis: histological and serological features to differentiate cancer-related and non-related forms  | J Nephrol 2016; 29: 469-478.           | 1.352  | 2 |
| Paglalunga F, Consolo S, Pecoraro C, Vidal E, Gianoglio B, Puteo F, Picca S, Saravo MT, Edefonti A, Verrina E.  | Chronic haemodialysis in small children: a retrospective study of the Italian Pediatric Dialysis Registry   | Pediatr Nephrol 2016; 31: 833-841      | 2.338  | 6 |
| Paladini D, Alfirevic Z, Carvalho JS, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Gardiner H.  | Prenatal counselling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease. The results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution                     | Ultrasound Obst Gyn 2016; 47: 667-671  | 4.254  | 6 |
| Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E.   | Assessment of fetal optic chiasm: an echoanatomic and reproducibility study   | Ultrasound Obst Gyn 2016; 48: 727-732  | 4.254  | 6 |
| Panfoli I, Cassanello M, Bruschetini M, Colella M, Cerone R, Ravera S, Calzia D, Candiano G, Ramenghi LA.   | Why do premature newborn infants display elevated blood adenosine levels?   | Med Hypotheses 2016; 90: 53-56         | 1.136  | 1 |
| Panfoli I, Ravera S, Podestà M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschetini M, Ramenghi LA, Romantsik O, Marimpietri D, Pistoia V, Ghiggeri GM, Frassoni F, Candiano G, Ramenghi LA.                            | Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants   | Faseb J 2016; 30: 1416-1424            | 5.299  | 6 |
| Parodi A, Ramenghi LA, Malova M, Tortora D, Severino M, Morana G, Rossi A.  | Crossed Pontine Hemiatrophy Associated with Unilateral Cerebellar Hemorrhage in Premature Infants.  | Neuropediatrics 2016; 47: 404-407      | 1.291  | 2 |
| Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T, Molina-David J, Ge M, Lassenius MI, Forsblom C, Lehto M, Groop PH, Kretzler M, Eddy S, Martini S, Reich H, Wahl P, Ghiggeri GM, Faul C, Burke GW 3rd, Kretz O, Huber TB, et al. | Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury  | J Clin Invest 2016; 126: 3336-3350     | 12.575 | 5 |
| Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G.  | Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic-Assisted Ileostomies in Children With Ulcerative Colitis   | J Pediatr Gastr Nutr 2016; 62: 858-862 | 2.4    | 6 |
| Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, Faticato MG, Leonelli L, Montobbio G, Disma N, Mattioli G.  | Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children  | Tech Coloproctol 2016; 20: 279-285     | 2.32   | 4 |
| Pio L, Carlucci M, Leonelli L, Erminio G, Mattioli G, Torre M.  | Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum Without Bar Stabilizers Using Endo Close  | J Laparoendosc Adv S 2016; 26: 148-152 | 1.297  | 2 |
| Pongiglione G, Possidoni A, di Luzio Paparatti U, Costanzo AM, Gualberti G, Bonvicini M, Rimini A, Agnoletti G, Calabrò MP, Pozzi M, Tumbarello R, Salice P, Fiorini P, Russo MG, Milanese O.   | Incidence of Respiratory Disease During the First Two Years of Life in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Italy: A Retrospective Study | Pediatr Cardiol 2016; 37: 1581-1589    | 1.452  | 1 |
| Ravani P, Bonanni Alice, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM.  | Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children  | Clin J Am Soc Nephro 2016; 11: 710-720 | 4.657  | 6 |

|  |  |  |        |     |
|--|--|--|--------|-----|
| Romanini MV, Catalan, Torre M, Santi P, Dova L, Valle M, Martinoli C, Baldelli I.  | Proposal of the TBN Classification of Thoracic Anomalies and Treatment Algorithm for Poland Syndrome   | Minerva Anesthesiol 2016; 82(7): 791-796 | 2.036  | 4   |
| Romantsik O, Bruschetti M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG.   | Heparin for the treatment of thrombosis in neonates  | Cochrane DB Syst Rev 2016; 11: CD012185  | 6.035  | 6   |
| Romantsik O, Calevo MG, Norman E, Bruschetti M.  | Clonidine for neonates receiving mechanical ventilation  | Cochrane DB Syst Rev 2016 CD012468:      | 6.035  | 6   |
| Rondelli R, Jankovic M, Soresina A, Valsecchi MG, De Rosa M, Cuttini M, Haupt R, Aricò M, Bisogno G, Locatelli F, Magnani C, Merletti F, Zecca M, Pession A.   | The contribution of the Italian Association of paediatric haematology and oncology (AIEOP)   | Epidemiol Prev 2016; 40: 23-27           | 0.924  | 0.5 |
| Rossi G A, Silvestri M, Colin AA.  | Viral Bronchiolitis in Children  | New Engl J Med 2016; 374: 18             | 59.558 | 7.5 |
| Rossi V, Mazzola C, Leonelli L, Gandullia P, Arrigo S, Pedemonte M, Schiaffino MC, Mancardi M, Sacco O, Disma N, Zanaboni C, Montobbio G, Barabino A, Mattioli G.  | Long-term outcome and need of re-operation in gastro-esophageal reflux surgery in children   | Pediatr Surg Int 2016; 32: 277-283       | 1.01   | 2   |
| Rossi V, Mosconi M, Nozza P, Murgia D, Mattioli G, Ceccherini I, Pini Prato A.   | Chronic intestinal pseudo-obstruction in a child harboring a founder Hirschsprung RET mutation   | Am J Med Genet A 2016; 170A: 2400-2403   | 2.082  | 2   |
| Rossi V, Torino G, Gerocarni Nappo S, Mele E, Innocenzi M, Mattioli G, Capozza N.  | Urological complications following kidney transplantation in pediatric age: A single-center experience   | Pediatr Transplant 2016; 20: 485-491     | 1.284  | 1   |
| Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, Clementi M, Guzzetti S, Tabano S, Miozzo M, Sirchia S, Finelli P, Prontera P, Maitz S, Sorge G, Calcagno A, Maghnie M, Divizia MT, Melis D, Manfredini E, Ferrero GB, Pecile V, Larizza L.             | A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes      | Clin Epigenetics 2016; 8: 40             | 4.327  | 3   |
| Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA.  | Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis | Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 941-943   | 2.634  | 6   |
| Sacco O, Santoro F, Ribera E, Magnano GM, Rossi GA.  | Short-length ligamentum arteriosum as a cause of congenital narrowing of the left main stem bronchus   | Pediatr Pulm 2016; 51: 1356-1361         | 2.85   | 6   |
| Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Confetto S, Zanfardino A, Toni S, Piccini B, Zioutas M, Marigliano M, Cauvin V, Franceschi R, Rabbone I, Predieri B, Schiaffini R, Salvatoni A, Reinstadler P, Berioli G, Cherubini V, d'Annunzio G; Diabetology (ISPED). | Celiac Disease Negatively Influences Lipid Profiles in Young Children With Type 1 Diabetes: Effect of the Gluten-Free Diet                                 | Diabetes Care 2016; 39: e119-120         | 8.934  | 8   |

|   |   |  |       |     |
|---|---|--|-------|-----|
| Salardi S, Porta M, Maltoni G, Cerutti F, Rovere S, Iafusco D, Tumini S, Cauvin V, Zucchini S, Cadario F, d'Annunzio G, Toni S, Salvatoni A, Zedda MA, Schiaffini R; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED).                | Ketoacidosis at diagnosis in childhood-onset diabetes and the risk of retinopathy 20years later   | J Diabetes Complicat 2016; 30: 55-60     | 2.955 | 4   |
| Santucci L, Candiano Giovanni, Anglani F, Bruschi M, Tosetto E, Cremasco D, Murer L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Petretto A, Caridi G, Rossi R, Bonanni A, Ghiggeri GM.  | Urine proteome analysis in Dent's disease shows high selective changes potentially involved in chronic renal damage   | J Proteomics 2016; 130: 26-32            | 3.888 | 6   |
| Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, Ramenghi LA, Simioni P; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI); Neonatal Working Group of the Registro Trombosi Infantili RITI | Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis   | J Pediatr-US 2016; 171: 60-66            | 3.89  | 6   |
| Semeraro F, Scapigliati A, Di Marco S, Boccuzzi A, De Luca M, Panzarino B, Cataldi W, Scelsi S, Ristagno G.   | Is investing on social networks a winning strategy to promote cardiopulmonary resuscitation guidelines? A supportive example from Italy   | Resuscitation 2016; 107: e5-e6.          | 5.414 | 3   |
| Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J.  | Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae  | J Pediatr Orthop B 2016; 26: 14-20       | 0.449 | 1   |
| Sénès FM, Catena N, Dapelo E, Senes J.  | Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy   | Ann Acad Med Singap 2016; 45(5): 221-224 | 1.041 | 2   |
| Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, Anarat A, Sallay P, Ozaltin F, Zurowska A, Jankauskiene A, Montini G, Charbit M, Schaefer F, Wuhl E; ESCAPE Trial Group.  | Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD   | J Am Soc Nephrol 2016; 27: 314-322       | 8.491 | 8   |
| Silvestri M, Marando F, Costanzo AM, di Luzio Papparatti U, Rossi GA.   | Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization in premature infants who did not receive palivizumab prophylaxis in Italy: a retrospective analysis from the Osservatorio Study  | Ital J Pediatr 2016; 42: 40              | 1.614 | 4   |
| Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A.  | Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans  | Clin Exp Immunol 2016; 183: 157-165      | 3.148 | 2   |
| Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, Kuehni CE, Raes A, Cornelissen EA, O'Brien C, Papachristou F, Schaefer F, Groothoff JW, Jager KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry Study Group, Verrina E.   | Racial Disparities in Access to and Outcomes of Kidney Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: Results From the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry | Am J Kidney Dis 2016; 67: 293-301        | 6.269 | 1.2 |

|   |   |   |        |    |
|---|---|---|--------|----|
| Toma P, Bertaina A, Castagnola E, Colafati GS, D'Andrea ML, Finocchi A, Lucidi V, Mastronuzzi A, Granata C.   | Fungal infections of the lung in children   | Pediatr Radiol 2016; 46: 1856-1865          | 1.525  | 4  |
| Tomà P, Granata C.  | Pediatric radiology: current status and perspectives  | Radiol Med 2016; 121: 327-328               | 1.523  | 2  |
| Tosca MA, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G.   | Cow's Milk Allergy: the Relevance of IgE  | Allergy Asthma Immun 2016; 8: 86-87         | 2.309  | 1  |
| Tosca MA, Silvestri M, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G.  | Inflammation Markers and FEF25-75: A Relevant Link in Children With Asthma  | Allergy Asthma Immun 2016; 8: 84-85         | 2.309  | 2  |
| Vagge A, Camicione P, Nicolò M, Capris P.   | Correspondence  | Retina-J Ret Vit Dis 2016; 36(10): e99-e100 | 3.039  | 3  |
| Vagge A, Capris P, Traverso CE.   | Choroidal Abnormalities Detected by Near-Infrared Imaging (NIR) in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)   | Invest Ophth Vis Sci 2016; 57: 774          | 3.427  | 6  |
| van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, Levine JM, van Dulmen-den Broeder E, di Iorgi Natascia, Albanese A, Armenian SH, Bhatia S, Constine LS, Corrias A, Deans R, Dirksen U, Gracia CR, Hjorth L, Kroon L, Lambalk CB, Landier W, Levitt G, Leiper A, Meacham L, Mussa A, Neggers SJ, Oeffinger KC, Revelli A, van Santen HM, Skinner R, Toogood A, Wallace WH, Haupt R. | Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium | J Clin Oncol 2016; 34(28): 3440-3450        | 20.982 | 15 |
| Varela P, Pio L, Brandigi E, Paraboschi I, Khen-Dunlop N, Hervieux E, Muller C, Mattioli G, Sarnacki S, Torre M.  | Tracheal and bronchial tumors   | J Thorac Dis 2016; 8: 3781-3786             | 1.649  | 2  |
| Varela P, Pio L, Torre M.   | Primary tracheobronchial tumors in children   | Semin Pediatr Surg 2016; 25: 150-155        | 1.624  | 4  |
| Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri GM.   | Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab   | Pediatr Nephrol 2016; 32: 181-184           | 2.338  | 6  |
| Wu LH, Xie HN, Paladini D, Zheng J, Du L, Lin MF.   | Azygos Vein Z Scores in Healthy Fetuses and Fetuses With Venous Malformations Related to the Azygos Vein  | J Ultras Med 2016; 35: 2563-2574            | 1.544  | 2  |
| Zucchini S, Scaramuzza AE, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, d'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Maltoni G, Patera IP, Toni S, Tumini S, Rabbone I, Diabetes Study Group Of The Italian Society For Pediatric Endocrinology And Diabetology Isped  | A Multicenter Retrospective Survey regarding Diabetic Ketoacidosis Management in Italian Children with Type 1 Diabetes  | J Diabetes Res 2016; 2016: 5719470          | 2.431  | 2  |

### **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 aploidici nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio del bambino, che ha già prodotto importanti risultati di elevato valore traslazionale e clinico.

Sarà oggetto di indagine il ruolo anti-tumorale di alcune citochine che svolgono funzioni di modulazione della risposta immunitaria ma si legano anche alle cellule neoplastiche che esprimono i recettori complementari. Tali citochine includono componenti della super-famiglia dell' IL-12 (IL-23, IL-27), della superfamiglia di IL-6 (LIF, oncostatin-M) e di quella dell'IL-17 (IL-17A, IL-17B e IL-25).

Gli esperimenti saranno condotti prevalentemente su neoplasie ematologiche di derivazione sia linfoide sia mieloide utilizzando modelli in vitro ed in vivo già messi a punto in studi precedenti. Verranno sviluppate nuove modalità di terapia sperimentale del neuroblastoma utilizzando tecniche di targeting liposomiale basate sulla identificazione di molecole espresse dal tumore o dall'endotelio ad esso associato.

Gli studi immunologici clinici verteranno sulla attivazione di nuovi trials in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile con farmaci biologici innovativi come gli anticorpi monoclonali anti-citochine infiammatorie. Il network PRINTO garantisce il reclutamento di grandi numeri di pazienti e consente di raggiungere risultati conclusivi in tempi brevi. Parallelamente verranno messi a punto criteri sempre più accurati per valutare l'attività dei nuovi farmaci oggetto di sperimentazione. Infine verrà proseguito lo studio degli aspetti immunologici delle febbri periodiche allo scopo di identificare nuovi target terapeutici.

### **Responsabili Scientifici del Progetto**

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

Professor Alberto Martini/Professor Angelo Ravelli – U.O.C. Pediatria II – Reumatologia

Dottor Vito Pistoia/Dottor Francesco Frassoni – U.O.C. Laboratorio di Oncologia

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

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

## Attività 2016

### *U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale – Direttore: Professoressa Cristina Bottino*

Il laboratorio studia la risposta immunitaria in condizioni fisiologiche e in patologie pediatriche quali sindromi infiammatorie, leucemie, neuroblastoma e immunodeficienze congenite. Durante l'anno in corso A) Abbiamo dimostrato che le cellule mesenchimali staminali (MSC) inducono (prevalentemente tramite il rilascio di PGE2) una polarizzazione dei macrofagi in senso immunoregolatorio. Essi assumono caratteristiche simili ai macrofagi tumore-associati (TAM), inibiscono la citotossicità di cellule NK, promuovono la polarizzazione di linfociti T regolatori, e potrebbero quindi svolgere un ruolo importante nel controllo di infiammazione e sepsi. B) Abbiamo dimostrato che in bambini leucemici che hanno ricevuto un trapianto aploidentico T  $\alpha\beta$ / e B depleto, la riattivazione (o l'infezione) del citomegalovirus (CMV) induce un'accelerata maturazione delle cellule NK e l'espansione di una sottopopolazione NKG2C<sup>pos</sup> con fenotipo "memory like" caratterizzata da un'elevata capacità citotossica anti-tumorale. C) Abbiamo descritto un nuovo meccanismo di evasione dalla risposta immunitaria utilizzato dagli herpesvirus. In particolare, abbiamo dimostrato che la proteina virale US3 induce l'espressione nelle cellule infettate di ligandi di superficie riconosciuti dal recettore NK inibitorio CD300a, determinando una maggiore resistenza all'attività citotossica delle cellule NK. D) Al fine di rendere più accurata la selezione dei donatori di trapianto aploidentico abbiamo analizzato il polimorfismo del recettore KIR3DL1 caratterizzandone l'influenza sul riconoscimento del ligando specifico (molecole HLA-B e -A con epitopo supertipico Bw4). Abbiamo inoltre messo a punto un nuovo metodo che permette, tramite citofluorimetria e analisi di sequenza del codone 86, di discriminare tra i potenziali donatori coloro che presentano alleli KIR3DL1 che codificano per molecole funzionali (espresse in membrana 3DL1-C) e non (trattenuti all'interno della cellula, 3DL1-T). E) Abbiamo analizzato il ruolo delle cellule NK umane nel riconoscimento e nell'eliminazione del neuroblastoma e caratterizzato alcuni dei meccanismi responsabili dell'acquisizione di resistenza da parte della cellula neoplastica. F) Abbiamo descritto dal punto di vista fenotipico e funzionale le varie popolazioni di Innate Lymphoid Cells (ILC) che sono presenti nell'utero e nella decidua in corso di gravidanza, sia nell'uomo che nel topo.

### *U.O.C. Pediatria II – Reumatologia – Direttore: Professor Alberto Martini/Professor Angelo Ravelli*

La Pediatria 2 è sede del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 3 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG); SHARE per il rinnovo e l'aggiornamento del sito web dedicato alle famiglie contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche ([www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)), ed Abirisk, finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi. Nell'ambito del registro Pharmachild, in particolare, 8400 bambini affetti da AIG sono stati attualmente arruolati e sottoposti all'analisi descrittiva degli eventi avversi, definiti secondo il sistema classificativo MedDRA, con una attenzione particolare agli eventi seri/gravi/molto gravi. Tali eventi sono stati sottoposti a un "Safety Adjudication Committee", costituito da un pannello di 6 esperti (3 pediatri reumatologi e 3 infettivologi), che ha identificato su un totale di 7817 pazienti, 1184 infezioni (27% di tutti gli eventi analizzati). L'analisi preliminare di questi dati ha mostrato un significativo numero di infezioni nei pazienti affetti da AIG in terapia immunosoppressiva, con un rischio più elevato in coloro che introducono il farmaco biologico in terapia o che utilizzano più di un biologico.

Nell'anno 2016 sono stati pubblicati i nuovi criteri diagnostici EULAR/ACR per la diagnosi di MAS in corso di AIG sistemica. In collaborazione con l'Histiocyte Society la nostra U.O.C ha messo a punto l'MH score, volto a distinguere precocemente tra le forme primitive di linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

Il nostro Centro viene considerato a livello internazionale un Centro di riferimento per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche dell'infanzia.

L'unità operativa si dedica alla standardizzazione dell'acquisizione delle metodiche di imaging (radiologia convenzionale, risonanza magnetica e ecografia muscoloscheletrica), nei pazienti affetti da malattie reumatiche. Nel corso del 2016, in particolare, sono stati sviluppati e validati score per la valutazione dell'attività di malattia e di danno articolare nei pazienti con artrite idiopatica giovanile e coinvolgimento della caviglia.

L'U.O.C. ha partecipato attivamente ad una Task Force creata sotto l'egida dell'EULAR e della PRES per lo sviluppo delle raccomandazioni per un corretto uso dell'imaging nella valutazione dell'AIG. La nostra U.O.C. attualmente coordina la parte reumatologica di un progetto multicentrico finanziato dalla comunità europea (MD Paedegree ICT-2011.5.2, Virtual Physiological Human) che mira ad integrare dati di imaging, clinici, genetici (incluso lo studio del microbiote) e immunologici al fine di identificare fattori predittivi del decorso dell'AIG.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie autoinfiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 3500 pazienti.

Le attività cliniche si sono focalizzate sullo sviluppo di un nuovo strumento per la valutazione dell'attività di malattia delle patologie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2016 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al gene NLRP3 e CERC1 (DADA2), sullo sviluppo di un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2. Inoltre è stato messo a punto un test di screening a scopo diagnostico utile nell'individuazione di interferonopatie.

Nel corso del 2016 nell'ambito delle febbri periodiche monogeniche (TRAPS, CAPS, FMF, MDK) è altresì stata avviata l'analisi del profilo proteomico al fine di individuare i potenziali biomarker.

In ambito immunologico continua la ricerca concentrata sull'analisi del ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati condotti progetti di ricerca relativi all'influenza dell'immunità innata nello sviluppo delle cellule TH17, alla caratterizzazione del fenotipo immunologico e funzionale delle diverse popolazioni di cellule B e al ruolo dei TLRs e dei recettori purinergici nel corso del processo di sviluppo delle cellule B. È stato inoltre sviluppato un pannello di sequenziamento di nuova generazione che permette l'analisi di circa 130 geni responsabili di immunodeficienza primaria.

#### **U.O.C. Laboratorio di Oncologia** – *Direttore: Dottor Vito Pistoia/Dottor Francesco Frassoni*

Nel corso del 2016 l'U.O.C. Laboratorio di Oncologia ha contribuito in maniera significativa ad identificare nuovi meccanismi che controllano la crescita dei tumori pediatrici, con particolare riferimento al neuroblastoma. È stato, infatti, dimostrato che l'isoforma I della *proteina* della leucemia *promielocitica (PML-I)* regola negativamente l'angiogenesi attraverso l'attivazione della trombospondina 2 (TSP2) e che la ridotta espressione o l'assenza di PML-I risulta essere un marcatore di aumentato rischio di recidiva per il neuroblastoma localizzato; inoltre è stata caratterizzata in dettaglio una nuova popolazione di cellule staminali tumorali CD146 positive del carcinoma renale diverse da altre già descritte positive per CD133.

Sono state investigate strategie volte a modificare il metabolismo tumorale e il metabolismo dell'immunità antitumorale attraverso lo studio dell'effetto e dei meccanismi molecolari della restrizione calorica (RC) sul metabolismo tumorale e dell'effetto della RC su diverse popolazioni del sistema immunitario dell'ospite con particolare attenzione alla valutazione delle caratteristiche fenotipiche, plasticità, attività funzionale e metabolismo di linfociti T isolati dal tumore (TIL).

Parallelamente sono stati identificati nuovi approcci terapeutici basati sul targeting cellulare e molecolare, dimostrando che i) nuove nanoparticelle selettive per le cellule di Neuroblastoma dotate di maggior penetrazione nei tessuti tumorali risultano efficaci nel ridurre la crescita tumorale ed inibire i processi metastatici; ii) la combinazione terapeutica di piccole molecole inibitrici della tirosina chinasi ALK con il silenziamento genico di ALK porta ad un'efficacia terapeutica maggiore per il Neuroblastoma.

Infine, sono stati messi a punto modelli preclinici di immunoterapia adottiva con linfociti T con attività anti tumorale da applicarsi in protocolli di immunoterapia per il neuroblastoma. Le popolazioni cellulari utilizzate sono linfociti T del sangue periferico trasdotti per esprimere un recettore chimerico (CAR T) diretto l'antigene GD2 espresso su tumori di origine neuroectodermica e linfociti T con recettore TCRgd. La ricerca si è focalizzata sulla possibilità di potenziare l'attività anti-tumorale di tali popolazioni cellulari attraverso terapie combinate in grado di garantirne una maggiore persistenza in circolo, una maggiore capacità di infiltrare la massa tumorale e in grado di attenuare i meccanismi immunosoppressivi indotti dal tumore stesso.

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

Nel corso del 2016, con la collaborazione di oltre 120 centri di Reumatologia Pediatrica in tutto il mondo appartenenti alla rete di PRINTO, è stata completata la traduzione in 53 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l'AIG e la relativa raccolta dati con quasi 9000 pazienti con AIG arruolati. Le analisi preliminari dei dati mostrano importanti differenze nei parametri di outcome dei pazienti in relazione in particolare alla disponibilità nelle diverse aree geografiche dei nuovi farmaci biologici. L'Unità Operativa Complessa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell'outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG). Inoltre, è stato concepito un progetto per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l'AIG sistemica e per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG.

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

Completamento studio clinico fase 3 interventzionale ENB-010-10, asfotase alpha.

Attualmente in corso : NCT00358943, LSD Registry (MPSI, Gaucher disease, Fabry disease, Pompe disease) AC-056C501 NP-C Registry (Niemann PickC disease).

NCT01633489LALDR (CESD, Wolman disease), PVO-1A-001 Trial (FOP).

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

| Autori  | Titolo  | Rivista                                       | IF Grezzo | IF Min. |
|---|---|---|-----------|---------|
| Airoidi I, Cocco C, Sorrentino C, Angelucci D, Di Meo S, Manzoli L, Esposito S, Ribatti D, Bertolotto M, Iezzi L, Natoli C, Di Carlo E.   | Interleukin-30 promotes breast cancer growth and progression  | Cancer Res 2016; 76(21): 6218-6229            | 8.556     | 8       |
| Alicata C, Pende D, Meazza R, Canevali P, Loiacono F, Bertaina A, Locatelli F, Nemat-Gorgani N, Guethlein LA, Parham P, Moretta L, Moretta A, Bottino C, Norman PJ, Falco M.  | Hematopoietic stem cell transplantation: Improving alloreactive Bw4 donor selection by genotyping codon 86 of KIR3DL1/S1                                    | Eur J Immunol 2016; 46: 1511-1517             | 4.179     | 6       |
| Appenzeller S, Martini A.   | Autoinflammatory syndromes: rare diseases with important implications in quality of life  | Rev Bras Reumatol 2016; 56: 1                 | 0.859     | 2       |
| Balza E, Piccioli P, Carta S, Lavieri R, Gattorno M, Semino C, Castellani P, Rubartelli A.  | Proton pump inhibitors protect mice from acute systemic inflammation and induce long-term cross-tolerance   | Cell Death Differ 2016; 7: e2304              | 8.218     | 4       |
| Barisione C, Garibaldi S, Furfaro A, Nitti M, Palmieri D, Passalacqua M, Garuti A, Verzola D, Parodi A, Ameri P, Altieri P, Fabbi P, Ferrar PF, Brunelli C, Arsenescu V, Balbi M, Palombo D, Ghigliotti G.  | Moderate Increase of Indoxyl Sulfate Promotes Monocyte Transition into Profibrotic Macrophages  | Plos One 2016; 11: e0149276                   | 3.057     | 3       |
| Bolzoni M, Chiu M, Accardi F, Vescovini R, Airoidi I, Storti P, Todoerti K, Agnelli L, Missale G, Andreoli R, Bianchi MG, Allegri M, Barilli A, Nicolini F, Cavalli A, Costa F, Marchica V, Toscani D, Mancini C, Martella E, Dall'Asta V, Donofrio G, et al. | Dependence on glutamine uptake and glutamine addiction characterize myeloma cells: a new attractive target  | Blood 2016; 128: 667-679                      | 11.841    | 4       |
| Bottino C, Dondero A, Moretta A, Castriconi R.  | CIS is a negative regulator of IL-15-mediated signals in NK cells   | Transl Res 2016; 5: S875-S877                 | 4.557     | 6       |
| Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lagazos G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A.   | Effect of Anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence. The AIRTRIP randomized clinical trial | Jama- J Am Med Assoc 2016; 316(18): 1906-1912 | 37.684    | 15      |
| Cantoni C, Huergo-Zapico L, Parodi M, Pedrazzi M, Mingari MC, Moretta A, Sparatore B, Gonzalez S, Olive D, Bottino C, Castriconi R, Vitale M.   | NK Cells, Tumor Cell Transition, and Tumor Progression in Solid Malignancies: New Hints for NK-Based Immunotherapy?   | J Immunol Res 2016; 2016: 4684268             | 2.812     | 1       |
| Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M.  | Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency  | Pediatr Rheumatol 2016; 14: 51                | 2.144     | 4       |
| Ceriolo P, Fausti V, Cinotti E, Bonadio S, Raffaghello L, Bianchi G, Orcioni GF, Fiocca R, Rongioletti F, Pistoia V, Borgonovo G.   | Pancreatic metastasis from mycosis fungoides mimicking primary pancreatic tumor   | World J Gastroenterol 2016; 22(12): 3496-3501 | 2.787     | 2       |
| Chiabrando D, Castori M, di Rocco M, Ungelenk M, Giebelmann S, Di Capua M, Madeo A, Grammatico P, Bartsch S, Hubner CA, Altruda F, Silengo L, Tolosano E, Kurth I.  | Mutations in the Heme Exporter FLVCR1 Cause Sensory Neurodegeneration with Loss of Pain Perception  | Plos Genet 2016; 12: e1006461                 | 6.661     | 4       |

|   |  |  |       |   |
|---|--|--|-------|---|
| Chiossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, Becchetti F, Andaloro AA, Moretta L, Bottino C.  | Mesenchymal stromal cells induce peculiar alternatively activated macrophages capable of dampening both innate and adaptive immune responses                       | Stem Cells 2016; 34: 1909-1921         | 5.902 | 6 |
| Colla R, Izzotti A, De Ciucis C, Fenoglio D, Ravera S, Speciale A, Ricciarelli R, Furfaro A, Pulliero A, Passalacqua M, Traverso N, Pronzato MA, Domenicotti C, Marengo B.  | Glutathione-mediated antioxidant response and aerobic metabolism: two crucial factors involved in determining the multi-drug resistance of high-risk neuroblastoma | Oncotarget 2016; 7: 70715-70737        | 5.008 | 3 |
| Collado P, Malattia C.  | Imaging in paediatric rheumatology: Is it time for imaging?  | Best Pract Res CL EN 2016; 30: 720-735 | 5.07  | 6 |
| Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A.  | Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis   | Pediatr Rheumatol 2016; 14: 23         | 2.144 | 4 |
| Consolaro A, Morgan EM, Giancane G, Rosina S, Lanni S, Ravelli A.   | Information technology in paediatric rheumatology  | Clin Exp Rheumatol 2016; 101(5): 11-16 | 2.495 | 4 |
| Consolaro A, Ravelli A.   | Defining criteria for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis   | Rheumatology 2016; 55: 595-596         | 4.524 | 6 |
| Consolaro A, Ravelli A.   | Unraveling the Phenotypic Variability of Juvenile Idiopathic Arthritis across Races or Geographic Areas - Key to Understanding Etiology and Genetic Factors?       | J Rheumatol 2016; 43: 683-685          | 3.236 | 6 |
| Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, Akikusa JD, Avcin T, Chaitow J, Koskova E, Lauwerys BR, Calvo Penades I, Flato B, Gamir ML, Huppertz HI, Raad JJ, Jarosova K, Anton J, Macku M, Otero Escalante WJ, Rutkowska-Sak L, Trauzeddel R, Valez-Sanchez PJ, Wouters C, Wajdula J, Zang C, Bukowski J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A, Ruperto N, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. | Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis                | J Rheumatol 2016; 43: 4                | 3.236 | 6 |
| Croxatto D, Micheletti A, Montaldo Elisa, Orecchia P, Loiacono Fabrizio, Canegallo F, Calzetti F, Fulcheri E, Munari E, Zamò A, Venturini PL, Moretta L, Cassatella MA, Mingari MC, Vacca P.  | Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua  | Mucosal Immunol 2016; 9: 1372-1383     | 6.103 | 8 |
| De Luca M, Donà D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, Centenari C, D'Argenio P, Lundin R, Giaquinto C, Galli L, Guarino A, Esposito S, Sharland M, Versporten A, Goossens H, Nicolini G.   | Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project  | Plos One 2016; 11: e0154662            | 3.057 | 3 |

|  |   |  |        |   |
|--|---|--|--------|---|
| Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, Turker T, Karadag O, Livneh A, Ben-Chetrit E, Ozen S; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR).  | Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF)   | Ann Rheum Dis 2016; 75: 1051-1056          | 12.384 | 8 |
| Demirkaya E, Consolaro A, Sonmez HE, Giancane G, Simsek D, Ravelli A.  | Current Research in Outcome Measures for Pediatric Rheumatic and Autoinflammatory Diseases  | Curr Rheumatol Rep 2016; 18: 8             | 2.976  | 4 |
| Demirkaya E, Lanni S, Bovis F, Galasso R, Ravelli A, Palmisani E, Consolaro A, Pederzoli S, Marafon D, Simianer S, Martini A, Ruperto N, Pistorio A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO).   | A Meta-Analysis to Estimate the Placebo Effect in Juvenile Idiopathic Arthritis in Randomized Controlled Trials   | Arthritis Rheumatol 2016; 68(6): 1540-1550 | 6.009  | 1 |
| Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, Amaryan G, Frenkel J, Uziel Y, Insalaco A, Cantarini L, Hofer M, Boiu S, Duzova A, Modesto C, Bryant A, Rigante D, Papadopoulou-Alataki E, Guillaume-Czitrom S, Kuemmerle-Deschner J, Neven B, Lachmann H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Ozen S for PRINTO and Eurofever Project. | Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry | J Rheumatol 2016; 43: 154-160              | 3.236  | 6 |
| Dondero A, Pastorino F, Della Chiesa M, Corrias MV, Morandi F, Pistoia V, Olive D, Bellora F, Locatelli F, Castellano A, Moretta L, Moretta A, Bottino C, Castriconi R.  | PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance  | Oncoimmunology 2016; 5: e1064578           | 7.644  | 6 |
| Dvorkina M, Nieddu V, Chakelam S, Pezzolo A, Cantilena S, Leite AP, Chayka O, Regad T, Pistorio A, Sementa AR, Virasami A, Barton J, Montano X, Lechertier T, Brindle N, Morgenstern D, LE Bras M, Burns A, Saunders N, Hodivala-Dilke K, Bagella L, de The H, Anderson J, Sebire N, Pistoia V, Sala A, Salomoni P.                                  | A promyelocytic leukemia protein-thrombospondin 2 axis and the risk of relapse in neuroblastoma   | Clin Cancer Res 2016; 22(13): 3398-3409    | 8.738  | 8 |
| Dworski S, Lu P, Khan A, Maranda B, Mitchell JJ, Parini R, Di Rocco M, Hogle B, Yoshimitsu M, Magnusson B, Makay B, Arslan N, Guelbert N, Ehlert K, Jarisch A, Gardner-Medwin J, Dagher R, Terreri MT, Lorenzo CM, Barillas-Arias L, Tanpaiboon P, Solyom A, et al.  | Acid Ceramidase Deficiency is Characterized by a Unique Plasma Cytokine and Ceramide Profile that is Altered by Therapy   | BBA-MOL Basis Dis 2016; 1863: 386-394      | 5.158  | 3 |
| Ferretti E, Ponzoni M, Doglioni C, Pistoia V.  | IL-17 superfamily cytokines modulate normal germinal center B cell migration  | J Leukocyte Biol 2016; 100: 913-918        | 4.165  | 6 |
| Filocamo G, Petaccia A, Torcoletti M, Sieni E, Ravelli A, Corona F.  | Recurrent macrophage activation syndrome in spondyloarthritis and monoallelic missense mutations in PRF1: a description of one paediatric case                    | Clin Exp Rheumatol 2016; 34(4): 719        | 2.495  | 2 |

|  |   |  |        |   |
|--|---|--|--------|---|
| Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M.   | Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review   | Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 167        | 3.29   | 6 |
| Furfaro A, Piras S, Domenicotti C, Fenoglio D, De Luigi A, Salmona M, Moretta L, Marinari UM, Pronzato MA, Traverso N, Nitti M.  | Role of Nrf2, HO-1 and GSH in Neuroblastoma Cell Resistance to Bortezomib   | Plos One 2016; 11: e0152465              | 3.057  | 6 |
| Furfaro A, Traverso N, Domenicotti C, Piras S, Moretta L, Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M.   | The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance  | Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 1958174 | 4.492  | 4 |
| Giancane G, Minoia F, Davì S, Bracciolini G, Consolaro A, Ravelli A.   | IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis   | Front Pharmacol 2016; 7: 467             | 4.418  | 6 |
| Grauwet K, Vitale M, De Pelsemaeker S, Jacob T, Laval K, Moretta L, Parodi M, Parolini S, Cantoni C, Favoreel HW.  | Pseudorabies virus US3 protein kinase protects infected cells from NK cell-mediated lysis via increased binding of the inhibitory NK cell receptor CD300a | J Virol 2016; 90: 1522-1533              | 4.606  | 3 |
| Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K.                           | Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab         | Arthritis Rheumatol 2016; 68: 218-228    | 6.009  | 1 |
| Hasmim M, Bruno S, Azzi S, Gallerne C, Michel JG, Chiabotto G, Lecoz V, Romei C, Spaggiari GM, Pezzolo A, Pistoia V, Angevin E, Gad S, Ferlicot S, Messai Y, Kieda C, Clay D, Sabatini F, Escudier B, Camussi G, Eid P, Azzarone B, Chouaib S.           | Isolation and characterization of renal cancer stem cells from patient-derived xenografts   | Oncotarget 2016; 7: 15507-15524          | 5.008  | 3 |
| Horenstein AL, Quarona V, Toscani D, Costa F, Chillemi A, Pistoia V, Giuliani N, Malavasi F.   | Adenosine Generated in the Bone Marrow Niche Through a CD38-Mediated Pathway Correlates with Progression of Human Myeloma                                 | Mol Med 2016; 22: 694-704.               | 3.53   | 3 |
| Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, Breda L, Calabri G, Cantarini L, Cimaz R, Colimodio F, Corona F, Cumetti D, Cuccio CD, Gattorno M, Insalaco A, Limongelli G, Russo MG, Valenti A, Finkelstein Y, Martini A.  | Recurrent pericarditis in children and adolescents: a multicentre cohort study  | J Cardiovasc Med 2016; 17: 707-712       | 1.658  | 2 |
| Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, Cederbaum S, Chan A, Dhawan A, Di Rocco M, Domm J, Enns GM, Finegold D, Gargus JJ, Guardamagna O, Hendriksz C, Mahmoud IG, Raiman J, Selim LA, Whitley CB, Zaki O, Quinn AG. | Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants   | Genet Med 2016; 18: 452-458              | 7.71   | 4 |
| Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, Anton J, Hofer M, Chkirate B, Bouayed K, Tugal-Tutkun I, Kuemmerle-Deschner J, Agostini H, Federici S, Arnoux A, Piedvache C, Ozen S; PEDBD group.                              | Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD  | Ann Rheum Dis 2016; 75: 958-964          | 12.384 | 8 |

|  |   |  |       |   |
|--|---|--|-------|---|
| Konukbay D, Gattorno M, Yildiz D, Frenkel J, Acikel C, Sozeri B, Makay B, Aktay Ayaz N, Barut K, Kisaarslan A, Bilginer Y, Karaman D, Peru H, Simsek D, Aydog O, Unsal E, Gunduz Z, Fidanci BE, Kone-Paut I, Kasapcopur O, Ravelli A, Ozen S, et al. | A novel assessment tool for clinical care of patients with autoinflammatory disease: juvenile autoinflammatory disease multidimensional assessment report                     | Clin Exp Rheumatol 2016; 102: 129-135    | 2.495 | 4 |
| Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Chikova IA, Isupova EA, Nikitina TN, Serogodskaya ED, Kalashnikova OV, Ravelli A, Chasnyk VG.  | Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use | Clin Exp Rheumatol 2016; 34(4): 714-718  | 2.495 | 2 |
| Lanni S, Bovis F, Ravelli A, Viola S, Magnaguagno F, Pistorio A, Magnano GM, Martini A, Malattia C.  | Delineating the application of ultrasound in detecting synovial abnormalities of subtalar joint in juvenile idiopathic arthritis  | Arthrit Care Res 2016; 68(9): 1346-1353  | 3.229 | 6 |
| Lanni S, De Lucia O, Possemato N, Malattia C, Ravagnani V, Magni-Manzoni S.  | Musculoskeletal ultrasound in paediatric rheumatology: the Italian perspective  | Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 957-958     | 2.495 | 2 |
| Lazaros G, Imazio M, Brucato A, Vassilopoulos D, Vasileiou P, Gattorno M, Tousoulis D, Martini A.  | Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence  | J Cardiovasc Med 2016; 17: 256-262       | 1.658 | 2 |
| Luli S, Di Paolo D, Perri P, Brignole C, Hill SJ, Brown H, Leslie J, Marshall HL, Wright MC, Mann DA, Ponzoni M, Oakley F.   | A new fluorescence-based optical imaging method to non-invasively monitor hepatic myofibroblasts in vivo  | J Hepatol 2016; 65: 75-83                | 10.59 | 8 |
| Manzini C, Venè R, Cossu I, Gualco M, Zupo S, Dono M, Spagnolo F, Queirolo P, Moretta L, Mingari MC, Pietra G.   | Cytokines can counteract the inhibitory effect of MEK-i on NK-cell function   | Oncotarget 2016; 7: 60858                | 5.008 | 3 |
| Marengo B, Bellora F, Ricciarelli R, De Ciucis C, Furfaro A, Leardi R, Colla R, Pacini D, Traverso N, Moretta A, Pronzato MA, Bottino C, Domenicotti C.  | Oxysterol mixture and, in particular, 27-hydroxycholesterol drive M2 polarization of human macrophages  | Biofactors 2016; 42: 80-92               | 4.504 | 3 |
| Marengo B, Nitti M, Furfaro AL, Colla R, Ciucis CD, Marinari UM, Pronzato MA, Traverso N, Domenicotti C.   | Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy  | Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 6235641 | 4.492 | 2 |
| Mariani G, Perri M, Minichilli F, Ortori S, Linari S, Giona F, Di Rocco M, Cappellini MD, Guidoccio F, Erba PA.  | Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease                           | Am J Roentgenol 2016; 2016: 1245-1252    | 2.66  | 2 |
| Marini C, Bianchi G, Buschiazio A, Ravera S, Martella R, Bottoni G, Petretto A, Emionite L, Monteverde E, Capitano S, Inglese Elvira, Fabbi M, Bongioanni F, Garaboldi L, Bruzzi P, Orengo AM, Raffaghella L, Sambuceti G.                           | Divergent targets of glycolysis and oxidative phosphorylation result in additive effects of metformin and starvation in colon and breast cancer                               | Sci Rep-UK 2016; 6: 19569                | 5.228 | 6 |

|   |   |                                   |       |     |
|---|---|-----------------------------------|-------|-----|
| Marini C, Ravera S, Buschiazio A, Bianchi G, Orenco AM, Bruno S, Bottoni G, Emionite L, Pastorino Fabio, Monteverde E, Garaboldi L, Martella R, Salani B, Maggi D, Ponzoni M, Fais F, Raffaghello L, Sambuceti G. | Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt  | Sci Rep-UK 2016; 6: 25092         | 5.228 | 6   |
| Marsili M, Marzetti V, Lucantoni M, Lapergola G, Gattorno M, Chiarelli F, Breda L.  | Autoimmune sensorineural hearing loss as presenting manifestation of paediatric Behcet disease responding to adalimumab: a case report  | Ital J Pediatr 2016; 42: 81       | 1.614 | 2   |
| Montaldo E, Vacca P, Vitale C, Moretta F, Locatelli F, Mingari MC, Moretta L.   | Human innate lymphoid cells   | Immunol Lett 2016; 179: 2-8       | 2.483 | 2   |
| Morandi F, Pozzi S, Barco S, Cangemi G, Amoroso L, Carlini B, Pistoia V, Corrias MV.  | CD4(+)CD25(hi)CD127(-) Treg and CD4(+)CD45RO(+)CD49b(+)LAG3(+) Tr1 cells in bone marrow and peripheral blood samples from children with neuroblastoma   | Oncoimmunology 2016; 5: e1249553  | 7.644 | 6   |
| Morandi F, Pozzi S, Carlini B, Amoroso L, Pistoia V, Corrias MV   | Soluble HLA-G and HLA-E Levels in Bone Marrow Plasma Samples Are Related to Disease Stage in Neuroblastoma Patients   | J Immunol Res 2016; 2016: 7465741 | 2.812 | 1   |
| Morandi F, Rizzo R, Fainardi E, Rouas-Freiss N, Pistoia V.  | Recent Advances in Our Understanding of HLA-G Biology: Lessons from a Wide Spectrum of Human Diseases   | J Immunol Res 2016; 2016: 4326495 | 2.812 | 1   |
| Moretta F, Petronelli F, Lucarelli B, Pitisci A, Bertaina A, Locatelli F, Mingari MC, Moretta L, Montaldo E.  | The generation of human innate lymphoid cells is influenced by the source of hematopoietic stem cells and by the use of G-CSF   | Eur J Immunol 2016; 46: 1271-1278 | 4.179 | 6   |
| Muccio L, Bertaina A, Falco M, Pende D, Meazza R, Lopez-Botet M, Moretta L, Locatelli F, Moretta A, Chiesa MD.  | Analysis of memory-like natural killer cells in human cytomegalovirus-infected children undergoing $\hat{\pm}\hat{1}^2$ +T and B cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies | Haematologica 2016; 101: 371-381  | 6.671 | 3   |
| Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, Maggio C, Obici L, Gallizi R, Cimmino M, Signa S, Lucherini OM, Carta S, Caroli F, Martini A, Rubartelli A, Ceccherini I, Gattorno M.        | Clinical Characteristics of Patients Carrying the Q703K Variant of the NLRP3 Gene: A 10-year Multicentric National Study  | J Rheumatol 2016; 43: 1093-1100   | 3.236 | 6   |
| Olive D, Savoldo B, Pastorino F, Castriconi R.  | Immunotherapy in the Treatment of Human Solid Tumors: Basic and Translational Aspects   | J Immunol Res 2016; 2016: 7853028 | 2.812 | 0.5 |
| Omenetti A, Carta S, Caorsi R, Finetti M, Marotto D, Lattanzi B, Jorini M, Delfino L, Penco F, Picco PP, Buoncompagni A, Martini A, Rubartelli A, Gattorno M.   | Disease activity accounts for long-term efficacy of IL-1 blockers in pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and severe acne syndrome   | Rheumatology 2016; 55: 1325-1335  | 4.524 | 6   |

|   |  |  |        |   |
|---|--|--|--------|---|
| Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L.  | EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever   | Ann Rheum Dis 2016; 75: 644-651          | 12.384 | 4 |
| Papa R, Nozza P, Granata C, Caorsi R, Gattorno M, Martini A, Picco P.   | Juvenile eosinophilic fasciitis: three case reports with review of the literature  | Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 527-530     | 2.495  | 4 |
| Parodi S, Muselli M, Carlini B, Fontana V, Haupt R, Pistoia V, Corrias MV.  | Restricted ROC curves are useful tools to evaluate the performance of tumour markers   | Stat Methods Med Res 2016; 25: 294-314   | 4.634  | 6 |
| Piaggio F, Kondylis V, Pastorino F, Di Paolo D, Perri P, Cossu I, Schorn F, Marinaccio C, Murgia D, Daga A, Raggi F, Loi M, Emionite L, Ognio E, Pasparakis M, Ribatti D, Ponzoni M, Brignole C.  | A novel liposomal Clodronate depletes tumor-associated macrophages in primary and metastatic melanoma: Anti-angiogenic and anti-tumor effects  | J Control Release 2016; 223: 165-177     | 7.441  | 8 |
| Pietra G, Vitale C, Pende D, Bertaina A, Moretta F, Falco M, Vacca P, Montaldo E, Cantoni C, Mingari MC, Moretta A, Locatelli F, Moretta L.   | Human natural killer cells: news in the therapy of solid tumors and high-risk leukemias  | Cancer Immunol Immun 2016; 65: 465-476   | 4.846  | 3 |
| Pincus T, Braun J, Kavanaugh A, Ravelli A, Smolen JS.   | Information technology in rheumatology   | Clin Exp Rheumatol 2016; 101(5): 1       | 2.495  | 2 |
| Pinhas N, Sternberg-Simon M, Chiossone L, Shahaf G, Walzer T, Vivier E, Mehr R.   | Murine peripheral NK-cell populations originate from site-specific immature NK cells more than from BM-derived NK cells  | Eur J Immunol 2016; 46: 1258-1270        | 4.179  | 3 |
| Piras S, Furfaro A, Domenicotti C, Traverso N, Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M.   | RAGE Expression and ROS Generation in Neurons: Differentiation versus Damage   | Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 9348651 | 4.492  | 4 |
| Pistoia V, Ferretti E.  | Editorial: Targeting JAM-C on mantle cell lymphoma B cells: time for clinical testing?   | J Leukocyte Biol 2016; 100(5): 835-837   | 4.165  | 6 |
| Pistoia V, Pezzolo A.   | Involvement of HMGB1 in Resistance to Tumor Vessel-Targeted, Monoclonal Antibody-Based Immunotherapy   | J Immunol Res 2016; 2016: 3142365        | 2.812  | 1 |
| Prigione I, Covone AE, Giacomelli F, Bocca P, Risso FM, Tripodi G, Pistorio A, Sozzi G, Airoldi I, Ravazzolo R, Pistoia V.  | IL12RB2 Polymorphisms correlate with risk of lung adenocarcinoma   | Immunobiology 2016; 221: 291-299         | 2.781  | 4 |
| Prinold JA, Mazzà C, Di Marco R, Hannah I, Malattia C, Magni-Manzoni S, Petrarca M, Ronchetti AB, Tanturri de Horatio L, van Dijkhuizen EH, Wesarg S, Viceconti M; MD-PAEDIGREE Consortium.   | A Patient-Specific Foot Model for the Estimate of Ankle Joint Forces in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis  | Ann Biomed Eng 2016; 44: 247-257         | 2.887  | 6 |
| Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmsberg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik JP, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, | 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative | Ann Rheum Dis 2016; 75: 481-489          | 12.384 | 8 |

|   |   |   |        |     |
|---|---|---|--------|-----|
| Ruperto N, Cron RQ, on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society.   | Initiative  |   |        |     |
| Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. | 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative | Arthritis Rheumatol 2016; 68: 566-576     | 6.009  | 1   |
| Rieter JF, de Horatio LT, Nusman CM, Muller LS, Hemke R, Avenarius DF, van Rossum MA, Malattia C, Maas M, Rosendahl K.  | The many shades of enhancement: timing of post-gadolinium images strongly influences the scoring of juvenile idiopathic arthritis wrist involvement on MRI  | Pediatr Radiol 2016; 46: 1562-1567        | 1.525  | 2   |
| Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Martini A for PRINTO  | Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial   | Lancet 2016; 387: 671-678                 | 44.002 | 15  |
| Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO).   | The PRINTO juvenile dermatomyositis trial - Authors' reply  | Lancet 2016; 387: 2601                    | 44.002 | 7.5 |
| Russo MV, Esposito S, Tupone MG, Manzoli L, Airoidi I, Pompa P, Cindolo L, Schips L, Sorrentino C, Di Carlo E.  | SOX2 boosts major tumor progression genes in prostate cancer and is a functional biomarker of lymph node metastasis   | Oncotarget 2016; 7: 12372-12385           | 5.008  | 3   |
| Sanguineti R, Monacelli F, Parodi A, Furfaro AL, Borghi R, Pacini D, Pronzato MA, Odetti P, Molfetta L, Traverso N.   | Vitamins D3 and K2 may partially counterbalance the detrimental effects of pentosidine in ex vivo human osteoblasts   | J Biol Reg Homeos AG 2016; 30(3): 713-726 | 1.546  | 1   |
| Saunders PM, Pymm P, Pietra G, Hughes VA, Hitchen C, O'Connor GM, Loiacono F, Widjaja J, Price DA, Falco M, Mingari MC, Moretta L, McVicar DW, Rossjohn J, Brooks AG, Vivian JP.  | Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL1 polymorphism defines distinct hierarchies of HLA class I recognition  | J Exp Med 2016; 213: 791-807              | 11.24  | 5   |

|   |  |   |        |   |
|---|--|---|--------|---|
| Sociali G, Raffaghello L, Magnone M, Zamporlini F, Emionite L, Sturla L, Bianchi G, Vigliarolo T, Nahimana A, Nencioni A, Raffaelli N, Bruzzone S.  | Antitumor effect of combined NAMPT and CD73 inhibition in an ovarian cancer model  | Oncotarget 2016; 7: 2968-2984           | 5.008  | 6 |
| Spreafico R, Rossetti M, van Loosdregt J, Wallace CA, Massa M, Magni-Manzoni S, Gattorno M, Martini A, Lovell DJ, Albani S.   | A circulating reservoir of pathogenic-like CD4+ T cells shares a genetic and phenotypic signature with the inflamed synovial micro-environment     | Ann Rheum Dis 2016; 75: 459-465         | 12.384 | 4 |
| Storti P, Marchica V, Airoidi I, Donofrio G, Fiorini E, Ferri V, Guasco D, Todoerti K, Silbermann R, Anderson JL, Zhao W, Agnelli L, Bolzoni M, Martella E, Mancini C, Campanini N, Noonan DM, Petronini PG, Neri A, Aversa F, Roodman GD, Giuliani N   | Galectin-1 suppression delineates a new strategy to inhibit myeloma-induced angiogenesis and tumoral growth in vivo                                | Leukemia 2016; 30: 2351-2363            | 12.104 | 8 |
| Storti P, Toscani D, Airoidi I, Marchica V, Maiga S, Bolzoni M, Fiorini E, Campanini N, Martella E, Mancini C, Guasco D, Ferri V, Donofrio G, Aversa F, Amiot M, Giuliani N.  | The anti-tumoral effect of lenalidomide is increased in vivo by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ inhibition in myeloma cells              | Haematologica 2016; 101: e109           | 6.671  | 3 |
| Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, Cattalini M, Anton J, Modesto C, Quartier P, Hoppenreijns E, Martino S, Insalaco A, Cantarini L, Lepore L, Alessio M, Calvo Penades I, Boros C, Consolini R, Rigante D, Russo R, Pachlopnik Schmid J, Lane T, Martini A, Ruperto N, Frenkel J, Gattorno M for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and Eurofever Project.  | The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever Registry                                      | Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2795-2805 | 6.009  | 1 |
| Tripodi SI, Mazza C, Moratto D, Ramenghi U, Caorsi R, Gattorno M, Badolato R.   | Atypical presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome due to CASP10 mutation  | Immunol Lett 2016; 177: 22-24           | 2.483  | 1 |
| Verazza S, Davi S, Consolaro A, Bovis F, Insalaco A, Magni-Manzoni S, Nicolai R, Marafon DP, De Benedetti F, Gerloni V, Pontikaki I, Rovelli F, Cimaz R, Marino A, Zulian F, Martini G, Pastore S, Sandrin C, Corona F, Torcoletti M, Conti G, Fede C, Barone P, Cattalini M, Cortis E, Breda L, Olivieri AN, Civino A, Podda R, Rigante D, La Torre F, D'Angelo G, Jorini M, Gallizzi R, Maggio MC, Consolini R, De Fanti A, Muratore V, Alpigiani MG, Ruperto N, Martini A, Ravelli A, and on behalf of the Italian Pediatric Rheumatology Study Group. | Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept | Pediatr Rheumatol 2016; 14: 68          | 2.144  | 4 |
| Viale M, Fenoglio C, de Toter D, Prigione I, Cassano A, Vincenti A, Bocca P, Gangemi R, Mariggiò MA.  | Potential of cisplatin-induced antiproliferative and apoptotic activities by the antiarrhythmic drug procainamide hydrochloride                    | Pharmacol Rep 2016; 68: 654-661         | 2.251  | 1 |

|   |   |                                 |       |   |
|---|---|---------------------------------|-------|---|
| Volpi S, Picco PP, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M.  | Type I interferonopathies in pediatric rheumatology   | Pediatr Rheumatol 2016; 14: 35  | 2.144 | 4 |
| Xu X, Narni-Mancinelli E, Cantoni C, Li Y, Guida S, Gauthier L, Chen Q, Moretta A, Vély F, Eisenstein E, Rangarajan S, Vivier E, Mariuzza RA. | Structural Insights into the Inhibitory Mechanism of an Antibody against B7-H6, a Stress-Induced Cellular Ligand for the Natural Killer Cell Receptor NKp30 | J Mol Biol 2016; 428: 4457-4466 | 4.517 | 3 |

### 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 ematopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale). I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui verrà eseguito un accurato monitoraggio dell'eziologia delle infezioni batteriche e micotiche con particolare riguardo alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci.

Grazie ai moderni trattamenti la popolazione dei soggetti guariti da neoplasia in età pediatrica va rapidamente aumentando per cui verrà posta particolare attenzione al follow-up clinico di questi soggetti ormai fuori terapia e allo studio della riduzione degli effetti tardivi da RT per neoplasia cerebrale dopo l'introduzione di metodiche di alta precisione (Tomoterapia). Le cellule staminali del sangue dei guariti da neoplasia sottoposti o meno a trapianto di progenitori emopoietici verranno fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica. Infine, verranno valutate nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite e la possibilità di estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare.

### Responsabili Scientifici del Progetto

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

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

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

Dottor Alberto Garaventa – U.O.C. Oncologia

Dottor Carlo Dufour – U.O.C. Ematologia

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

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

Dottoressa Maria Luisa Garrè – U.O.S.D. Neuro-Oncologia

## Attività 2016

### *U.O.C. Malattie Infettive – Direttore: Dottor Elio Castagnola*

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate negli anni precedenti.

In particolare:

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2017.
2. European Bone Marrow Transplant (EBMT): micosi pre-trapianto in soggetti candidati a trapianto di midollo allogenico.  
E' stata eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I risultati dimostrano che l'età non è un fattore di rischio per micosi invasive post trapianto di midollo allogenico, mentre lo è la malattia da trapianto contro l'ospite, sia acuta sia cronica estesa. E' in corso di preparazione un lavoro scientifico.
3. European Pediatric Mycosis Network (EPMYN): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei. Organizzazione di uno studio europeo retrospettivo sulle infezioni da Candida.
4. Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer (PICNICC). È stato pubblicato uno studio sulla possibilità di predire le infezioni gravi all'esordio di neutropenia febbrile, al momento in attesa di validazione.
5. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel: sono in corso di revisione le linee guida per la terapia della neutropenia febbrile.
6. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): sono in corso di stesura le linee guida per la terapia dell'aspergillosi invasiva.
7. Pharmachild: è in corso uno studio per valutare le complicanze infettive in corso di terapia per artrite reumatoide giovanile.  
E' iniziato un programma di valutazione dei livelli ematici di antibiotici in pediatria al fine di ottimizzare i trattamenti in termini di raggiungimento di livelli efficaci e controllo della tossicità. Sono stati pubblicati articoli sulla validazione laboratoristica dei metodi, sono in preparazione articoli sui risultati clinici.  
E' proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto. Sono stati pubblicati dati sulle infezioni da Candida ed è stato inviato per valutazione un articolo sull'epidemiologia delle infezioni da batteri resistenti al Gaslini.

### *U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Direttore: Dottor Gino Tripodi*

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

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

**Risultati:** La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in

corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Nei pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto, a cui corrispondono elevati livelli di sHLA-I adesi alla parete interna dei circuiti plastici. Analogamente a quanto osservato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, abbiamo confermato sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche l'attivazione transitoria dei linfociti T CD8+ (con liberazione in circolo di sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+) e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Anche i neutrofili mostrano l'inibizione transitoria della capacità di migrazione pur in assenza di alterazioni della funzionalità immunitaria con follow-up biennale dei donatori studiati. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti nei prelievi eseguiti dopo 21 giorni dalla procedura aferetica. Lo studio è stato esteso anche agli effetti della procedura di aferesi sui linfociti NK ed i monociti circolanti: è stato osservato l'up-regolazione del TGF $\beta$ <sub>1</sub> intracellulare a 7 giorni dalla procedura con ritorno ai livelli basali dopo 14 giorni in entrambe le popolazioni cellulari nei donatori sottoposti a procedure aferetiche. Il dato è stato confermato anche dal riscontro (nelle medesime tempistiche) dall'aumento e successivo ritorno a livelli basali del TGF $\beta$ <sub>1</sub>-mRNA. Nel caso di procedure aferetiche in soggetti sani (donatori) l'entità e la durata degli incrementi descritti è estremamente ridotta rispetto a quanto osservato nei pazienti sottoposti a terapie aferetiche. Una possibile spiegazione potrebbe riguardare il diverso livello di attivazione basale dei leucociti studiati nei soggetti affetti da patologie immuno-mediate/infiammatorie rispetto ai soggetti sani.

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

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

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

L'espressione genica basale è valutata su cellule CD34+ selezionate da sangue cordonale (CB) e da sangue midollare (BM) di soggetti adulti e pediatrici normali; cellule iPS sono state utilizzate come controllo positivo. I campioni erano costituiti da cellule CD34+ di pazienti (adulti e bambini) trapiantati con BM o CB a diversi intervalli dal trapianto (+30, +90, +180, +360 giorni, > 1 anno dal trapianto).

La metodologia usata era costituita da low-density TaqMan-based CARDS su cui erano stati selezionati 93 geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nella proliferazione, differenziazione e self-renewal. L'analisi delle corrispondenti proteine è stata eseguita su cellule CD34+ tramite anticorpi fluorescinati corrispondenti; la loro quantificazione è avvenuta tramite confocale.

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

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

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

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

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

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell'età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative in particolare programmi di immunoterapia con anticorpo anti GD2. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO, relativo ai pazienti sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. Si tratta di un progetto di sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati, progetto tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UU.OO. dell'area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica.

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

- Dettagliato il difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond
- Caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi genetici di AF
- Definito outcome di malattia nei pazienti italiani affetti da Anemia di Fanconi
- Descritta terapia di 2 linea per citopenie refrattarie/ricorrenti
- Conclusione trial clinico in uso G-CSF peghilato nelle neutropenie congenite

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

L'attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) ha incluso dall'1/1/2016 al 15/11/2016 44 procedure trapiantologiche, 21 allogeniche e 23 autologhe.

Il programma allogenico si è sviluppato in prevalenza sul filone aploidentico, con 6 procedure in pazienti affetti da patologie non neoplastiche utilizzando la piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 e 6 procedure in leucemie acute con la piattaforma mieloablative ciclofosfamide post-trapianto (PTCy). La casistica con PTCy è stata oggetto di pubblicazione su BBMT. I restanti allotrapianti sono stati eseguiti da familiare HLA identico (4) o da donatore adulto non consanguineo (5). Nessuno dei pazienti sottoposti ad allotrapianto è deceduto per complicanze trapianto-correlata (TRM= 0%).

L'attività di trapianto autologo si è sviluppata prevalentemente su neuroblastomi (14) e tumori del sistema nervoso centrale (7). Sono stati sottoposti al Comitato Etico e attivati 5 nuovi studi (4 prospettici ed 1 retrospettivo). Sono stati completati (PI Dott.ssa Faraci) 2 studi multicentrici europei/EBMT (funzione gonadica in relazione al tipo di condizionamento; trapianto d'organo solido post TCSE) ed i risultati verranno presentati all'Annual Meeting EBMT 2017.

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

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

**U.O.S.D. Neuro-Oncologia – 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 2015 e 16, 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 2016 il centro ha continuato ad alcuni studi di fase I e II ed ha aperto in collaborazione con l'Oncologia 2 nuovi studi di fase I per i tumori cerebrali (Afatinib, Tazemetostat). 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. 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). Nel 2016 è stato aperto e concluso uno studio europeo (Panc Care life, progetto europeo) su ototossicità e fertilità nei pazienti lungo sopravvissuti dopo tumore cerebrale. In collaborazione con l'U.O.C. 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, U.O.S.D. Radioterapia pediatrica e con il centro di Proton Terapia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento viene condotta la ricerca clinica di applicazione delle nuove tecniche radioterapiche atte a migliorare in campo pediatrico, il risultato dei trattamenti ma anche a ridurre gli effetti collaterali tardivi della radioterapia.

L'attività di ricerca di base supportata dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (<http://www.artuceba.org>) è svolta presso il Laboratorio di Neurochirurgia (Dott.ssa V. Capra) ed in collaborazione con l'U.O.C. Anatomia Patologica.

Nel 2016 in collaborazione con l'U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati dell'istituto, è stata proseguita la ricerca a valenza nazionale che ha creato un Registro Italiano dei Tumori Cerebrali (supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma ("Progetto Pensiero") ([www.neuroblastoma.org](http://www.neuroblastoma.org))).

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

| Autori  | Titolo   | Rivista                                  | IF Grezzo | IF Min. |
|---|--|--|-----------|---------|
| Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S; 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E | ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients   | J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2386-2396 | 4.919     | 1.2     |
| Bagnasco A, Calza S, Petralia P, Aleo G, Fornoni Laura, Sasso L.  | Investigating the use of Barrows Cards to improve self-management and reduce healthcare costs in adolescents with blood cancer: a pilot study  | J ADV Nurs 2016; 72: 754-758             | 1.917     | 6       |
| Barra S, Gusinu M, Timon G, Giannelli F, Vidano G, Garrè ML, Corvò R.   | Pediatric craniospinal irradiation with conventional technique or helical tomotherapy: impact of age and body volume on integral dose  | Tumori 2016; 102: 387-392                | 1.071     | 0.5     |
| Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, De Bortoli M, Barat V, Prete A, Fagioli F.   | Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematological Malignancies: an AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study | Biol Blood Marrow Tr 2016; 22: 902-909   | 3.98      | 4       |
| Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Potschger U, Dalissier A, Michel G, Vettenranta K, Sundin M, Al-Seraihy A, Faraci M, Sedlacek P, Versluys AB, Jenkins A, Lutz P, Gibson B, Leiper A, Diaz MA, Shaw PJ, Skinner R, et al.   | Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters   | Bone Marrow Transpl 2016; 51: 1482-1489  | 3.636     | 3       |
| Calabrese FM, Clima R, Pignataro P, Lasorsa VA, Hogarty MD, Castellano A, Conte M, Tonini GP, Iolascon A, Gasparre G, Capasso M.  | A comprehensive characterization of rare mitochondrial DNA variants in neuroblastoma   | Oncotarget 2016; 7: 49246-49258          | 5.008     | 3       |
| Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E.   | Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children  | Eur J Pediatr 2016; 175: 1219-1225       | 1.791     | 4       |
| Carturan S, Petiti J, Rosso V, Calabrese C, Signorino E, Bot-Sartor G, Nicoli P, Gallo D, Bracco E, Morotti A, Panuzzo C, Gottardi E, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D.  | Variable but consistent pattern of Meningioma 1 gene (MN1) expression in different genetic subsets of acute myelogenous leukaemia and its potential use as a marker for minimal residual disease detection                                     | Oncotarget 2016; 7: 74082-74096          | 5.008     | 3       |
| Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A.   | Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant  | J Chemometr 2016; 28: 517-519            | 1.873     | 3       |

|  |  |  |        |     |
|--|--|--|--------|-----|
| Castagnola E, Gargiullo L, Renna S, Loy A, Risso F, Moscatelli A, Baldelli I, Cangemi G, Bandettini R.   | What Is the Best Initial Empirical Treatment of Suspected Sepsis in a Newborn Readmitted Soon after Discharge Home in an Era of Increased Resistance to Antibiotics? A Report of Two Cases                     | Am J Perinat 2016; 33(11): 1090-1092         | 1.677  | 4   |
| Castagnola E, Ruberto E, Guarino A.  | Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000   | World J Gastroentero 2016; 22(25): 5853-5866 | 2.787  | 4   |
| Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, Micalizzi C, Putti MC, Biondi A, Fagioli F, Moretta L, Griffiths GM, Luzzatto L, Aricò. M.  | Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry   | J Allergy Clin Immun 2016; 137: 188-196      | 12.485 | 4   |
| Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, Tomà P, Cirillo D, Russo C, Gabiano C, Ciofi D, Losurdo G, Bocchino M, Tortoli E, Tadolini M, Villani A, Guarino A, Esposito S; for the Italian Pediatric TB Study Group: Castagnola E, Losurdo G  | Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis  | Eur J Clin Microbiol 2016; 35: 1-18          | 2.857  | 0.8 |
| Chiesa R, Ruggeri A, Paviglianiti A, Zecca M, Gonzalez-Vicent M, Bordon V, Stein J, Lawson S, Dupont S, Lanino E, Abecasis M, Al-Seraihy A, Kenzey C, Bierings M, Locatelli F, Gluckman E, Schulz A, Gennery A, Page K, Kurtzberg J, Rocha V; Eurocord, Inborn Errors Working Party, Cell Therapy, Immunobiology Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation  | Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Osteopetrosis  | Biol Blood Marrow Tr 2016; 22: 1997-2002     | 3.98   | 4   |
| Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Maertens J; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E. | Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients   | J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2379-2385     | 4.919  | 1.2 |
| De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Simeon V, Calice G, Raimondo S, Podestà M, Santodirocco M, Di Mauro L, La Rocca F, Caivano A, Morano A, Frassoni F, Cilloni D, Del Vecchio L, Musto P.   | MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell differentiation of cord blood hematopoietic stem cells: a new insight in transplantation | Oncotarget 2016; 7: 6676-6692                | 5.008  | 3   |
| De Pasquale MD, Crocoli A, Conte M, Indolfi P, D'Angelo P, Boldrini R, Terenziani M, Inserra A.  | Mediastinal Germ Cell Tumors in Pediatric Patients: A Report From the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology   | Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 808-812       | 2.634  | 3   |

|  |  |  |        |     |
|--|--|--|--------|-----|
| Degan P, Ravera S, Cappelli E.   | Why is an energy metabolic defect the common outcome in BMFS?  | Cell Cycle 2016; 15(19): 2571-2575     | 3.952  | 6   |
| Di Comite A, Esposito S, Villani A, Stronati M; Italian Pediatric TB Study Group, Castagnola E, Losurdo G.   | How to manage neonatal tuberculosis  | J Perinatol 2016; 36: 80-85            | 2.087  | 0.8 |
| Dufour C, Miano M, Fioredda F.   | Old and new faces of neutropenia in children   | Haematologica 2016; 101: 789-791       | 6.671  | 6   |
| Engert A, Balduini C, Brand A, Coiffier B, Cordonnier C, Dohner H, de Wit TD, Eichinger S, Fibbe W, Green T, de Haas F, Iolascon A, Jaffredo T, Rodeghiero F, Salles G, Schuringa JJ; EHA Roadmap for European Hematology Research: Dufour C.  | The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document   | Haematologica 2016; 101: 115-208       | 6.671  | 1.2 |
| Faraci M, Matthes-Martin S, Lanino E, Morreale G, Ferretti M, Giardino S, Micalizzi C, Balduzzi A.   | Two pregnancies shortly after transplantation with reduced intensity conditioning in chronic myeloid leukemia  | Pediatr Transplant 2016; 20: 158-161   | 1.284  | 2   |
| Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Buffardi S, Garaventa A, Bottigliero G, Bianchi M, Zecca M, Locatelli F, Pession A, Pillon M, Favre C, D'Amico S, Provenzi M, Trizzino A, Zanazzo GA, Sau A, Santoro N, Murgia G, Casini T, Mascarin M, Brunelli R, On behalf of AIEP and Hodgkin Lymphoma working group | The prognostic value of biological markers in paediatric Hodgkin lymphoma  | Eur J Cancer 2016; 52: 33-40           | 6.163  | 6   |
| Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Terenziani M, Mura R, D'Amico S, Casini T, Mosa C, Pillon M, Boaro MP, Bottigliero G, Burnelli R, Consarino C, Fedeli F, Mascarin M, Perruccio K, Schiavello E, Trizzino A, Ficola U, Garaventa A, Rossello M.   | Abdomen/pelvis computed tomography in staging of pediatric Hodgkin Lymphoma: is it always necessary?   | Cancer Med-US 2016; 5(9): 2359-2367    | 2.915  | 1   |
| Fioredda F, Lanza T, Gallicola F, Riccardi F, Lanciotti M, Mastrodicasa E, Signa S, Zanardi S, Calvillo M, Dufour C.   | Long-term use of Pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: clinical and pharmacokinetic data   | Blood 2016; 27: 2178-2181              | 11.841 | 4   |
| Galli L, Lancella L, Garazzino S, Tadolini M, Matteelli A, Migliori GB, Principi N, Villani A, Esposito S; Italian Pediatric TB Study Group, Losurdo G.  | Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis   | Pharmacol Res 2016; 105: 176-182       | 4.816  | 1.2 |
| Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, Codifava M, Venturelli C, Tosetti G, Marabotto C, Corsi L, Boccuzzi E, Garazzino S, Tovo PA, Pinon M, Le Serre D, Castiglioni L, Lo Vecchio A, Guarino A, Bruzzese E, Losurdo G.  | Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis  | Int J Mol Sci 2016; 17: 960            | 3.257  | 3   |
| Gallo D, Nicoli P, Calabrese C, Gaidano V, Petiti J, Rosso V, Signorino E, Carturan S, Bot-Sartor G, Volpe G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D  | The Wilms' tumor (WT1) gene expression correlates with the International Prognostic Scoring System (IPSS) score in patients with myelofibrosis and it is a marker of response to therapy | Cancer Med-US 2016; 5(7): 1650-1653    | 2.915  | 1   |
| Garazzino S, Castagnola E, Di Gangi M, Ortolano R, Krzysztofciak A, Nocerino A, Esposito S, D'Argenio P, Galli L, Losurdo G, Calitri C, et al Daptomycin Study Group.  | Daptomycin for Children in Clinical Practice Experience  | Pediatr Infect DIS J 2016; 35: 639-641 | 2.587  | 6   |

|   |  |  |       |     |
|---|--|--|-------|-----|
| Ghinolfi D, Cecconi N, Molinari AC, Marengo S, Picciotto A, Paolicchi A, De Simone P, Bindi L, Filippini F.   | Liver Transplantation in Type III von Willebrand Disease   | Am J Transplant 2016; 16: 1936-1937      | 5.669 | 3   |
| Gratwohl A, Iacobelli S, Bootsman N, van Biezen A, Baldomero H, Arcese W, Arnold R, Bron D, Cordonnier C, Ernst P, Ferrant A, Frassoni F, Gahrton G, Richard C, Kolb HJ, Link H, Niederwieser D, Ruutu T, Schattenberg A, Schmitz N, Torres-Gomez A, Zwaan F, et al. for the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.   | Splenic irradiation before hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of a prospective randomized study   | Ann Hematol 2016; 95: 967-972            | 3.022 | 4   |
| Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L.   | Galactomannan, $\beta^2$ -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis | Clin Infect Dis 2016; 15: 1340-1348      | 8.736 | 4   |
| Luksch R, Castellani MR, Collini P, De Bernardi B, Conte M, Gambini C, Gandola L, Garaventa A, Biasoni D, Podda M, Sementa AR, Gatta G, Tonini GP.  | Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours)  | Crit Rev Oncol Hemat 2016; 107: 163-181  | 5.039 | 6   |
| Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Cordonnier C; 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E. | ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients   | J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2397-2404 | 4.919 | 1.2 |
| Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garrè ML, Gatta G, Giangaspero F, Poggi G, Rutkowski S.   | Childhood medulloblastoma  | Crit Rev Oncol Hemat 2016; 105: 35-51    | 5.039 | 3   |
| Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, Boschetti L, Modena P, Antonelli M, Ferroli P, Bertin D, Pecori E, Valentini L, Biassoni V, Garrè ML, Schiavello E, Sardi I, Cama A, Viscardi E, Scarzello G, Scocciati S, Mascarin M, Quaglietta L, Cinalli G, Diletto B, et al.   | Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma   | Neuro-Oncology 2016; 18(10): 1451-1460   | 7.371 | 3   |
| Miano M.  | How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children   | Brit J Haematol 2016; 172: 524-534       | 5.401 | 6   |
| Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, Farruggia P, Petrone A, Mondino A, Lo Valvo L, Crescenzo N, Bellia F, Olivieri I, Palmisani E, Caviglia I, Dufour C, Fioredda F.   | Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology                                   | Brit J Haematol 2016; 175: 490-495       | 5.401 | 6   |

|  |  |  |        |     |
|--|--|--|--------|-----|
| Montagnani C, Esposito S, Galli L, Chiappini E, Principi N, de Martino M; Italian Pediatric TB Study Group: Castagnola E, Losurdo G.   | Recommendations for pediatric tuberculosis vaccination in Italy  | Hum Vacc Immunother 2016; 12: 644-650  | 2.146  | 0.8 |
| Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, Lo Vecchio A, Bruzzese E, Loy A, Cursi L, Vuerich M, de Martino M, Galli L; Italian Society of Pediatric Infectious Diseases  | Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children: An Italian Retrospective Multicenter Study   | Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 862-868 | 2.587  | 6   |
| Morrissy AS, Garzia L, Shih DJ, Zuyderduyn S, Huang X, Skowron P, Remke M, Cavalli FM, Ramaswamy V, Lindsay PE, Jelveh S, Donovan LK, Wang X, Luu B, Zayne K, Li Y, Mayoh C, Thiessen N, Mercier E, Mungall KL, Ma Y, Tse K, ...Garre' ML et al.             | Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence   | Nature 2016; 529: 351-357              | 38.138 | 7.5 |
| Naselli A, Garaventa A, Buffa P, Granata C, Bandettini R, Cangemi G, Moscatelli A, Castagnola E.   | Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review  | New Microbiol 2016; 39(3): 232-234     | 1.629  | 2   |
| Pagliuca S, Gérard L, Kulasekararaj A, Eapen M, Boutboul D, Martin H, Salvino MA, Knol-Bout C, Dufour C, Peffault de Latour R, Marsh J.  | Characteristics and outcomes of aplastic anemia in HIV patients: a brief report from the severe aplastic anemia working party of the European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation | Bone Marrow Transpl 2016; 51: 313-315  | 3.636  | 3   |
| Palmi C, Savino AM, Silvestri D, Bronzini I, Cario G, Paganin M, Buldini B, Galbiati M, Muckenthaler MU, Bugarin C, Mina PD, Nagel S, Barisone E, Casale F, Locatelli F, Nigro LL, Micalizzi C, Parasole R, Pession A, Putti MC, Santoro N, Testi AM, et al. | CRLF2 over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia   | Oncotarget 2016; 7: 59260-59272        | 5.008  | 3   |
| Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M, for the EBMT   | Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually   | Bone Marrow Transpl 2016; 51: 786-792  | 3.636  | 6   |
| Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Ammann RA, Tissing WJ, Lehrnbecher T, Stewart LA; PICNIC Collaboration, Castagnola E, Haupt R.   | Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer   | Eur J Cancer 2016; 64: 101-106         | 6.163  | 1.2 |
| Phillips RS, Sung L, Amman RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, Klaassen R, Tissing WJ, Lehrnbecher T, Chisholm J, Hakim H, Ranasinghe N, Paesmans M, Hann IM, Stewart LA.   | Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis                                     | Brit J Cancer 2016; 114: 623-630       | 5.569  | 3   |
| Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, Garaventa A, Piglione M, Buffardi S, Sala A, Santoro N, Lo Nigro L, Mura R, Tondo A, Casale F, Farruggia P, Pierani P, Cesaro S, d'Amore ES, Basso G.   | Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol  | Brit J Haematol 2016; 175: 467-475     | 5.401  | 3   |
| Ravera S, Dufour C, Cesaro S, Bottega R, Faleschini M, Cuccarolo P, Corsolini F, Usai C, Columbaro M, Cipolli M, Savoia A, Degan P, Cappelli E.  | Evaluation of energy metabolism and calcium homeostasis in cells affected by Shwachman-Diamond syndrome  | Sci Rep-UK 2016; 6: 25441              | 5.228  | 6   |

|   |   |                                    |        |     |
|---|---|------------------------------------|--------|-----|
| Ricciardolo FL, Petecchia L, Sorbello V, Di Stefano A, Usai C, Massaglia GM, Gnemmi I, Mognetti B, Hiemstra PS, Sterk PJ, Sabatini F.   | Bradykinin b2 receptor expression in the bronchial mucosa of allergic asthmatics: the role of NF-kB   | Clin Exp Allergy 2016; 46: 428-438 | 5.587  | 6   |
| Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A; RIAF Contributors, Svahn J, Dufour C.   | Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned  | Haematologica 2016; 101: 319-327   | 6.671  | 1.2 |
| Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, Onofrillo D, Caruso S, Corsolini F, De Rocco D, Savoia A, Longoni D, Pillon M, Marra N, Ramenghi U, Farruggia P, Locasciulli A, Addari C, Cerri C, Mastrodicasa E, Casazza G, Verzegnassi F, Riccardi F, Haupt R, Barone A, Cesaro S, Cugno C, Dufour C. | Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi Anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology) | Am J Hematol 2016; 91(7): 666-671  | 5      | 6   |
| Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Li KK, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, ...Garre' ML et al.                                       | Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis   | - Lancet Oncol 2016; 17: 484-495   | 26.509 | 7.5 |
| Vpolkl S, Rensing-Ehl A, Allgauer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, Klemann C, Fuchs I, Schuster V, von Bueren AO, Naumann-Bartsch N, Gambineri E, Siepermann K, Kobbe R, Nathrath M, Arkwright PD, Miano M, Stachel KD, Metzler M, Schwarz K, Kremer AN, Speckmann C, et al.            | Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome   | Blood 2016; 128: 227-238           | 11.841 | 4   |

### **Titolo**

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

### **Coordinatori**

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

### **Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

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

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

### **Responsabili Scientifici del Progetto**

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

Dottor Armando Cama – U.O.C. Neurochirurgia

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

Dottor Andrea Rossi – U.O.C. Neuroradiologia

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

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

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

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

### **Attività 2016**

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

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi.

L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante un'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. La linea di ricerca è integrata con le U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative e Laboratorio Di Neurogenetica e Neuroscienze, che già precedentemente facevano parte della U.O.C. I gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

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

#### **U.O.C. Neurochirurgia – Direttore: Dottor Armando Cama**

Dall'analisi dell'esoma in una famiglia affetta da Malformazione di Chiari tipo 1 (MC1) a segregazione autosomica-dominante, sono emerse varianti nel gene *DKK1*, un inibitore della via di segnale WNT coinvolto nello sviluppo delle strutture mesodermiche cefaliche anteriori. *DKK1* è stato sequenziato in 65 casi sporadici e in 100 controlli ed una mutazione missenso (c.359G>T; p.R120L) nell'esone 2 del gene è stata individuata in due casi sporadici indipendenti. La mutazione non era presente né nei genitori (*de novo*), né negli individui di controllo. Tale variante è già stata riportata in un caso di osteoporosi infantile. *DKK1* p.R120L risulta patogenetica in base a software predittivi *in silico* ed è responsabile solo del 3% (2/65) dei casi sporadici di MC1.

L'analisi di un caso familiare con schizencefalia (SCH) ha messo in luce varianti nei seguenti geni: *COL24A1*, *CNTNAP2*, *PCDH4* e *PCDHGA1*. Le indagini molecolari eseguite poi su 220 individui di controllo hanno identificato un caso portatore della medesima variante identificata nel probando nel gene *COL24A1*, (c.G3185T; p.G1062V), mettendo in discussione il coinvolgimento di tale gene nella patogenesi della SCH. Inoltre, un'ulteriore analisi eseguita indipendentemente su 28 pazienti sporadici ha riportato 2 casi portatori della mutazione sinonima rara nel gene *CNTNAP2* (c.681C>T; p.His227=) (MAF<0,01) e un paziente portatore della variante missenso rara nel gene *PCDHGB4* (c.1225G>A; p.Asp409Asn), è risultata deleteria.

Alla luce di questi dati, solo i geni *CNTNAP2* e *PCDHGB4* sono risultati informativi per la patogenesi di SCH.

**Linea di ricerca 2:** L'analisi NGS sulle regioni codificanti dei geni *RNF213*, *TGFBI* e *PDGFRB* è stata eseguita su 21 pazienti pediatrici italiani-caucasici, affetti da lesioni angiogenetiche, quali la malattia Moyamoya (MMD) o la sindrome Moyamoya (MMS), e sui genitori di 8 casi. Sono state individuate diverse nuove varianti nel gene *RNF213*, in particolare: due nuove mutazioni patogenetiche (p.Trp4677Leu e p.Cys4017Ser) sono state identificate in un caso MMS e in un caso MMD. Inoltre, in un caso MMS è stata identificata una nuova mutazione nel gene *PDGFRB* (p.Pro1063Thr), potenzialmente patogenetica.

La predisposizione genetica della vasculopatia Moyamoya asiatica sembra dunque differire dalla malattia caucasica, mentre nessun ulteriore differenza è emersa tra MMD e MMS.

***U.O.C. Neuropsichiatria infantile – Direttore: Professoressa Edvige Veneselli***

***Epilessia:*** si è partecipato a studio nazionale prospettico sulle epilessie focali dell'infanzia sintomatiche certe o presunte, a studio internazionale sullo spettro clinico di epilessie focali correlate alle mutazioni KCNT1, a studio internazionale sulle epilessie e disturbi neurologici con correlazioni genotipo-fenotipo TBC1D24; è stato migliorato il protocollo di valutazione delle epilessie candidate alla chirurgia.

***Neuroimmunologia:*** si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato al Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica; si è lavorato alla creazione di una rete nazionale sulle Malattie neuroimmunologiche.

***Manifestazioni neurologiche e psicopatologiche in affezioni pediatriche:*** si sono riportati l'outcome e i problemi dei reinterventi per RGS nei bambini; si è descritto il quadro evolutivo in Sindrome di Gardner-Diamond; si sono riportati i dati neurologici della compressione epidurale nel neuroblastoma congenito.

***Disturbi dello Spettro Autistico e Disabilità intellettiva:*** 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.

***Malattie Rare neurologiche:*** si sono riportati un innovativo trattamento combinato precoce degli attacchi emiplegici nell'encefalopatia da CACNA1A, un nuovo caso di delezione interstiziale 11q24, l'espansione dello spettro delle anomalie congenite della giunzione diencefalo-mesencefalica; si è studiata la correlazione genotipo-fenotipo e l'incidenza dei disturbi ECG nell'Emiplegia alternante, con collaborazioni internazionali; si è studiato lo stress ossidativo nella Sindrome di Rett.

***Neurofisiologia:*** si è evidenziato il pattern precoce dei SEP nei piccoli acondroplatici con stenosi del forame magno; si è partecipato a studio su comorbilità, mortalità, qualità di vita e costi socio-sanitari dei Disturbi del sonno.

***U.O.C. Neuroradiologia – Direttore: Dottor Andrea Rossi***

Studio dell'encefalo del neonato pretermine con tecniche avanzate di RM (SWI, ASL, DTI e fMRI) applicate nella:

- Valutazione della relazione tra anatomia del sistema venoso profondo e lesioni emorragiche della matrice germinativa.
- Studio delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca in neonati con emorragia della matrice germinativa.
- Studio della perfusione cerebrale in neonati con emorragia della matrice germinativa.
- Studio della connettività funzionale dell'encefalo neonatale.

Studio della connettività strutturale nel paziente pediatrico con anomalie malformative della placca commissurale.

Studio della connettività funzionale e strutturale del paziente pediatrico affetto da anoressia.

Studio di fattibilità della tecnica di analisi trattografica Constrained Spherical Deconvolution e Track density map su sequenze DTI acquisite con magnete a 1.5 Tesla.

Studio delle anomalie cerebrali in pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva.

Studio perfusione cerebrale con e senza mdc (ASL) nel moyamoya.

Studio malformazioni della giunzione diencefalo-mesencefalica in RM fetale.

Studio correlazione genotipo-fenotipo RM nei pazienti con stroke pediatrico.

Scoperta di nuovi pattern neuroradiologici in patologie del SNC dell'omeostasi dell'acqua e degli ioni.

*“Ruolo dell'imaging di diffusione (dwi) nella sorveglianza dei tumori embrionali del sistema nervoso centrale”*

La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di determinare la sensibilità dell'imaging pesato in diffusione (DWI) a confronto con l'imaging RM convenzionale nella identificazione di recidive cerebrali locali e a distanza in pazienti pediatriche con tumori embrionali del sistema nervoso centrale, e valutare le caratteristiche DWI di lesioni radio-indotte dotate di enhancement, sospette per recidiva. I risultati ottenuti dimostrano che l'imaging DWI rappresenta un indispensabile complemento nella valutazione delle recidive focali locali e a distanza in pazienti con tumori embrionali del sistema nervoso centrale e consente un significativo miglioramento delle performance diagnostiche rispetto all'imaging RM convenzionale sia per quanto riguarda l'identificazione delle lesioni che nella discriminazione tra recidive e lesioni focali radio-indotte.

*“Imaging multiparametrico multimodale rm-pet dei tumori cerebrali pediatrici”*

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

In tale modello ci si è avvalsi del ruolo sinergico di metodiche RM avanzate (imaging di diffusione, perfusione con tecnica arterial spin labeling e di spettroscopia) e della PET con 18F-DOPA (tracciante amino-acidico). Tale modello ha consentito di valutare in maniera non invasiva ed “in vivo” aspetti microstrutturali, emodinamici e soprattutto metabolici delle neoplasie gliali infiltranti pediatriche in fase di caratterizzazione tumorale, nel monitoraggio post-trattamento, nel planning pre-chirurgico e a fini di stratificazione prognostica. Il suddetto approccio integrato rappresenta uno dei principali avanzamenti nello scenario diagnostico neuro-oncologico pediatrico e i risultati ottenuti costituiscono una solida base di riferimento per successivi studi di “radio-genomica” e, possibilmente, per la validazione di agenti “teranostici”.

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

Conclusi i progetti STARC (sistema di teleassistenza attività riabilitative domiciliari) e ACIRAS (ausili cibernetici riabilitativi arto superiore) con il consorzio Si4Life e in collaborazione con DIBRIS, IIT e DINOEMI. Completato studio sulla terapia con percezione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con IIT (articolo inviato per pubblicazione).

In corso studio analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O.C. di Patologia Neonatale dell'istituto Gaslini, con l'IIT. In fase finale studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide giovanile in collaborazione con l'U.O.C. Clinica Pediatrica dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambino 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.C. di Neurochirurgia e nell'ambito della collaborazione Internazionale con Il Cincinnati Children Hospital.

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

L'attività di ricerca clinica e scientifica è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Dipartimento funzionale di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Istituto, diretto dal Professore Carlo Minetti e presso il Laboratorio di Patologia Muscolare e Neurogenetica – U.O.C. Neurologia

Pediatria e Malattie Neuromuscolari (Dottori F. Zara ed E. Gazzero), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

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

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

Per quel che concerne l'attività di ricerca di base, questa si è focalizzata sul ruolo dell'ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo in un modello murino con deficit di alfa-sarcoglicano, causa della distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2D.

La distrofia muscolare dei cingoli da difetto di alfa-sarcoglicano (LGMD2D) è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene alfa-sarcoglicano (a-SG) che codifica per una proteina associata alla membrana muscolare. La patologia è caratterizzata da debolezza muscolare progressiva, perdita della deambulazione e da disturbi respiratori che possono condurre ad un decesso precoce. Nei pazienti LGMD2D la perdita di a-SG risulta in una membrana muscolare più fragile e suscettibile al danno indotto dalla contrazione con attivazione di una risposta infiammatoria e sostituzione fibrosa del muscolo.

In questo contesto, la via di segnale dell'ATP extracellulare/recettori purinergici è determinante nello sviluppo della risposta immune. I nostri risultati indicano che il blocco di eATP induce un miglioramento della forza muscolare e del quadro istologico di topi con deficit di a-SG. Tale effetto è associato a una riduzione dell'espressione di citochine infiammatorie nel tessuto muscolare.

Il dr. Bruno è attualmente responsabile dei seguenti progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e SMA, alcuni dei quali iniziati e/o conclusi nell'anno 2016.

2014 - (ISIS/IONIS) "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".

2015 - (Lilly) "A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel, three-arm, placebo-controlled study of tadalafil in patients with Duchenne muscular dystrophy".

2016 - (Roche) "Multicenter, open label, single arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10 mg/kg olesoxime in patients with SMA".

2016 - (IONIS/Biogen) "An Open-Label Study (SHINE) for Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Participated in Studies With IONIS-SMNRx".

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

Nel corso del 2016 sono stati condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca

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

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2016 sono stati identificati mutazioni nei geni PDGFB, ed Emilin1. Negativo invece è stato lo studio per l'identificazione del gene responsabile della Sindrome di Aicardi, per il quale erano stati analizzati 12 nuclei familiari.

– **Caratterizzazione funzionale del gene PRRT2**

Nel corso del 2016 sono stati effettuati studi per la caratterizzazione funzionale del gene PRRT2 attraverso approcci di RNA interference in colture neuronali di topo. Inoltre sono state analizzate le caratteristiche morfo-funzionale di neuroni derivati da cellule pluripotenti indotti da fibroblasti umani (iNeurons), i cui protocolli di riprogrammazione e differenziamento sono stati messi a punto nel corso dell'anno 2015. Sono state eseguite analisi comparative tra le proprietà elettrofisiologiche e della trasmissione sinaptica degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo, tali studi sono in fase di pubblicazione.

– **Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte (IPSC)**

E' stato avviato il progetto per la messa a punto dei protocolli e delle procedure sperimentali per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte da diversi tessuti: biopsia cutanea, sangue fetale da cordone, sangue periferico. Sono state inoltre messe a punto tecniche di caratterizzazione molecolare per la valutazione dello stato di pluripotenza delle cellule IPSC mediante tecniche di trascrittomica, immunofluorescenza e di immunocitofluorimetria.

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

| Autori   | Titolo   | Rivista                                | IF Grezzo | IF Min. |
|--|--|--|-----------|---------|
| Accogli A, Pavanello M, Accorsi P, De Marco P, Merello E, Pacetti M, Nozza P, Fiorillo C, Pinelli L, Cama A, Rossi A, Catala M, Capra V.   | Spinal lipoma as a dysembryogenetic anomaly: Four unusual cases of ectopic iliac rib within the spinal lipoma              | Birth Defects Res A 2016; 106: 530-535 | 1.954     | 2       |
| Aguglia U, Sueri C, Gasparini S, Beghi E, Labate A, Gambardella A, Specchio LM, Ferlazzo E; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society and of the Subcommission on Status Epilepticus of the Italian League Against Epilepsy, Striano P.-                                | Relevance of clinical context in the diagnostic-therapeutic approach to status epilepticus                                 | Epilepsia 2016; 57: 1521-1530          | 4.706     | 1.2     |
| Balestrini S, Milh M, Castiglioni C, Luthy K, Finelli MJ, Verstreken P, Cardon A, Strazisar BG, Holder JL Jr, Lesca G, Mancardi MM, Poulat AL, Repetto GM, Banka S, Bilo L, Birkeland LE, Bosch F, Brockmann K, Cross JH, Doummar D, Felix TM, Giuliano F, ..Striano P, Zara F et al.- | TBC1D24 genotype-phenotype correlation: Epilepsies and other neurologic features   | Neurology 2016; 87: 77-85              | 8.166     | 4       |
| Barresi V, Branca G, Raso A, Mascelli S, Caffo M, Tuccari G.   | Atypical teratoid rhabdoid tumor involving the nasal cavities and anterior skull base                                      | Neuropathology 2016; 36: 283-289       | 1.556     | 1       |
| Baskin JM, Wu X, Christiano R, Oh MS, Schauder CM, Gazzero E, Messa M, Baldassari S, Assereto S, Biancheri R, Zara F, Minetti C, Raimondi A, Simons M, Walther TC, Reinisch KM, De Camilli P   | The leukodystrophy protein FAM126A (hyccin) regulates PtdIns(4)P synthesis at the plasma membrane                          | Nat Cell Biol 2016; 18: 132-138        | 18.699    | 15      |
| Belcastro V, Striano P, Parisi P, Sheikh Z, Marks D.   | Pearls & Oy-sters: Hemicrania epileptica: Unfolding the mystery of an unremitting migraine                                 | Neurology 2016; 27242382: 2115-2116    | 8.166     | 4       |
| Bernardo P, Madia F, Santulli L, Del Gaudio L, Caccavale C, Zara F, Traverso M, Cirillo M, Striano S, Coppola A.   | 17q21.31 microdeletion syndrome: Description of a case further contributing to the delineation of Koolen-de Vries syndrome | Brain DEV-JPN 2016; 38(7): 663-8       | 1.785     | 2       |
| Coll M, Allegue C, Partemi S, Mates J, Del Olmo B, Campuzano O, Pascali V, Iglesias A, Striano P, Oliva A, Brugada R.  | Genetic investigation of sudden unexpected death in epilepsy cohort by panel target resequencing                           | Int J Legal Med 2016; 130: 331-339     | 2.862     | 3       |
| Consales A, Pacetti M, Imperato A, Valle MM, Cama A.   | Intraneural Ganglia of the Common Peroneal Nerve in Children: Case Report and Review of the Literature                     | World Neurosurg 2016; 86: 510.E11-7    | 2.685     | 6       |
| Consales A, Pacetti M.   | In Reply to "Pediatric Intraneural Ganglia: The Value of a Systematic Review for 'Orphan' Conditions"                      | World Neurosurg 2016; 91: 660          | 2.685     | 3       |
| Coppola A, Caccavale C, Santulli L, Balestrini S, Cagnetti C, Licchetta L, Esposito M, Bisulli F, Tinuper P, Provinciali L, Minetti C, Zara F, Striano P, Striano S.   | Psychiatric comorbidities in patients from seven families with autosomal dominant cortical tremor, myoclonus, and epilepsy | Epilepsy Behav 2016; 56: 38-43         | 2.332     | 4       |

|   |   |  |       |   |
|---|---|--|-------|---|
| de Lange IM, Helbig KL, Weckhuysen S, Moller RS, Velinov M, Dolzhanskaya N, Marsh E, Helbig I, Devinsky O, Tang S, Mefford HC, Myers CT, van Paesschen W, Striano P, van Gassen K, van Kempen M, de Kovel CG, Piard J, Minassian BA, Nezarati MM, Pessoa A, Jacquette A, et al. | De novo mutations of KIAA2022 in females cause intellectual disability and intractable epilepsy   | J Med Genet 2016; 53: 850-858          | 5.65  | 3 |
| De Liso P, Vigeveno F, Specchio N, De Palma L, Bonanni P, Osanni E, Coppola G, Parisi P, Grosso S, Verrotti A, Spalice A, Nicita F, Zamponi N, Siliquini S, Giordano L, Martelli P, Guerrini R, Rosati A, Ilvento L, Belcastro V, Striano P, Vari MS, et al.                    | Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study  | Epilepsy Res 2016; 127: 93-100         | 2.237 | 1 |
| Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, D' Aveni M, Clement L, Chybicka A, Vigouroux S, Chevallier P, Koh M, Bertrand Y, Michallet M, Zecca M, Yakoub-Agha I, Cahn JY, Ljungman P, Bernard M, Loiseau P, Dubois V, Maury S, Socie G, Dufour C, Peffault de Latour R.            | Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the Severe Aplastic Anemia Working Party of EBMT | Haematologica 2016; 101: 884-890       | 6.671 | 3 |
| Dilena R, Striano P, Traverso M, Viri M, Cristofori G, Tadini L, Barbieri S, Romeo A, Zara F.   | Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation   | Brain DEV-JPN 2016; 38: 128-131        | 1.785 | 2 |
| Falsaperla R, Perciavalle V, Pavone P, Praticò AD, Elia M, Ruggieri M, Caraballo R, Striano P.  | Unilateral Eye Blinking Arising From the Ictal Ipsilateral Occipital Area   | Clin EEG Neurosci 2016; 47(3): 243-246 | 1.862 | 2 |
| Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, Labate A, Gambardella A, Belcastro V, Striano P, Paciaroni M, Pisani LR, Aguglia U; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society.  | Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors   | Epilepsia 2016; 57(8): 1205-1214       | 4.706 | 6 |
| Ferlazzo E, Striano P, Italiano D, Calarese T, Gasparini S, Vanni N, Fruscione F, Genton P, Zara F.   | Autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy due to impaired ceramide synthesis   | Epileptic Disord 2016; 18: S120-S127   | 0.942 | 1 |
| Fiaschi P, Pavanello Marco, Imperato A, Dallolio V, Accogli A, Capra Valeria, Consales A, Cama A, Piatelli G.   | Surgical results of cranioplasty with a polymethylmethacrylate customized cranial implant in pediatric patients: a single-center experience   | J Neurosurg-Pediatr 2016; 17: 705-710  | 1.757 | 4 |
| Fiaschi P, Severino M, Ravegnani GM, Piatelli G, Consales A, Accogli A, Capra V, Cama A, Pavanello M.   | Idiopathic cervical hematomyelia in an infant: SCIWORA due to a trivial trauma? Case report and review of the literature  | World Neurosurg 2016; 90: 38-44        | 2.685 | 6 |
| Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, Pedemonte M, Trovato R, Ruggiero L, Vercelli L, D'Amico A, Tasca G, Pane M, Fanin M, Bello L, Broda P, Musumeci O, Rodolico C, Messina S, Vita GL, Sframeli M,   | MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients   | Orphanet J Rare DIS 2016; 11: 91       | 3.29  | 6 |

|   |  |                                    |        |     |
|---|--|------------------------------------|--------|-----|
| Gibertini S, Morandi L, Mora M, Maggi L, Petrucci A, Massa R, Grandis M, Toscano A, Pegoraro E, Mercuri E, Bertini E, Mongini T, Santoro L, Nigro V, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C, and on behalf of the Italian Network on Congenital Myopathies.  |  |                                    |        |     |
| Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Accogli A, Trucco F, Trovato R, Pedemonte M, Severino M, Catala M, Capra V, Santorelli FM, Bruno C, Rossi A, Minetti C.   | - Beyond spinal muscular atrophy with lower extremity dominance: cerebellar hypoplasia associated with a novel mutation in BICD2 | Eur J Neurol 2016; 23: e19-21      | 3.956  | 6   |
| Garbarino S, Lanteri P, Durando P, Magnavita N, Sannita WG.   | Co-Morbidity, Mortality, Quality of Life and the Healthcare/Welfare/Social Costs of Disordered Sleep: A Rapid Review             | Int J ENV Res Pub HE 2016; 13: 831 | 2.063  | 4   |
| Genton P, Striano P, Minassian BA.  | The history of progressive myoclonus epilepsies  | Epileptic Disord 2016; 18: 3-10    | 0.942  | 1   |
| Guerrini R, Striano P.  | Dravet syndrome: Not just epilepsy   | Neurology 2016; 27316245: 245-246  | 8.166  | 8   |
| Hardies K, Cai Y, Jardel C, Jansen AC, Cao M, May P, Djémié T, Hachon Le Camus C, Keymolen K, Deconinck T, Bhambhani V, Long C, Sajan SA, Helbig KL; AR working group of the EuroEPINOMICS RES Consortium., Suls A, Balling R, Helbig I, De Jonghe P, Depienne C, De Camilli P, Weckhuysen S, Striano P, Zara F.                            | Loss of SYNJ1 dual phosphatase activity leads to early onset refractory seizures and progressive neurological decline            | Brain 2016; 139: 2420-2430         | 10.103 | 1.6 |
| Henden L, Freytag S, Afawi Z, Baldassari S, Berkovic SF, Bisulli F, Canafoglia L, Casari G, Crompton DE, Depienne C, Geck J, Guerrini R, Helbig I, Hirsch E, Keren B, Klein KM, Labauge P, LeGuern E, Licchetta L, Mei D, Nava C, Pippucci T, Rudolf G, Scheffer IE, Striano P, Tinuper P, Zara F, Corbett M, Bahlo M.                      | Identity by descent fine mapping of familial adult myoclonus epilepsy (FAME) to 2p11.2-2q11.2                                    | Hum Genet 2016; 135: 1117-1125     | 5.138  | 3   |
| Italiano D, Striano P, Russo E, Leo A, Spina E, Zara F, Striano S, Gambardella A, Labate A, Gasparini S, Lamberti M, De Sarro G, Aguglia U, Ferlazzo E.   | Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals   | Epilepsy Res 2016; 121: 47-54      | 2.237  | 2   |
| Johannesen K, Marini C, Pfeffer S, Moller RS, Dorn T, Niturad C, Gardella E, Weber Y, Sondergard M, Hjalgrim H, Nikanorova M, Becker F, Larsen LH, Dahl HA, Maier O, Mei D, Biskup S, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Elias AF, Hudson C, Helbig KL, Schubert-Bast S, Scordo MR, Craiu D, Caglayan H, Helbig I, Serratosa J, Striano P et al. | Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies                                  | Neurology 2016; 87: 1140-1151      | 8.166  | 4   |

|   |   |   |       |   |
|---|---|---|-------|---|
| Lal D, Reinthaler EM, Dejanovic B, May P, Thiele H, Lehesjoki AE, Schwarz G, Riesch E, Ikram MA, Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Steinbock H, Gruber-Sedlmayr U, Neophytou B, Zara F, Hahn A; Genetic Commission of the Italian League against Epilepsy; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium, Gormley P, Becker F, Weber YG, et al. | Evaluation of Presumably Disease Causing SCN1A Variants in a Cohort of Common Epilepsy Syndromes  | Plos One 2016; 11: e0150426             | 3.057 | 6 |
| Lotte J, Bast T, Borusiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P, Fogarasi A, Grane I, Guerrini R, Hjalgrim H, Keimer R, Korff CM, Kurlemann G, Leiz S, Linder-Lucht M, Loddenkemper T, Makowski C, Muhe C, Nicolai J, Nikanorova M, Pellacani S, Philip S, Ruf S, Sanchez Fernandez I, Schlachter K, Striano P et al.                    | Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations  | SEIZURE-EUR J EPILEP 2016; 35: 106-110  | 2.109 | 1 |
| Lozano R, Herman K, Rothfuss M, Rieger H, Bayrak-Toydemir P, Aprile D, Fruscione F, Zara F, Fassio A.   | Clinical intrafamilial variability in lethal familial neonatal seizure disorder caused by TBC1D24 mutations                             | Am J Med Genet A 2016; 170A: 3207-3214  | 2.082 | 1 |
| Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Diodato D, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Spinazzi M, Ahmed N, et al.   | "Mitochondrial neuropathies": A survey from the large cohort of the Italian Network   | Neuromuscular Disord 2016; 26: 272-276  | 3.107 | 2 |
| Marchese M, Pappalardo A, Baldacci J, Verri T, Doccini S, Cassandrini D, Bruno C, Fiorillo C, Garcia-Gil M, Bertini E, Pitto L, Santorelli FM.  | Dolichol-phosphate mannose synthase depletion in zebrafish leads to dystrophic muscle with hypoglycosylated $\beta$ -dystroglycan       | Biochem Bioph Res Co 2016; 477: 137-143 | 2.371 | 1 |
| Mascelli S, Nozza P, Jones DT, Colin C, Pistorio A, Milanaccio C, Ravegnani M, Consales Alessandro, Witt O, Morana G, Cama A, Capra V, Biassoni R, Pfister SM, Figarella-Branger D, Garre' ML, Raso A.  | TP53 codon 72 polymorphism may predict early tumour progression in paediatric pilocytic astrocytoma.                                    | Oncotarget 2016; 7: 47918-47926         | 5.008 | 6 |
| Mascelli S, Nozza P, Sak K, Joost K, Cama A, Capra V, Garre' ML, Raso A.  | Distinctive Genetic Profile With IDH1, TP53, and MLH1 Mutations in a Radiation-Induced Anaplastic Astrocytoma                           | Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 179      | 2.634 | 6 |
| Matricardi S, Spalice A, Salpietro V, Di Rosa G, Balistreri MC, Grosso S, Parisi P, Elia M, Striano P, Accorsi P, Cusmai R, Specchio N, Coppola G, Savasta S, Carotenuto M, Tozzi E, Ferrara P, Ruggieri M, Verrotti A.   | Epilepsy in the setting of full trisomy 18: A multicenter study on 18 affected children with and without structural brain abnormalities | Am J Med Genet C 2016; 172C: 288-295    | 4.471 | 3 |

|   |  |   |       |     |
|---|--|---|-------|-----|
| Mazzone ES, Coratti G, Sormani MP, Messina S, Pane M, D'Amico A, Colia G, Fanelli L, Berardinelli A, Gardani A, Lanzillotta V, D'Ambrosio P, Petillo R, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Forcina N, Magri F, Vita G, et al.   | Timed Rise from Floor as a Predictor of Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy: An Observational Study                                   | Plos One 2016; 11: e0151445               | 3.057 | 3   |
| Mercuri E, Signorovitch JE, Swallow E, Song J, Ward SJ; DMD Italian Group.; Trajectory Analysis Project (cTAP): Bruno C   | Categorizing natural history trajectories of ambulatory function measured by the 6-minute walk distance in patients with Duchenne muscular dystrophy | Neuromuscular Disord 2016; 26(9): 576-583 | 3.107 | 0.8 |
| Mercuri E; DMD Italian Group: Bruno C.  | Registries versus tertiary care centers: How do we measure standards of care in Duchenne muscular dystrophy?   | Neuromuscular Disord 2016; 26: 261-263.   | 3.107 | 0.8 |
| Merello E, Pavanello M, Consales A, Mascelli S, Raso A, Accogli A, Cama A, Capra V, De Marco P.   | Genetic Screening of Pediatric Cavernous Malformations.  | J Mol Neurosci 2016; 60: 232-238          | 2.352 | 2   |
| Messina S, Vita GL, Sframeli M, Mondello S, Mazzone E, D'Amico A, Berardinelli A, La Rosa M, Bruno C, Distefano MG, Baranello G, Barcellona C, Scutifero M, Marcato S, Palmieri A, Politano L, Morandi L, Mongini T, Pegoraro E, D'Angelo MG, Pane M, Rodolico C, Minetti C, Bertini E, Vita G, Mercuri E.              | Health-related quality of life and functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study   | Neuromuscular Disord 2016; 26: 189-196    | 3.107 | 2   |
| Mignot C, von Stulpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, Rastetter A, Gachet B, Marie Y, Korenke GC, Borggraefe I, Hoffmann-Zacharska D, Szczepanik E, Rudzka-Dybala M, Yis U, Caglayan H, Isapof A, Marey I, Panagiotakaki E, Korff C, Rossier E, Riess A, EuroEPINOMICS-RES MAE working group, Pasquale S. | Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy   | J Med Genet 2016; 53: 511-522             | 5.65  | 1.2 |
| Morana G, Piccardo A, Garre' ML, Cabria M, Rossi A.   | <sup>18</sup> F-DOPA Uptake of Developmental Venous Anomalies in Children With Brain Tumors  | Clin Nucl Med 2016; 41(7): e351-e352      | 4.278 | 6   |
| Morana G, Puntoni M, Garre' ML, Massollo M, Lopci E, Naseri M, Severino M, Tortora D, Rossi A, Piccardo A.  | Ability of (18)F-DOPA PET/CT and fused (18)F-DOPA PET/MRI to assess striatal involvement in paediatric glioma  | Eur J Nucl Med Mol I 2016; 43: 1664-1672  | 5.537 | 6   |
| Muller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jahn J, Muhle H, Auvin S, Korenke GC, Philip S, Keimer R, Striano P, Wolf NI, Pust B, Thiels Ch, Fogarasi A, Waltz S, Kurlemann G, Kovacevic-Preradovic T, Ceulemans B, Schmitt B, Philippi H, Striano P et al  | Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy              | Eur J Paediatr Neuro 2016; 20: 147-151    | 1.923 | 3   |

|   |   |  |       |     |
|---|---|--|-------|-----|
| Nicita F, Garone G, Spalice A, Savasta S, Striano P, Pantaleoni C, Spartà MV, Kluger G, Capovilla G, Pruna D, Freri E, D'Arrigo S, Verrotti A.  | Epilepsy is a possible feature in Williams-Beuren syndrome patients harboring typical deletions of the 7q11.23 critical region                          | Am J Med Genet A 2016; 170A: 148-155   | 2.082 | 1   |
| Nikolic A, Ricci G, Sera F, Bucci E, Govi M, Mele F, Rossi M, Ruggiero L, Vercelli L, Ravaglia S, Brisca G, Fiorillo C, Villa L, Maggi L, Cao M, D'Amico MC, Siciliano G, Antonini G, Santoro L, Mongini T, Moggio M, Morandi L, Pegoraro E, Angelini C, Di Muzio A, Rodilco C, Tomelleri G, D'Angelo MG, Bruno C, Berardinelli A, Tupler R | Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1-3 D4Z4 reduced alleles: experience of the FSHD Italian National Registry | BMJ Open 2016; 6: e007798              | 2.562 | 3   |
| Orivoli S, Pavlidis E, Cantalupo G, Pezzella M, Zara F, Garavelli L, Pisani F, Piccolo B.   | Xp11.22 Microduplications Including HUWE1: Case Report and Literature Review  | Neuropediatrics 2016; 47: 51-56        | 1.291 | 1   |
| Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, de Saint-Martin A, Fejerman N, Guerrini R, Hamandi K, Helbig I, Ioannides AA, Kobayashi K, Lal D, Lesca G, Muhle H, Neubauer BA, Pisano T, Rudolf G, Seegmuller C, Shibata T, Smith A, Striano P et al.   | Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe".  | Epileptic Disord 2016; 18(3): 252-288  | 0.942 | 0.5 |
| Papa R, Madia F, Bartolomeo D, Trucco F, Pedemonte M, Traverso M, Broda P, Bruno C, Zara F, Minetti C, Fiorillo C.  | Genetic and Early Clinical Manifestations of Females Heterozygous for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy  | Pediatr Neurol 2016; 55: 58-63         | 1.866 | 4   |
| Parisi P, Striano P, Verrotti A, Belcastro V.   | "Ictal epileptic headache" is certainly a seizure which manifests itself only as headache   | Seizure-Eur J Epilep 2016; 38: 77      | 2.109 | 1   |
| Pavanello M, Melloni I, Fiaschi P, Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Nozza P, Gandolfo C, Cama A.  | A rare case of osteoblastoma associated to aneurysmal bone cyst of the spine. Case report   | Brit J Neurosurg 2016; 30: 106-109     | 1.063 | 2   |
| Pezzini I, Geroldi A, Capponi S, Gulli R, Schenone A, Grandis M, Doria-Lamba L, La Piana C, Cremonte M, Pisciotta C, Nolano M, Manganelli F, Santoro L, Mandich P, Bellone E.   | GDAP1 mutations in Italian axonal Charcot-Marie-Tooth patients: Phenotypic features and clinical course   | Neuromuscular Disord 2016; 26: 26-32   | 3.107 | 2   |
| Pichiecchio A, Decio A, Di Perri C, Parazzini C, Rossi A, Signorini S.  | "Acquired" Dandy-Walker malformation and cerebellar hemorrhage: Usefulness of serial MRI  | Eur J Paediatr Neuro 2016; 20: 188-191 | 1.923 | 3   |
| Piga D, Magri F, Ronchi D, Corti S, Cassandrini D, Mercuri E, Tasca G, Bertini E, Fattori F, Toscano A, Messina S, Moroni I, Mora M, Moggio M, Colombo I, Giugliano T, Pane M, Fiorillo C, D'Amico A, Bruno C, Nigro V, Bresolin N, et al.  | New Mutations in NEB Gene Discovered by Targeted Next-Generation Sequencing in Nemaline Myopathy Italian Patients                                       | J Mol Neurosci 2016; 59: 351-359       | 2.352 | 1   |

|  |   |   |       |   |
|--|---|---|-------|---|
| Pintaudi M, Veneselli Edvige, Voci A, Vignoli A, Castiglione D, Calevo MG, Grasselli E, Ragazzoni M, Cogliati F, Calzari L, Scornavacca GF, Russo S, Vergani L.  | Blood oxidative stress and metallothionein expression in Rett syndrome: Probing for markers                         | World J Biol Psychia 2016; 3: 198-209       | 4.159 | 6 |
| Pinto J, Paladini D, Severino M, Morana G, Pais R, Martinetti C, Rossi A.  | Delayed rotation of the cerebellar vermis: a pitfall in early second-trimester fetal magnetic resonance imaging     | Ultrasound Obst Gyn 2016; 48(1): 121-124    | 4.254 | 6 |
| Porsch RM, Merello Elisa, De Marco P, Cheng G, Rodriguez L, So M, Sham PC, Tam PK, Capra V, Cherny SS, Garcia-Barcelo MM, Campbell DD.   | Sacral agenesis: a pilot whole exome sequencing and copy number study   | BMC Med Genet 2016; 17: 98                  | 2.094 | 2 |
| Rodenas-Cuadrado P, Pietrafusa N, Francavilla T, La Neve A, Striano P, Vernes SC.  | Characterisation of CASPR2 deficiency disorder - a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment      | BMC Med Genet 2016; 17: 8                   | 2.094 | 1 |
| Rossi A, Martinetti C, Morana G, Severino M, Tortora D.  | Diagnostic Approach to Pediatric Spine Disorders  | Magn Reson Imaging C 2016; 24(3): 621-644   | 1.854 | 1 |
| Rossi A, Martinetti C, Morana G, Severino M, Tortora D.  | Neuroimaging of Infectious and Inflammatory Diseases of the Pediatric Cerebellum and Brainstem                      | Neuroimag Clin N Am 2016; 26: 471-487       | 1.557 | 2 |
| Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo Chiara, Magri F, Fanin M, Ruggiero L, Ricci G, Astrea G, Passamano L, Ruggieri A, Ronchi D, Tasca G, D'Amico A, Janssens S, Farina O, Mutarelli M, Marwah VS, Garofalo A, Giugliano T, Sanpaolo S, Del Vecchio Blanco F, .. Minetti C et al. | - The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients                   | Neurology 2016; 87: 71-76                   | 8.166 | 4 |
| Savarese M, Musumeci O, Giugliano T, Rubegni A, Fiorillo C, Fattori F, Torella A, Battini R, Rodolico C, Pugliese A, Piluso G, Maggi L, D'Amico A, Bruno C, Bertini E, Santorelli FM, Mora M, Toscano A, Minetti C, Nigro V.   | Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers                          | Neuromuscular Disord 2016; 26(4-5): 292-299 | 3.107 | 2 |
| Severino M, Bertamino M, Tortora D, Morana G, Uccella S, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M   | Novel asymptomatic CNS findings in patients with ACVR1/ALK2 mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva | J Med Genet 2016; 53: 859-864               | 5.65  | 6 |
| Severino M, Tortora D, Pistorio A, Ramenghi LA, Napoli F, Mancardi MM, Striano P, Capra V, Rossi A.  | Expanding the spectrum of congenital anomalies of the diencephalic-mesencephalic junction                           | Neuroradiology 2016; 58: 33-44              | 2.274 | 4 |
| Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, Benkel-Herrenbrueck I, Benoit V, Budetta M, Capovilla G, Casara G, Courage C, Deprez M, Destrée A, Lodi M, Maier O, Markenschlager A, Michelberger N, Minetti C, Striano P et al.-                               | STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy   | Neurology 2016; 86: 954-962                 | 8.166 | 4 |

|   |   |  |        |     |
|---|---|--|--------|-----|
| Striano P, Belcastro V, Coppola A, Minetti C, Striano S.  | Antiepileptic Drugs Under Investigation for Treatment of Focal Epilepsy   | Clin Neuropharmacol 2016; 39: 281-287  | 1.748  | 2   |
| Striano P, Michelucci R, Striano S, Nobile C.   | In response: DEPDC5 mutations in epilepsy with auditory features  | Epilepsia 2016; 57: 335-340            | 4.706  | 3   |
| Striano P, Vari MS, Mazzocchetti C, Verrotti A, Zara F.   | Management of genetic epilepsies: From empirical treatment to precision medicine                                    | Pharmacol Res 2016; 107: 426-429       | 4.816  | 6   |
| Striano P, Zara F.  | Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus and epilepsy  | Epileptic Disord 2016; 18: S139-S144   | 0.942  | 1   |
| Suffia C, Sorrentino S, Vetrella S, Bifano D, Nantron M, De Bernardi B, Gandolfo C.   | Neuroblastoma presenting with symptoms of epidural compression at birth: a case report                              | Ital J Pediatr 2016; 42(1): 52         | 1.614  | 4   |
| Tortora D, Severino M, Malova M, Parodi A, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A   | Variability of Cerebral Deep Venous System in Preterm and Term Neonates Evaluated on MR SWI Venography              | Am J Neuroradiol 2016; 2016: 2144-2149 | 3.124  | 6   |
| Trucco F, Pedemonte M, Fiorillo C, Tacchetti P, Brisca G, Bruno C, Minetti C.   | Respiratory pattern in a FSHD pediatric population  | Resp Med 2016; 119: 78-80              | 3.036  | 4   |
| Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, Minassian BA.   | Lafora disease  | Epileptic Disord 2016; 18: S38-S62     | 0.942  | 0.5 |
| Valente P, Castroflorio E, Rossi P, Fadda M, Sterlini B, Cervigni RI, Prestigio C, Giovedì S, Onofri F, Mura E, Guarnieri FC, Marte A, Orlando M, Zara F, Fassio A, Valtorta F, Baldelli P, Corradi A, Benfenati F.   | PRRT2 Is a Key Component of the Ca(2+)-Dependent Neurotransmitter Release Machinery                                 | Cell Rep 2016; 15: 117-131             | 7.87   | 4   |
| Valtorta F, Benfenati F, Zara F, Meldolesi J.   | PRRT2: from Paroxysmal Disorders to Regulation of Synaptic Function   | Trends Neurosci 2016; 39(10): 668-679  | 12.504 | 5   |
| van Karnebeek CD, Bonafé L, Wen XY, Tarailo-Graovac M, Balzano S, Royer-Bertrand B, Ashikov A, Garavelli L, Mammi I, Turolla L, Breen C, Donnai D, Cormier V, Heron D, Nishimura G, Uchikawa S, Campos-Xavier B, Rossi A, Hennet T, Brand-Arzamendi K, Rozmus J, Harshman K, ...Rossi A et al.-                                   | NANS-mediated synthesis of sialic acid is required for brain and skeletal development                               | Nat Genet 2016; 48: 777-784            | 31.616 | 7.5 |
| Vari MS, Pinto F, Mencaroni E, Giudizioso G, Minetti C, La Neve A, Francavilla T, Piccioli M, Striano S, Del Gaudio L, Tovo P, Striano P, Verrotti A.   | Safety of Overnight Switch from Brand-Name to Generic Levetiracetam   | Clin Drug Invest 2016; 36: 87-91       | 1.806  | 1   |
| Vecchi M, Barba C, De Carlo D, Stivala M, Guerrini R, Albamonte E, Ranalli D, Battaglia D, Lunardi G, Boniver C, Piccolo B, Pisani F, Cantalupo G, Nieddu G, Casellato S, Cappanera S, Cesaroni E, Zamponi N, Serino D, Fusco L, Iodice A, Palestra F, Giordana L, Freri E, De Giorgi I, Ragona F, Granata T, Fiocchi I, Bova SM, | Symptomatic and presumed symptomatic focal epilepsies in childhood: An observational, prospective multicentre study | Epilepsia 2016; 57: 1808-1816          | 4.706  | 3   |

|  |  |   |       |   |
|--|--|---|-------|---|
| Mastrangelo M, Verrotti A, Matricardi S, Fontana S, Caputo D, Darra F, Dalla Bernardina B, Beccaria F, Capovilla G, Baglietto MG, et al.   |  |   |       |   |
| Verrotti A, Laino D, Rinaldi VE, Suppiej A, Giordano L, Toldo I, Margari L, Parisi P, Rizzo R, Matricardi S, Cusmai R, Grosso S, Gaggero R, Zamponi N, Pavone P, Capovilla G, Rauchenzauner M, Cerminara C, Di Gennaro G, Esposito M, Striano P, Savasta S, et al. | Clinical dissection of childhood occipital epilepsy of Gastaut and prognostic implication  | EUR J NEUROL 2016; 23: 241-246            | 3.956 | 3 |
| Verrotti A, Tambucci R, Striano P.   | Reply to 'Hitting two birds with one stone: daily scheduled opioids in preventing migraine and migraine-related epilepsy (migralepsy)' | Eur J Nuerol 2016; 23(9): e60-61          | 3.956 | 3 |
| Verrotti A, Zara F, Minetti C, Striano P.  | Novel treatment perspectives from advances in understanding of genetic epilepsy syndromes  | Expert Opin Orphan D 2016; 4: 485-490     | 0.464 | 1 |
| Wang M, De Marco P, Merello E, Drapeau P, Capra V, Kibar Z.  | Role of the planar cell polarity gene Protein tyrosine kinase 7 in neural tube defects in humans                                       | Birth Defects Res A 2015; 103: 1021-1027. | 1.954 | 2 |

## **Seminari 2016**

---

**“Commercialisation of patients, biobanks and research grants”**

Relatore: Knut T. Smerud

Data: 07 gennaio 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Alterazioni della biogenesi ribosomiale nel cancro: ruolo delle modificazioni di rRNA uridina sul controllo dell'espressione genica”**

Relatore: Lorenzo Montanaro

Data: 20 gennaio 2016

Servizio proponente: U.O.C. Ematologia

**“Istiocitosi a cellule di Langerhans e non-Langerhans: novità biologiche e terapeutiche”**

Relatore: Oussama Abla

Data: 15 febbraio 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Epidemiologia, Statistica e Comitati, Dipartimento Funzionale Ematologia

**“Lo shock settico del neonato: cosa sapere e cosa non sbagliare”**

Relatore: Sergio Demarini

Data: 04 marzo 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Network Europeo di Riferimento per le malattie Rare”**

Relatore: Alberto Martini

Data: 31 marzo 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Duchenne muscular dystrophy: the death of a dogma?”**

Relatore: Dariusz C. Górecki

Data: 05 aprile 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

**“Postoperative care and complications of surgery for laryngotracheal stenosis”**

Relatore: Philippe Monnier

Data: 05 aprile 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree

**“L'Uromodulina (Tamm-Horsfall glycoprotein): biologia e ruolo nella malattia renale cronica”**

Relatore: Luca Rampoldi

Data: 13 aprile 2016

Servizio proponente: U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto

**“Il Modello Zebrafish: alcuni esempi di studio dello sviluppo della emopoiesi e discussione sulle possibili molteplici applicazioni del modello stesso nelle varie aree di ricerca dell'Istituto”**

Relatore: Monica Ciarlo

Data: 03 maggio 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Lab. Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari

**“Le malattie genetiche, le loro metafore, il sogno e la paura di eliminarle”**

Relatore: Baroukh Maurice Assael

Data: 12 maggio 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Centro Malattie Rare

**“SCIENCE CLUB: Cellule pluripotenti indotte”**

Relatore: Tavola Rotonda

Data: 19 maggio 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Life, death and repair of alpha-sarcoglycan”**

Relatore: Dorianna Sandonà

Data: 23 maggio 2016

Servizio proponente: U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

**“New tools to get useful biological answers from extremely complex OMICS datasets”**

Relatore: Andrea Armirotti

Data: 24 maggio 2016

Servizio proponente: U.O.C. Genetica Medica

**“T helper 1 immunity requires complement-drive, NLRP3 inflammasome activity in CD4+ T lymphocytes”**

Relatore: Giuseppina Arbore

Data: 01 giugno 2016

Servizio proponente: U.O.C. Pediatria II - Lab. Immunologia Malattie Reumatiche

**“Lung Physiology and lung function measurements in term and preterm infants”**

Relatore: Andrew A. Colin

Data: 20 giugno 2016

Servizio proponente: U.O.C. Patologia Neonatale - U.O.C. Pediatria ad indirizzo Pnumologico e Allergologico - Centro Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica

**“Video-Tutorial PROQUEST-PIVOT: Opportunità di finanziamento e potenziali collaborazioni integrate in un unico strumento”**

Relatore: Claudia Cocco

Data: 21 giugno 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“SCIENCE CLUB: Towards clinical translation of the new gene editing technologies for empowering adoptive immunotherapy and correcting inherited diseases”**

Relatore: Pietro Genovese

Data: 23 giugno 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Cystic fibrosis: from bench to the bed side”**

Relatore: Eitan Kerem

Data: 27 giugno 2016

Servizio proponente: U.O.C. Pediatria ad indirizzo Pnumologico e Allergologico - Centro Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica

**“Il sistema cognitivo Watson”**

Relatore: Chiara Marchiori e Mauro Gatti

Data: 05 luglio 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Systemic effects of IL-17 on vessels and liver”**

Relatore: Pierre Miossec

Data: 12 luglio 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Ecografia polmonare: Point of care”**

Relatore: Alessandro Accattatis, Francesco Forfori e Luigi Vetrugno

Data: 15 luglio 2016

Servizio proponente: Centro di Anestesiologia, Terapia del Dolore Acuto Procedurale

**“Metabolismo, displasie ossee e Next Generation Sequencing: due storie genovesi”**

Relatore: Andrea Superti Furga

Data: 01 settembre 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Traveling into the 21st century - a survival handbook for the clinical scientist”**

Relatore: Berent Prakken

Data: 14 settembre 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“La via della Medicina Predittiva: il futuro della ricerca pediatrica?”**

Relatore: Marco Viceconti

Data: 20 settembre 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“1) Coagulopathy in vascular anomalies - 2) Longterm pediatric VTE (Venous Thromboembolism) outcomes”**

Relatore: Leonardo Brandao

Data: 19 ottobre 2016

Servizio proponente: UOSD Centro Ematologia e Patologie della Coagulazione, Emostasi Clinica e di Laboratorio - Dip. Funz. Ematologia

**“SCIENCE CLUB: Genomic Medicine: hype or hope? Tools, opportunities and pitfalls”**

Relatori: Roberto Ravazzolo, Marta Rusmini, Pasquale Striano, Lorella Covone, Gianluca Caridi, Stefano Volpi, Federico Zara, Isabella Ceccherini

Data: 08 novembre 2016

Servizio proponente: Direzione Scientifica

**“Induzione meccanica del travaglio. Induzione del travaglio nella precesarizzata: possibilità e rischi. Misoprostolo e dinoprostone a confronto”.**

Relatore: Antonella Cromi

Data: 30 novembre 2016

Servizio proponente: Dipartimento Alta Intensità di Cura e Percorso Nascita

**“La medicina personalizzata nelle malformazioni congenite dei reni e delle vie urinarie”**

Relatori: Simone Sanna Cherchi, Beatrice Damasio e Mariasavina Severino

Data: 07 dicembre 2016

Servizio proponente: UOC Nefrologia, Dialisi, Trapianto

## **Potenzialità progetti Anno 2016**

---

## **Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dal Ministero della Salute**

Assegnazione contributo 5x1000 2014 (redditi 2013) percepito nell'anno 2016: € 3.552.277,18.

Si rappresenta che il contributo per la Ricerca Corrente e il 50% a saldo 2016 dei tre progetti europei non sono inseriti nel presente elenco di finanziamenti.

## **Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dall'Unione Europea**

**“Novel therapeutic approaches for the treatment of cystic fibrosis based on small molecule transmembrane anion transporters”**

In collaborazione con Università di Burgos

Responsabile Scientifico: Dottoressa Olga Zegarra

Finanziamento: € 390.002,50

## **Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dall'Associazione per la Ricerca sul Cancro (AIRC)**

**“Zoledronic acid as therapeutic tool to prevent leukemic relapse by boosting  $\gamma\delta$  T cell functions in transplanted children”**

I annualità.

Responsabile scientifico: Dottor Irma Airoidi

Finanziamento: € 112.000,00

**“Hypoxia signatures in primary tumors and blood exomes are prognostic biomarkers for neuroblastoma patients”**

I annualità

Responsabile scientifico: Dottor Luigi Varesio

Finanziamento: € 80.000,00

**“Targeting metabolism of tumor and/or effector cells to boost the efficacy of adoptive cell therapy of cancer”**

I annualità

Responsabile scientifico: Dottor Vito Pistoia

Finanziamento: € 70.000,00

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

II annualità

Responsabile Scientifico: Dottoressa Alessandra Eva

Finanziamento: 58.644,00

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

III annualità

Responsabile Scientifico: Dottor Mirco Ponzoni

Finanziamento: 79.995,60

## **Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Pubblici**

**“Advancing Clinical Research in Primary Glomerular Diseases”**

III annualità

In collaborazione con Columbia University di New York

Responsabile Scientifico: Dottor Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 42.631,58

**“Genetics of renal hypodysplasia”**

In collaborazione con Columbia University di New York

Responsabile Scientifico: Dottor Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 21.291,78

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

IV annualità

In collaborazione con University of Southern California

Responsabile Scientifico: Dottor Vito Pistoia e Dottoressa Lizzia Raffaghello

Finanziamento: € 48.274,41

**“HLBI Model – High-level Ligurian Biobanks Infrastructure Model”**

Programma attuativo regionale FAS 2007-2013 - Polo di ricerca Tecnobionet

Responsabile Scientifico: Dottor Luigi Varesio

Finanziamento: € 23.260,33

**“Espressione in Escherichia Coli e produzione su larga scala di nuovi formati di un anticorpo ricombinante specifico per un marker pan-tumorale”**

Programma attuativo regionale FAS 2007-2013 - Polo di ricerca Tecnobionet

Responsabile Scientifico: Dottor Vito Pistoia

Finanziamento: € 9.628,66

**Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Privati**

**“Nuove strategie nella diagnosi e trattamento della sindrome nefrosica nel bambino”**

Finanziato dalla Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Signor Gianluca Caridi

Finanziamento: € 128.000,00

**“La restrizione calorica quale strategia terapeutica per riprogrammare il metabolismo del cancro e l’immunità antitumorale”**

Finanziato dalla Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dottoressa Lizzia Raffaghello

Finanziamento: € 178.000,00

**“Ruolo degli ectoenzimi nella nicchia midollare del mieloma multiplo: implicazioni per la immunoterapia con anticorpi monoclonali anti-CD38”**

Finanziato dalla Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dottor Vito Pistoia

Finanziamento: € 180.000,00

**“Generazione ed espansione di ILC per terapie cellulari a partire da induced pluripotent stem cells (iPS) ed altre fonti di progenitori ematopoietici”**

Finanziato dalla Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Professoressa Cristina Bottino

Finanziamento: € 180.000,00

**“Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte: una risorsa per lo studio delle malattie rare dell’età pediatrica”**

Finanziato dalla Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dottor Federico Zara

Finanziamento: € 180.000,00

**“In vitro and in vivo experimental models to discover molecule for the treatment of bone alterations in type I Gaucher disease”**

Finanziato da Genzyme Corporation (USA)

Responsabile Scientifico: Dottoressa Mirella Filocamo

Finanziamento: € 22.000,00

**“Caratterizzazione dei diversi disordini che possono associarsi a mutazioni anche atipiche del gene PHOX2B”**

Finanziato dall’Associazione Italiana per la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita ONLUS

Responsabile Scientifico: Dottoressa Isabella Ceccherini

Finanziamento: € 25.000,00

**“Next Generation Sequencing (NGS) approach to deepen into PHOX2B mutations mediated pathogenesis and to identify drugs able to rescue cellular and molecular defects in CCHS”**

Finanziato da CCHS Family Network

Responsabile scientifico: Dottoressa Isabella Ceccherini

Finanziamento: € 26.580,00

**“Genetics, physiopathology and therapeutic options in a novel monogenic multisystem inflammatory disorder due to DNase II deficiency”**

Finanziato dalla Fondazione Telethon

Responsabile Scientifico: Dottor Marco Gattorno

Finanziamento: € 93.000,00

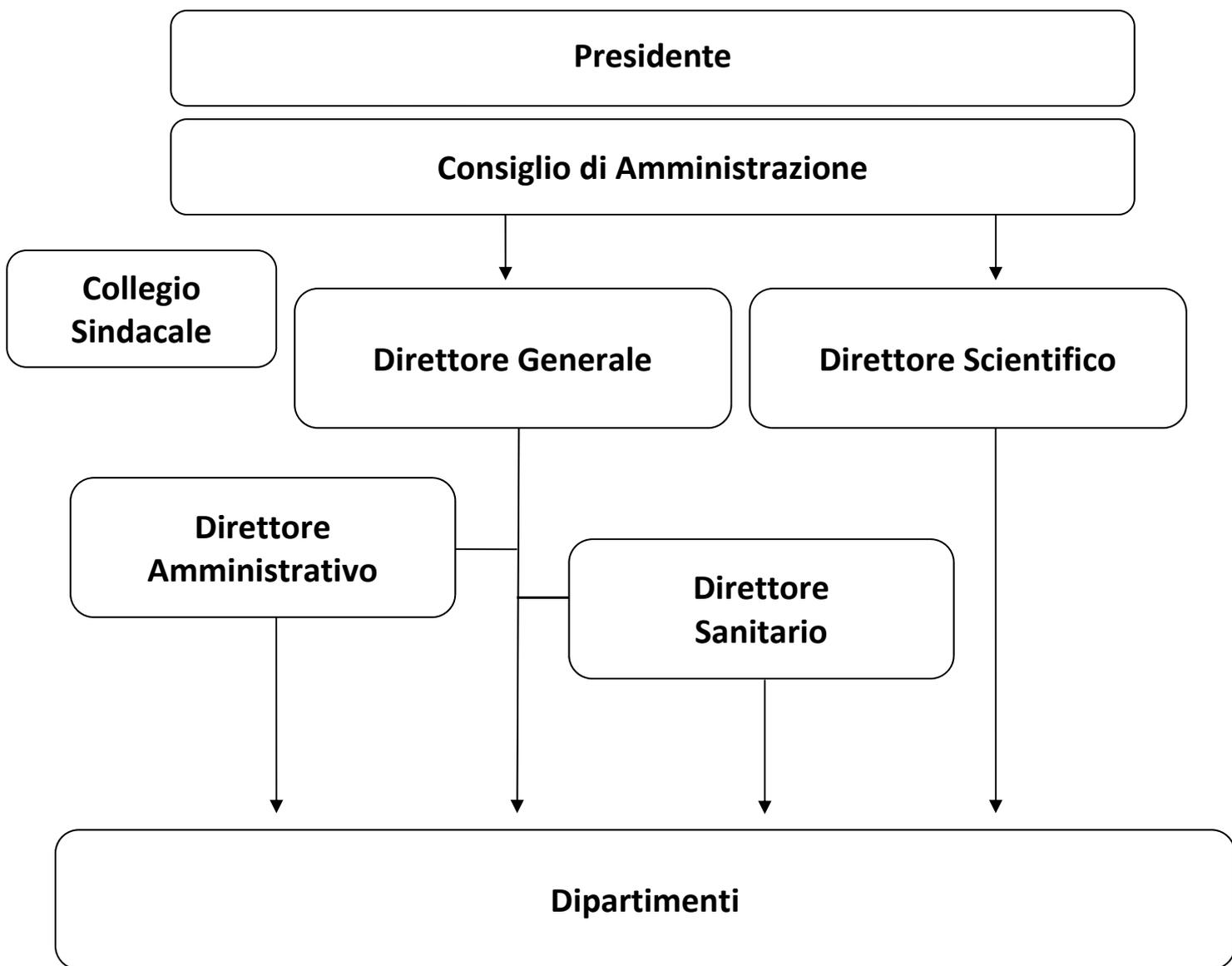
**Contributo da Fondazione Gerolamo Gaslini per ricerca € 1.950.000,00**

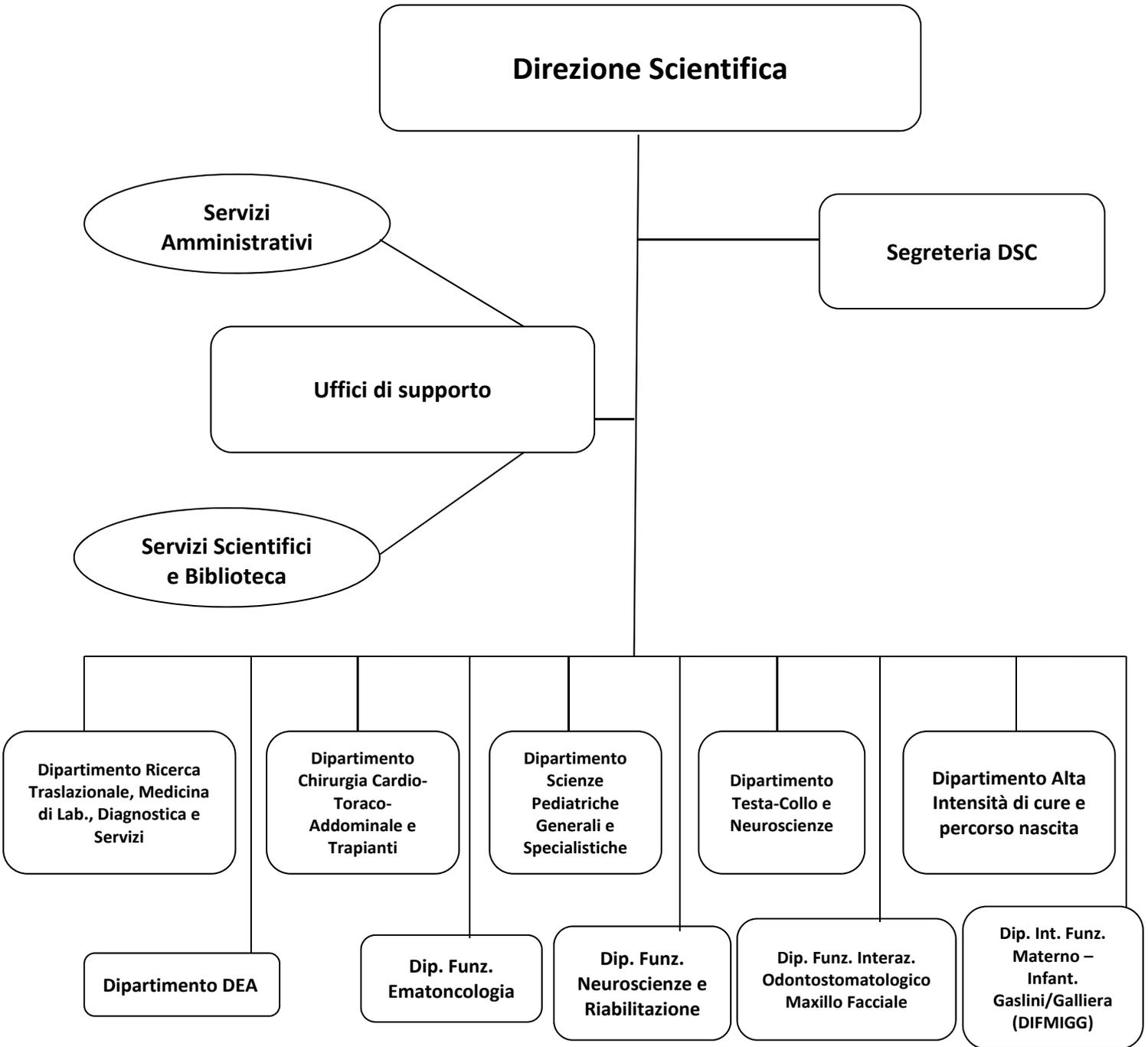
**Contributi liberali da varie associazioni/organizzazioni a sostegno della ricerca scientifica in ambiti diversi € 785.230,00**

**“Attività clinica nel Neuroblastoma”**

Finanziato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS

Finanziamento: € 272.000,00





# Curriculum Vitae et Studiorum

Professor Alberto Martini

Il Prof Alberto Martini è Direttore scientifico dell'Istituto G Gaslini e Professore Ordinario di Pediatria presso l'Università di Genova.

In precedenza ha diretto l'Unità di Pediatria e Reumatologia ed il Dipartimento di Pediatria dell'Istituto Gaslini. L'unità di Pediatria e Reumatologia è stata riconosciuta dall'EULAR (Società Europea di Reumatologia) come "centro di eccellenza in reumatologia 2008-2018". Si tratta dell'unico centro di eccellenza EULAR in Italia per la reumatologia in generale e dell'unico in Europa per la reumatologia pediatrica.

Il Prof Martini è Chairman della Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO) ed è stato Presidente della Società Europea di Reumatologia (PReS) (2011-2016), Chairman dell'EULAR Standing Committee on Paediatric Rheumatology (2013-2016) e Presidente del Collegio dei professori Ordinari di Pediatria (2008-2012).

Nel 2016 gli è stato conferito il "Master Award" da parte dell'American College of Rheumatology.

E' Co-Editor di *Clinical and Experimental Rheumatology* e di *Pediatric Rheumatology* e membro dell'Editorial Board di *Annals of Rheumatic Diseases*.

E' autore di più di 400 pubblicazioni internazionali riguardanti le malattie reumatiche del bambino.

## 12 pubblicazioni selezionate

1. De Benedetti F., Massa M., Pignatti P., Albani S., Novick D., Martini A.: Serumsoluble IL-6 receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 93, 2114-19, 1994.
2. Martini A., Ravelli A., Di Fuccia G., Rosti V., Cazzola M., Barosi G.: Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 344, 1052-54, 1994.
3. Albani S., Keystone E.C., Ollier W.E.R., La Cava A., Weber D.A., Montecucco C.M., Martini A., Carson D.A.: Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. *Nat Med*, 1, 448-52, 1995.
4. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-778.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Calvo Penades I, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace C, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH: Efficacy and safety of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled with drawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-91.
6. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz H-I, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH,

- Martini A. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adalimumab with and without Methotrexate in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2008;339:810-820.
7. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.
  8. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baidam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2385-95.
  9. Ruperto N\*, Brunner HI\*, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A\*, Lovell DJ\*. (\* equally contributed). Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406.
  10. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016;387:671-8.
  11. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1906-1912.
  12. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EH, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, Gattinara M, Pontikaki I, Insalaco A, De Benedetti F, Civino A, Presta G, Breda L, Marzetti V, Pastore S, Magni-Manzoni S, Maggio MC, Garofalo F, Rigante D, Gattorno M, Malattia C, Picco P, Viola S, Lanni S, Ruperto N, Martini A. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2017 389:909-916.

### **Segreteria Direttore Scientifico**

*Roberta Fossati*

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

### **Segreteria Amministrativa**

*Laura Diamanti*

Gestione del Registro delle Pubblicazioni Scientifiche ed inserimento in doppio delle pubblicazioni scientifiche sul data base Gaslini e sul programma ministeriale *Workflow*;

Gestione del Registro dei Ricercatori con inserimento in doppio dei ricercatori sul data base Gaslini e sul programma ministeriale *Workflow*.

### **Segreteria Seminari Scientifici**

*Orietta Poggi*

Gestione amministrativa e logistica dei Seminari scientifici e di attività.

### **Segreteria Amministrativa**

*Giuseppina Fabbri*

Gestione tecnico-amministrativa per lo svolgimento dell'attività di ricerca (finalizzazione ed acquisizione della documentazione, atto deliberativo di approvazione e recepimento del contributo, elaborazione e finalizzazione dei contratti e delle convenzioni con le UU.OO. esterne per la sottoscrizione degli stessi, rendicontazione all'ente erogatore) finanziata da Ministero della Salute (Ricerca Corrente, Ricerca Finalizzata, Conto Capitale, Cinque per Mille), Regione Liguria (Ricerca Finalizzata, Conto Capitale), Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, Unione Europea, Enti e Istituzioni pubblici e privati nazionali e non.

Gestione tecnico-amministrativa dell'attività di carattere scientifico commissionata da terzi per la cessione di servizi della ricerca a fronte di pagamento di corrispettivo economico (elaborazione dati connessi alla ricerca e cessione dei risultati).

Tenuta del protocollo informatico (gestione della registrazione e archiviazione della corrispondenza/documenti inerenti la Direzione Scientifica).

Supporto alle mansioni amministrative riguardanti l'attività di ricerca svolte dagli altri settori della Direzione Scientifica.

*Eva Canepa*

Supporto ai ricercatori per tutte le pratiche inerenti ai progetti di ricerca dal momento della loro attivazione in Istituto fino alla conclusione, con particolare attenzione per la parte economico/finanziaria.

Rendicontazioni economiche intermedie e finali dei progetti di ricerca finanziati da soggetti privati e pubblici, Ministeri ed Enti finanziatori.

Rendicontazione dei finanziamenti in Ricerca Corrente e Cinque per Mille.

Supporto all'U.O. Bilancio Contabilità e Finanza per le pratiche inerenti la parte di bilancio di esercizio relativa alla ricerca.

Monitoraggio delle spese sostenute mensilmente sui fondi di ricerca.

Elaborazione dei dati economici della ricerca per report, indagini ISTAT, riconoscimento carattere scientifico dell'Istituto, dichiarazione dei redditi ecc.

## **Procedura per l'attivazione e la liquidazione delle missioni**

*Giorgio Sangalli – Stefano Canu*

Questa attività prevede l'acquisizione, l'attivazione e la gestione delle proposte di partecipazione ad eventi congressuali (nazionali ed internazionali) e/o ad iniziative connesse all'attività di ricerca scientifica, trasmesse a questa direzione dal personale dell'Istituto Giannina Gaslini e da quello universitario in convenzione con l'istituto stesso.

Con il supporto del sistema gestionale informatico dell'istituto, si effettuano anche le verifiche amministrative necessarie alla corretta esecuzione del lavoro.

Di seguito si elencano quelle principali:

- 1) appropriatezza della documentazione ricevuta e pertinenza dei finanziamenti utilizzati;
- 2) copertura economica della spesa prevista;
- 3) ammissibilità al rimborso dei costi sostenuti durante lo svolgimento della missione.

L'iter procedurale si conclude, per quanto di competenza, con la trasmissione della documentazione alle strutture competenti per la liquidazione del rimborso.

## **Sezione Grafica**

*Anna Cesarini*

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;

Gestione degli scarichi delle spese di ricerca per: costi personale non di ruolo, pagamenti relatori a seminari, spese relative ai conferenzieri, spese biblioteca, spese/rimborsi per pubblicazioni, rimborsi vari, trasferimenti e liquidazioni fatture relative a spese di attività scientifica;

Gestione degli scarichi per U.O. Personale delle spese relative a: personale non di ruolo con rendicontazioni intermedie e finali alla Fondazione Gaslini;

Rapporti con U.O. personale per allineamento costi provvedimento ed effettivo erogato per rendicontazioni;

Rapporti con U.O.C. Bilancio, Contabilità e Finanza per pratiche inerenti la parte di bilancio di esercizio della ricerca;

Rapporti con C.I.S.E.F. per trasferimenti e fatturazioni eventi formativi;

Monitoraggio H-Index su Google Scholar;

Monitoraggio Top-Italian Institute;

Realizzazione di presentazioni per relatori.

## **Biblioteca**

*Angela Carbonaro*

*Orietta Poggi*

Il suo patrimonio è costituito da circa 5.000 titoli delle principali case editrici internazionali, tutti in formato elettronico, ad esso si aggiunge l'accesso alle più conosciute banche dati e a siti di informazioni biomediche.

L'appartenenza al Servizio Bibliosana del Ministero della Salute ed alla rete ligure Infor\_Biomed e l'archiviazione del proprio possesso sul Catalogo Nazionale Periodici ACNP ha ulteriormente incrementato il servizio di Document Delivery per la fornitura, in regime di reciproco scambio gratuito, degli articoli scientifici delle proprie riviste verso molte biblioteche nazionali ed estere, con un volume di scambi di circa 3.000 articoli l'anno, utilizzando anche il servizio NILDE. Il personale si occupa anche della formazione dell'utenza, promuovendo seminari degli editori e organizzando corsi ECM nell'ambito della programmazione annuale della formazione interna.

## **Traduzioni e Consulenza Linguistica**

*Anna Capurro*

Traduzione, redazione e revisione linguistica in lingua straniera (inglese e francese) di articoli scientifici, progetti di ricerca, consuntivo annuale dell'attività di ricerca, contratti e convenzioni, accordi di collaborazione, linee guida e protocolli clinici, comunicazioni a congressi, corrispondenza, curricula, varia documentazione clinico/sanitaria.

Traduzione di documentazione relativa all'accreditamento dell'Istituto da parte di organismo internazionale (JCI).

Attività di supporto linguistico in occasione di site visits, incontri, riunioni con ospiti, delegazioni, comitati internazionali.

## **Grant Office, Relazioni Scientifiche e Brevetti**

*Claudia Cocco*

*Vincenza Nalbone*

La Mission dell'Ufficio è dare impulso alla partecipazione dei ricercatori dell'Istituto ai bandi di finanziamento regionali e nazionali offrendo un supporto informativo e di orientamento.

In qualità di punto di raccolta centrale di tutte le richieste di grant applications regionali e nazionali, si occupa di attivare modalità armonizzate per la presentazione delle proposte progettuali dei ricercatori dell'Istituto.

In sintesi:

- scouting e diffusione di bandi per il finanziamento della ricerca promossi da istituzioni regionali e nazionali che rientrano nelle attività di “Ricerca Finalizzata” e di “Ricerca Corrente” (Ministero della Salute);
- supporto ai ricercatori dell'Istituto nell'impostazione progettuale;
- centralizzazione di tutte le presentazioni progettuali di grant applications e rendicontazione scientifica periodica;
- mantenimento dei rapporti scientifici tra la Direzione Scientifica e il Ministero della Salute, la Regione Liguria, Poli Tecnologici Regionali (es. Tecnobionet e Si4life) ed altri Enti o Istituzioni pubbliche e private nazionali che finanziano la ricerca;
- rendicontazione annuale dell'attività scientifica della Ricerca Corrente tramite sistema Workflow della Ricerca Ministeriale;
- attività di segreteria relative a brevetti e Material Transfer Agreement: gestione ed archiviazione della documentazione trasmessa per competenza alla Direzione Scientifica;
- coordinamento della redazione del Report Annuale Istituto Giannina Gaslini per la parte di competenza della Direzione Scientifica;
- redazione del Report Scientifico Direzione Scientifica Annuale Ministeriale;
- redazione della documentazione scientifica per pratiche inerenti il riconoscimento del carattere scientifico dell'Istituto, indagini ISTAT, adesione a Reti IRCCS;
- aggiornamento diretto della parte di competenza INTRANET/Direzione Scientifica;
- aggiornamento tramite collaborazione con Servizio Informativo Aziendale della parte di competenza del Sito Internet Istituzionale.

## **Progetti e attività di ricerca internazionali**

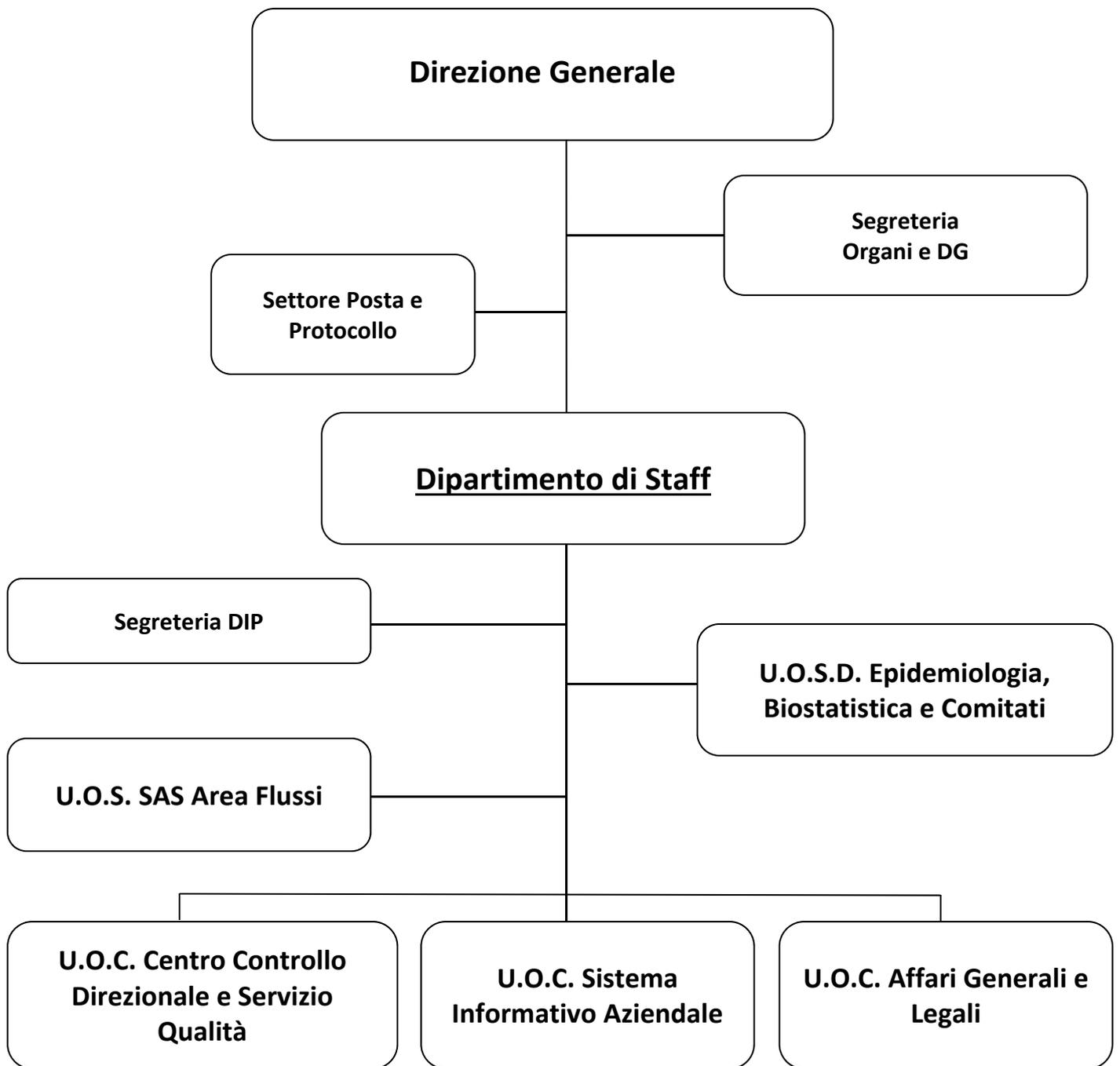
*Laura Accame*

L'ufficio fornisce un servizio di supporto ai ricercatori dell'Istituto per la partecipazione a bandi di

finanziamento promossi da Enti europei e internazionali quali la Commissione Europea, l'European Science Foundation, il National Institutes of Health (NIH), contribuendo alla gestione dei progetti di ricerca, seguendo il processo dalla preparazione delle richieste di finanziamento fino alla rendicontazione finanziaria.

Nell'ambito dei principali finanziamenti ottenuti dall'Istituto, quali ad esempio il Settimo Programma Quadro, il Programma Quadro Europeo Horizon 2020 ed il Programma Salute Pubblica, gestisce le seguenti attività:

- i contatti con i partner dei progetti e con gli Enti Finanziatori;
- il supporto alla documentazione amministrativa contrattuale;
- gli aggiornamenti del "Portale dei Partecipanti" della Commissione Europea;
- le rendicontazioni finanziarie relative alle spese sostenute dall'Ente nel rispetto del budget e delle timeline di progetto, fornendo su richiesta la documentazione giustificativa all'Ente Finanziatore;
- i monitoraggi delle spese sostenute e dell'impiego delle risorse, collaborando con le Unità Operative interne.



### STAFF

| NOME COGNOME     | FUNZIONE            | POSIZIONE                 |
|------------------|---------------------|---------------------------|
| Ubaldo Rosati    | Direttore UOC       | Dirigente Medico          |
| Fulvia Cavaneghi | Amministrativo      | Coadiutore Amministrativo |
| Chiara Giuliano  | Amministrativo      | Coadiutore Amministrativo |
| Elena Battistina | Dirigente sanitario | Contrattista              |
| Sara Palmerino   |                     | Borsista                  |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

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

L’istituto Giannina Gaslini è ospedale accreditato Joint Commission International (JCI) a partire dal novembre 2007.

In base a quanto previsto nella politica per la Qualità dell’Istituto, il personale è impegnato in un programma di miglioramento continuo che coinvolge tutte le componenti, sia quella assistenziale che amministrativa, in coerenza con quanto disciplinato dalla Regione Liguria in tema di accreditamento.

Il Piano per la qualità, redatto ogni anno, definisce il programma di lavoro, individua le azioni da intraprendere e le relative risorse necessarie.

I contenuti del piano sono selezionati in coerenza con il Piano Strategico 2016-2020 ed i relativi piani attuativi annuali tenendo conto delle indicazioni e delle linee di indirizzo definite dal Ministero della Salute in tema di governo clinico, qualità e sicurezza, centralizzazione dei pazienti e delle famiglie nei percorsi di cura.

A questo riguardo è stato sviluppato un programma di studio in collaborazione con l’ospedale SickKids di Toronto. E’ stata realizzata una valutazione sul campo di esperti del SickKids al Gaslini per identificare la strategia più appropriata al fine di supportare la continua evoluzione del modello CFCC in Istituto.

La valutazione condotta sul campo ha incluso una serie di interviste individuali, discussioni di gruppo e osservazioni.

L’insieme esauriente di informazioni e intuizioni raccolte durante tale valutazione ha permesso di individuare la capacità di sistema, la funzione e i bisogni, nonché i punti di forza centrali, le risorse e le opportunità per ottenere progressi sostenibili e misurabili nel campo della CFCC.

Il Gaslini ha adottato uno strumento di valutazione messo a punto nel Regno Unito fondato su standard professionali che pongono al centro il bambino e i giovani.

Ogni elemento nell’ambito di tale strumento inglese è stato analizzato in rapporto alla realtà del Gaslini per validarne l’applicabilità e la sostenibilità.

Sono stati selezionati tre contesti a cui applicare i principi e la pratica di un sistema di cura fondato sul bambino e la famiglia (CFCC): il Dipartimento di Emato-oncologia, il Dipartimento di Emergenza e l’Ospedale di Giornata.

### Principali collaborazioni anno 2016

- Children’s Hospital Boston
- Sickkids Hospital Toronto

## **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

“Sviluppo di un modello per il governo clinico: in un policlinico pediatrico”

*Obiettivo:* l'ottimizzazione delle risorse, il miglioramento continuo delle prestazioni e la soddisfazione dell'assistito.

*Descrizione:* l'analisi e l'intervento correttivo sui processi aziendali, inteso come una sequenza finalizzata di attività per fornire prestazioni appropriate; dall'integrazione delle informazioni.

### **Collaborazioni Esterne**

- Children's Hospital Boston
- Sickkids Hospital Toronto

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>            | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|----------------------------|------------------|
| Riccardo Haupt      | Direttore                  | Ruolo            |
| Angela Pistorio     | Dirigente sanitario medico | Ruolo            |
| Maria Grazia Calevo | Dirigente analista         | Ruolo            |
| Francesca Bagnasco  | Biostatistico              | Contrattista     |
| Silvia Caruso       | Data manager               | Contrattista     |
| Giovanni Erminio    | Data manager               | Contrattista     |
| Annarita Gigliotti  | Medico                     | Contrattista     |
| Sabrina Zanardi     | Data manager               | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

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

In termini di risultati di questa attività, il personale della UOSD è stato autore o co-autore, (dati aggiornati al 11/1/2017) di 34 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 253,609 e per un IF Ministeriale pari a 176,2. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 7,459 e un numero medio di lavori per ricercatore di 4,25.

**b) Registri di Malattia:** l'attività è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) Registro Regionale per l'Ipoacusia Congenita Neonatale.

Il RINB è stato trasferito su una piattaforma web sicura presso Cineca. Il ROT è stato aggiornato grazie alla partecipazione a progetti di ricerca europei. In particolare, all'interno del progetto ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents) abbiamo coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale.

Nell'ambito del progetto ExPo-r-Net il Survivorship Passport è tradotto in molte lingue europee. Il Survivorship Passport è stato individuato quale strumento da adottare (previsto nel 2017) dal Ministero della Salute Austriaco e dal gruppo cooperativo di Oncologia Pediatrica Svizzero. Grazie ad un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel ROT, i dati sono in via di pubblicazione. Inoltre, la UOSD sta collaborando con la casistica istituzionale al progetto europeo PanCareLIFE, per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico.

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

## Principali collaborazioni anno 2016

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

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*"Epidemiologia clinica e registri di malattia in pediatria"*

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

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

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

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

## Collaborazioni interne

PRINTO. Clinica Pediatrica Università di Genova, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Patologia Neonatale, Centro Fibrosi Cistica, U.O.C. Laboratorio di Oncologia e U.O.C. Laboratori Analisi.

## Collaborazioni Esterne

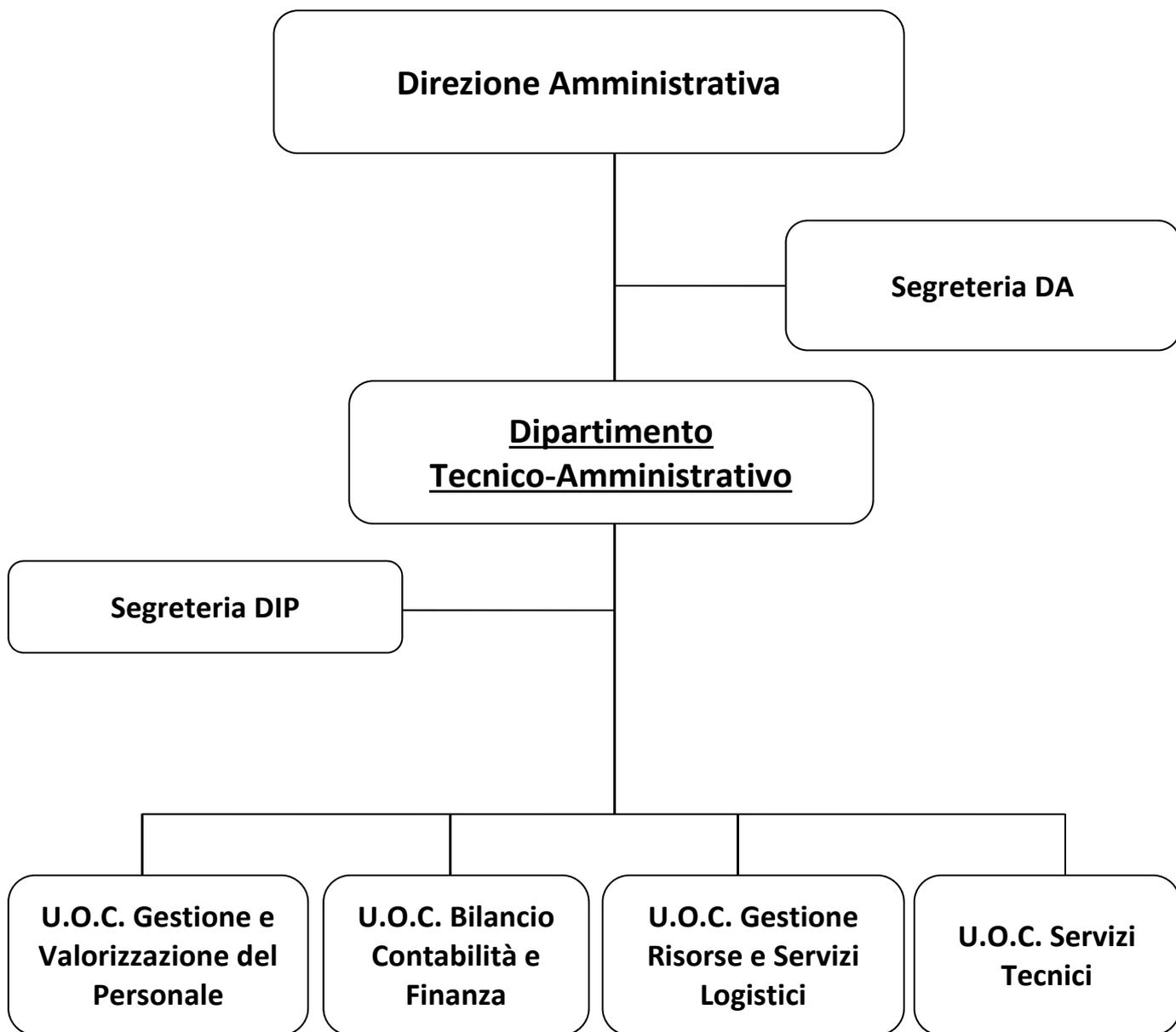
Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito, Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; University of Mainz, Germania; University of Birmingham, Regno Unito; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia, St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria; CINECA,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

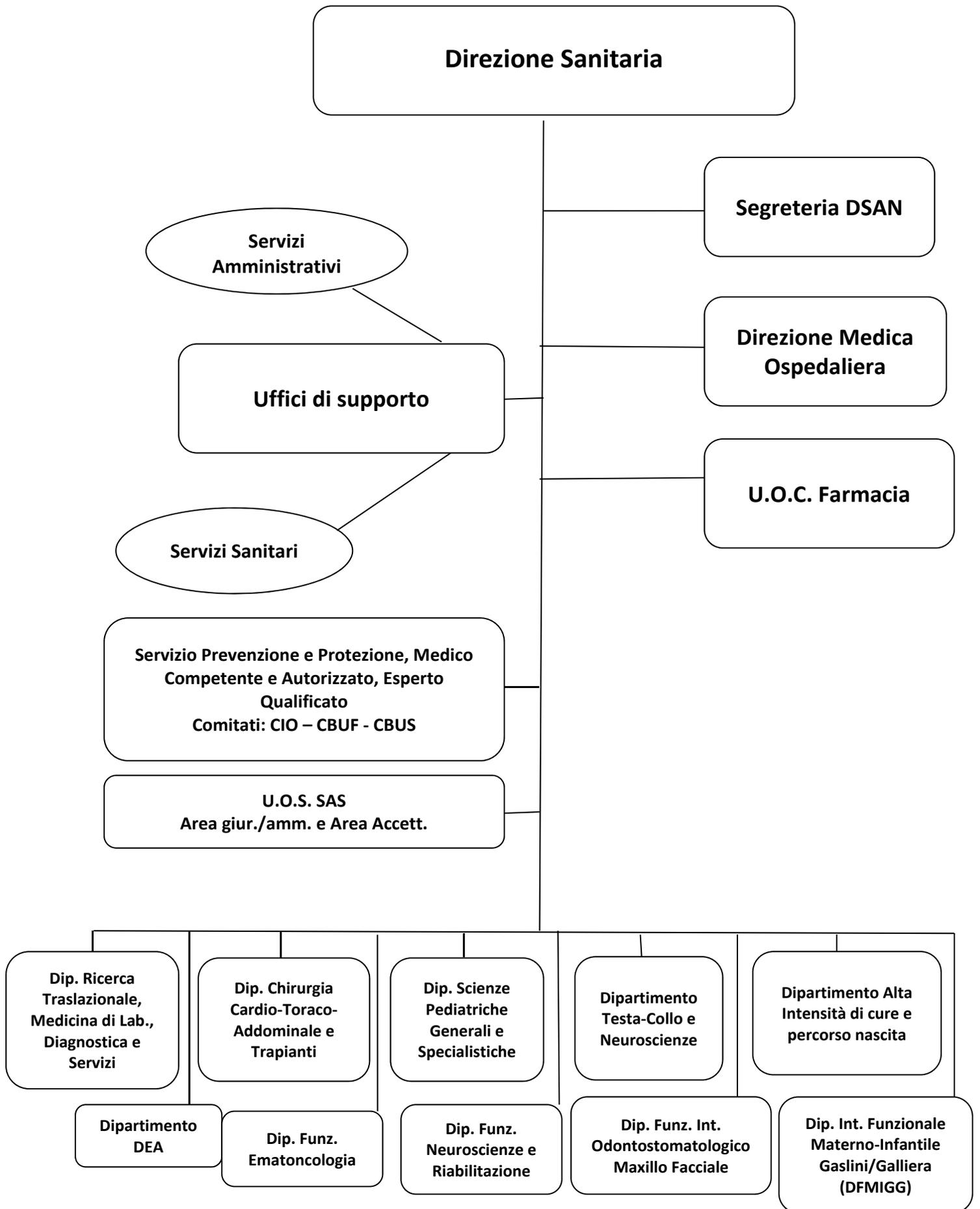
## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD011636. Review.

2. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011494. Review.
3. Demirkaya E, Lanni S, Bovis F, Galasso R, Ravelli A, Palmisani E, Consolaro A, Pederzoli S, Marafon D, Simianer S, Martini A, Ruperto N, Pistorio A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. A Meta-Analysis to Estimate the Placebo Effect in Randomized Controlled Trials in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1540-1550.
4. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, Levine JM, van Dulmen-den Broeder E, di Iorgi N, Albanese A, Armenian SH, Bhatia S, Constine LS, Corrias A, Deans R, Dirksen U, Gracia CR, Hjorth L, Kroon L, Lambalk CB, Landier W, Levitt G, Leiper A, Meacham L, Mussa A, Neggers SJ, Oeffinger KC, Revelli A, van Santen HM, Skinner R, Toogood A, Wallace WH, Haupt R. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3440-3450. Review.
5. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmberg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):481-489.
6. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10019):671-678.
7. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bajardi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1203-1211.
8. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget* 2015; 6(10): 7493-7503.

9. Malattia Clara, Damasio Maria Beatrice, Madeo A., Pistorio A, Providenti A., Pederzoli SM, Viola S, Buoncompagni A, Mattiuz C, Beltramo A., Consolaro A, Ravelli A, Ruperto N, Picco PP, Magnano GM, Martini A. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (6):1083-1090.
10. Pezzolo A, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C., Pistorio A, Gambini C, Cilli M., Horenstein A., Malavasi F., Pistoia V. Failure of anti tumor-derived endothelial cell immunotherapy depends on augmentation of tumor hypoxia. *Oncotarget* 2014; 5 (21):10368-10381.





**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>    | <b>FUNZIONE</b>      | <b>POSIZIONE</b> |
|------------------------|----------------------|------------------|
| Paola Barabino         | Responsabile U.O.C   | Ruolo            |
| Chiara Francesca Intra | Dirigente Farmacista | Ruolo            |
| Ines Lorenzi           | Dirigente Farmacista | Ruolo            |
| Eleonora Panetta       | Dirigente Farmacista | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

*“Gestione dei farmaci chemioterapici e degli anticorpi monoclonali utilizzati nell’ambito degli studi clinici: validazione delle modalità di allestimento, revisione delle procedure e implementazione dei modelli di gestione informatizzata della prescrizione”*

Attualmente presso l’Istituto Giannina Gaslini sono in atto 55 studi clinici, di cui 16 prevedono l’allestimento del farmaco sperimentale da parte dell’U.O.C. Farmacia.

Nell’anno 2016 (dal 01/01/2016 al 23/11/2016) sono stati effettuati 852 allestimenti di farmaci sperimentali, di questi 673 sono allestimenti di farmaci chemioterapici e anticorpi monoclonali.

Per tutti gli studi clinici in atto sono state revisionate le procedure e per i protocolli che prevedono l’allestimento del farmaco sperimentale da parte della U.O.C. Farmacia, sono state redatte procedure operative dedicate e specifiche volte a creare un percorso chiaro e definito tale da garantire una maggiore sicurezza per il paziente e una completa aderenza al protocollo.

Nel corso del 2016 è stata implementata la gestione informatizzata della prescrizione mediante l’inserimento dei protocolli all’interno del programma informatico.

*“Gestione delle prescrizioni off-label all’interno dell’Istituto Gaslini”*

Nel corso dell’anno 2016 sono state analizzate le prescrizioni delle terapie off label relative agli anni 2014/2015/2016, valutando gli esiti clinici delle terapie approvate, i reparti e i farmaci maggiormente coinvolti e l’impatto economico delle terapie off label.

Nel 2014 sono stati discussi 46 casi, nel 2015 sono stati discussi 42 e dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati discussi 55 casi.

I reparti maggiormente coinvolti sono: oncologia e neurooncologia, reumatologia, neuropsichiatria, chirurgia cardio-vascolare.

Nel 2014 il 61% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo, nel 2015 il 62% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo.

*“Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica”*

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

Dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati arruolati 70 pazienti.

La distribuzione dei pazienti all’interno delle diverse patologie studiate è la seguente:

- Problemi neurologici: 38 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di perdita di coscienza.
- Patologie muco-cutanee e vasculiti: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di orticaria.
- Lesioni gastroduodenali e intussuscezioni: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di ematemesi.

- Sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini: 2 pazienti arruolati.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

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

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Implementazione dei modelli di gestione informatizzata della prescrizione farmaci sperimentali in ambito reumatologico"*

Obiettivi:

- Implementare la gestione informatizzata della prescrizione di farmaci sperimentale.
- Ridurre il rischio di errore nelle fasi di prescrizione da parte del medico e di validazione da parte del farmacista.
- Assicurare migliore aderenza al protocollo sperimentale.

Descrizione: la U.O.C. Farmacia è coinvolta nello svolgimento di numerosi studi clinici in ambito reumatologico, l'informatizzazione permette una migliore gestione delle prescrizioni e una diminuzione del rischio di errore.

#### **Collaborazioni Interne**

- U.O.C. Pediatria II - Reumatologia

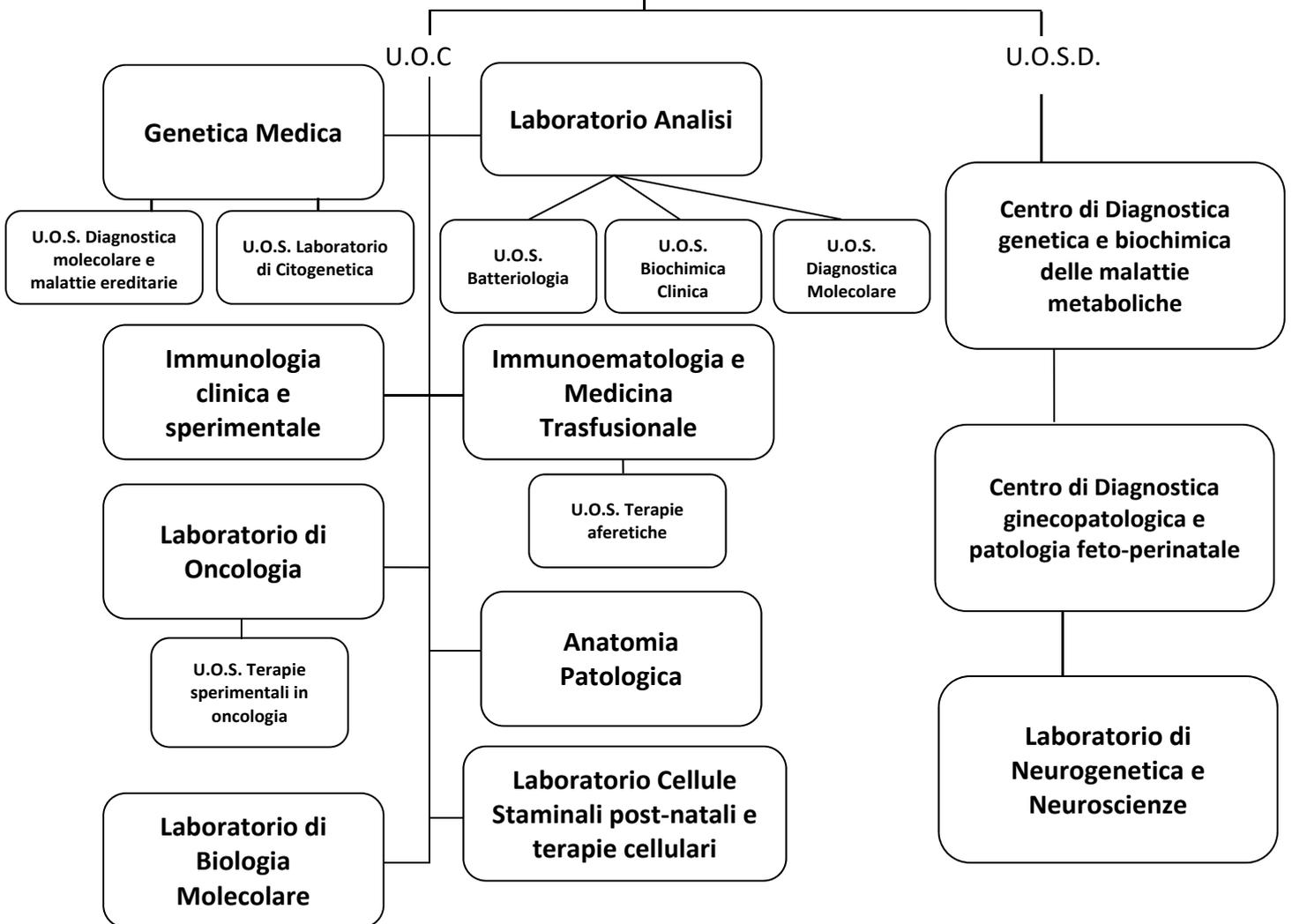
#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control p for Drug and Vaccine Safety in Children. Italian Journal of Pediatrics 2016 42:60.
2. Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A Pratical Approach to the Use of Low Molecular Weight Heparins in VTE Treatment and Prophylaxis in Children and Newborns. Pediatric Hematology Oncology 2014 Oct 17.
3. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Traversa G, Santuccio C, Felicetti P, Tartaglia L, Trotta F, Di Pietro P, Barabino P, Renna S, Riceputi L, Tovo PA, Gabiano C, Urbino A, Baroero L, Le Serre D, Virano S, Perilongo G, Daverio M, Gnoato E, Maretti M, Galeazzo B, Rubin G, Scanferla S, Da Dalt L, Stefani C, Zerbinati C, Chiappini E, Sollai S, De Martino M, Mannelli F, Becciani S, Giacalone M, Montano S, Remaschi G, Stival A, Furbetta M, Abate P, Leonardi I, Pirozzi N, Raucci U, Reale A, Rossi R, Russo C, Mancinelli L, Manuela O, Carlo C, Mores N, Romagnoli C, Chiaretti A, Compagnone A, Riccardi R, Delogu G, Sali M, Prete V, Tipo V, Dinardo M, Auricchio F, Polimeno T, Sodano G, Maccariello A, Rafaniello C, Fucà F, Di Rosa E, Altavilla D, Mecchio A, Arrigo T; Italian Multicentre Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: results of two consecutive seasons in Italy. Vaccine. 2014 Jul 31;32(35):4466-70.
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. 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.

**Dipartimento Ricerca Traslazionale, Medicina  
di Laboratorio, Diagnostica e Servizi**

**Segreteria**



**STAFF**

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

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

L'attività scientifica dell'U.O.C. Genetica Medica è stata principalmente diretta allo studio di malattie genetiche rare, allo scopo di approfondire il ruolo dei geni mutati e i relativi meccanismi fisiopatologici e di individuare strategie terapeutiche. Una parte della ricerca sul tema delle malattie genetiche rare è volta a mettere a punto nuove metodologie diagnostiche e, in particolare, quelle che utilizzano il sequenziamento di nuova generazione (NGS).

Questi nuovi approcci di diagnostica sono stati studiati e in parte realizzati grazie alla collaborazione con gruppi interni al Gaslini.

I risultati ottenuti nel 2016, pubblicati su riviste internazionali, hanno riguardato: Fibrosi Cistica e altre malattie associate a difetti del trasporto ionico, Malattia di Hirschsprung e patologie del transito intestinale, Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Sindromi Autoinfiammatorie, Malattia di Alexander, Malattie neurodegenerative, Casistica di pazienti con disabilità intellettiva e sindromi associate a riarrangiamenti cromosomici.

Sono proseguite le ricerche intraprese da tempo su meccanismi di base di fisiopatologia del trasporto ionico e della produzione di muco soprattutto in cellule dell'epitelio respiratorio.

L'approccio di individuare composti chimici con potenziali applicazioni terapeutiche mediante screening ad alta capacità (High Throughput), ampiamente seguito per la Fibrosi Cistica, ha trovato anche nuove applicazioni per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e per il Neuroblastoma. Inoltre sono iniziate collaborazioni con alcuni gruppi all'interno del Gaslini e anche all'esterno per sviluppare nuovi saggi cellulari che permettano di applicare gli screening ad alta capacità ad altre malattie genetiche. In questo senso nel 2016 il gruppo ha acquisito una nuova apparecchiatura di analisi di immagini che si aggiungerà alle apparecchiature già operanti per potenziare le analisi High Throughput.

Le relazioni con fondazioni e associazioni di pazienti affetti da malattie rare come la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FOP Italia, Associazione AISICC-Sindrome di Ondine, Associazione Italiana Sindrome di Alexander, AISP-Sindrome di Poland, sono state rafforzate e hanno portato a ottenere contributi importanti per il raggiungimento dei risultati scientifici.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Dr. D. Riccardi: School of Biosciences, University, Cardiff, UK
- Prof Eileen M. Shore, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
- International Consortium for Hirschsprung disease (ICHSCR)
- U.O.C. Chirurgia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini
- U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, Istituto Giannina Gaslini
- U.O.C. Pneumologia - Centro Fibrosi Cistica, Istituto Giannina Gaslini
- Prof. Silvia Brunelli: University of Milano-Bicocca
- Dr. Tiziano Bandiera: Italian Institute of Technology (IIT)
- Prof. Giorgio Casari: San Raffaele Scientific Institute, Milano
- Prof. Diego Fornasari: Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

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

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

Descrizione: La casistica di grande interesse e valore scientifico che viene all'osservazione dei clinici che operano presso l'Istituto e le molte collaborazioni nazionali e internazionali da sempre sono alla base delle tematiche scientifiche e degli approcci sperimentali per la ricerca dell'U.O.C. Genetica Medica. Le tecnologie di indagine genomica come CGH-Array e Next Generation Sequencing (NGS) e apparecchiature aggiornate per l'analisi dell'espressione genica e proteica e per analisi di immagine sofisticate a livello cellulare permettono di sviluppare la ricerca genetica dell'U.O.C. Genetica Medica.

Seguendo un'impostazione che si è consolidata nel tempo, questa si realizza attraverso la scoperta e lo studio dei geni che sono mutati nei pazienti affetti, la messa a punto dei metodi di diagnosi molecolare, l'individuazione di meccanismi molecolari aggredibili con composti chimici o molecole biologiche, con la chiara finalità di proporre nuovi approcci terapeutici. In questo campo l'Istituto si è dotato delle moderne. La diagnostica con NGS viene effettuata mediante sequenziamento di pannelli di geni e, per casi di particolare complessità, mediante sequenziamento dell'esoma. Nel campo dell'individuazione di nuovi approcci terapeutici, le metodologie e le tecnologie per eseguire screening ad alta capacità si è ulteriormente sviluppata permettendo di valutare gli effetti di migliaia di composti chimici e di siRNA in saggi basati su colture cellulari in vitro.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Chirurgia
- U.O.C. Pediatria II - Reumatologia
- U.O.C. Clinica Pediatrica
- U.O.C. Pediatria III a indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva
- U.O.C. Ematologia

#### **Collaborazioni Esterne**

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. 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.
2. Pedemonte N, Galletta LJ. Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):419-59.
3. Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Baldi M, Obici L, Insalaco A, Tommasini A, Caorsi R, Gallo E, Olivieri AN, Marzano A, Coviello D, Ravazzolo R, Martini A, Gattorno M, Ceccherini I. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep 17.
4. Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri P, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A. Functional loss of semaphorin 3C and/or semaphorin 3D and their epistatic interaction with ret are critical to Hirschsprung disease liability. *Am J Hum Genet*. 2015 Apr 2;96(4):581-96.
5. Tomati V, Sondo E, Armirotti A, Caci E, Pesce E, Marini M, Gianotti A, Jeon YJ, Cilli M, Pistorio A, Mastracci L, Ravazzolo R, Scholte B, Ronai Z, Galletta LJ, Pedemonte N. Genetic Inhibition Of The Ubiquitin Ligase Rnf5 Attenuates Phenotypes Associated To F508del Cystic Fibrosis Mutation. *Sci Rep*. 2015 Jul 17;5:12138.

6. Scudieri P, Caci E, Venturini A, Sondo E, Pianigiani G, Marchetti C, Ravazzolo R, Pagani F, Galiotta LJ. Ion channel and lipid scramblase activity associated with expression of tmem16F/ANO6 isoforms. *J Physiol* 2015 Jun 24. Sep 1;593(17):3829-48.
7. Maltecca F, Baseggio E, Consolato F, Mazza D, Podini P, Young SM Jr, Drago I, Bahr BA, Puliti A, Codazzi F, Quattrini A, Casari G. Purkinje neuron Ca<sup>2+</sup> influx reduction rescues ataxia in SCA28 model. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):263-74.
8. Cappato S, Tonachini L, Giacomelli F, Tirone M, Galiotta LJ, Sormani M, Giovenzana A, Spinelli AE, Canciani B, Brunelli S, Ravazzolo R, Bocciardi R. High throughput screening for modulators of ACVR1 transcription potentially applicable to the treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Dis Model Mech*. 2016 Jun 1;9(6):685-96.
9. Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, Schiavon M, Tomati V, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Gianotti A, Musante I, Favia M, Casavola V, Guerra L, Rea F, Ravazzolo R, Di Bernardo D, Galiotta LJ. Goblet Cell Hyperplasia Requires High Bicarbonate Transport To Support Mucin Release. *Sci Rep*. 2016 Oct 27;6:36016.
10. Matera I, Rusmini M, Guo Y, Lerone M, Li J, Zhang J, Di Duca M, Nozza P, Mosconi M, Prato AP, Martucciello G, Barabino A, Morandi F, De Giorgio R, Stanghellini V, Ravazzolo R, Devoto M, Hakonarson H, Ceccherini I. Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur J Hum Genet*. 2016 Aug;24(8):1211-5.

## STAFF

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

|                                   |                       |                      |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Angela Enrica Scarfo <sup>1</sup> | Tecnico Coordinatore  | Tempo Pieno di ruolo |
| Fosca Truzzi                      | 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 Fraternali             | 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 2016

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

Nel corso del 2016, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha svolto l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione alla identificazione eziologica e al trattamento delle malattie infettive. Per quanto riguarda il dosaggio di farmaci nei liquidi biologici è stata sviluppata e validata una nuova metodica per la quantificazione su campione di sangue raccolto su dried spot (da una singola goccia di sangue intero) mediante cromatografia/spettrometria tandem massa applicata a numerosi antibiotici in uso in istituto (piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, linezolid) e in particolare ne è stata dimostrata l'efficacia nel monitoraggio dei dosaggi terapeutici nei pazienti in trattamento. E' stato validato il dosaggio della caffeina utilizzando il medesimo setting

Sono state elaborate e pubblicate le curve di riferimento (stratificate per età nel setting pediatrico) relativo a nuovi analiti inseriti in diagnostica (es. C telopeptide del collagene di tipo I).

E' stato completato lo studio delle resistenze dei batteri gram- nelle infezioni delle vie urinarie che ha descritto l'epidemiologia del fenomeno all'interno del nostro Istituto.

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

Le stesse metodiche sono state messe a punto per lo studio del microbiota intestinale per il quale abbiamo iniziato la valutazione dei pattern normali e patologici. L'analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia ha permesso di identificare il ruolo cruciale delle molecole attivatorie KIRs e di HLA-C2 nei pazienti Elite Controller (ma non nei long-term nonprogressor) dimostrando per la prima volta un ruolo delle cellule Natural Killer nel controllo della viremia HIV-1 (dati preliminari).

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

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

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Sviluppo di nuove tecnologie a specifico orientamento pediatrico nella diagnostica delle patologie infettive e nello studio del microbiota”*

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

**Descrizione:** Identificazione rapida batteri e miceti utilizzando spettrometria di massa, compresa la gestione delle infezioni da batteri carbapenemasi produttori (CPE). Validazione della identificazione dei ceppi batterici secondo standard internazionali. Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza e sviluppo di protocolli di trattamento per infezioni farmaco-resistenti. Sviluppo di micrometodi per il dosaggio di farmaci e metaboliti utilizzando la tecnologia gold-standard (cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa-tandem ad alta risoluzione). Validazione di metodi per uso clinico secondo linee guida internazionali. Utilizzo della NGS per l'analisi del trascrittoma nelle neoplasie cerebrali e validazione della procedura in Real Time. Sviluppo di nuove tecniche di sequenziamento per l'analisi del supra-typing delle molecole HLA di classe I. Analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia. Studio dei meccanismi molecolari alla base della resistenza alla tigeciclina nelle infezioni da gram-studio della metagenomica per l'analisi del microbioma intestinale e delle patologie correlate ad una sua disbiosi. Analisi del microbioma in specifiche condizioni patologiche (esordio di diabete di tipo 1, sindrome metabolica, malattia di Hirschprung, intolleranza al lattosio), studio di metagenomica riguardante lieviti e/o funghi, sviluppo di tecnologie per l'analisi del contenuto virale di un campione (Viroma).

## **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

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

## **Collaborazioni Esterne**

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

## **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Ugolotti E, Larghero P, Vanni I, Bandettini R, Tripodi G, Melioli G, Di Marco E, Raso A, Biassoni R. Whole-genome sequencing as standard practice for the analysis of clonality in outbreaks of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a paediatric setting. *J Hosp Infect.* 2016 Aug;93(4):375-81.
2. Bruschetti M, Barco S, Romantsik O, Risso F, Gennai I, China B, Ramenghi LA, Tripodi G, Cangemi G. DBS-LC-MS/MS assay for caffeine: validation and neonatal application. *Bioanalysis.* 2016 Sep;8(18):1893-902.
3. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;175(9):1219-25.
4. Barco S, Castagnola E, Gennai I, Barbagallo L, Loy A, Tripodi G, Cangemi G. Ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry vs. commercial immunoassay for determination of vancomycin plasma concentration in children. Possible implications for everyday clinical practice. *J Chemother.* 2016 Oct;28(5):395-402.
5. Gennai I, Di Iorgi N, Reggiardo G, Gatti C, Bertelli E, Allegri AE, Barco S, Maghnie M, Tripodi G, Cangemi G. Age- and sex-matched reference curves for serum collagen type I C-telopeptides and bone alkaline phosphatase in children and adolescents: An alternative multivariate statistical analysis approach. *Clin Biochem.* 2016 Jul;49(10-11):802-7.
6. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA trachea-pulmonary infection in a 10 month old infant. *J Chemother.* 2016, Jul 25:1-3.
7. Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodi G, Castagnola E, Cangemi G. Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chemother.* 2015;27(6):343-7.

8. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol.* 2015;10(3):357-64.
9. Naselli A, Faraci M, Lanino E, Morreale G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E. Persistent of high-level (1,3)- $\beta$ -D-glucan after candidemia following autologous peripheral SCT in a pediatric patient. *Bone Marrow Transplantat.* 2015 Jan;50(1):137-8.
10. Cangemi G, Barco S, Bandettini R, Castagnola E. Quantification of Micafungin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2014 Feb;406(6):1795-8.
11. Castagnola E, Cangemi G, Barco S, Bandettini R, Dallorso S, Virga F, Dufour C. Maintenance of therapeutic concentrations of micafungin administered 5 days/week in a leukemic adolescent with invasive candidiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2014, Nov;20(11):O975-6.
12. 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.
13. 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.

## STAFF

| NOME COGNOME                | FUNZIONE | POSIZIONE         |
|-----------------------------|----------|-------------------|
| Dott. Andrea Petretto       | Chimico  | Tempo determinato |
| Dott.ssa Genny Del Zotto    | Biologo  | Contrattista      |
| Dott.ssa Chiara Lavarello   | Chimico  | Contrattista      |
| Dott.ssa Francesca Antonini | Biologo  | Contrattista      |
| Dott.ssa Irma Azzari        | Tenico   | Tempo determinato |
| Dott.ssa Martina Bartolucci | Biologa  | Contrattista      |
| Dott.ssa Elvira Inglese     | Biologa  | Volontaria        |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Nel laboratorio è continuato lo sviluppo di tecniche per ottimizzare Proteomica e Metabolomica, in modo da consentire in Istituto una rappresentazione integrata in più modelli biologici.

In particolare sono state sviluppate nuove tecniche di preparazione del campione, rendendo possibile la caratterizzazione di popolazioni cellulari rare, biopsie o campioni clinici poco abbondanti, si sono applicati nuovi metodi analitici, per massimizzare l'informazione e diminuire i tempi macchina e infine sono stati implementati nuovi sistemi di analisi computazionale, per meglio caratterizzare quantitativamente le differenti espressioni proteiche e proporre nuovi modelli d'interazione in reti molecolari complesse. La piattaforma strumentale integrata per Proteomica e trasduzione del segnale è costituita da: i) **LIT-OT, Orbitrap Velos Pro** per la quantificazione ed identificazione di migliaia di proteine associate alla diagnosi/prognosi di malattie. La piattaforma consente di definire il proteotipo, quale prodotto dell'espressione di geni e della loro modulazione in seguito ad esposizione a fattori ambientali (epigenetica) e/o farmacologici. ii) **qOT-LIT, Orbitrap Fusion Tribrid** per la quantificazione di decine di migliaia di siti di fosforilazione di proteine al fine di identificare segnali di trasduzione attivi in una cellula. Tali segnali si accendono in risposta a stimoli ambientali e/o farmacologici e possono essere alterati nelle malattie, rappresentando nuovi bersagli terapeutici.

La piattaforma di Metabolomica, è costituita da iii) **qOT, Spettrometria di Massa ad Altissima Risoluzione** per la quantificazione di migliaia di metaboliti, quali prodotti finali dell'espressione genica e proteica. Tale approccio integra informazioni sui processi biologici di malattia, consentendo la valutazione di come stimoli, farmaci, stress e malattie alterino le impronte chimiche dei processi cellulari.

Nell'ambito delle collaborazioni attivate i risultati ottenuti hanno principalmente riguardato:

**Oncologia:** sono stati pubblicati dati relativi a K colon, K mammella e K prostatico analizzando le modificazioni a carico del proteosoma e dei pattern di fosforilazione;

**Immunologia:** sono stati prodotti dati significativi relativi agli effetti indotti da citochine principalmente nei meccanismi di presentazione dell'antigene via HLA di classe I nelle cellule tumorali;

**Nefrologia:** sono stati pubblicati dati relativi alle caratteristiche del proteoma urinario in condizioni fisiologiche e le sue modificazioni in corso di patologie nefrologiche infiammatorie/autoimmuni;

**Oncoematologia:** sono stati prodotti molti dati preliminari relativi allo studio del proteoma in corso di trapianto di CSE nel modello aploidentico;

Reumatologia: sono stati prodotti molti dati preliminari relativi allo studio del proteoma nei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID).

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prof. F. Locatelli)
- IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST U.O.C. laboratorio di Immunologia (Prof. M.C. Mingari)
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. A. Moretta)

Collaborazioni con diverse unità operative cliniche e sperimentali dell'Istituto G. Gaslini: U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto (Dr. G.M. Ghiggeri), U.O.C. Pediatria II - Reumatologia (Prof. A. Martini), U.O.C. Genetica Medica (Prof. Ravazzolo), U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale (Prof. C. Bottino), U.O.C. Laboratorio di 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 2017-2019**

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

**Obiettivo:** Oltre a proseguire l'approccio basato sull'analisi del proteoma nelle aree già oggetto di specifiche collaborazioni viene proposto di utilizzare la metabolomica (integrata con la proteomica), basata su spettrometria di massa ad alta risoluzione, come strumento innovativo da applicare a studi clinici e traslazionali in malattie pediatriche, con particolare riferimento alle patologie neonatali, oncologiche e croniche.

**Descrizione:** La metabolomica, attraverso l'identificazione e la quantificazione di migliaia di metaboliti nei fluidi biologici, consente una raccolta d'informazioni non condizionate da ipotesi. L'applicazione in campo diagnostico e terapeutico è straordinaria poiché consente, ad un livello post-genomico, l'identificazione di biomarcatori associati ad una malattia. I risultati, generati velocemente e a basso costo, sono d'impatto per la stratificazione dei pazienti e la personalizzazione dei trattamenti. Il progetto sarà inizialmente focalizzato sul Neuroblastoma, uno dei tumori più aggressivi nel bambino. L'Istituto Gaslini da oltre trent'anni è il centro di riferimento nazionale per la cura e lo studio del Neuroblastoma, centralizzando campioni per lo studio dei metaboliti urinari e sierici nell'ambito del Progetto Clinico Neuroblastoma, finanziato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS. La piattaforma metabolomica, collocata presso una struttura scientificamente strategica, centralizzata ed aggregante dell'Istituto (Laboratorio Core Facilities), verrà utilizzata successivamente in patologie neonatali, malattie pediatriche oncologiche e croniche a scopo diagnostico/prognostico con l'obiettivo infatti di sviluppare terapie personalizzate per i bambini in cura presso l'Istituto.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Pediatria II – Reumatologia
- U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale
- Dipartimento Strutturale Testa-Collo e Neuroscienze
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e Patologia Feto Perinatale
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto

- U.O.C. Laboratorio di Oncologia
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Laboratori Analisi
- U.O.C. Clinica Pediatrica

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- 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 2014-2016**

1. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Ramenghi LA, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I. Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability. *J Proteomics*. 2016 Mar 16;136:25-34.
2. Marini C, Bianchi G, Buschiazio A, Ravera S, Martella R, Bottoni G, Petretto A, Emionite L, Monteverde E, Capitanio S, Inglese E, Fabbi M, Bongioanni F, Garaboldi L, Bruzzi P, Orengo AM, Raffaghello L, Sambuceti G. Divergent targets of glycolysis and oxidative phosphorylation result in additive effects of metformin and starvation in colon and breast cancer. *Sci Rep*. 2016 Jan 22;6:19569.
3. Bruschi M, Petretto A, Bertelli R, Galetti M, Bonanni A, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Vaglio A, Ghiggeri GM. Post-translational modified proteins are biomarkers of autoimmune-processes: NETosis and the inflammatory-autoimmunity connection. *Clin Chim Acta*. 2016 Nov 5;464:12-16.
4. Petretto A, Carbotti G, Inglese E, Lavarello C, Pistillo MP, Rigo V, Croce M, Longo L, Martini S, Vacca P, Ferrini S, Fabbi M. Proteomic analysis uncovers common effects of IFN- $\gamma$  and IL-27 on the HLA class I antigen presentation machinery in human cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Sep 24
5. Carbotti G, Barisione G, Airoidi I, Mezzanzanica D, Bagnoli M, Ferrero S, Petretto A, Fabbi M, Ferrini S. IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells. *Oncotarget*. 2015 Dec 22;6(41):43267-80.
6. Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, Emionite L, Lavarello C, Amaro A, Petretto A, Pfeiffer U, Sambuceti G, Pistoia V, Raffaghello L, Longo VD. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget*. 2015 May 20;6(14):11806-19.
7. Santucci L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Lavarello C, Inglese E, Righetti PG, Ghiggeri GM. From hundreds to thousands: Widening the normal human Urinome (1). *J Proteomics*. 2015 Jan 1;112:53-62.
8. Barboro P, Ferrari N, Capaia M, Petretto A, Salvi S, Boccardo S, Balbi C. Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in prostate cancer. PARP-1: New player in tumor progression. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1574-86.
9. Santucci L, Candiano G, Anglani F, Bruschi M, Tosetto E, Cremasco D, Murer L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Petretto A, Caridi G, Rossi R, Bonanni A, Ghiggeri GM. Urine proteome analysis in Dent's disease shows high selective changes potentially involved in chronic renal damage. *J Proteomics*. 2016 Jan 1;130:26-32.

10. Morandi F, Di Carlo E, Ferrone S, Petretto A, Pistoia V, Airoidi 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.
11. Zuccari G, Milelli A, Pastorino F, Loi M, Petretto A, Parise A, Marchetti C, Minarini A, Cilli M, Emionite L, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Tumiatti V, Pistoia V, Pagnan G, Ponzoni M. Tumor vascular targeted liposomal-bortezomib minimizes side effects and increases therapeutic activity in human neuroblastoma. *J Control Release.* 2015 Aug 10;211:44-52.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>                                     | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|---|------------------|
| Cristina Bottino    | Direttore, dirigit. san. medico, PO Univ. di Genova | Ruolo            |
| Michela Falco       | Dirigente sanitario-biologo                         | Ruolo            |
| Claudia Cantoni     | Dirigente san.-farmacista, PA Univ. di Genova       | Ruolo            |
| Stefano Regis       | Dirigente sanitario-biologo                         | Ruolo            |
| Stefania Marcenaro  | Dirigente sanitario-biologo                         | Ruolo TD         |
| Laura Chiossone     | Ricercatore   | Contrattista     |
| Paolo Carrega       | Ricercatore   | Contrattista     |
| Fabrizio Loiacono   | Ricercatore   | Contrattista     |
| Paolo Canevali      | Ricercatore   | Contrattista     |
| Cristina Romei      | Ricercatore   | Contrattista     |
| Anna Lisa Furfaro   | Ricercatore   | Contrattista     |
| Irene Cossu         | Collaboratore sanitario tecnico                     | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Il laboratorio studia la risposta immunitaria in condizioni fisiologiche e in patologie pediatriche quali sindromi infiammatorie, leucemie, neuroblastoma e immunodeficienze congenite. Durante l'anno in corso A) Abbiamo dimostrato che le cellule mesenchimali staminali (MSC) inducono (prevalentemente tramite il rilascio di PGE2) una polarizzazione dei macrofagi in senso immunoregolatorio. Essi assumono caratteristiche simili ai macrofagi tumore-associati (TAM), inibiscono la citotossicità di cellule NK, promuovono la polarizzazione di linfociti T regolatori, e potrebbero quindi svolgere un ruolo importante nel controllo di infiammazione e sepsi. B) Abbiamo dimostrato che in bambini leucemici che hanno ricevuto un trapianto aploidentico T  $\alpha\beta$ / e B depleto, la riattivazione (o l'infezione) del citomegalovirus (CMV) induce un'accelerata maturazione delle cellule NK e l'espansione di una sottopopolazione NKG2C<sup>pos</sup> con fenotipo "memory like" caratterizzata da un'elevata capacità citotossica anti-tumorale. C) Abbiamo descritto un nuovo meccanismo di evasione dalla risposta immunitaria utilizzato dagli herpesvirus. In particolare, abbiamo dimostrato che la proteina virale US3 induce l'espressione nelle cellule infettate di ligandi di superficie riconosciuti dal recettore NK inibitorio CD300a, determinando una maggiore resistenza all'attività citotossica delle cellule NK. D) Al fine di rendere più accurata la selezione dei donatori di trapianto aploidentico abbiamo analizzato il polimorfismo del recettore KIR3DL1 caratterizzandone l'influenza sul riconoscimento del ligando specifico (molecole HLA-B e -A con epitopo supertipico Bw4). Abbiamo inoltre messo a punto un nuovo metodo che permette, tramite citofluorimetria e analisi di sequenza del codone 86, di discriminare tra i potenziali donatori coloro che presentano alleli KIR3DL1 che codificano per molecole funzionali (espresse in membrana 3DL1-C) e non (trattenuti all'interno della cellula, 3DL1-T). E) Abbiamo analizzato il ruolo delle cellule NK umane nel riconoscimento e nell'eliminazione del neuroblastoma e caratterizzato alcuni dei meccanismi responsabili dell'acquisizione di resistenza da parte della cellula neoplastica. F) Abbiamo descritto dal punto di vista fenotipico e funzionale le varie popolazioni di Innate Lymphoid Cells (ILC) che sono presenti nell'utero e nella decidua in corso di gravidanza, sia nell'uomo che nel topo.

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

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

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*“Generazione di cellule del sistema immunitario da Induced Pluripotent Stem Cell (iPS)”*

**Obiettivo:** Per studiare a fondo le caratteristiche delle cellule del sistema immunitario in individui sani e in bambini affetti da immunodeficienze congenite, occorre generare elevati numeri di cellule. L'obiettivo del progetto è di sviluppare protocolli innovativi per differenziare ed espandere cellule del sistema immunitario a partire da Induced Pluripotent Stem Cell (iPS) generate da cellule emopoietiche mature e/o HSC (sangue midollare o cordonale).

**Descrizione:** Il Laboratorio ha identificato la maggior parte dei recettori/citochine/chemochine che regolano la funzione delle cellule Natural Killer (NK) (recentemente classificate Innate Lymphoid Cells di gruppo 1 (ILC1), il loro differenziamento da precursori ematopoietici CD34+ e il loro ruolo in condizioni fisiologiche (donatori sani, gravidanza) e patologiche (neoplasie, immunodeficienze primarie). Ha inoltre caratterizzato le basi molecolari dell'interazione funzionale tra NK e macrofagi, cellule dendritiche (DC) e cellule mesenchimali (MSC), cellule stromali fondamentali per il mantenimento della nicchia staminale emopoietica midollare e l'emopoiesi. Molti studi, in particolare in pazienti pediatrici, sono inficiati dalla piccola quantità dei campioni biologici disponibili (sangue periferico o midollare) e dalla mancanza di metodiche che consentano di generare adeguati numeri di ILC. Il progetto si propone di: a) generare cloni iPS a partire da cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) o da cellule staminali emopoietiche (HSC) purificate da sangue cordonale; b) Identificare le condizioni di cultura in vitro (citochine, cellule stromali mesenchimali, linee cellulari) ottimali per indurre il differenziamento da iPS a ILC e per generare elevati numeri di cellule differenziate. Il protocollo messo a punto utilizzando cellule derivate da donatori sani (volontari afferenti al centro trasfusionale e donazioni di cordone) sarà in seguito applicato per generare IPS e ILC da sangue periferico o midollare di pazienti pediatrici affetti da immunodeficienze congenite a eziologia nota o ancora indeterminata.

### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Neurologia pediatrica e Malattie muscolari
- U.O.C. Pediatria II – Reumatologia
- U.O.C. Immunoematologia e medicina trasfusionale

### Collaborazioni Esterne

- Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES), Università di Genova
- IRCCS AOU San Martino-IST, Genova
- Emato-Oncologia pediatrica, IRCCS Bambino Gesù, Roma
- Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze
- NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), Bethesda, MD, USA

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. Chiossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, Becchetti F, Andaloro A, Moretta L, Bottino C. Mesenchymal Stromal Cells Induce Peculiar Alternatively Activated Macrophages Capable of Dampening Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Stem Cells*. 2016 Jul;34(7):1909-21.
2. Manzini C, Venè R, Cossu I, Gualco M, Zupo S, Dono M, Spagnolo F, Queirolo P, Moretta L, Mingari MC, Pietra G. Cytokines can counteract the inhibitory effect of MEK-i on NK-cell function. *Oncotarget*. 2016 Aug 22. [Epub ahead of print].
3. Alicata C, Pende D, Meazza R, Canevali P, Loiacono F, Bertaina A, Locatelli F, Nemat-Gorgani N, Guethlein LA, Parham P, Moretta L, Moretta A, Bottino C, Norman PJ, Falco M. Hematopoietic stem cell transplantation: Improving alloreactive Bw4 donor selection by genotyping codon 86 of KIR3DL1/S1. *Eur J Immunol*. 2016 Jun;46(6):1511-7. co-authorship.
4. Montaldo E, Vacca P, Chiossone L, Croxatto D, Loiacono F, Martini S, Ferrero S, Walzer T, Moretta L, Mingari MC. Unique Eomes(+) NK Cell Subsets Are Present in Uterus and Decidua During Early Pregnancy. *Front Immunol*. 2016 Jan 7;6:646. \*co-authorship.
5. Saunders PM, Pymm P, Pietra G, Hughes VA, Hitchen C, O'Connor GM, Loiacono F, Widjaja J, Price DA, Falco M, Mingari MC, Moretta L, McVicar DW, Rossjohn J, Brooks AG, Vivian JP. Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL1 polymorphism defines distinct hierarchies of HLA class I recognition. *J Exp Med*. 2016 May 2;213(5):791-807.
6. Muccio L, Bertaina A, Falco M, Pende D, Meazza R, Lopez-Botet M, Moretta L, Locatelli F, Moretta A, Della Chiesa M. Analysis of memory-like natural killer cells in human cytomegalovirus-infected children undergoing  $\alpha\beta$ +T and B cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):371-81.
7. Grauwet K, Vitale M, De Pelsmaeker S, Jacob T, Laval K, Moretta L, Parodi M, Parolini S, Cantoni C, Favoreel HW. Pseudorabies Virus US3 Protein Kinase Protects Infected Cells from NK Cell-Mediated Lysis via Increased Binding of the Inhibitory NK Cell Receptor CD300a. *J Virol*. 2015 Nov 18;90(3):1522-33. \*co-authorship.
8. Dondero A, Pastorino F, Della Chiesa M, Corrias MV, Morandi F, Pistoia V, Olive D, Bellora F, Locatelli F, Castellano A, Moretta L, Moretta A, Bottino C\*, Castriconi R\*. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. *Oncoimmunology*. 2015 Jul 15;5(1):e1064578. \*co-authorship.
9. 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 Dec;134(6):1381-1387.e7.
10. Bottino C, Dondero A, Bellora F, Moretta L, Locatelli F, Pistoia V, Moretta A, Castriconi R. Natural killer cells and neuroblastoma: tumor recognition, escape mechanisms, and possible novel immunotherapeutic approaches. *Front Immunol*. 2014 Feb 12;5:56.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>    | <b>FUNZIONE</b>                            | <b>POSIZIONE</b>     |
|------------------------|--|----------------------|
| 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 |
| Fulvia Sindaco         | Dirigente biologo                          | Tempo Pieno di ruolo |
| Angelo Arleo           | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Cecilia Brighenti      | Collaboratore sanitario infermiere         | Part-time di ruolo   |
| Simonetta Bosio        | Collaboratore sanitario infermiere         | Part-time di ruolo   |
| Silvia Cecchini        | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Nadia Fornaro          | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Pietrina Mangiavillano | Collaboratore sanitario infermiere         | Part-time di ruolo   |
| Lucia Noviello         | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Cinzia Nuara           | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Olga Schenone          | Collaboratore sanitario infermiere         | Tempo Pieno di ruolo |
| Massimo Solari         | Coord. Tecnico                             | Tempo Pieno di ruolo |
| Diego Fabio Ardenghi   | Coord. Tecnico RSQ                         | Tempo Pieno di ruolo |
| Daniela Bisi           | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Laura Bocciardo        | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Claudio Cermelli       | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Fabio Gallino          | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Mario Iannachino       | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Cristina Malavasi      | Collaboratore sanitario tecnico            | Part-time di ruolo   |
| Piero Messina          | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Mario Marcello         | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Maurizio Meta          | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Giuseppe Molè          | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Paola Nardi            | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Paola Petrone          | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Paolo Pietrasanta      | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Simona Rastelli        | Collaboratore sanitario tecnico            | Part-time di ruolo   |
| Corrado Schiazza       | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |
| Patrizia Toselli       | Collaboratore sanitario tecnico            | Tempo Pieno di ruolo |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

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

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

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

**Risultati:** La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Nei pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto, a cui corrispondono elevati livelli di sHLA-I adesi alla parete interna dei circuiti plastici. Analogamente a quanto osservato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, abbiamo confermato sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche l'attivazione transitoria dei linfociti T CD8+ (con liberazione in circolo di sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+) e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Anche i neutrofili mostrano l'inibizione transitoria della capacità di migrazione pur in assenza di alterazioni della funzionalità immunitaria con follow-up biennale dei donatori studiati. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti nei prelievi eseguiti dopo 21 giorni dalla procedura aferetica. Lo studio è stato esteso anche agli effetti della procedura di aferesi sui linfociti NK ed i monociti circolanti: è stato osservato l'up-regolazione del TGF $\beta$ <sub>1</sub> intracellulare a 7 giorni dalla procedura con ritorno ai livelli basali dopo 14 giorni in entrambe le popolazioni cellulari nei donatori sottoposti a procedure aferetiche. Il dato è stato confermato anche dal riscontro (nelle medesime tempistiche) dall'aumento e successivo ritorno a livelli basali del TGF $\beta$ <sub>1</sub>-mRNA. Nel caso di procedure aferetiche in soggetti sani (donatori) l'entità e la durata degli incrementi descritti è estremamente ridotta rispetto a quanto osservato nei pazienti sottoposti a terapie aferetiche. Una possibile spiegazione potrebbe riguardare il diverso livello di attivazione basale dei leucociti studiati nei soggetti affetti da patologie immuno-mediate/infiammatorie rispetto ai soggetti sani.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

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

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Selezione di popolazioni di soggetti sani stratificati per età, sesso e specifiche caratteristiche da utilizzare come campioni di controllo negli studi collaborativi con gruppi di ricerca”*

**Obiettivo:** Identificare per tipologia, numerosità, caratteristiche fisiche, biologiche e genetiche coorti di soggetti sani all'interno dei donatori di sangue/plasma/piastrine afferenti al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

**Descrizione:** Lo studio di coorti di pazienti per l'identificazione di marcatori specifici di patologia necessita il confronto con popolazioni di riferimento clinicamente sane e confrontabili per caratteristiche (età, sesso ecc). La normativa vigente prevede che tutti i soggetti coinvolti negli studi scientifici sia esaurientemente informata delle caratteristiche degli studi in cui vengono coinvolti e dia il proprio consenso informato al riguardo. I donatori di sangue vengono selezionati in quanto sani ad ogni donazione attraverso una valutazione anamnestica/laboratoristica e strumentale e costituiscono una fonte potenziale di coorti di controllo per gli studi scientifici.

Obiettivo dello studio è reclutare, in accordo con i diversi gruppi di ricerca che necessitano di popolazioni di controllo sane, gruppi di controllo dedicati, di cui viene verificato lo stato di salute, predisposto e sottoposto a firma il consenso informato e verificato/eseguito ogni ulteriore approfondimento diagnostico sia ritenuto necessario. Per le specifiche esigenze dei singoli studi viene inoltre programmata la raccolta di campioni biologici al di fuori della donazione in coerenza a quanto richiesto dagli algoritmi previsti per i singoli studi.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Dipartimento di Emato-Oncologia
- U.O.C. Laboratorio Analisi
- Core Facilities
- U.O.C. Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare
- U.O.C. Laboratorio di Oncologia

#### **Collaborazioni Esterne**

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Prigione I, Covone AE, Giacomelli F, Bocca P, Risso M, Tripodi G, Pistorio A, Sozzi G, Airolidi I, Ravazzolo R, Pistoia V. IL12RB2 polymorphisms correlate with risk of lung adenocarcinoma. *Immunobiology*. 2016 Feb;221(2):291-9.
2. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. Immunomodulation due to plasma or plasma-platelet apheresis donation: Events occurring during donation procedures. *J Clin Apher*. 2015 Aug;30(4):204-11.
3. Ghio M, Bertolotto M, Ottonello L, Contini P, Ubezio G, Tripodi G. Transient inhibition of neutrophil migration following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures. *Blood Transfus*. 2015 Oct;13(4):682-3.
4. Li Pira G, Ivaldi F, Starc N, Landi F, Rutella S, Locatelli F, Sacchi N, Tripodi G, Manca F. A registry of HLA-typed donors for production of virus-specific CD4 and CD8 T lymphocytes for adoptive reconstitution of immune-compromised patients. *Transfusion* 2014 Dec;54(12):3145-54.
5. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Transient transforming growth factor- $\beta$ 1 modulation in monocytes and natural killer cells following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures. *Blood Transfus*. 2015 Oct;13(4):684-6.
6. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. A possible role of soluble HLA-I molecule in the immunomodulatory effects of therapeutic apheresis. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s167-9.
7. Li Pira G, Ivaldi F, Starc N, Landi F, Locatelli F, Rutella S, Tripodi G, Manca F. Miniaturized and high-throughput assays for analysis of T-cell immunity specific for opportunistic pathogens and HIV. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Apr;21(4):488-95.
8. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. Donor neutrophil activation and transforming growth factor- $\beta$ 1 modulation induced by donor apheresis procedures. *Blood Transfus*. 2014 Oct;12(4):615-617.

9. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s105-8.

## STAFF

| NOME COGNOME          | FUNZIONE                            | POSIZIONE               |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Vito Pistoia          | Direttore                           | Ruolo                   |
| Mirco Ponzoni         | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Annalisa Pezzolo      | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Maria Valeria Corrias | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Ignazia Prigione      | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Anna Corcione         | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Irma Airoidi          | Dirigente Biologo                   | Ruolo                   |
| Lizzia Raffaghello    | Dirigente Biologo                   | Ruolo Tempo Determinato |
| Daniilo Marimpietri   | Tecnico Sanitario di Lab. Biomedico | Ruolo                   |
| Paola Bocca           | Tecnico Sanitario di Lab. Biomedico | Ruolo                   |
| Fabio Pastorino       | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Patrizia Perri        | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Chiara Brignole       | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Gabriella Pagnan      | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Daniela Di Paolo      | Ricercatore                         | Borsista                |
| Fabio Morandi         | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Elisa Ferretti        | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Marzia Ognibene       | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Giovanna Bianchi      | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Alessia Zorzoli       | Ricercatore                         | Borsista                |
| Giulia Barbarito      | Ricercatore                         | Contrattista            |
| Barbara Carlini       | Tecnico Sanitario di Lab. Biomedico | Contrattista            |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Nel corso del 2016 l'U.O.C. Laboratorio di Oncologia ha contribuito in maniera significativa ad identificare nuovi meccanismi che controllano la crescita dei tumori pediatrici, con particolare riferimento al neuroblastoma. È stato, infatti, dimostrato che l'isoforma I della *proteina* della leucemia *promielocitica (PML-I)* regola negativamente l'angiogenesi attraverso l'attivazione della trombospondina 2 (TSP2) e che la ridotta espressione o l'assenza di PML-I risulta essere un marcatore di aumentato rischio di recidiva per il neuroblastoma localizzato; inoltre è stata caratterizzata in dettaglio una nuova popolazione di cellule staminali tumorali CD146 positive del carcinoma renale diverse da altre già descritte positive per CD133.

Sono state investigate strategie volte a modificare il metabolismo tumorale e il metabolismo dell'immunità antitumorale attraverso lo studio dell'effetto e dei meccanismi molecolari della restrizione calorica (RC) sul metabolismo tumorale e dell'effetto della RC su diverse popolazioni del sistema immunitario dell'ospite con particolare attenzione alla valutazione delle caratteristiche fenotipiche, plasticità, attività funzionale e metabolismo di linfociti T isolati dal tumore (TIL).

Parallelamente sono stati identificati nuovi approcci terapeutici basati sul targeting cellulare e molecolare, dimostrando che i) nuove nanoparticelle selettive per le cellule di Neuroblastoma dotate di maggior penetrazione nei tessuti tumorali risultano efficaci nel ridurre la crescita tumorale ed inibire i processi metastatici; ii) la combinazione terapeutica di piccole molecole

inibitrici della tirosina chinasi ALK con il silenziamento genico di ALK porta ad un'efficacia terapeutica maggiore per il Neuroblastoma.

Infine, sono stati messi a punto modelli preclinici di immunoterapia adottiva con linfociti T con attività anti tumorale da applicarsi in protocolli di immunoterapia per il neuroblastoma. Le popolazioni cellulari utilizzate sono linfociti T del sangue periferico trasdotti per esprimere un recettore chimerico (CAR T) diretto l'antigene GD2 espresso su tumori di origine neuroectodermica e linfociti T con recettore TCRgd. La ricerca si è focalizzata sulla possibilità di potenziare l'attività anti-tumorale di tali popolazioni cellulari attraverso terapie combinate in grado di garantirne una maggiore persistenza in circolo, una maggiore capacità di infiltrare la massa tumorale e in grado di attenuare i meccanismi immunosoppressivi indotti dal tumore stesso.

## **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

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

### **Collaborazioni Esterne**

- Prof. Paolo Decuzzi, Dipartimento di Drug Design and Development, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
- Prof. Maurizio Botta, Dipartimento Biotecnologie, chimica e farmacia, Università degli Studi di Siena
- Prof. Gianmario Sambuceti, IRCCS San Martino-IST-Università di Genova
- Dr. Ulrich Pfeffer, Functional Genomics, IRCCS AOU San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro
- Prof. Domenico Ribatti, Dipartimento di Anatomia e Istologia Umana, Università di Bari
- Prof. Angelo Corti e Dr. Flavio Curnis, Istituto San Raffaele, DIBIT, Milano
- Prof. Gabriella Sozzi, Genomica Tumorale, Oncologia Sperimentale, IRCCS INT-Milano
- Dr. Arturo Sala, Cancer Institute, University College London, United Kingdom
- Dr. Paolo Salomoni, Health, Brunel University London, United Kingdom
- Dr. John Anderson, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom
- Dr. Gianpietro Dotti, Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina
- Dr. Valter Longo, Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California
- Prof. Joao N. Moreira, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portogallo
- Prof. Deborah Tweddle, Newcastle Cancer Centre and University, Newcastle upon Tyne (UK)

## **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

Nessuna programmazione

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. Marini C, Ravera S, Buschiazzi A, Bianchi G, Orenzo AM, Bruno S, Bottoni G, Emionite L, Pastorino F, Monteverde E, Garaboldi L, Martella R, Salani B, Maggi D, Ponzoni M, Fais F, Raffaghello L, Sambucetti G. Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt. *Sci Rep*. 2016 Apr 28;6:25092. doi: 10.1038/srep25092.
2. Dvorkina M, Nieddu V, Chakelam S, Pezzolo A, Cantilena S, Leite AP, Chayka O, Regad T, Pistorio A, Sementa AR, Virasami A, Barton J, Montano X, Lechertier T, Brindle N, Morgenstern D, Lebras M, Burns AJ, Saunders NJ, Hodivala-Dilke K, Bagella L, De The H, Anderson J, Sebire N, Pistoia V, Sala A, Salomoni P. A Promyelocytic Leukemia Protein-Thrombospondin-2 Axis and the Risk of Relapse in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3398-409.
3. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget*. 2015;6:7493-503.
4. Pezzolo A, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Gambini C, Cilli M, Horenstein A, Malavasi F, Pistoia V. Failure of anti tumor-derived endothelial cell immunotherapy depends on augmentation of tumor hypoxia. *Oncotarget*. 2014;5:10368-81.
5. Airolidi I, Bertaina A, Prigione I, Zorzoli A, Pagliara D, Cocco C, Meazza R, Loiacono F, Lucarelli B, Bernardo ME, Barbarito G, Pende D, Moretta A, Pistoia V, Moretta L, Locatelli F.  $\gamma\delta$  T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ + / CD19+ lymphocytes. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2349-58. doi: 10.1182/blood-2014-09-599423. Erratum in: *Blood*. 2016 Mar 24;127(12):1620.
6. Loi M, Becherini P, Emionite L, Giacomini A, Cossu I, Destefanis E, Brignole C, Di Paolo D, Piaggio F, Perri P, Cilli M, Pastorino F, Ponzoni M. sTRAIL coupled to liposomes improves its pharmacokinetic profile and overcomes neuroblastoma tumour resistance in combination with Bortezomib. *J Control Release*. 2014 Oct 28;192:157-66.
7. Semeraro M, Rusakiewicz S, Minard-Colin V, Delahaye NF, Enot D, Vély F, Marabelle A, Papoular B, Piperoglou C, Ponzoni M, Perri P, Tchirkov A, Matta J, Lapierre V, Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Commo F, Prada N, Poirier-Colame V, Bressac B, Cotteret S, Brugieres L, Farace F, Chaput N, Kroemer G, Valteau-Couanet D, Zitvogel L. Clinical impact of the NKp30/B7-H6 axis in high-risk neuroblastoma patients. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 15;7(283):283ra55.
8. Zuccari G, Milelli A, Pastorino F, Loi M, Petretto A, Parise A, Marchetti C, Minarini A, Cilli M, Emionite L, Di Paolo D, Brignole C, Piaggio F, Perri P, Tumiatti V, Pistoia V, Pagnan G, Ponzoni M.M. Tumor vascular targeted liposomal-bortezomib minimizes side effects and increases therapeutic activity in human neuroblastoma. *J Control Release*. 2015 May 29;211:44-52.
9. Bartolini A, Di Paolo D, Noghero A, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Pasqualini R, Arap W, Bussolino F, Ponzoni M, Marchio S, Pastorino F. The neuronal pentraxin-2 pathway is an unrecognized target in human neuroblastoma which also offers prognostic value in patients. *Cancer Res*. 2015 Aug 20; 75(20):4265-71.

10. Di Paolo D, Yang D, Pastorino F, Emionite L, Cilli M, Daga A, Destafanis E, Di Fiore A, Piaggio F, Brignole C, Xu X, Liang C, Gibbons J, Perri P, Ponzoni M. New therapeutic strategies in neuroblastoma: combined targeting of a novel tyrosine kinase inhibitor and liposomal siRNAs against ALK. *Oncotarget*. 2015 Oct 6;6(30):28774-89.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>   | <b>FUNZIONE</b>   | <b>POSIZIONE</b> |
|-----------------------|---|------------------|
| Angela Rita Sementa   | Dirigente medico di I livello, Responsabile temporaneo (dal 1-9-2013) della U.O.C. di Anatomia Patologica, IAS, RAF (Referente Aziendale per la Formazione) | Ruolo            |
| Maria Cristina Coccia | Dirigente Medico di I livello, IAS  | Ruolo            |
| Paolo Nozza           | Dirigente Medico di I livello, IAS, Referente per il Dispositivo Vigilanza e Preposto alla sicurezza  | Ruolo            |
| Cesarina Savioli      | Dirigente Medico di I livello, IP.  | Ruolo            |
| Federico Comanducci   | Coordinatore tecnico  | Ruolo            |
| Davide Ircolò         | Collaboratore sanitario tecnico   | Ruolo            |
| Marco Ciufferi        | Collaboratore Tecnico sanitario   | Ruolo            |
| Fabiana Malaguti      | Collaboratore Tecnico sanitario   | Ruolo            |
| Manuela Ferraro       | Collaboratore Tecnico sanitario   | Ruolo            |
| Daniela Campanella    | Collaboratore Tecnico sanitario   | Ruolo            |
| Barbara De Giovanni   | Collaboratore Tecnico sanitario   | Ruolo            |
| Andrea Rossi          | Collaboratore Tecnico sanitario   | Contrattista     |
| Katia Mazzocco        | Biologo Contrattista IGG  | Contrattista     |
| Raffaella Defferrari  | Biologo Contrattista IGG  | Contrattista     |
| Francesca Negri       | Biologo Contrattista IGG  | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2016 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2016, alla raccolta di dati su oltre 134 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; sono state inoltre validate le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o risposta ai nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio dell'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"). Lo Studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione. Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e aspetti istologici della chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

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

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

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

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

**Obiettivo:** Per il triennio 2017-2019 continueremo e approfondiremo le indagini in corso nel 2016 sulle principali patologie oncologiche pediatriche, per meglio definirne le caratteristiche istologiche e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento. Ci occuperemo in particolare dei tumori neuroblastici periferici (TNP) diagnosticati in Italia nei Centri di Oncologia Pediatrica Italiani (AIEOP) e di un particolare gruppo di lesioni melanocitarie, i tumori di Spitz atipici (AST), appannaggio pressoché esclusivo, o nettamente prevalente, dell'età pediatrica.

**Descrizione:** Il neuroblastoma (NB), è il più frequente tumore solido pediatrico, i cui principali fattori prognostici sono l'età, l'estensione della malattia alla diagnosi, la classificazione istopatologica e le alterazioni genetiche. I progetti di ricerca sul NB in corso presso la UOC di Anatomia Patologica sono estesi alla quasi totalità della casistica italiana che viene centralizzata presso l'Istituto G. Gaslini. Per ogni paziente pervengono sia all'esordio che durante il trattamento e/o l'eventuale recidiva, campioni tumorali e biologici per la completa caratterizzazione della neoplasia. La disponibilità dei dati raccolti nella biobanca integrata tessuto-genomica (BIT) creata nel 2008, che genera un data base collegato al registro italiano NB, contenente dati clinici di oltre 3700 pazienti, costituisce un ulteriore punto di forza di questa ricerca. Fra i possibili marcatori prognostici di più recente individuazione, la valutazione dell'espressione delle proteine MYCN e c-MYC nei tumori indifferenziati, costituisce una delle linee di indagine più promettenti.

Gli AST sono lesioni con caratteri biologici non completamente noti e comportamento clinico caratterizzato da variabile rischio di recidive e di metastasi, solitamente loco-regionali, raramente disseminate. Nella UOC di Anatomia Patologica viene correntemente utilizzato un “panel” di sonde FISH per la valutazione dei geni RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13) e cen 6, che mostra una buona correlazione con gli altri criteri discriminanti tra lesioni melanocitarie benigne e maligne. Recentemente abbiamo introdotto la valutazione della delezione del gene CDKN2A (9p21) e del gain del gene c-myc (8q24) per identificare sottogruppi a comportamento clinico potenzialmente più aggressivo. Si può prevedere che queste indagini, al momento appannaggio di pochi centri altamente specializzati, entrino in un futuro ormai prossimo nel corredo diagnostico di queste patologie.

## Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.S.D. Centro Trapianto di midollo osseo, U.O.C Chirurgia, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati, U.O.C.

Laboratorio Analisi, U.O.C. Laboratorio di Oncologia, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post natali e Terapie Cellulari, U.O.C. Pediatria II - Reumatologia, U.O.C. Neurochirurgia.

### **Collaborazioni Esterne**

Children's 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 2014-2016**

1. Bartolini A, Di Paolo D, Noghero A, Murgia D, Sementa AR, Cilli M, Pasqualini R, Arap W, Bussolino F, Ponzoni M, Pastorino F, Marchiò S. The Neuronal Pentraxin-2 Pathway Is an Unrecognized Target in Human Neuroblastoma, Which Also Offers Prognostic Value in Patients. *Cancer Res.* 2015 Oct 15;75(20):4265-71.
2. Defferrari R, Mazzocco K, Ambros IM, Ambros PF, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Berbegall AP, Bown N, Combaret V, Couturier J, Erminio G, Gambini C, Garaventa A, Gross N, Haupt R, Kohler J, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson T, Noguera R, Parodi S, Schleiermacher G, Tweddle DA, Valent A, Van Roy N, Vicha A, Villamon E, Tonini GP. Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification. *Br J Cancer.* 2015 Jan 20;112(2):290-5.
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.* 2015 Mar 15;136(6):1445-57.
4. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, Haupt R, Ferraro M, Erminio G, De Bernardi B, Garaventa A, Pistoia V. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget.* 2015 Apr 10;6(10).
5. Mascelli S, Nozza P, Jones DT, Colin C, Pistorio A, Milanaccio C, Ravegnani M, Consales A, Witt O, Morana G, Cama A, Capra V, Biassoni R, Pfister SM, Figarella-Branger D, Garrè ML, Raso A. TP53 codon 72 polymorphism may predict early tumour progression in paediatric pilocytic astrocytoma. *Oncotarget.* 2016 Jun 25.
6. Matera I, Rusmini M, Guo Y, Lerone M, Li J, Zhang J, Di Duca M, Nozza P, Mosconi M, Pini Prato A, Martucciello G, Barabino A, Morandi F, De Giorgio R, Stanghellini V, Ravazzolo R, Devoto M, Hakonarson H, Ceccherini I. Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur J Hum Genet.* 2016 Aug;24(8):1211-5.
7. Avanzini S, Faticato MG, Crocoli A, Virgone C, Viglio C, Severi E, Fagnani AM, Cecchetto G, Riccipettoni G, Nocchioli B, Leva E, Sementa AR, Mattioli G, Inserra A. Comparative retrospective study on the modalities of biopsying peripheral neuroblastic tumors: a report from the Italian Pediatric Surgical Oncology Group (GICOP). *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Oct 2016.

9. Luksch R, Castellani MR, Collini P, De Bernardi B, Conte M, Gambini C, Gandola L, Garaventa A, BIASONI D, Podda M, Sementa AR, Gatta G, Tonini GP. Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Nov;107:163-181. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.001. Review.
10. Nocera A, Tagliamacco A, Cioni M, Innocente A, Fontana I, Barbano G, Carrea A, Ramondetta M, Sementa A, Basso S, Quartuccio G, Klersy C, Bertocchi M, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Comoli P, Ginevri F. Kidney Intragraft Homing of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Is an Essential Step of Antibody-Mediated Damage but Not Per Se Predictive of Graft Loss. *Am J Transplant*. 2016 Aug 8.
11. Dvorkina M, Nieddu V, Chakelam S, Pezzolo A, Cantilena S, Leite AP, Chayka O, Regad T, Pistorio A, Sementa AR, Virasami A, Barton J, Montano X, Lechertier T, Brindle N, Morgenstern D, Lebras M, Burns AJ, Saunders NJ, Hovalala-Dilke K, Bagella L, De The H, Anderson J, Sebire N, Pistoia V, Sala A, Salomoni P. A Promyelocytic Leukemia Protein-Thrombospondin-2 Axis and the Risk of Relapse in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Jul 1;22(13):3398-409.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>                | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|--------------------------------|------------------|
| Luigi Varesio       | Dirigente Biologo              | Ruolo            |
| Alessandra Eva      | Dirigente Biologo di I livello | Ruolo            |
| Maria Carla Bosco   | Dirigente Biologo di I livello | Ruolo            |
| Federica Raggi      | Ricercatore, Biologo           | Contrattista     |
| Martina Morini      | Ricercatore, Biologo           | Borsista         |
| Davide Cangelosi    | Ricercatore, Bioinformatico    | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Abbiamo caratterizzato il ruolo del microambiente ipossico nella polarizzazione funzionale dei macrofagi umani, con l'obiettivo di definire nuovi meccanismi patogenetici e potenziali bersagli terapeutici. Abbiamo identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come importante regolatore della polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi nel microambiente ipossico e potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG).

Abbiamo utilizzato un modello animale, da noi generato, della Glicogenosi 1a epatica per studiare le alterazioni del fegato, tra cui lo sviluppo e la caratterizzazione di adenomi e carcinomi epatici con tecniche di risonanza magnetica, immunoistochimica e proteomica. Stiamo caratterizzando un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b da noi generato. Stiamo studiando le caratteristiche e la funzionalità dei neutrofili che nei pazienti con questa malattia hanno un'attività molto compromessa.

Abbiamo studiato l'utilizzo di biopsie liquide nella prognosi del neuroblastoma in uno studio Europeo multicentrico. Abbiamo identificato dei microRNA presenti negli esosomi circolanti nel plasma dei pazienti la cui espressione si associa con la resistenza/suscettibilità al trattamento farmacologico. Una pipeline dedicata allo studio dei microRNA circolanti è stata specificamente disegnata per sviluppare questo progetto ed analizzare i risultati.

Lo studio dei micro RNA esosomali è stato esteso alla caratterizzazione di plasma e liquido sinoviale isolati da pazienti affetti da AIG, di plasma di pazienti affetti da glicogenosi 1a e di modelli murini in cui si può seguire la progressione delle complicazioni epatiche in seguito all'insorgenza della glicogenosi. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo raccolto 83 campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei microRNA, presenti negli esosomi. I dati ottenuti dal plasma dei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Dr. Di Rocco, M., U.O.S.D. Malattie Rare, Istituto Giannina Gaslini, Genova
- Dr. Mastracci, L., Grillo, F., Anatomia Patologica, Università di Genova
- Dr. Neumaier, C., Patologia Molecolare, IRCCS - A.O.U. San Martino - IST, Genova
- Dr. Chou, J.Y., NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA
- Prof. M. Giovarelli, Università degli studi di Torino e Città della Salute e della Scienza di Torino
- Prof. Carlotta Castagnoli, Banca della Cute, Trauma Center, Torino
- Dr. Marco Gattorno, U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, Istituto Giannina Gaslini
- Dr. Angelo Ravelli, U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, Istituto Giannina Gaslini

- Dr. Gudrun Schleiermacher, Institut Curie, Parigi, Francia
- Dr. Sue Burchill, Leeds Institute of Cancer and Pathology, Leeds, Regno Unito

### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Biomarcatori e fattori prognostici nei tessuti e nelle biopsie liquide”*

**Obiettivo:** Identificazione di biomarcatori del decorso della patologia nei tessuti patologici e nelle biopsie liquide di pazienti con malattie pediatriche. Gli studi verranno indirizzati sul neuroblastoma, un importante tumore pediatrico, sulle glicogenosi, un complesso di patologie ereditarie che porta a severi dismetabolismi, e su patologie su base immunitaria, in primo luogo l'artrite reumatoide giovanile.

**Descrizione:** Un grande limite allo studio e all'identificazione di biomarcatori che descrivono il decorso di una malattia e la risposta all'intervento clinico è rappresentato dalla disponibilità di materiale biotico.

Ci proponiamo di indirizzare gli studi sull'utilizzo di materiale ottenuto da biopsie liquide che rappresentano un mezzo poco invasivo per ottenere materiale di studio. Specificamente, valuteremo i microRNA contenuti in esosomi circolanti nel plasma come biomarcatori. Gli esosomi sono microvescicole rilasciate dal tessuto patologico che possono essere considerate la copia del tessuto da cui originano e del suo stato metabolico.

Valuteremo i microRNA esosomali in rapporto alla progressione del neuroblastoma e alla risposta del tumore al trattamento chemioterapico per avere indicatori della suscettibilità del paziente alla terapia e alla sensibilità ai chemioterapici.

Parallelamente studieremo i microRNA esosomali nel plasma di pazienti con glicogenosi per derivare indicatori del dismetabolismo e soprattutto della progressioni delle alterazioni epatiche, tipiche della patologia, in adenoma e carcinoma del fegato. Infine, studieremo per la prima volta le alterazioni della sinovia nell'artrite reumatoide giovanile tramite lo studio degli esosomi rilasciati non solo in circolo ma anche nel liquido sinoviale stesso.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Dr. Marco Gattorno, U.O.C. Pediatria II – Reumatologia
- Dr. Angelo Ravelli, U.O.C. Pediatria II – Reumatologia
- Dr. Maja Di Rocco, U.O.C. Pediatria II - Reumatologia
- Dr. Alberto Garaventa, U.O.C. Oncologia
- Dr. Angela Rita Sementa, U.O.C. Anatomia Patologica

### **Collaborazioni Esterne**

- Dr. Massimo Vitale, IRCCS A.O.U. S. Martino-IST, Genova
- Prof. M. Giovarelli, Università degli studi di Torino e Città della Salute e della Scienza di Torino
- Dr. Roberto Luksch, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- Dr. Gudrun Schleiermacher, Institut Curie, Parigi, Francia
- Dr. Sue Burchill, Leeds Institute of Cancer and Pathology, Leeds, Regno Unito

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. 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- $\alpha$  deficiency. *Dis Model Mech.* 7:1083-91, 2014.

2. Raggi F, Blengio F, Eva A, Pende D, Varesio L, Bosco M.C. Identification of CD300a as a new hypoxia-inducible gene and a regulator of CCL20 and VEGF production by human monocytes and macrophages. *Innate Immun.* 20:721-34, 2014.
3. Vanni C, Ognibene M, Finetti F, Mancini P, Cabodi S, Segalerba D, Torrisi MR, Donnini S, Bosco M.C, Varesio L, Eva A. Dbl oncogene expression in MCF-10A epithelial cells disrupts mammary acinar architecture, induces EMT and angiogenic factor secretion. *Cell Cycle*, 14:1426-37, 2015.
4. Stigliani S, Scaruffi P, Lagazio C, Persico L, Carlini B, Varesio L, Morandi F, Morini M, Gigliotti AR, Esposito MR, Viscardi E, Cecinati V, Conte M, Corrias MV. Deregulation of focal adhesion pathway mediated by miR-659-3p is implicated in bone marrow infiltration of stage M neuroblastoma patients. *Oncotarget*. 2015 May 30;6(15):13295-308.
5. Amoroso F, Capece M, Rotondo A, Cangelosi D, Ferracin M, Franceschini A, Raffaghello L, Pistoia V, Varesio L, Adinolfi E. The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 $\beta$ /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma. *Oncogene*. 2015 Oct 8;34(41):5240-51.
6. Pierobon D, Raggi F, Cambieri I, Pelassa S, Occhipinti S, Cappello P, Novelli F, Musso T, Eva A, Castagnoli C, Varesio L, Giovarelli M, Bosco MC. Regulation of Langerhans cell functions in a hypoxic environment. *J Mol Med*, 94, 943-55, 2016.
7. Amaro A, Parodi F, Diedrich K, Angelini G, Götz C, Viaggi S, Maric I, Coviello D, Pistillo MP, Morabito A, Mandalà M, Ghiorzo P, Visconti P, Gualco M, Anselmi L, Puzone R, Lanza F, Mosci C, Raggi F, Bosco MC, Varesio L, Zeschnigk M, Spano L, Queirolo P, Pfeffer U. Analysis of the expression and single nucleotide variant frequencies of the B7 immune regulatory family member Butyrophilin-like 2 (BTNL2) gene in uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.*, 134:1125-1133, 2016.
8. Lazzarini E, Balbi C, Altieri P, Pfeffer U, Gambini E, Canepa M, Varesio L, Bosco MC, Coviello, D, Pompilio G, Brunelli C, Cancedda R, Ameri P, Bollini S. The human amniotic fluid stem cell secretome effectively counteracts doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Sci.Rep.* 2016 Jul 21;6:29994. doi: 10.1038/srep29994.
9. Cangelosi D, Pelassa S, Morini M, Conte M, Bosco MC, Eva A, Sementa AR, Varesio L. Artificial Neural Network classifier predicts neuroblastoma patients' outcome. *BMC Bioinformatics*, 17 (Suppl 12):347, 2016.
10. Bosco MC, Raggi F, Varesio L. Therapeutic Potential of Targeting TREM-1 in Inflammatory Diseases and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 2016 (in press).

### STAFF

| NOME COGNOME       | FUNZIONE                    | POSIZIONE    |
|--------------------|-----------------------------|--------------|
| Francesco Frassoni | Direttore                   | Ruolo        |
| Marina Podestà     | Dirigente Sanitario Biologo | Ruolo        |
| Federica Sabatini  | Ricercatore                 | Contrattista |
| Silvia Ravera      | Ricercatore                 | Contrattista |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

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

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

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

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

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

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

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

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

#### **Collaborazioni Esterne**

- D. Cilloni - Torino
- F. Bonifazi - Bologna
- F. Fagioli - OIRM Torino
- G. Vassiliou - Cambridge UK
- M. Piana - DIBRIS Università Genova
- A. Verri - DIBRIS Università Genova
- A. Barla - DIBRIS Università Genova
- J.C. Belmonte - Salk Institute, California, USA
- E. Zocchi - Università Genova
- C. Fresia - Università Genova
- P. Garagnani - Università Bologna

#### **ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

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

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

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

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

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

I risultati, nel loro complesso, indicano che questo studio:

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

Andremo quindi a fare le seguenti ulteriori valutazioni:

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Kurita N, Frassoni F, Chiba S and Podestà M. Impact of length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2015), 1–4.
2. Podestà M, Bruschetti M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F. Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples.. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0138680 September 29, 2015.
3. Fiz F, Marini C, Campi C, Massone AM, Podestà M, Bottoni G, Piva R, Bongioanni F, Bacigalupo A, Piana M, Sambuceti G, and Frassoni F. Allogeneic cell transplant expands bone marrow distribution by colonizing previously abandoned areas: an FDG PET/CT analysis. *Blood*, 25 June 2015 Volume 125, n. 26.
4. Rosso V, Bracco E, Pedrola R, Carturan S, Signorino E, Petiti J, Calabrese C, Nicoli P, De Gobbi M, Gaidano V, Gallo D, Ulisciani S, Fava C, Rege-Cambrin G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D. Detection of BCR-ABL T315I mutation by peptide nucleic acid directed PCR clamping and by peptide nucleic acid FISH. *Biomark Res.* 2015 Jul 3;3:15. doi: 10.1186/s40364-015-0039-y. eCollection 2015.
5. Horwitz ME, Frassoni F. Improving the outcome of umbilical cord blood transplantation through ex vivo expansion or graft manipulation. *Cytotherapy.* 2015 Jun;17(6):730-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.004. Epub 2015 Mar 14. Review.
6. Gregorini M, Bosio F, Rocca C, Corradetti V, Valsania T, Pattonieri EF, Esposito P, Bedino G, Collesi C, Libetta C, Frassoni F, Dal Canton A, Rampino T. Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and cytokine network in experimental kidney transplantation. *BMC Immunol.* 2014 Oct 3;15:44. doi: 10.1186/s12865-014-0044-1.
7. Fiz F, Marini C, Piva R, Miglino M, Massollo M, Bongioanni F, Morbelli S, Bottoni G, Campi C, Bacigalupo A, Bruzzi P, Frassoni F, Piana M, Sambuceti G. Adult advanced chronic lymphocytic leukemia: computational analysis of whole-body CT documents a bone structure alteration. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):805-13. doi: 10.1148/radiol.14131944. Epub 2014 Mar 5.
8. Della Chiesa M, Falco M, Bertaina A, Muccio L, Alicata C, Frassoni F, Locatelli F, Moretta L, Moretta A. Human cytomegalovirus infection promotes rapid maturation of NK cells expressing activating killer Ig-like receptor in patients transplanted with NKG2C-/- umbilical cord blood. *J Immunol.* 2014 Feb 15;192(4):1471-9. doi: 10.4049/jimmunol.1302053. Epub 2014 Jan 17.
9. Cilloni D, Carturan S, Bracco E, Campia V, Rosso V, Torti D, Calabrese C, Gaidano V, Niparuck P, Favole A, Signorino E, Iacobucci I, Morano A, De Luca L, Musto P, Frassoni F, et al. Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res.* 2013 May;37(5):520-30. Epub 2013 Feb 12.

10. Rosso V, Bracco E, Pedrola R, Carturan S, Signorino E, Petiti J, Calabrese C, Nicoli P, De Gobbi M, Gaidano V, Gallo D, Ulisciani S, Fava C, Rege-Cambrin G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D. Detection of BCR-ABL T315I mutation by peptide nucleic acid directed PCR clamping and by peptide nucleic acid FISH. *Biomark Res.* 2015 Jul 3;3:15. doi: 10.1186/s40364-015-0039-y. eCollection 2015.
11. Horwitz ME, Frassoni F. Improving the outcome of umbilical cord blood transplantation through ex vivo expansion or graft manipulation. *Cytotherapy.* 2015 Jun;17(6):730-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.004. Epub 2015 Mar 14. Review.
12. Gregorini M, Bosio F, Rocca C, Corradetti V, Valsania T, Pattonieri EF, Esposito P, Bedino G, Collesi C, Libetta C, Frassoni F, Dal Canton A, Rampino T. Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and cytokine network in experimental kidney transplantation. *BMC Immunol.* 2014 Oct 3;15:44. doi: 10.1186/s12865-014-0044-1.
13. Fiz F, Marini C, Piva R, Miglino M, Massollo M, Bongioanni F, Morbelli S, Bottoni G, Campi C, Bacigalupo A, Bruzzi P, Frassoni F, Piana M, Sambuceti G. Adult advanced chronic lymphocytic leukemia: computational analysis of whole-body CT documents a bone structure alteration. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):805-13. doi: 10.1148/radiol.14131944. Epub 2014 Mar 5.
14. Colla R, Izzotti A, De Ciucis C, Fenoglio D, Ravera S, Speciale A, Ricciarelli R, Furfaro AL, Pulliero A, Passalacqua M, Traverso N, Pronzato MA, Domenicotti C, Marengo B. Glutathione-mediated antioxidant response and aerobic metabolism: two crucial factors involved in determining the multi-drug resistance of high-risk neuroblastoma. *Oncotarget.* 2016 Sep 23. doi: 10.18632/oncotarget.12209.
15. Marini C, Ravera S, Buschiazzo A, Bianchi G, Orengo AM, Bruno S, Bottoni G, Emionite L, Pastorino F, Monteverde E, Garaboldi L, Martella R, Salani B, Maggi D, Ponzoni M, Fais F, Raffaghello L, Sambuceti G. Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: the role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt. *Sci Rep.* 2016 Apr 28;6:25092.
16. Ravera S, Dufour C, Cesaro S, Bottega R, Faleschini M, Cuccarolo P, Corsolini F, Usai C, Columbaro M, Cipolli M, Savoia A, Degan P, Cappelli E. Evaluation of Energy metabolism and calcium homeostasis in cells affected by Shwachman-Diamond syndrome *Sci Rep.* 2016 May 5;6:25441. doi: 10.1038/srep25441.
17. Degan P, Ravera S, Cappelli E. Why is an Energy metabolic defect the common outcome in BMFS? *Cell Cycle.* 2016 Oct;15(19):2571-2575.
18. Panfoli I, Ravera S, Podestà M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschettoni M, Ramenghi LA, Romantsik O, Marinpietri D, Pistoia V, Ghiggeri G, Frassoni F, Candiano G. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *Faseb J* 2016 Apr 30 (4) 1416-24.
19. De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Simeon V, Calice G, Raimondo S, Podestà M, Santodirocco M, Di Mauro L, La Rocca F, Caivano A, Morano A, Frassoni F, Cilloni D, Del Vecchio L, Musto P. MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell differentiation of cord blood hematopoietic stem cells: a new insight in transplantation. *Oncotarget* 2016 Feb 9; 7 (6) 6676-92.

20. Carturan S, Petiti J, Rosso V, Calabrese C, Signorino E, Bot-Sartor G, Nicoli P, Gallo D, Bracco E, Morotti A, Panuzzo C, Gottardi E, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D. Variable but consistent pattern of Meningioma 1 gene (MN1) expression in different genetic subsets of acute myelogenous leukaemia and its potential use as a marker for minimal residual disease detection. *Oncotarget*. 2016 Sep 27.
21. Gallo D, Nicoli P, Calabrese C, Gaidano V, Petiti J, Rosso V, Signorino E, Carturan S, Bot-Sartor G, Volpe G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D. The Wilms'tumor (WT1) gene expression correlates with the International Prognostic Scoring System (IPSS) score in patients with myelofibrosis and it is a marker of response to therapy. *Cancer Med*. 2016 Jul;5(7):1650-3.
22. Gratwohl A, Iacobelli S, Bootsman N, van Biezen A, Baldomero H, Arcese W, Arnold R, Bron D, Cordonnier C, Ernst P, Ferrant A, Frassoni F, Gahrton G, Richard C, Kolb HJ, Link H, Niederwieser D, Ruutu T, Schattenberg A, Schmitz N, Torres-Gomez A, Zwaan F, Apperley J, Olavarria E, Kröger N; Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Splenic irradiation before hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of a prospective randomized study. *Ann Hematol*. 2016 May;95(6):967-72.

### STAFF

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

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Uno dei filoni di ricerca della U.O.S.D. riguarda lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica, situata presso la U.O.S.D., dove sono conservati attualmente 13.800 campioni di pazienti affetti da malattie genetiche rare.

Nel corso dell'anno sono stati valutati i dati ottenuti dall'analisi degli esomi, effettuati con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS), di 14 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica. Tale analisi ha permesso di raggiungere la diagnosi in 6 pazienti, identificando, in 3 di essi, nuovi difetti genetici, attualmente in corso di validazione con studi funzionali.

La disponibilità nella biobanca dei campioni provenienti da un'ampia casistica, caratterizzata a livello molecolare, di pazienti affetti da malattia di Gaucher, ha consentito uno studio collaborativo che ha dimostrato l'esistenza di uno stress cronico a livello delle cellule Gaucher dovuto all'accumulo nel reticolo endoplasmatico della proteina mutata con conseguente "upregulation" dell'espressione del gene GBA1.

E' stato inoltre messa a punto la metodica MLPA per la simultanea individuazione di possibili Copy Number Variations (CNVs) e riarrangiamenti complessi, sempre nella malattia di Gaucher. Tale approccio diagnostico ha portato alla definizione molecolare di una grossa delezione e di 2 nuovi alleli ricombinanti.

Grazie all'esperienza acquisita nell'ambito degli studi di correlazione genotipo-fenotipo in ampie casistiche di pazienti con patologia lisosomiale, abbiamo partecipato alla creazione di registri pubblici di mutazioni (Leiden Open Variation Database, "LOVD") per i geni ARSA e PSAP (associati a leucodistrofia metacromatica) e SMPD1 (associato a Niemann Pick A e B).

Infine, nell'ambito del progetto "Telethon Network of Genetic Biobanks" (TNGB) è stata condotta un' interessante esperienza che ha coinvolto le Associazioni di pazienti nelle attività di biobanking. In particolare la stesura dell'informativa per l'espressione del consenso è nata dall'interazione tra associazioni e operatori del settore con reciproco arricchimento, poiché gli operatori hanno appreso e tenuto in considerazione necessità e punti di vista dei pazienti, e al contempo, i pazienti hanno acquisito maggiore fiducia nei servizi delle biobanche. A riprova di questo, attualmente le biobanche del TNGB hanno stipulato accordi scritti con 13 associazioni per l'utilizzo dei loro servizi.

### PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Istituto San Raffaele "Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET)"
- Istituto Telethon di genetica e medicina (TIGEM), Napoli
- Bambino Gesù, Roma

- Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze
- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Ramat Aviv 69978, Israel
- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova

### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

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

Obiettivo: Si intende proseguire il progetto, avviato nel 2016, che verterà su (i) analisi dell'esoma tramite NGS per l'identificazione del difetto genetico in campioni conservati nella Biobanca e provenienti da pazienti ancora in attesa di diagnosi; (ii) implementazione delle attività legate al biobanking (dalla processazione alla conservazione e distribuzione dei campioni per diagnosi retrospettive e ricerca); (iii) studio di un nuovo meccanismo di correzione trascrizionale, tipo RNA-editing, identificato in pazienti affetti da Mucopolisaccaridosi II.

Descrizione: 1) prosecuzione dell'analisi informatica dei risultati ottenuti dall'NGS, validazione con metodiche classiche e studi funzionali di varianti causative in nuovi geni malattia; 2) nell'ambito dell'attività di Biobanking, prosecuzione dell'interazione e coinvolgimento delle associazioni di pazienti; 3) studi funzionali in modello animale tipo Zebrafish delle nuove varianti causative identificate in geni malattia noti e nuovi; 4) validazione di un sistema in vitro per ricapitolare il fenomeno di correzione di mutazioni a livello trascrizionale, osservato in vivo in alcuni pazienti affetti da Mucopolisaccaridosi II e delucidazioni di tale meccanismo a scopo di possibili approcci terapeutici innovativi.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Core Facilities
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
- U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze
- U.O.C. Neuroradiologia

### **Collaborazioni Esterne**

- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

- 1 Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, Stroppiana G, Cappellini MD, Filocamo M. Validity of  $\beta$ -d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. Clin Biochem. 2014; 47:1293-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005.
- 2 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.

- 3 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.
- 4 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 Mucopolysaccharidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis*. 2015;30(3):681-6. doi: 10.1007/s11011-014-9612-6.
- 5 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/ $\beta$ -catenin signaling. *Hum Mol Genet*. 2015;24(5):1280-94 doi: 10.1093/hmg/ddu538.
- 6 Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, Sinnott R, Geberhiwot T, Bembi B, Dardis A. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat*. 2015 Oct 26. doi: 10.1002/humu.22923. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26499107.
- 7 Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico G, Fumagalli F, Spiga I, Filocamo M, Biffi A. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*. 2016 Jan;37(1):16-27. doi: 10.1002/humu.22919.
- 8 Baldo C, Casareto L, Renieri A, Merla G, Garavaglia B, Goldwurm S, Pegoraro E, Moggio M, Mora M, Politano L, Sangiorgi L, Mazzotti R, Viotti V, Meloni I, Pellico MT, Barzaghi C, Chihuahua Mary Wang CM, Monaco L and Filocamo M. The alliance between genetic biobanks and patient organisations: the experience of the telethon network of genetic biobanks. *OJRD*. 2016, 11:142.
- 9 Filosto M, Aureli M, Castellotti B, Rinaldi F, Schiumarini D, Valsecchi M, Lualdi S, Mazzotti R, Pensato V, Rota S, Gellera C, Filocamo M, Padovani A. ASAH1 variant causing a mild SMA phenotype with no myoclonic epilepsy: a clinical, biochemical and molecular study. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(11):1578-1583. doi: 10.1038/ejhg.2016.28.
- 10 Amico G, Grossi S, Vijzelaar R, Lanza F, Mazzotti R, Corsolini F, Ketemab M, Filocamo M. MLPA-Based Approach for Initial and Simultaneous Detection of GBA Deletions and Recombinant Alleles in Patients Affected by Gaucher Disease. *Mol Genet Metab*. 2016; 119: 329–337.

### STAFF

| NOME COGNOME       | FUNZIONE                                    | POSIZIONE      |
|--------------------|---|----------------|
| Fulcheri Ezio      | Direttore                                   | Ruolo          |
| Negri Francesca    | Biologo                                     | Contrattista   |
| Baldovini Chiara   | Medico in formazione in Anatomia Patologica | Dottorando     |
| Naselli Aldo       | Medico specialista in Malattie Infettive    | Dottorando     |
| Buffelli Francesca | Medico specialista in Anatomia Patologica   | Dottorando     |
| Ponte Rossella     | Medico in formazione in Anatomia Patologica | Specializzando |
| Pitto Francesca    | Medico in formazione in Anatomia Patologica | Specializzando |
| Bianchi Rita       | Medico in formazione in Anatomia Patologica | Specializzando |
| Trambaiolo Chiara  | Medico in formazione in Anatomia Patologica | Specializzando |
| Cestone Danilo     | Tecnico di Laboratorio Biomedico            | Volontario     |
| Pesce Francesca    | Tecnico di Laboratorio Biomedico            | Volontario     |
| Biggi Giulia       | Ostetrica                                   | Volontario     |
| Trucco Silvia      | Tecnico di Laboratorio Biomedico            | Volontario     |
| Direnzo Teresa     | Infermiera Pediatrica                       | Volontario     |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

**Le ricerche sul ruolo e la morfologia del trofoblasto intermedio villare ed extra villare** hanno necessariamente portato ad una serie di considerazioni sulla patologia dell'impianto della camera ovulare e conseguentemente sul tema dell'abortività spontanea del I trimestre.

Queste ed altre ricerche condotte negli anni passati hanno consentito di sviluppare un tema articolato che rispondesse ad una necessità di chiarimenti a livello diagnostico.

#### **Introduzione al tema di ricerca sviluppato**

Si definisce aborto una gravidanza che termina spontaneamente prima che il feto abbia raggiunto una età gestazionale che consenta la vitalità. Spesso si utilizza il termine aborto sia per una interruzione clinica che biochimica; le gravidanze cliniche sono quelle che hanno riscontro ultrasonografico o evidenze istologiche, mentre le gravidanze biochimiche sono più precoci e si identificano per il solo aumento del BHCG. Nella realtà la maggior parte delle interruzioni di gravidanza biochimica possono passare inosservate. Infatti le ricerche evidenziano che il reale tasso di interruzioni di gravidanze biochimiche nella popolazione generale può anche raggiungere il valore del 60%.

A seconda della ricorrenza, l'aborto spontaneo può essere definito *sporadico*, *ripetuto* o *ricorrente*. Si parla di **aborto spontaneo sporadico** qualora si verifichi un solo episodio abortivo nel corso di tutta la vita riproduttiva della donna; si parla invece di **aborto spontaneo ripetuto** se gli episodi abortivi sono due; si parla di **aborto ricorrente** (anche *aborto spontaneo abituale*) se gli episodi sono tre o più.

Pur essendo un evento piuttosto comune, non è facile determinare l'incidenza degli aborti spontanei poiché non tutte le donne che abortiscono si rivolgono al medico e a volte neppure si rendono conto di aver abortito, visto che può facilmente essere confuso con una normale mestruazione. Viceversa può essere erroneamente considerato aborto uno stato di emorragia uterina conseguente a un periodo relativamente lungo senza mestruazioni.

Secondo alcune statistiche, comunque, il 10-30% delle gravidanze termina con un aborto spontaneo, prevalentemente nelle prime 10 settimane di gestazione.

Gli aborti spontanei, secondo quanto affermato dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* è la tipologia di interruzione di gravidanza più frequente. La stessa associazione riporta che gli aborti spontanei che si verificano dopo la fecondazione artificiale rappresentano circa il 50% del totale. Le percentuali di rischio per l'aborto spontaneo nelle donne in età fertile variano dal 10 al 25. Con l'aumentare dell'età aumenta anche il rischio di incorrere in un aborto spontaneo. Le donne che hanno superato i 35 anni di età hanno il 15% circa di probabilità di abortire spontaneamente; nel periodo compreso tra i 35 e i 45 anni di età il rischio aumenta considerevolmente (si va dal 20 al 35%). Passati i 45 anni di età la percentuale di rischio arriva circa al 50%. Nel caso in cui la donna abbia già avuto un episodio di aborto spontaneo, il rischio di incorrere in un secondo episodio abortivo è di circa il 25%, una probabilità non particolarmente difforme rispetto a quella che hanno le donne che non hanno mai avuto episodi di aborto spontaneo. Se si dovessero considerare aborti propriamente detti le succitate interruzioni di gravidanza biochimiche, l'incidenza dell'aborto ripetuto arriverebbe ad un 20%.

L'aborto spontaneo può essere distinto in due grandi categorie; l'aborto spontaneo precoce (ESA) e l'aborto spontaneo tardivo (LSA). Queste due categorie differiscono non solo per l'arco temporale in cui si svolgono ma anche per le cause che le determinano. Viene definito come aborto spontaneo precoce quell'aborto che si determina tra la fase di impianto e la 10° settimana concezionale, vale a dire entro la 12° settimana gestazionale (calcolata dalla data dell'ultima mestruazione); viene definito come aborto spontaneo tardivo quello che si determina dalla 13° settimana gestazionale e la 22°, vale a dire nella quasi totalità del secondo trimestre di gestazione. Nell'aborto spontaneo tardivo infatti prevalgono nettamente le cause infettive mentre nell'aborto spontaneo precoce prevalgono le alterazioni strutturali dei villi conseguenti ad anomalie del cariotipo.

La diagnostica istopatologia dell'ESA nell'ambito della patologia della riproduzione umana è diventata oggi sempre più rilevante per una serie importante di condizioni e cause che sono radicalmente mutate nel corso degli ultimi 30 anni; sinteticamente possono essere sintetizzate in intrinseche (intendendo quelle condizioni patologiche proprie della madre e dell'embrione/feto con la sua placenta) ed estrinseche (intendendo quelle cause ambientali proprie dell'ambiente artificiale costruito dall'uomo); tra le cause intrinseche va annoverata in primis l'età materna sempre più avanzata, le dislipidemie e le malattie autoimmuni; tra le cause estrinseche l'aumento delle radiazioni, l'inquinamento, le sostanze chimiche disperse nel suolo o impiegate dall'uomo nelle industrie di ogni tipo e natura ed in fine i farmaci assunti anche involontariamente nei cibi contaminati o sofisticati.

Sotto un profilo più strettamente antropologico e psicologico deve essere tenuta in grande considerazione il fatto che oggi si ricerca una gravidanza con le caratteristiche di una programmazione sempre più serrata, che non sembra possibile né accettabile l'insuccesso specie se reiterato, che l'impatto emotivo è oggi sempre più forte nella misura in cui l'uomo non accetta più la sconfitta della morte e della malattia.

Ogni aborto spontaneo deve dunque essere considerato come evento luttuoso capace di minare non solo l'equilibrio psicologico e comportamentale della madre ma l'armonia e l'equilibrio di tutta la copia.

Conseguentemente dalla diagnostica si attendono risposte sempre più precisi svolte a stabilire il rischio di ricorrenza dell'evento in gravidanze future ed ancora il rischio di una patologia materna latente.

### **L'approccio diagnostico**

La diagnostica dell'ESA non deve essere impostata con i criteri della Surgical Pathology bensì con un approccio ampio e globale come avviene per l'autopsia di un soggetto adulto.

Si tratta dell'autopsia di un embrione con tutte le caratteristiche dell'approccio diagnostico complesso e multi specialistico che oggi richiede un moderno riscontro diagnostico. Da tale approccio diagnostico scaturirà una visione globale della patologia della gravidanza comprendendo le condizioni materne, le condizioni fetali e le caratteristiche normali o patologiche degli annessi fetali ed in primis della camera ovulare e della placenta ed ancora nel delicato rapporto di interazione con il sito di impianto deciduale.

Tale approccio "a tutto tondo" consente di effettuare diagnosi non solo speculativamente utili nella definizione della causa di aborto (post hoc) ma soprattutto utili per evidenziare eventuali patologie materne latenti, patologie ed anomalie genetiche dei genitori e condizioni ambientali estrinseche naturali o artificiali (rapporto uomo-ambiente) capaci di interferire col la formazione de sviluppo dell'embrione. Tra queste un particolare riguardo deve essere posto agli effetti teratogeni dei farmaci (farmaco sorveglianza) e degli alimenti o delle sostanze chimiche di normale impiego nella vita quotidiana.

### **Considerazioni**

Il patologo si inserisce sempre più incisivamente nella diagnostica dell'abortività e della infertilità che spesso è a questa collegata. Un differente assetto socio-antropologico ha di fatto mutato le caratteristiche della popolazione femminile degli ultimi decenni ed ancora sta determinando significativi cambiamenti nella composizione dei gruppi etnici che caratterizzano le aree urbane e rurali. Gli aspetti più appariscenti di questo fenomeno possono essere sintetizzati nelle gravidanze cercate in età sempre più avanzate, il desiderio di una sola gravidanza molto pianificata e programmata in tempi determinati, le caratteristiche delle nuove etnie di immigrazioni con richieste e bisogni di maternità e di fecondità differenti da quelle della popolazione locale di oggi ed anche di un tempo passato.

Risulta evidente che una generica formulazione diagnostica effettuata sul prodotto abortivo non possa essere oggi considerata soddisfacente. E' peraltro altrettanto chiaro come la diagnosi corretta e puntuale ed aderente possa essere effettuata solo in condizioni ottimali e supportati da una ricchezza di notizie clinico-anamnestiche e di esami citogenetici.

Tuttavia, proprio le condizioni sopra citate e la considerazione che nel caso di aborto occasionale non c'è di fatto la possibilità di raccogliere esaustivamente le informazioni necessarie portano a considerare il problema sotto diverse angolazioni.

### **Concetti emergenti**

- La diagnostica integrata anatomo clinica con l'esame istologico del prodotto abortivo rappresenta un momento determinante nella gestione dell'abortività spontanea del primo trimestre di gestazione sia essa occasionale, ripetuta o abituale.
- La perdita del momento diagnostico determina l'impossibilità di operare in termini di cura nei confronti non solo della donna ma anche, in senso più ampio, della coppia.
- Nell'abortività spontanea, come in tutta l'attività diagnostica dell'infertilità di copia, le indagini attuali o retrospettive sul materiale biologico raccolto si proiettano significativamente sullo stato di salute della copia e della madre in particolare divenendo vero strumento di medicina preventiva per quelle malattie ad esordio in gravidanza (diabete ed ipertensione) che sono comunque presenti, seppure latenti o misconosciute, nella donna.
- La riduzione minimalistica o l'abolizione dell'attività diagnostica anatomo patologica si traduce in un aumento esorbitante dei costi per esami non mirati che al contrario potrebbero essere evitati a fronte di indagini specifiche ed indirizzate.

**Risultati ottenuti:** Pubblicazione di un capitolo relativo all'abortività spontanea del I trimestre.

**Fulcheri E., Brisigotti M.P., Resta L.. Pathological Diagnosis of Abortions**

In: Malvasi A., Tinelli A., Di Renzo G. C. (Eds.). Management and Therapy of Early Pregnancy Complications. Springer Verlag, Berlin, 2016.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Istituto Giannina Gaslini: U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati
- Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano
- Anatomia Patologica, Università Aldo Moro Bari
- Anatomia Patologica IRCCS San Martino-IST, Genova

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Impianto, sviluppo e adattamento della placenta del secondo e terzo trimestre”*

**Obiettivo** (continuazione del progetto triennale presentato nel 2014 a scadenza 2017): Definire il ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto. Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici con quadri clinici ed evolutivi dei neonati pretermine (sotto le 37 settimane gestazionali) in particolare in quelli delle forti prematurità (sotto le 33 settimane gestazionali).

**Descrizione:** Trattasi di una ricerca traslazionale focalizzata su:

studio dell'attività proliferativa del trofoblasto villare (cito trofoblasto, sincizio trofoblasto e trofoblasto intermedio villare) in casi di sofferenza ipossica come pure di stati reattivi ed adattativi ad uno stato di ipossia o ipo perfusione. La proteina p63 (marker specifico del cito trofoblasto) e il marcatore della proliferazione cellulare Ki67 (espresso prevalentemente nel trofoblasto intermedio villare) hanno consentito di definire pattern di crescita villare ridotti, normali o incrementati per reazione o compensazione ed ancora correlare questi con IUGR o neonati “small for date”;

studio dell'attività del trofoblasto intermedio extravillare (IEVT), finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell' EVT di accrescersi e invadere la decidua. Particolare attenzione sarà rivolta allo sviluppo della branca dello studio che riguarda le proprietà e le caratteristiche del trofoblasto di proliferare a cellule isolate, infiltrando i tessuti deciduali o miometriali questo tramite la dimostrazione dell'interazione delle molecole di adesione e di anti adesione (CD 146 e E-caderina) cellulare.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Ostetricia e Ginecologia
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

#### **Collaborazioni Esterne**

- 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
- Neonatologia e Terapia intensiva Ospedale Santa Croce di Cuneo
- Anatomia Patologica, Istituto Burdo Garofalo Trieste

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Paladini D, Donarini G, Buffelli F, Fulcheri E. In vivo evidence of intervillous (Kline's) haemorrhage. A possible cause of fetomaternal haemorrhage and fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Oct 28. doi: 10.1002/uog.17336. [Epub ahead of print].
2. Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E. How to assess the optic chiasm in the fetus? An echo-anatomic and reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug 12. doi: 10.1002/uog.17227. [Epub ahead of print].
3. Gaggero Cr, Bogliolo S, Sala P, Molinari C, Motzo M, Fulcheri E., Anserini P, De Biasio P. Diginyc partial hydatidiform mole with increased fetal nuchal translucency and ovarian hyperstimulation syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(3):467-9.
4. Marchetti D, Vellone V, Dhimitri O, Fulcheri E. Post-partum hemorrhage and malpractice claims: what can we learn from the findings of placental examination and endometrial curettage? A retrospective analysis of surgical pathology reports. *Med Sci Law.* 2014 Apr;54(2):99-104. Epub 2014 Feb 4.
5. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri E, Menoni S, Venturini P, Papadia. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jul;24(6):1021-6.
6. Vellone VG, Calamaro P, Vignale C, Novaro G, Penna L, Fulcheri E. Atypical cellular chorangioma: a potential diagnostic pitfall with worrisome aspects but a favorable prognosis. *Int J Surg Pathol.* 2015.
7. Moscatelli A, Buratti S, Gregoretta C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs.* 2015 Sep 29:0.
8. Sala P, Moran E, Paolucci R, Menoni S, Fulcheri E, Costantini S, Valenzano Menada M. Selection of patients with high risk endometrial cancer for surgical staging according to the evaluation of pre- and intraoperative risk factors. *Minerva Ginecol.* 2016 Feb;68(1):21-8.
9. Bogliolo S, Marchiole P, Sala P, Giardina E, Villa G, Fulcheri E, Menada MV. Sentinel node mapping with radiotracer alone in vulvar cancer: a five year single-centre experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015; 36(1):10-5.
10. Croxatto D, Micheletti A, Montaldo E, Orecchia P, Loiacono F, Canegallo F, Calzetti F, Fulcheri E, Munari E, Zamò A, Venturini PL, Moretta L, Cassatella MA, Mingari MC, Vacca P. Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua. *Mucosal Immunol.* 2016 Nov;9(6):1372-1383. doi: 10.1038/mi.2016.10.

### STAFF

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

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Nel corso del 2016 sono state condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca:

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

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2016 sono stati identificati mutazioni nei geni PDGFB, ed Emilin1. Negativo invece è stato lo studio per l'identificazione del gene responsabile della Sindrome di Aicardi, per il quale erano stati analizzati 12 nuclei familiari.

– **Caratterizzazione funzionale del gene PRRT2**

Nel corso del 2016 sono stati effettuati studi per la caratterizzazione funzionale del gene PRRT2 attraverso approcci di RNA interference in colture neuronali di topo. Inoltre sono state analizzate le caratteristiche morfo-funzionale di neuroni derivati da cellule pluripotenti indotti da fibroblasti umani (iNeurons), i cui protocolli di riprogrammazione e differenziamento sono stati messi a punto nel corso dell'anno 2015. Sono state eseguite analisi comparative tra le proprietà elettrofisiologiche e della trasmissione sinaptica degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo, tali studi sono in fase di pubblicazione.

– **Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte (IPSC)**

E' stato avviato il progetto per la messa a punto dei protocolli e delle procedure sperimentali per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte da diversi tessuti: biopsia cutanea, sangue fetale da cordone, sangue periferico. Sono state inoltre messa a punto tecniche di caratterizzazione molecolare per la valutazione dello stato di pluripotenza delle cellule IPSC mediante tecniche di trascrittomica, immunofluorescenza e di immunocitofluorimetria.

### PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Prof. P. Striano/Prof. C. Minetti, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto Gaslini: Identificazione di nuovi geni per malattie neurologiche rare
- Dr. C. Bruno, U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative, Istituto Gaslini: Identificazioni di geni per malattie muscolari
- Prof. S. Sisodiya, University College London, London (UK): Coordinatore studio EpiPGX. Studi di farmaco genomica

- Prof. F. Benfenati/Prof. A. Corradi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia: Generazione di Neuroni umani indotti da cellule pluripotenti riprogrammate

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

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

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

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

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

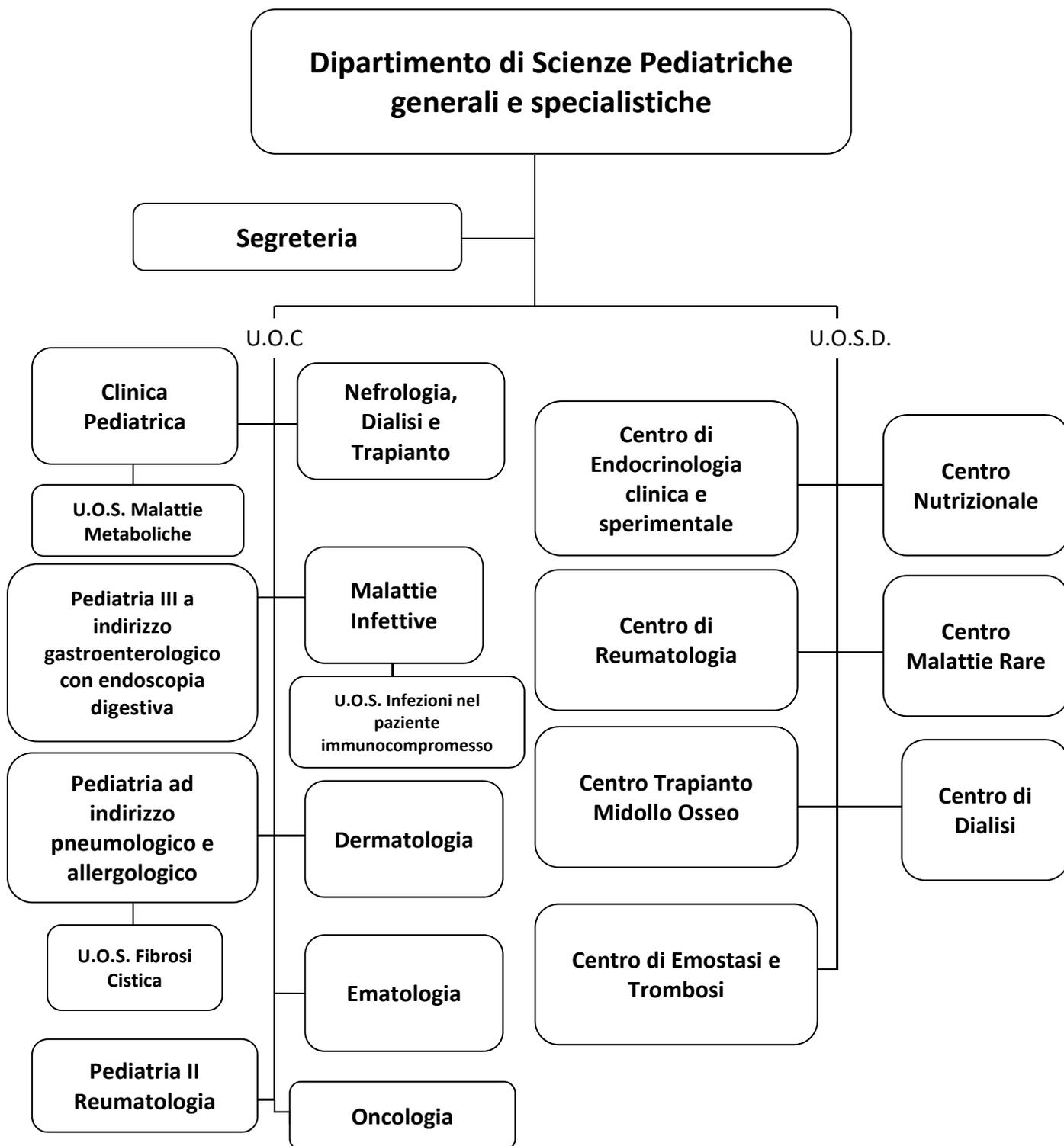
#### **Collaborazioni Esterne**

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Franceschetti S, et al. Progressive myoclonic epilepsies: Definitive and still undetermined causes. *Neurology*. 2014; 82:405-11.
2. De Fusco M, et al. The  $\alpha$ 2B-adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;75:77-87.
3. Nava C, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014;46:640-5.
4. Vanni N, et al. Impairment of ceramide synthesis causes a novel progressive myoclonus epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;76:206-12.

5. Canafoglia L, et al. Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: NEU1 mutations in adult-onset myoclonus. *Neurology*. 2014; 82:2003-6.
6. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2014; 13:893-903.
7. Syrbe S, et al. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2015; 47:393-9.
8. Carvill GL, et al. Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet*. 2015; 96:808-815.
9. Valente P, et al. PRRT2 Is a Key Component of the Ca(2+)-Dependent Neurotransmitter Release Machinery. *Cell Rep*. 2016; 15:117-31.
10. Baskin JM, et al. The leukodystrophy protein FAM126A (hyccin) regulates PtdIns(4)P synthesis at the plasma membrane. *Nat Cell Biol*. 2016;18:132-8.



## STAFF

**Responsabile:** U.O.C. Prof. Mohamad Maghnie (Prof Associato, UNIGE in convenzione)

**Medici responsabili:** Prof.ssa Di Iorgi Natascia (Prof Associato, UNIGE in convenzione), Dott. Gastaldi Roberto (Dirigente Medico Ref. Clinico IGG), Dott.ssa Napoli Flavia (Dirigente Medico Ref. Clinico IGG), Dott. Giuseppe d'Annunzio (Dirigente Medico Ref. Clinico IAS Diabetologia), Dott. Nicola Minuto (Dirigente Medico Ref. Clinico, IP Diabetologia), Roberto Cerone (Dirigente Medico Ref. Clinico), M.Cristina Schiaffino (Dirigente Medico Ref. Clinico), Michela Cassanello (Dirigente Sanitario Chimico), Annarita Fantasia (Dirigente Sanitario Biologo)

**Dottorandi e collaboratori:** Dott.ssa Calcagno Annalisa, Dott.ssa Allegri Anna E.M., Dott.ssa Nadia Fratangeli, Dott.ssa Elena Poggi, Dott.ssa Patti Giuseppina, Andrea Mascagni (Tecnico di Laboratorio), Paola Vannini (Tecnico di Laboratorio), Lorenza Molinari (Tecnico di Laboratorio), Stefania Bertoni (Amministrativo)

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

**Prosecuzione dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:**

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

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1; dati da confermare da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta; 16 pazienti hanno concluso 4 anni di protocollo raggiungendo gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento

**2) 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 40 neonati pretermine valutati ad un'età corrispondente alla 40<sup>a</sup> settimana gestazionale e 8 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

**3) Messa a punto del range di riferimento dei marcatori ossei in età pediatrica (ref n 4)**

**4) VALUTAZIONE DEL FENOTIPO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI CON SINDROME DI ROHHADNET, OSSERVAZIONALE, multicentrico italiano. Pazienti arruolati: 7**

**5) Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry-Kamper, interventistico, multicentrico internazionale (9 nazioni).** Alcune forme di fenilchetonuria (PKU) possono essere responsive alla BH4 cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina (Kuvan) è versione sintetica della BH4. L'obiettivo primario consiste nella valutazione della sicurezza a lungo termine nei soggetti trattati; secondariamente, ottenere informazioni su indicatori di crescita, grado di aderenza alla terapia e alla dieta e su sensibilità a lungo termine. Attualmente sono stati inseriti dal nostro Centro 10 pazienti.

**6) Screening neonatale per il difetto di ADA SCID (immunodeficienze combinate gravi).** Obiettivo: valutazione dell'attuabilità di inserimento nel pannello di malattie sottoposte a screening neonatale allargato del difetto di ADA-SCID. E' stato messo a punto il metodo analitico mediante spettrometria di massa tandem sugli spot di sangue dei neonati sottoposti attualmente a screening. Studi relativi alla concentrazione di adenosina in neonati a termine e neonati in regime di protocollo speciale hanno evidenziato correlazioni fra i suoi livelli, lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio relativo al neonato pre-termine, rendendo tale marcatore

un plausibile candidato per la diagnosi precoce di patologie neonatali e per la valutazione dell'efficacia di eventuali interventi terapeutici.

## 7) Studio genetico del Diabete mellito tipo Mody

### PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Ospedale Bambino Gesù, Roma
- IRCCS San Raffaele-Università Vita Salute Milano
- Università Federico Endocrinologia Pediatrica II Napoli
- Ospedale Regina Margherita Torino-Endocrinologia Pediatrica
- Università di Bologna- Endocrinologia Pediatrica Ospedale Sant'Orsola-Malpighi
- Istituto Auxologico-Milano
- Division of Medical Genetics, University of Utah, USA per lo studio e l'individuazione dei pazienti affetti da deficit di trasporto della carnitina (CUD)
- Region4 Genetics collaborative MS-MS data project (Mayo Clinic, BGL Lab, Rochester, MN,USA) per condivisione a livello internazionale dei dati relative ai programmi di screening neonatale esteso
- Centro Malattie Rare (Roma) per lo sviluppo e l'applicazione di linee guida e la diffusione dei programmi di screening neonatale esteso a livello nazionale

**All'interno dell'Istituto Giannina Gaslini:** Gruppo multidisciplinare Acondroplasia; Gruppo multidisciplinare patologie scheletriche (displasie/osteoporosi); Gruppo multidisciplinare per le patologie genetiche (ambulatorio di genetica clinica condiviso); Dosaggio di adenosina (U.O.C. Patologia Neonatale e U.O.C. Nefrologia).

### ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*"Next Generation Sequencing nell'ipopituitarismo congenito con difetti linea mediana"*

#### **Obiettivo:**

- Scoprire nuovi geni coinvolti nello sviluppo precoce della regione ipotalamo-ipofisi.
- Ottenere una definizione genetico molecolare di queste patologie.
- Ottenere una rapida identificazione delle mutazioni a livello dei geni noti.
- Effettuare correlazioni genotipo-fenotipo identificando sottogruppi uniformi.
- Assicurare una consulenza genetica alle famiglie.

**Descrizione:** Verranno selezionati dai differenti centri di Endocrinologia Pediatrica Italiani coinvolti pazienti con difetti endocrini centrali con alterazioni malformative a carico della linea mediana encefalica ed in particolare della regione ipotalamo-ipofisaria. Tutti i pazienti selezionati che verranno valutati mediante NGS saranno classificati in fenotipi uniformi in base alle caratteristiche cliniche, endocrinologiche e neuroradiologiche (con studio mediante risonanza magnetica encefalica).

Per ogni paziente verrà effettuato, previa acquisizione di consensi dedicati sia alla conservazione di materiale biologico sia all'esecuzione dell'NGS stesso, prelievo ematico ed estrazione DNA per allestimento di coltura linfocitaria, sia del paziente stesso sia dei genitori. Il DNA estratto del trio familiare verrà sottoposto a NGS. I risultati verranno interpretati attraverso il supporto di un bioinformatico e di un'equipe multidisciplinare coinvolgente pediatra endocrinologo, genetista clinico, biomolecolare, neuroradiologo.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche

### **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'Istituto Giannina Gaslini. Per le definizioni genetica molecolari con metodo Sanger potrebbe essere prevista collaborazione con altri Centri di Genetica nazionali ed internazionali.

#### *“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 si 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 Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Chirurgia

### **Collaborazioni Esterne**

- Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid 28029, Spain
- Germans Trias i Pujol University Hospital and Research Institute and Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Badalona 08916, Spain

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. 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.
2. 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.
3. Gennai I, Di Iorgi N, Reggiardo G, Gatti C, Bertelli E, Allegri AE, Barco S, Maghnie M, Tripodi G, Cangemi G. Age- and sex-matched reference curves for serum collagen type I C-telopeptides and bone alkaline phosphatase in children and adolescents: An alternative multivariate statistical analysis approach. *Clin Biochem.* 2016 Jul;49(10-11):802-7.
4. Perrotta S, Di Iorgi N, Ragione FD, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AE, Ferraro M, Santoro C, Napoli F, Calcagno A, Giaccardi M, Cappa M, Salerno MC, Cozzolino D, Maghnie M. Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations. *Eur J Endocrinol.* 2015 Apr;172(4):461-72.
5. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):415-36.
6. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, Levine JM, van Dulmen-den Broeder E, di Iorgi N, Albanese A, Armenian SH, Bhatia S, Constine LS, Corrias A, Deans R, Dirksen U, Gracia CR, Hjorth L, Kroon L, Lambalk CB, Landier W, Levitt G, Leiper A, Meacham L, Mussa A, Neggers SJ, Oeffinger KC, Revelli A, van Santen HM, Skinner R, Toogood A, Wallace WH, Haupt R. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 1;34(28):3440-50.
7. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Sep.
8. Harley ME, Murina O, Leitch A, Higgs MR, Bicknell LS, Yigit G, Blackford AN, Zlatanou A, Mackenzie KJ, Reddy K, Halachev M, McGlasson S, Reijns MA, Fluteau A, Martin CA, Sabbioneda S, Elcioglu NH, Altmüller J, Thiele H, Greenhalgh L, Chessa L, Maghnie M, Salim M, Bober MB, Nürnberg P, Jackson SP, Hurler ME, et al AP. TRAIP promotes DNA damage response during genome replication and is mutated in primordial dwarfism. *Nat Genet.* 2016 Jan;48(1):36-43.
9. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64.

10. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Confetto S, Zanfardino A, Toni S, Piccini B, Zioutas M, Marigliano M, Cauvin V, Franceschi R, Rabbone I, Predieri B, Schiaffini R, Salvatoni A, Reinstadler P, Berlioli G, Cherubini V, d'Annunzio G; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Celiac Disease Negatively Influences Lipid Profiles in Young Children With Type 1 Diabetes: Effect of the Gluten-Free Diet. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):e119-20.
11. 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*. 2014 Apr; 51(2):173-84. doi: 10.1007/s00592-013-0521-7. Review
12. 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.
13. Panfoli I, Cassanello M, Bruschetti M, Colella M, Cerone R, Ravera S, Calzia D, Candiano G, Ramenghi L. Why do premature newborn infants display elevated blood adenosine levels? *Med Hypotheses*. 2016 May.
14. Iosartan Piccolo P, Mithbaokar P, Sabatino V, Tolmie J, Melis D, Schiaffino MC, Filocamo M, Andria G, Brunetti-Pierri N. SMAD4 mutations causing Myhre syndrome result in disorganization of extracellular matrix improved. *Eur J Hum Genet*. 2014 Aug;22(8):988-94.
15. Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, Stroppiana G, Cappellini MD, Filocamo M. Validity of  $\beta$ -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*. 2014 Sep;47(13-14):1293-6.

**STAFF**

| NOME COGNOME        | FUNZIONE                                  | POSIZIONE    |
|---------------------|---|--------------|
| Gian Marco Ghiggeri | Responsabile – Dirigente Sanitario Medico | Ruolo        |
| Giorgio Piaggio     | 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        |
| Gianluca Caridi     | Tecnico Laboratorio Biomedico             | Ruolo        |
| Francesca Lugani    | Ricercatore Medico                        | Contrattista |
| Alice Bonanni       | Ricercatore Medico                        | Contrattista |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

- 1 Caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state consolidati avanzamenti rilevanti con l'identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica. L'arruolamento di pazienti con lupus eritematoso e con nefrite lupica e la raccolta di sieri è in corso nell'ambito dello studio Zeus che è coordinato dal dr Ghiggeri e coinvolge 11 centri reumatologici e nefrologici italiani. Nell'ambito dello studio Zeus sono stati arruolati circa 1400 pazienti e ci si propone di raggiungere la quota di 2000 campioni entro il 2017. Il programma nell'ambito dello studio Zeus è di validare la predittività degli anticorpi verso antigeni endocellulari per lo sviluppo di nefrite lupica. E' in fase avanzata e con importanti scoperte la definizione dei meccanismi di formazione degli anticorpi messi in relazione alla formazione di NETs. Gli studi sulla NETs di natura prevalentemente proteomica hanno dato risultati preliminari di grande interesse soprattutto centrati sulla composizione proteica e sulle trasformazioni biochimiche delle proteine. Questi risultati aprono a considerazioni sui meccanismi di base dell'autoimmunità nel lupus: *a*-quali TLRs vengono attivati e perché; *b*-quali sono le ragioni dello shift isotipico; *c*-quali cellule B sono implicate. Nell'ambito dello studio della NETosis un ulteriore filone di ricerca sarà lo studio del ruolo della NETosis anche nelle vasculiti sistemiche e renali. Si propone lo stesso schema di studio utilizzato per il lupus.
- 2 Meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi. Per quanto riguarda la sindrome nefrosica umana sono in corso di attuazione studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di anticorpi-anti-CD20 nell'indurre stabile remissione della malattia. E' previsto che tali studi continueranno nel prossimo triennio. E' anche in fase di presentazione al Comitato Etico un nuovo studio randomizzato sugli effetti di urokinasi a bassi dosaggi nella sindrome nefrosica idiopatica resistente ai farmaci 'multidrug-resistant nephrotic syndrome of childhood'.
- 3 Messa a punto di diagnostica specifica per malattie renali ereditarie tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica della sindrome nefrosica. Tale pannello è in fase di validazione in pazienti già caratterizzati e che appartengono al data base 'sindrome Nefrosica' costruito negli anni a cui afferiscono circa 500 pazienti.

- 4 Studio clinico-molecolare per la definizione dell'entità di interessamento neurologico nei pazienti CON Anomalie Congenite del tratto urinario (CAKUT). E' in fase avanzata lo studio che ha portato alla caratterizzazione di alterazioni molecolari in tratti non codificanti del DNA note come CNV (copy number variation). Si tratta di modificazioni per eccesso o difetto di tratti del DNA regolatori che saranno descritte in un prossimo lavoro scientifico attualmente in pubblicazione. Queste evoluzioni identificano di fatto una nuova entità clinica definita come 'malattia rene-cervello' che richiede molta attenzione clinica per una definitiva caratterizzazione degli elementi di tipicità. E' stata definita una flow-chart che include tests clinici, per immagini e molecolari ai quali partecipano psicologi, neurologi, radiologi esperti di RMN (3 T) e nefrologi e che appunto caratterizzano il progetto in corso.
- 5 Analisi di vescicole ed esosomi nei vari fluidi biologici (sangue, urine, liquor) per definirne una loro possibile implicazione quali biomarkers in differenti condizioni cliniche.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

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

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Meccanismi di formazioni di autoanticorpi nelle autoimmunità e loro rilevanza clinica”*

**Obiettivo:** Definire i meccanismi per la formazione degli autoanticorpi e definirne il ruolo come biomarcatori di attività di malattia.

Come già riportato nella parte precedente sono stati caratterizzati autoanticorpi di isotipo IgG2 verso DNA, H3 e verso proteine cellulari nel lupus eritematoso (anti-enolase, anti-annessina A1). I livelli di tali anticorpi sono specifici per la malattia e tendono ad aumentare nei pazienti che sviluppano nefrite lupica. Gli stessi anticorpi sono stati eluiti dai glomeruli renali negli stessi pazienti con nefrite lupica e che hanno subito una biopsia renale a scopo diagnostico. Lo studio Zeus, coordinato dal responsabile della U.O.C. Nefrologia (dr G.M. Ghiggeri), dispone di un numero adeguato di pazienti e dei loro sieri per una validazione della possibile predittività di sviluppo di nefrite sulla base dei livelli circolanti. Questo è l'obiettivo della nostra ricerca. I possibili rebound clinici sono notevoli in quanto potrebbero permettere l'identificazione precoce di pazienti che evolveranno verso la nefrite lupica con ovvi vantaggi per un trattamento precoce

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

U.O.C. Pediatria II - Reumatologia

#### **Collaborazioni Esterne**

The Zeus study (GE, PV, PR, BS, PI)

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Ravani P, Bonanni A, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM. Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Apr7;11(4):710-20. doi: 10.2215/CJN.08500815.

2. Panfoli I, Ravera S, Podestà M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschetti M, Ramenghi LA, Romantsik O, Marimpietri D, Pistoia V, Ghiggeri G, Frassoni F, Candiano G. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J.* 2016 Apr;30(4):1416-24. doi: 10.1096/fj.15-279679.
3. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Ramenghi LA, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I. Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability. *J Proteomics.* 2016 Mar 16;136:25-34. doi: 10.1016/j.jprot.2016.02.001.
4. Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T, Molina-David J, Ge M, Lassenius MI, Forsblom C, Lehto M, Groop PH, Kretzler M, Eddy S, Martini S, Reich H, Wahl P, Ghiggeri G, Faul C, Burke GW 3rd, Kretz O, Huber TB, Mendez AJ, Merscher S, Fornoni A. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. *J Clin Invest.* 2016 Sep 1;126(9):3336-50. doi: 10.1172/JCI85939.
5. Gigante M, Santangelo L, Diella S, Caridi G, Argentiero L, D'Alessandro MM, Martino M, Stea ED, Ardissino G, Carbone V, Pepe S, Scrutinio D, Maringhini S, Ghiggeri GM, Grandaliano G, Giordano M, Gesualdo L. Mutational Spectrum of CYP24A1 Gene in a Cohort of Italian Patients with Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *Nephron.* 2016;133(3):193-204. doi: 10.1159/000446663.
6. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb;183(2):157-65. doi: 10.1111/cei.12729.

### STAFF

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

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

La ricerca ha riguardato la genetica, la clinica, gli aspetti endoscopici e la chirurgia delle malattie gastroenterologiche. Sono stati portati a termine i seguenti studi. **A)** Indagine multicentrica italiana sul sanguinamento intestinale in 51 bambini sottoposti a terapia con FANS. L'ematemesi è stato il sintomo più frequente (33%). La gastroscopia ha dimostrato lesioni gastriche, duodenali ed esofagee rispettivamente nel 62, 33 e 15%. Ibuprofene è stato il farmaco più usato. Il 94% dei bambini hanno ricevuto terapia medica, mentre il 6% tamponamento endoscopico. **B)** Correlazione tra varianti del gene ACTG2 dell'actina e presenza e severità di megavesicica in bambini affetti da pseudo-obstruzione intestinale cronica. Varianti missense in eterozigosi di ACTG2 sono state evidenziate in 10 bambini con sindrome megavesicica-microcolon-ipoperistalsi o pseudo-obstruzioni intestinali croniche. Questo riscontro fornisce evidenze su una correlazione tra il fenotipo clinico e il genotipo al locus di ACTG2 contribuendo a migliorare la diagnosi e la prognosi di queste gravi condizioni. **C)** Follow-up a lungo termine e necessità di re-intervento in bambini operati di Nissen per reflusso-gastroesofageo Sono stati studiati 162 bambini con 179 Nissen. Comorbidità presenti nel 73%, in particolare compromissione neurologica con comizialità (73%). Re-intervento di Nissen nel 14% con comorbidità dimostrate fattori di rischio, specialmente nei pazienti neurologici. La percezione dei genitori a una mediana di F-up di 51 mesi era eccellente o buona nell'85%. **D)** Fattori di rischio e morbidità delle ileostomie confezionate per via laparoscopica in bambini con colite ulcerosa. 72 ileostomie in 37 pazienti. 8 complicanze con fattori di rischio identificati nell'uso pre-operatorio di azatioprina (AZA) e nell'eccedenza ponderale. **E)** Studio multicentrico italiano su effetto clinico dell'uso precoce vs tardivo di AZA in 121 bambini affetti da colite ulcerosa. L'avvio entro 6 mesi dalla diagnosi non sembra più efficace di quello tardivo per ottenere una remissione senza l'uso di steroidi. La guarigione mucosale non dipende dal tempo di inizio dell'AZA. **F)** Caratteristiche cliniche e fattori di rischio dell'interessamento epatico autoimmune in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali nel bambino. Studio multicentrico italiano condotto su 677 bambini. Malattia auto-immune epatica, ovvero colangite sclerosante (61%) e sindrome overlap (33%), è stata riscontrata nel 6.8%, maggiormente associata a colite ulcerosa (83%) per lo più pancolite (84%). Complicazioni nel 9% del F-up.

### PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Centro Trapianti Ospedale di Bergamo
- Chirurgia Pediatrica Ospedale di Brescia
- Gastroenterologia e Chirurgia-Endoscopia Digestiva Ospedale Bambino Gesù Roma
- IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

- Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma
- UOC Gastroenterologia-Endoscopia Digestiva Ospedali Galliera.
- Cattedra di Gastroenterologia Università di Genova
- ISMETT Palermo

### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

#### *“Celiac disease genomic environmental microbiome and metabolomic study”*

**Obiettivo:** Seguire in maniera prospettica l'evoluzione del microbiota in bambini geneticamente predisposti a sviluppare CD. Studiare le modifiche del microbiota e metaboloma fecale in relazione al microbiota materno ed al pattern di alimentazione infantile. Studiare i livelli ematici di zonulina in relazione all'età, modalità di alimentazione e microbiota. Identificare eventuali fattori ambientali associati a sviluppo di CD

**Descrizione:** Si tratta di uno studio osservazionale-prospettico sullo sviluppo di celiachia in una coorte di bambini geneticamente a rischio. Il progetto verrà condotto simultaneamente in USA (MGH-Boston) e in Italia (vari Centri di Gastroenterologia Pediatrica). La popolazione reclutata sarà di 500 soggetti (250 USA, 250 Italia) per un intervallo di confidenza 95% con un'ampiezza del 6%. Uno specifico reclutamento tra le donne celiache in gravidanza o il cui marito e/o altro figlio risulta celiaco, sarà effettuato mediante i canali dell'Associazione Italiana Celiachia su tutto il territorio nazionale. I criteri di inclusione sono: neonati e lattanti (<= 6 mesi di vita) con almeno 1 familiare di primo con diagnosi certa di celiachia. Lo studio prevede tipizzazione HLA del neonato, prelievo di LM e feci materne dopo 7 gg dal parto; prelievo di feci del bambino a 7 gg di vita e successivamente ogni 3-6 mesi fino a 60 mesi; titolazione nel tempo della zonulina dal 4-6° mese fino a 60 mesi; controllo nel tempo delle transglutaminasi IgA e AGA deamidata IgG e IgA, informazioni su uso di antibiotici, abitudini alimentari, dati auxologici. Lo studio è stato avviato da settembre 2016 e dovrebbe concludersi nel dicembre 2024, quando si prevede che tutti i pazienti reclutati nei primi 5 anni abbiano completato i 5 anni di F-up previsti. Tutte le indagini di laboratorio saranno centralizzate a Boston.

#### **Collaborazioni Esterne**

- Prof A. Fasano Massachusetts General Hospital, Boston- Principal investigator per USA
- Prof S. Cucchiara Policlinico Umberto I, La Sapienza, Roma; Prof C. Catassi, Università Politecnica delle Marche, principal investigators per l'Italia

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. 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 Oct;8(10):1179-207.
2. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, Romano C, Lombardi G, Miele E, Alvisi P, Diaferia P, Baldi M, Romagnoli V, Gasparetto M, Di Paola M, Muraca M, Pellegrino S, Cucchiara S, Martelossi S; SIGENP IBD Group. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr;20(4):597-605.

3. Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martelossi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L. Paediatric ulcerative colitis surgery: Italian survey. *J Crohns Colitis*. 2015 Jul;9(7):558-64.
4. Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato A, Montobbio G, Disma NM, Barabino A. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):658-62.
5. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015 Aug;21(8):1739-49.
6. Martinelli M, Strisciuglio C, Illiceto MT, Cardile S, Guariso G, Vignola S, Aloï M, D'Altilia MR, Alvisi P, Salvatore S, Staiano A, Cucchiara S, Miele E; IMIBD Group of the Italian Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Natural history of pancreatic involvement in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2015 May;47(5):384-9.
7. Matera I, Rusmini M, Guo Y, Lerone M, Li J, Zhang J, Di Duca M, Nozza P, Mosconi M, Pini Prato A, Martucciello G, Barabino A, Morandi F, De Giorgio R, Stanghellini V, Ravazzolo R, Devoto M, Hakonarson H, Ceccherini I. Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur J Hum Genet*. 2016 Aug;24(8):1211-5.
8. Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic-Assisted Ileostomies in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jun;62(6):858-62.
9. Aloï M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, Gasparetto M, Martinelli M, Alvisi P, Illiceto MT, Valenti S, Distante M, Pellegrino S, Gatti S, Arrigo S, Civitelli F, Martelossi S; SIGENP IBD Working Group. Effect of Early Versus Late Azathioprine Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1647-54.
10. Bramuzzo M, Martelossi S, Torre G, Cardile S, Arrigo S, Vignola S, Ferrari F, Zuin G, Illiceto MT, Gasparetto M, Pellegrino S, Romano C, Maggiore G, Montico M, Aloï M; SIGENP IBD Group. Clinical Features and Risk Factors of Autoimmune Liver Involvement in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Aug;63(2):259-64.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>            | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|----------------------------|------------------|
| Elio Castagnola     | Direttore, Medico          | Ruolo            |
| Elisabetta Bondi    | Dirigente Sanitario Medico | Ruolo            |
| Emilio Cristina     | Dirigente Sanitario Medico | Ruolo            |
| Giuseppe Losurdo    | Dirigente Sanitario Medico | Ruolo            |
| Anna Loy            | Dirigente Sanitario Medico | Ruolo            |
| Cristina Moroni,    | Dirigente Sanitario Medico | Ruolo            |
| Manuela Rescali     | Coadiutore Amministrativo  | Ruolo            |
| Ilaria Caviglia     | Biologo                    | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate negli anni precedenti. In particolare:

- 1) Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2017.
- 2) European Bone Marrow Transplant (EBMT): micosi pre-trapianto in soggetti candidati a trapianto di midollo allogenico.  
E' stata eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I risultati dimostrano che l'età non è un fattore di rischio per micosi invasiva post trapianto di midollo allogenico, mentre lo è la malattia da trapianto contro l'ospite, sia acuta sia cronica estesa. E' in corso di preparazione un lavoro scientifico.
- 3) European Pediatric Mycosis Network (EPMYn): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei. Organizzazione di uno studio europeo retrospettivo sulle infezioni da Candida.
- 4) Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer (PICNICC). È stato pubblicato uno studio sulla possibilità di predire le infezioni gravi all'esordio di neutropenia febbrile, al momento in attesa di validazione.
- 5) International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel: sono in corso di revisione le linee guida per la terapia della neutropenia febbrile.
- 6) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): sono in corso di stesura le linee guida per la terapia dell'aspergillosi invasiva.
- 7) Pharmachild: è in corso uno studio per valutare le complicanze infettive in corso di terapia per artrite reumatoide giovanile.  
E' iniziato un programma di valutazione dei livelli ematici di antibiotici in pediatria al fine di ottimizzare i trattamenti in termini di raggiungimento di livelli efficaci e controllo della tossicità. Sono stati pubblicati articoli sulla validazione laboratoristica dei metodi, sono in preparazione articoli sui risultati clinici  
E' proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto. Sono stati pubblicati dati sulle infezioni da Candida ed è stato inviato per valutazione un articolo sull'epidemiologia delle infezioni da batteri resistenti al Gaslini.

## **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Pediatric Fungal Network (PFN), European Paediatric Mycology Network (EPMyn), Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), Gruppo Italiano Per Il Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO), European Bone Marrow Transplant (EBMT), Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP), Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer (PICNICC), International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Pharmachild

## **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Epidemiologia e terapia delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici”*

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

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

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

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

### **Collaborazioni Esterne**

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

## **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al 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.
2. Severino M, Zerem A, Biancheri R, Cristina E, Rossi A. Spontaneously regressing leukoencephalopathy with bilateral temporal cysts in congenital rubella infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Apr;33(4):422-4.
3. Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of Candida infections in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015. Sep;100(5):F454-9.
4. Castagnola E, et al. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol.* 2015;10(3):357-64.

5. Castagnola E, et al . 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.
6. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, Castagnola E, et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Dec;4(4):313-22.
7. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, Riley RD, Castagnola E et al.. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016 Jun 14;114(12):e17.
8. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, Codifava M, Venturelli C, Tosetti G, Marabotto C, Corsi L, Boccuzzi E, Garazzino S, Tovo PA, Pinon M, Le Serre D, Castiglioni L, Lo Vecchio A, Guarino A, Bruzzese E, Losurdo G, Castagnola E, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 17;17(6).
9. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L. Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 15;63(10):1340-1348.
10. Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, Lo Vecchio A, Bruzzese E, Loy A, Corsi L, Vuerich M, de Martino M, Galli L; Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Aug;35(8):862-8.

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

### STAFF

| NOME COGNOME             | FUNZIONE                                | POSIZIONE    |
|--------------------------|---|--------------|
| Oliviero Sacco           | Direttore FF                            | Ruolo        |
| Rosaria Casciaro         | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Donata Girosi            | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Daniela Massocco         | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Laura Minicucci          | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Roberta Olcese           | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Maria Angela Tosca       | Dirigente Sanitario Medico              | Ruolo        |
| Michela Silvestri        | Clinical Research Associate/Ricercatore | Contrattista |
| Antonino Capizzi         | Medico Ricercatore                      | Contrattista |
| Federico Cresta          | Medico Dottorando                       | Dottorando   |
| Emilia Ghibaudò          | Caposala                                | Ruolo        |
| Paola Agrippino          | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Rosella Amata            | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Alessandra Braghè        | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Cinzia Cisico            | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Paola Collufio           | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Fernanda Costa           | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Flavia Dalcorso          | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Gabriella Del Bono       | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Lidia Fantini            | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Maria Grazia Ferrario    | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Mariella Ghio            | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Antonietta Izzo          | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Monica Lanfranchi        | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Paola Lanzarotti         | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Chiara Poletto           | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Francesca Rizza          | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Anna Sabatino            | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Piera Sale               | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Anna Signorelli          | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| Stefania Springhetti     | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |
| MariaCristina Villasenor | Collaboratore Sanitario Infermiere      | Ruolo        |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

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

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

#### **“L’anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” (Ancora attiva nel 2016)**

E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle

indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine "anafilassi" nella "diagnosi testo" della dimissione del pz da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l'adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2017 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart). Nell'ultima revisione della flow chart sono stati inseriti in maniera più precisa i dosaggi della adrenalina per via i.m. in rapporto al peso ed all'età.

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

Le funzioni del sistema immunitario, tra cui la produzione di IgE, diminuiscono progressivamente con gli anni. Per valutare l'impatto dell'età sui livelli sierici delle IgE specifiche per i componenti molecolari, sono stati analizzati con metodo ISAC i sieri di 2795 pazienti [età media: 23 aa (1° e 3° quartili: 9.7-43.7 aa)]. Il numero di test positivi (= sensibilizzazione) tendeva ad aumentare fino alla prima età adulta per poi diminuire. Analogo trend per i livelli di IgE specifiche per ogni componente molecolare (rCor a11, rPru p3, nJug r3, rAra h8, rGly m4, rCor a8, nPen m1, nAct d8) tranne che per Gal d 2 (uovo) e Bos d 8 (caseina) i cui livelli diminuivano rapidamente subito dopo la prima infanzia, con implicazioni cliniche rilevanti. Questi risultati dimostrano che i livelli di IgE specifiche per i componenti molecolari alimentari tendono a diminuire con l'età, ma con differenze tra i vari allergeni. Questo fenomeno deve essere adeguatamente valutato durante la gestione di pazienti allergici.

### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Andrew A. Colin. Division of Pediatric Pulmonology, University of Miami, FL, USA
- Giorgio Ciprandi. Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova
- Franca Rusconi. Unità di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze
- Massimo Pifferi Clinica Pediatrica, Universitaria Pisana (Pisa)
- Anna Marchese. Sezione di Microbiologia, Università degli Studi di Genova
- Marcello Lanari Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola, Imola
- Clinical Trias Network della Società Europea FC
- Luis Galletta, Laboratorio di Genetica Molecolare I. G. Gaslini
- Istituto Superiore Sanità (Registro Nazionale Fibrosi Cistica)
- Edon Melloni, Istituto di Biochimica dell'Università degli Studi di Genova

### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

#### *"Asma e atopia nella Fibrosi Cistica (FC)"*

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

**Descrizione:** Lo scopo del progetto è quello di valutare nei pazienti FC: a) la presenza di atopia (IgE totali) nonché tipo e gravità di sensibilizzazione allergica (mediante PRICK test e/o ImmunoCAP); b) la presenza di eosinofilia a livello ematico e nelle secrezioni bronchiali; c) il rapporto di questi elementi con la presenza di limitazione dei flussi espiratori e con l'entità della reversibilità dopo

inalazione di salbutamolo; d) l'effetto dei farmaci "anti-asmatici" sui sintomi e sui parametri respiratori.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

Laboratori analisi

### **Collaborazioni Esterne**

Istituto Superiore Sanità (Registro Nazionale Fibrosi Cistica)

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Casciaro R, Cresta F, Favilli F, Naselli A, De Alessandri A, Minicucci L. Macrophage activation syndrome induced by A/H1N1 influenza in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Feb;49(2):E10-2.
2. Paganin P, Fiscarelli EV, Tuccio V, Chianciani M, Bacci G, Morelli P, Dolce D, Dalmastri C, De Alessandri A, Lucidi V, Taccetti G, Mengoni A, Bevivino A. Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function. *PLoS One.* 2015;10:e0124348.
3. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. *Allergy.* 2015;70:129-30.
4. Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, Rossi GA, Ciprandi G. Kiwifruit Anaphylaxis: The Usefulness of Molecular-Based Allergy Diagnostics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:227-9.
5. Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Rossi GA, Ciprandi G. Food anaphylaxis in children: Peculiarity of characteristics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 Jul-Aug;43(4):421-3.
6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
7. Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA. Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May; 63(5):941-3.
8. Tosca MA, Silvestri M, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G. Inflammation Markers and FEF25-75: A Relevant Link in Children With Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016 Jan; 8(1):84-5.
9. Ciprandi G, Tosca MA, Cirillo I, Gallo F, Ricciardolo FL, Sadatsafavi M, Mark FitzGerald J. The asthma control in daily practice. *Allergy.* 2016 Jun;71(6):907-9.
10. Terlizzi V, Castaldo G, Salvatore D, Lucarelli M, Raia V, Angioni A, Carnovale V, Cirilli N, Casciaro R, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Iacotucci P, Comegna M, Scorza M, Lucidi V, Perfetti A, Cimino R, Quattrucci S, Seia M, Sofia VM, Zarrilli F, Amato F. Genotype-phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. *J Med Genet.* 2016 Oct 13.

**STAFF**

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

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

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

Sono stati reclutati 5 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 14 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 7 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD > 20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

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

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

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

5 pazienti con dermatite atopica avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 2 presentavano valori insufficienti.

4 pazienti con psoriasi avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 1 presentava valori insufficienti.

La prevalenza dei pazienti con deficit di vitamina D non si discostava da quella dei controlli.

Dei 14 pazienti con alopecia areata 12 presentavano bassi valori di 25 idrossivitamina D (10 insufficienti e 2 deficienti).

La prevalenza dei pazienti con bassi valori di vitamina D nell’alopecia areata (85%) è risultata significativamente più alta che nei controlli (33%).

I risultati confermano, nel nostro campione di pazienti l’associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata.

**RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Studio clinico-dermatoscopico del tumore di spitz atipico in età pediatrica”*

Il Tumore di Spitz Atipico è una lesione melanocitaria dal comportamento biologico incerto che si pone tra il nevo di Spitz (benigno) e il melanoma Spitzoide (maligno).

Scopo dello studio è individuare le caratteristiche cliniche e dermatoscopiche del Tumore di Spitz atipico per permettere una migliore diagnosi e gestione delle lesioni Spitzoidi.

Verrà eseguito l’esame dermatoscopico su tutte le lesioni Spitzoidi afferenti all’ambulatorio di dermatologia. Le lesioni verranno escisse chirurgicamente e verrà effettuata diagnosi istologica.

Le lesioni asportate verranno rivalutate retrospettivamente con l’obiettivo di individuare aspetti clinici e dermatoscopici che permettano di differenziare il nevo di Spitz, a comportamento benigno, dal Tumore di Spitz Atipico.

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Gipponi M, Solari N, Giovinazzo D, Queirolo P, Bertoglio S, Villa G, Gualco M, Bleidl D, Cafiero F. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma. *Anticancer Res.* 2014 Jun;34(6):3197-203.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>      | <b>FUNZIONE</b>                 | <b>POSIZIONE</b>           |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Angelo Ravelli           | Dirigente medico, Direttore UOC | Personale di ruolo         |
| Maja Di Rocco            | Dirigente medico                | Personale di ruolo         |
| Marco Gattorno           | 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 T.D.    |
| Roberta Caorsi           | Dirigente medico                | Personale di ruolo T.D.    |
| Alessandro Consolaro     | Dirigente medico – Ric. Univ.   | Personale di ruolo T.D.    |
| Stefano Lanni            | Dirigente medico – Ric. Medico  | Personale di ruolo T.D.    |
| Francesca Bovis          | Collaboratore amministrativo    | Contrattista               |
| Alessandra Alongi        | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Sara Dal Prà             | Ricercatore Medico              | Assegnista                 |
| Stefano Volpi            | Ricercatore Medico              | Contrattista di eccellenza |
| Francesca Schena         | Ricercatore biologo             | Contrattista               |
| Arinna Bertoni           | Ricercatore biologo             | Dottorando                 |
| Federica Penco           | Ricercatore biologo             | Contrattista               |
| Claudia Pastorino        | Tecnico di laboratorio          | Contrattista               |
| Sara Verazza             | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Benedetta Schiappapietra | Ricercatore Medico              | Assegnista                 |
| Pieter Van Dijkhuizen    | Ricercatore Medico              | Marie Curie – borsista     |
| Martina Finetti          | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Marta Bertamino          | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Gabriella Giancane       | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Sergio Davì              | Ricercatore Medico              | Borsista                   |
| Silvia Rosina            | Ricercatore Medico              | Dottorando                 |
| Giulia Camilla Varnier   | Ricercatore                     | Dottorando                 |

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

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

La Pediatria II è sede del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 3 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG); SHARE per il rinnovo e l'aggiornamento del sito web dedicato alle famiglie contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche ([www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)), ed Abirisk, finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi.

Nell'ambito del registro Pharmachild, in particolare, 8400 bambini affetti da AIG sono stati attualmente arruolati e sottoposti all'analisi descrittiva degli eventi avversi, definiti secondo il sistema classificativo MedDRA, con una attenzione particolare agli eventi seri/gravi/molto gravi.

Tali eventi sono stati sottoposti a un "Safety Adjudication Committee", costituito da un pannello di 6 esperti (3 pediatri reumatologi e 3 infettivologi), che ha identificato su un totale di 7817 pazienti, 1184 infezioni (27% di tutti gli eventi analizzati). L'analisi preliminare di questi dati ha mostrato un significativo numero di infezioni nei pazienti affetti da AIG in terapia immunosoppressiva, con un rischio più elevato in coloro che introducono il farmaco biologico in terapia o che utilizzano più di un biologico.

Nell'anno 2016 sono stati pubblicati i nuovi criteri diagnostici EULAR/ACR per la diagnosi di MAS in corso di AIG sistemica. In collaborazione con l'Histiocyte Society la nostra U.O.C ha messo a punto l'MH score, volto a distinguere precocemente tra le forme primitive di linfocitosi emofagocitica (HLH) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

Il nostro Centro viene considerato a livello internazionale un Centro di riferimento per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche dell'infanzia. L'unità operativa si dedica alla standardizzazione dell'acquisizione delle metodiche di imaging (radiologia convenzionale, risonanza magnetica e ecografia muscoloscheletrica), nei pazienti affetti da malattie reumatiche.

Nel corso del 2016, in particolare, sono stati sviluppati e validati score per la valutazione dell'attività di malattia e di danno articolare nei pazienti con artrite idiopatica giovanile e coinvolgimento della caviglia. L'U.O.C. ha partecipato attivamente ad una Task Force creata sotto l'egida dell'EULAR e della PRES per lo sviluppo delle raccomandazioni per un corretto uso dell'imaging nella valutazione dell'AIG. La nostra U.O. attualmente coordina la parte reumatologica di un progetto multicentrico finanziato dalla comunità europea (MD Paedegree ICT-2011.5.2, Virtual Physiological Human) che mira ad integrare dati di imaging, clinici, genetici (incluso lo studio del microbiota) e immunologici al fine di identificare fattori predittivi del decorso dell'AIG.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie autoinfiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 3500 pazienti.

Le attività cliniche si sono focalizzate sullo sviluppo di un nuovo strumento per la valutazione dell'attività di malattia delle patologie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2016 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al gene NLRP3 e CERC1 (DADA2), sullo sviluppo di un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2. Inoltre è stato messo a punto un test di screening a scopo diagnostico utile nell'individuazione di interferonopatie

Nel corso del 2016 nell'ambito delle febbri periodiche monogeniche (TRAPS, CAPS, FMF, MDK) è altresì stata avviata l'analisi del profilo proteomico al fine di individuare i potenziali biomarker.

In ambito immunologico continua la ricerca concentrata sull'analisi del ruolo dell'immunità adattativa nella patogenesi delle malattie reumatiche. In particolare sono stati condotti progetti di ricerca relativi all'influenza dell'immunità innata nello sviluppo delle cellule TH17, alla caratterizzazione del fenotipo immunologico e funzionale delle diverse popolazioni di cellule B e al ruolo dei TLRs e dei recettori purinergici nel corso del processo di sviluppo delle cellule B. È stato inoltre sviluppato un pannello di sequenziamento di nuova generazione che permette l'analisi di circa 130 geni responsabili di immunodeficienza primaria.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 550 centri di reumatologia pediatrica)

- Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova
- Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie
- Gruppo internazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- OMERACT Musculoskeletal Ultrasound in Juvenile Idiopathic Arthritis
- Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
- EULAR/PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni per un corretto impiego delle metodiche di imaging per la valutazione del paziente con AIG
- Department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
- Dott. Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
- CAMELOT Biomedical Systems, Genova
- ESAOTE S.p.a Genova
- Collaborazione con l'Histiocyte Society (HS) nella definizione del MH score e nella valutazione di nuovi progetti collaborativi internazionali tra la comunità reumatologica pediatrica (PREs) e quella ematologica (HS) nell'ambito delle HLH
- Dott.sa Cristina Bottino, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS G. Gaslini
- Dott.sa Isabella Ceccherini, Genetica Medica, IRCCS G. Gaslini
- Dott.sa Maria Carla Bosco, Biologia molecolare, IRCCS G. Gaslini
- Dott.sa Genny Del Zotto, Core Facilities, IRCCS G. Gaslini
- Dott.sa Anna Rubartelli, Laboratorio di Immunologia IST
- Dott. Gianluca Damonte, CEBR, Università di Genova
- Dott. Gilberto Filaci, CEBR, Università di Genova
- Dott.sa Elisabetta Traggiai, Novartis Institute for Reseach in Biomedicine, Basel, Svizzera
- Dott. Yanick Crow, Imagine Institute, Paris, France
- Dott. Fabio Candotti, Ospedale Universitario di Losanna, Svizzera
- Dott. Luigi Notarangelo NIAID NIH Bethesda, USA
- Dott.sa Elena Hsieh, Children's Hospital Colorado University of Colorado, Denver, USA

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Caratterizzazione clinica e patogenetica dei bambini con malattie reumatiche”*

**Obiettivo:** Mantenere e sviluppare ulteriormente i seguenti registri internazionali di malattia: Pharmachild, Imaging nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) ed Eurofever per le malattie autoinfiammatorie.

Nell'ambito di un nuovo progetto atto a creare e validare una scheda di valutazione clinica dell'interessamento dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM), si intende altresì costruire e testare un questionario per le famiglie che esplori l'impatto dell'artrite dell'ATM sulla capacità funzionale e le attività quotidiane del bambino. In quest'ambito di ricerca, inoltre, è nostro obiettivo creare e validare uno score radiologico per la quantificazione flogosi e danno alle ATM e valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici e ortodontici sull'artrite dell'ATM.

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).

I principali registri internazionali attivi e attualmente coordinati da PRINTO sono Pharmachild (farmacovigilanza nell'AIG trattata con farmaci biologici o methotrexate) ed Eurofever (registro internazionale di pazienti, bambini e adulti, con malattie autoinfiammatorie volto a studiare nuovi criteri classificativi, il rapporto genotipo-fenotipo ed i meccanismi patogenetici delle stesse).

Nell'ambito dello studio delle Artriti, attraverso la collaborazione di diverse figure professionali in ambito medico, verranno realizzate la scheda di valutazione clinica e di imaging per la valutazione dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM), dell'artrite Idiopatica giovanile (AIG) e della dermatomiosite giovanile.

Nell'ambito dello studio delle malattie autoinfiammatorie, le attività cliniche continueranno a focalizzarsi sulla patogenesi delle patologie legate al gene NLRP3 e CERC1 (DADA2), sullo sviluppo di un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2 e verrà approfondita l'analisi del profilo proteomico al fine di individuare i potenziali biomarker. Sarà inoltre approfondita l'attività clinica rivolta a pazienti con immunodeficienze primarie e la ricerca di mutazioni genetiche responsabili delle sindromi tramite utilizzo di pannello di next generation sequencing contenente più di 130 geni e in casi selezionati studio dell'esoma.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Dott.sa Cristina Bottino, U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale
- Dott.sa Isabella Ceccherini, U.O.C. Genetica Medica
- Dott.sa Maria Carla Bosco, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare
- Dott.sa Genny Del Zotto, Core Facilities

#### **Collaborazioni Esterne**

- Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 550 centri di reumatologia pediatrica)
- Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova
- Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie
- Gruppo internazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
- EULAR/PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni per un corretto impiego delle metodiche di imaging per la valutazione del paziente con AIG
- Department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
- Dott. Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
- CAMELOT Biomedical Systems, Genova
- ESAOTE S.p.a Genova
- Collaborazione con l'Histiocyte Society (HS) nella definizione del MH score e nella valutazione di nuovi progetti collaborativi internazionali tra la comunità reumatologica pediatrica (PREs) e quella ematologica (HS) nell'ambito delle HLH
- Dott.sa Anna Rubartelli, Laboratorio di Immunologia IST

- Dott. Gianluca Damonte e Dott. Gilberto Filaci, CEBR, Università di Genova
- Dott.sa Elisabetta Traggiai, Novartis Institute for Resaearch in Biomedicine, Basel, Svizzera
- Dott. Yanick Crow, Imagine Institute, Paris, France
- Dott. Fabio Candotti, Ospedale Universitario di Losanna, Svizzera
- Dott. Luigi Notarangelo NIAID NIH Bethesda, USA
- Dott.sa Elena Hsieh, Children’s Hospital Colorado University of Colorado, Denver, USA

## **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DEL 2016**

1. Frid P, Nordal E, Bovis F, Giancane G, Larheim TA, Rygg M, Pires Marafon D, De Angelis D, Palmisani E, Murray KJ, Oliveira S, Simonini G, Corona F, Davidson J, Foster H, Steenks MH, Flato B, Zulian F, Baildam E, Saurenmann RK, Lahdenne P, Ravelli A, Martini A, Pistorio A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Temporomandibular Joint Involvement is Associated with Quality of Life, Disability and High Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug 26.
2. Demirkaya E, Lanni S, Bovis F, Galasso R, Ravelli A, Palmisani E, Consolaro A, Pederzoli S, Marafon D, Simianer S, Martini A, Ruperto N, Pistorio A for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A meta-analysis to estimate the placebo effect in juvenile idiopathic arthritis in randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1540-1550.
3. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovich L, Grom AA, Henter J, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnick-Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ on behalf of the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA); the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); the Histiocyte Society. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-489.
4. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovich L, Grom AA, Henter J, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnick-Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ on behalf of the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA); the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); the Histiocyte Society. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):566-576.

5. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Guilaisne Bernard-Medina A, Herlin T, Trachana M, Meini A,
6. Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016;387:671-678.
7. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, Cattalini M, Anton J, Modesto C, Quartier P, Hoppenreijs E, Martino S, Insalaco A, Cantarini L, Lepore L, Alessio M, Calvo Penades I, Boros C, Consolini R, Rigante D, Russo R, Pachlopnik Schmid J, Lane T, Martini A, Ruperto N, Frenkel J, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795-2805.
8. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Nov 8;316(18):1906-1912.
9. Lanni S, Bovis F, Ravelli A, Viola S, Magnaguagno F, Pistorio A, Michele Magnano G, Martini A, Malattia C., Delineating the Application of Ultrasound in Detecting Synovial Abnormalities of the Subtalar Joint in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Sep;68(9):1346-53. doi: 10.1002/acr.22846.
10. Prinold JA, Mazzà C, Di Marco R, Hannah I, Malattia C, Magni-Manzoni S, Petrarca M, Ronchetti AB, Tantarri de Horatio L, van Dijkhuizen EH, Wesarg S, Viceconti M; MD-PAEDIGREE Consortium, Patient-Specific Foot Model for the Estimate of Ankle Joint Forces in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Biomed Eng.* 2016 Jan;44(1):247-57. doi: 10.1007/s10439-015-1451-z. Epub 2015 Sep 15.
11. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, Maas M, Martini A, Naredo E, Østergaard M, Rooney M, Tzaribachev N, van Rossum MA, Vojinovic J, Conaghan PG, Malattia C. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1946-57.
12. Volpi S, Santori E, Abernethy K, Mizui M, Dahlberg CI, Recher M, Capuder K, Csizmadia E, Ryan D, Mathew D, Tsokos GC, Snapper S, Westerberg LS, Thrasher AJ, Candotti F, Notarangelo LD. *Blood.* 2016 Jan 14;127(2):216-20. doi: 10.1182/blood-2015-05-643817.
13. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M, Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 4;14(1):35. doi: 10.1186/s12969-016-0094-4.

## STAFF

| NOME COGNOME       | FUNZIONE         | POSIZIONE                          |
|--------------------|------------------|------------------------------------|
| Carlo Dufour       | Direttore        | Ruolo                              |
| Concetta Micalizzi | Dirigente medico | Ruolo                              |
| Francesca Fioredda | Dirigente medico | Ruolo                              |
| Maurizio Miano     | Dirigente medico | Ruolo                              |
| Michaela Calvillo  | Dirigente medico | Ruolo                              |
| Elena Palmisani    | Dirigente medico | Incaric. temporanea, fondi privati |
| Filomena Pierri    | medico           | Contrattista, fondi privati        |
| Marina Lanciotti   | Biologo          | Ruolo                              |
| Enrico Cappelli    | Biologo          | Contrattista, fondi privati        |
| Tiziana Lanza      | Biologo          | Contrattista, fondi privati        |
| Paola Terranova    | Biologo          | Contrattista, fondi privati        |
| Francesca Riccardi | Psicologa        | Contrattista                       |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

- Dettagliato il difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond
- Caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi genetici di AF
- Definito outcome di malattia nei pazienti italiani affetti da Anemia di Fanconi
- Descritta terapia di 2 linea per citopenie refrattarie/ricorrenti
- Conclusione trial clinico in uso G-CSF peghilato nelle neutropenie congenite

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Mariland, K. Rao per ALPS and ALPS like), Cincinnati Children's Hospital, (J. Bleasing per ALPS and ALPS like), Department of Pediatrics & Medicine, University of South Florida at Johns Hopkins All Children's Hospital, St Petersburg, Fla (J.Walter, per ALPS and ALPS like), OHSU (G. Bagby per Fanconi Anemia), centri EBMT (per Aplasia e Neutropenie), centri AIEOP per Neutropenie e Leucemie, Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, University Hospital Erlangen, Erlanger, Germany (Simon Volkl).

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*“La ricerca nel prossimo triennio: ALPS and ALPS like disorders e Marrow failure Syndromes”*

L'obiettivo circa **ALPS and ALPS like disorders** è quello di definire il profilo clinico, citofluorimetrico e molecolare delle ALPS e sindromi correlate; All'uopo è stato, infatti, predisposto pannello citofluorimetrico e NGS; Reclutato personale dedicato per la parte citofluorimetrica e molecolare; creazione di registro nazionale ALPS e sindromi correlate. Reclutamento di n. 130 pazienti di cui n. 110 gasliniani, principale casistica nazionale e fra le prime internazionali. A tal fine si collabora con Genetica, Reumatologia, Centro Trasfusionale di IGG e con esterni quali National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Mariland, K. Rao per ALPS and ALPS like), Cincinnati Children's Hospital, (J. Bleasing per ALPS and ALPS like), University of Florida (J.Walter, per ALPS and ALPS like), centri AIEOP per Neutropenie e Leucemie. Per quanto riguarda, invece il filone di ricerca relativo alla **Marrow Failure Syndromes, oltre alla definizione dei difetti metabolici**, si vogliono implementare i registri correnti di patologia (Neutropenie e Anemia di Fanconi) ed attivare quello sulle telomeropatie.

Al riguardo si è predisposta una raccolta di casi clinici su scala nazionale con apposita scheda di arruolamento e di follow up nonché specifiche analisi di laboratorio per la parte ematopoietico-metabolica(vedi avanti a metodo diagnostico screening). Si collabora con il Centro Trasfusionale IGG ed esterni quali: Laboratorio mutagenesi IST (S. Martino, GE); OHSU (G. Bagby per Fanconi Anemia) ed i centri AIEOP.

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Fioredda F, Lanza T, Gallicola F, Riccardi F, Lanciotti M, Mastrodicasa E, Signa S, Zanardi S, Calvillo M, Dufour C. Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: clinical and pharmacokinetic data. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2178-2181.
2. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Roivo A, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Bader P, van Biezen A, Aljurf MD, Kulesekararaj A, Marsh JC, Samarasinghe S. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015 Jul 28. doi: 10.1111/bjh.13614. [Epub ahead of print].
3. Virts EL, Jankowska A, Mackay C, Glaas MF, Wiek C, Kelich SL, Lottmann N, Kennedy FM, Marchal C, Lehnert E, Scharf RE, Dufour C, Lanciotti M, Farruggia P, Santoro A, Savasan S, Scheckenbach K, Schipper J, Wagenmann M, Lewis T, Leffak M, Farlow JL, Foroud TM, Honisch E, Niederacher D, Chakraborty SC, Vance GH, Pruss D, Timms KM, Lanchbury JS, Alpi AF, Hanenberg H. AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*. 2015 Sep 15;24(18):5093-108. doi: 10.1093/hmg/ddv227. Epub 2015 Jun 17.
4. Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. *Br J Haematol*. 2015 Jun 8. doi: 10.1111/bjh.13533. [Epub ahead of print].
5. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, van 't Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fisher A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault Delatour R, de Toledo Codina JS, Or R, Ganser A, Afanasyev B, Wynn R, Kalwak K, Marsh J, Dufour C. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2015 Jul 16. pii: blood-2015-02-628859. [Epub ahead of print].
6. 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, Hochsmann B, Samarasinghe S, Kulasekararaj AG, Schrezenmeier H, Aljurf M, Marsh J. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1574-81. doi: 10.3324/haematol.2014.106096. Epub 2014 Aug 1.

7. Völkl S, Rensing-Ehl A, Allgäuer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, Klemann C, Fuchs I, Schuster V, von Bueren AO, Naumann-Bartsch N, Gambineri E, Siepermann K, Kobbe R, Nathrath M, Arkwright PD, Miano M, Stachel KD, Metzler M, Schwarz K, Kremer AN, Speckmann C, Ehl S, Mackensen A. Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2016 Jul 14;128(2):227-38. doi: 10.1182/blood-2015-11-685024. Epub 2016 Apr 20.
8. Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, Farruggia P, Petrone A, Mondino A, Lo Valvo L, Crescenzo N, Bellia F, Olivieri I, Palmisani E, Caviglia I, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):490-495. doi: 10.1111/bjh.14261. Epub 2016 Jul 22.
9. Ravera S, Dufour C, Cesaro S, Bottega R, Faleschini M, Cuccarolo P, Corsolini F, Usai C, Columbaro M, Cipolli M, Savoia A, Degan P, Cappelli E. Evaluation of energy metabolism and calcium homeostasis in cells affected by Shwachman-Diamond syndrome. *Sci Rep*. 2016 May 5;6:25441. doi: 10.1038/srep25441.
10. Svahn J, Bagnasco S, Cappelli E, Onofrillo D, Caruso S, Corsolini F, De Rocco D, Savoia A, Longoni D, Pillon M, Marra N, Ramenghi U, Farruggia P, Locasciulli A, Addari C, Cerri C, Mastrodicasa E, Casazza G, Verzegnassi F, Riccardi F, Haupt R, Barone A, Cesaro S, Cugno C, Dufour C. Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). *Am J Hematol*. 2016 Jul;91(7):666-71. doi: 10.1002/ajh.24373. Epub 2016 Apr 24.

**STAFF**

| NOME 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 | Ruolo     |
| Sorrentino Stefania | Medico           | Borsista  |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

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 particolare programmi di immunoterapia con anticorpo anti GD2. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO, relativo ai pazienti sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. Si tratta di un progetto di sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati, progetto tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell'area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016****Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

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

**Collaborazioni Esterne**

- I.R.C.C.S. – IST - Ospedale San Martino, Genova: Struttura Semplice di Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali, Laboratorio di Bioterapia
- Ospedali Galliera, Genova: U.O.C. Medicina Nucleare
- I.R.C.C.S. - Istituto Tumori, Milano: Centro di Onco-Ematologia Pediatrica; Servizio di Medicina Nucleare; Laboratorio di Immunologia
- I.R.C.C.S. - Ospedale Bambino Gesù, Roma: Dipartimento di Emato-Oncologia; Laboratorio di Immunoterapia
- 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*)

- CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli
- Laboratorio della Fondazione Neuroblastoma, Fondazione Città della Speranza (Padova)
- Consorzio europeo I.T.C.C. (The Innovative Therapies for Children with Cancer-Parigi)
- CINECA
- Università di Trento

## **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

### *“NEUROBLE sviluppare nuovi ed efficaci approcci terapeutici”*

*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. La ricerca clinica si incentrerà nel completamento dei protocolli d'immunoterapia con anticorpo monoclonale anti GD2 in fase di mantenimento in protocolli di prima e seconda linea e sullo sviluppo di un protocollo che preveda l'uso dell'anticorpo in induzione in prima linea associato alla chemioterapia. 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 microvescicole circolanti nel sangue periferico e midollare (biopsia liquida), la cui composizione in miRNA e proteine potrà essere investigata anche in linee cellulari di NB trattate con diversi farmaci candidati, lo sviluppo di linfociti CAR specifici per le cellule di NB, lo studio immunofenotipico approfondito dei pazienti trattati con CAR a con anticorpo monoclonale anti GD2 e l'identificazione di nuovi biomarker predittivi di risposta all'immunoterapia.

### *“Sindromi predisponenti a cancro in età pediatrica: individuazione e presa in carico”*

*Obiettivo:* Individuazione e presa in carico delle sindromi predisponenti a cancro in età pediatrica.  
*Descrizione:* Il termine “Sindrome predisponente a cancro” in età pediatrica identifica più di 200 condizioni (disordini associati a instabilità cromosomica, a alterazioni coinvolgenti geni oncosoppressori, sindromi polimalformative, amartomatosi, gigantismi) che presentano un aumentato rischio di sviluppare neoplasie già in età pediatrica. E' inoltre probabile che una certa percentuale di bambini che hanno sviluppato una neoplasia pediatrica siano portatori di difetti genetici che predispongano allo sviluppo di neoplasie, in particolare quelli che abbiano presentato neoplasie plurifocali o in età precoce o abbiano sviluppato una seconda neoplasia dopo trattamento chemio-radioterapico. Si tratta di situazioni rare ma molteplici e con quadri clinici complessi che richiedono per il loro inquadramento clinico e biologico e per l'assistenza elevate e plurime competenze specialistiche. Data la rarità e la difficoltà di tali patologie è oggi indispensabile una diagnostica in centri di consolidata esperienza e tecnologia.

## **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014–2016**

1. Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa A, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Geoerger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Aug 24. doi: 10.1002/pbc.26192. PubMed PMID: 27555472.

2. Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Buffardi S, Garaventa A, Bottigliero G, Bianchi M, Zecca M, Locatelli F, Pession A, Pillon M, Favre C, D'Amico S, Provenzi M, Trizzino A, Zanazzo GA, Sau A, Santoro N, Murgia G, Casini T, Mascarini M, Burnelli R; AIEOP Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology and Hodgkin Lymphoma Working Group. The prognostic value of biological markers in paediatric Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:33-40. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.003. PubMed PMID: 26630532.
3. De Mariano M, Gallesio R, Chierici M, Furlanello C, Conte M, Garaventa A, Croce M, Ferrini S, Tonini GP, Longo L. Identification of GALNT14 as a novel neuroblastoma predisposition gene. *Oncotarget*. 2015 Sep 22;6(28):26335-46. doi: 10.18632/oncotarget.4501. PubMed PMID: 26309160; PubMed Central PMCID: PMC4694905.
4. Mazzocco K, Defferrari R, Sementa AR, Garaventa A, Longo L, De Mariano M, Esposito MR, Negri F, Ircolò D, Viscardi E, Luksch R, D'Angelo P, Prete A, Castellano A, Massirio P, Erminio G, Gigliotti AR, Tonini GP, Conte M. Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1725-32. doi: 10.1002/pbc.25552. PubMed PMID: 25925003.
5. Barco S, Gennai I, Reggiardo G, Galleni B, Barbagallo L, Maffia A, Viscardi E, De Leonardi F, Cecinati V, Sorrentino S, Garaventa A, Conte M, Cangemi G. Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Clin Biochem*. 2014 Jun;47(9):848-52. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.015. PubMed PMID: 24769278.
6. Sorrentino S, Gigliotti AR, Sementa AR, Morsellino V, Conte M, Erminio G, Buffa P, Granata C, Mazzocco K, Garaventa A, De Bernardi B. Neuroblastoma in the adult: the Italian experience with 21 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;36(8):e499-505. doi: 10.1097/MPH.000000000000144. PubMed PMID: 24633299.
7. Piccardo A, Puntoni M, Lopci E, Conte M, Foppiani L, Sorrentino S, Morana G, Naseri M, Cistaro A, Villavecchia G, Fanti S, Garaventa A. Prognostic value of <sup>18</sup>F-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. doi: 10.1007/s00259-014-2691-0. PubMed PMID: 24562643.
8. Garaventa A. High risk neuroblastoma: small steps towards cure. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jun;61(6):964-5. doi: 10.1002/pbc.24991. PubMed PMID: 24535945.
9. Piccardo A, Lopci E, Foppiani L, Morana G, Conte M. (18)F-DOPA PET/CT for assessment of response to induction chemotherapy in a child with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Radiol*. 2014 Mar;44(3):355-61. doi: 10.1007/s00247-013-2807-x. PubMed PMID: 24247818.
10. Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, Verschuur A, Ducassoul S, Malekzadeh K, Casanova M, Amoroso L, Chastagner P, Zwaan CM, Munzer C, Aerts I, Landman-Parker J, Riccardi R, Le Deley MC, Georger B, Rubie H. 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 Jan;50(1):170-7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.012. PubMed PMID: 24021349.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>        | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|------------------------|------------------|
| Paolo Fiore         | Responsabile UOSD      |                  |
| Storace Silvia      | Coordinatrice Dietiste |                  |
| Marino Mariapia     | Responsabile Lactarium |                  |
| Comandini Patrizia  | Dietista               |                  |
| Santoni Sandra      | Dietista               |                  |
| Fierro Serena       | Dietista               |                  |
| Nobili Nicoletta    | Dietista               |                  |
| Ierardi Maria Paola | Dietista               | Contrattista     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Partecipazione a studio Multicentrico su utilizzo Triheptanoeina del deficit di GLUT1 (U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari– Dr P Striano)

Personalized therapeutic education programme for adolescents with cystic fibrosis and their families (U.O.C. Pneumologia – U.O.S. Fibrosi Cistica)

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Le attività eminentemente assistenziali della struttura – dalle valutazioni nutrizionali di base alla stima della spesa energetica a riposo e agli interventi di nutrizione clinica necessari – sono di sostegno a studi sull’individuazione della malnutrizione e sull’efficacia dell’intervento di supporto nutrizionale del paziente pediatrico ospedalizzato e si svolgono con tutte le UU.OO. di degenza dell’Istituto.

**ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

- Observational longitudinal study of growth patterns, body composition, Energy expenditure and dietary intake in italian infants and children with spinal muscular atrophy type I and II (con U.O.S.D. Miologia).
- Monitoraggio dell’efficacia del programma di rieducazione nutrizionale dell’adolescente obeso tramite utilizzo di supporto informatico (U.O.S.D. Centro Nutrizionale).
- Dietary intervention as a tool to modulate hematopoietic and immune reconstitution following autologous hematopoietic stem cell transplantation (Laboratorio Oncologia et Al).

**STAFF**

| NOME COGNOME             | FUNZIONE                      | POSIZIONE               |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Angelo Ravelli           | Dirigente medico              | Personale di ruolo      |
| Maria Giannina Alpigiani | Dirigente medico              | Personale di ruolo      |
| Alessandro Consolaro     | Dirigente medico – Ric. Univ. | Personale di ruolo a TD |
| Sara Verazza             | Ricercatore Medico            | dottorando              |
| Gabriella Giancane       | Ricercatore Medico            | dottorando              |
| Silvia Rosina            | Ricercatore Medico            | dottorando              |
| Giulia Camilla Varnier   | Ricercatore Medico            | dottorando              |
| Alessandra Alongi        | Ricercatore Medico            | dottorando              |
| Sergio Davì              | Ricercatore Medico            | borsista                |
| Benedetta Schiappapietra | Ricercatore Medico            | assegnista              |
| Sara Dal Prà             | Ricercatore Medico            | assegnista              |

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

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Nel corso del 2016, con la collaborazione di oltre 120 centri di Reumatologia Pediatrica in tutto il mondo appartenenti alla rete di PRINTO, è stata completata la traduzione in 53 lingue del questionario multidimensionale denominato Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) per l’AIG e la relativa raccolta dati con quasi 9000 pazienti con AIG arruolati. Le analisi preliminari dei dati mostrano importanti differenze nei parametri di outcome dei pazienti in relazione in particolare alla disponibilità nelle diverse aree geografiche dei nuovi farmaci biologici. L’Unità Operativa Complessa ha poi proseguito gli studi di sviluppo e validazione di nuove misure cliniche per la valutazione dell’outcome dei pazienti con AIG e dermatomiosite giovanile (DMG). Inoltre, è stato concepito un progetto per lo sviluppo di un nuovo indice composito di attività di malattia specifico per l’AIG sistemica e per lo sviluppo di un nuovo indice di attività di malattia per la DMG.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Rete di PRINTO con centri di Reumatologia Pediatrica in circa 80 paesi (più di 500 centri in tutto il mondo)
- OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
- Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
- Histiocyte Society (A.C. Horne)
- Novartis Pharma Italia
- Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)
- Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della Società italiana di Pediatria

**ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Studio multicentrico EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA study) e Sviluppo e validazione di un indice composito di valutazione dell’attività di malattia nella dermatomiosite giovanile (DMG)”*

*Obiettivi: Nell'ambito del progetto EPOCA:* valutazione su scala mondiale dell'epidemiologia delle diverse forme di Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), l'analisi delle differenti modalità di trattamento e dell'outcome nei diversi Paesi e Continenti, e promozione dell'utilizzo nella pratica clinica di metodiche standardizzate nella valutazione del bambino affetto da AIG, con particolare riguardo ai dati relativi all'osservazione dei genitori e dei pazienti.

*Nell'ambito del progetto relativo alla dermatomiosite giovanile:* messa a punto e validazione di un indice composito di valutazione dell'attività di malattia nella DMG denominato "Juvenile Dermatomyositis Activity Index (JDMAI)", ottenuto tramite la combinazione di diverse misure cliniche individuali e finalizzato alla quantificazione del livello assoluto di attività di malattia.

*Descrizione: Nell'ambito del progetto EPOCA* sono stati fino ad ora arruolati oltre 9.000 pazienti in più di 120 centri di reumatologia pediatrica afferenti alla rete di PRINTO. L'analisi di questi dati è iniziata nel corso del 2016 e permetterà di validare il questionario JAMAR nelle sue diverse traduzioni e di raggiungere gli obiettivi del progetto, ovvero: il confronto dell'outcome dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) della frequenza delle categorie di AIG e di iridociclite tra diversi paesi e continenti; il confronto tra le differenti strategie terapeutiche, la valutazione dell'accesso ai farmaci biologici nei diversi paesi e continenti ed infine la promozione dell'uso delle misure quantitative basate sull'osservazione del medico, del genitore e del paziente nella pratica clinica quotidiana. Ad oggi più di 30 manoscritti relativi alla traduzione e alla validazione del questionario JAMAR in altrettante lingue sono stati abbozzati e si intende procedere con la loro pubblicazione sulla rivista scientifica Rheumatology International nel corso del prossimo anno.

*Nell'ambito del progetto relativo alla dermatomiosite giovanile:* partendo dall'accorpamento dei dati inclusi nei database multinazionali di pazienti affetti da DMG custoditi presso la Pediatria II e i differenti centri appartenenti alla rete PRINTO che parteciperanno al progetto, si arriverà alla massa a punto e alla validazione retrospettiva del JDMAI. Successivamente, le informazioni relative ai pazienti affetti da DMG seguiti presso la Pediatria II e le altre unità partecipanti verranno raccolte in maniera prospettica per la validazione del nuovo strumento. Si procederà poi alla definizione dei livelli di punteggio del JDMAI corrispondenti ai principali stati di attività di malattia nella DMG. Infine, un gruppo di esperti avrà il compito di disegnare un trial terapeutico nella DMG, basato sull'approccio treat-to-target, che utilizzi il JDMAI come misura di outcome primario.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

U.O.S.D. Epidemiologia, biostatistica e comitati ed eventuali collaborazioni con altre UU.OO. del nostro Istituto che hanno in carico pazienti affetti da DMG.

### **Collaborazioni Esterne**

La partecipazione a questi progetti sono state proposte a tutti i centri di Reumatologia Pediatrica afferenti alla rete PRINTO; in particolare, i dati prospettici e retrospettivi raccolti c/o il Dipartimento di Reumatologia del Great Ormond Street Hospital di Londra, con cui da tempo la nostra UOC collabora proficuamente, contribuiranno alla validazione retrospettiva e prospettica del JDMAI.

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. 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.

2. Consolaro, E.M. Morgan, G. Giancane, S. Rosina, S. Lanni, A. Ravelli, Information technology in paediatric rheumatology, *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl. 101): S11-S16.
3. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, Leong JY, Chua C, Massa M, Saidin S, Magni-Manzoni S, Arkachaisri T, Wallace CA, Gattorno M, Martini A, Lovell DJ, Albani S. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 16.
4. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 18;14(1):23.
5. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the Phenotypic Variability of Juvenile Idiopathic Arthritis across Races or Geographic Areas--Key to Understanding Etiology and Genetic Factors? *J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):683-5.
6. Consolaro A, Ravelli A. Defining criteria for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):595-6.
7. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S40-3.

**STAFF**

| NOME COGNOME    | FUNZIONE      | POSIZIONE      |
|-----------------|---------------|----------------|
| Maja Di Rocco   | Responsabile  |                |
| Marta Bertamino | Collaboratore | Dottoranda     |
| Annalisa Madeo  | Collaboratore | Specializzanda |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Completamento studio clinico fase 3 intervenzionale ENB-010-10, asfotase alpha  
Attualmente in corso : NCT00358943 , LSD Registry (MPSI, Gaucher disease, Fabry disease , Pompe disease) AC-056C501 NP-C Registry (Niemann PickC disease)  
NCT01633489 LALDR (CESD, Wolman disease), PVO-1A-001 Trial (FOP)

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- U.O.C. Neuroradiologia per Studio alterazioni neuroradiologiche dei pazienti con FOP
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle malattie metaboliche

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Meccanismi immunologici determinanti la linfoproliferazione per difetto di apoptosi FAS mediata nei soggetti con malattia di Gaucher”*

**Obiettivo:** 1) Definizione delle alterazioni di apoptosi nei soggetti con malattia di Gaucher; 2) correlazione delle variazioni dei lipidi di membrana secondari all'accumulo di sfingolipidi con variazioni funzionali del recettore FAS.

**Descrizione:** In tutti i soggetti con malattia di Gaucher verranno effettuati: doppi negativi, sottopopolazioni linfocitarie, studio del profilo citochinico, studio di mTOR, studio della funzionalità FAS mediante valutazione dell'apoptosi; correlazione delle alterazioni di apoptosi con il grado di attività di malattia e della regressione delle alterazioni di apoptosi con terapia enzimatica sostitutiva; nei soggetti con ALPS senza dimostrabile mutazione dei geni ALPS correlati verrà effettuato il dosaggio della glucocerebrosidasi e ricerca delle mutazioni GBA1; analisi lipidomica nei fibroblasti dei pazienti con malattia di Gaucher per correlazione con eventuale modifica della composizione della membrana e del recettore FAS.

**Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

U.O.C. Ematologia

**Collaborazioni Esterne**

Non ancora ratificata la collaborazione esterna per lo studio lipidomico

**MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Severino M, Bertamino M, Tortora D, Morana G, Uccella S, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M. Novel asymptomatic CNS findings in patients with ACVR1/ALK2 mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet. 2016 Dec;53(12):859-864.

2. Chiabrando D, Castori M, di Rocco M, Ungelenk M, Gießelmann S, Di Capua M, Madeo A, Grammatico P, Bartsch S, Hübner CA, Altruda F, Silengo L, Tolosano E, Kurth I. Mutations in the Heme Exporter FLVCR1 Cause Sensory Neurodegeneration with Loss of Pain Perception. *PLoS Genet.* 2016 Dec 6;12(12):
3. Dworski S, Lu P, Khan A, Maranda B, Mitchell JJ, Parini R, Di Rocco M, Hügler B, Yoshimitsu M, Magnusson B, Makay B, Arslan N, Guelbert N, Ehlert K, Jarisch A, Gardner-Medwin J, Dagher R, Terreri MT, Lorenzo CM, Barillas-Arias L, Tanpaiboon P, Solyom A, Norris JS, He X, Schuchman EH, Levade T, Medin JA. Acid Ceramidase Deficiency is characterized by a unique plasma cytokine and ceramide profile that is altered by therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Feb;1863(2):386-394. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.031.
4. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sánchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficicioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Sep 10;373(11):1010-20. doi: 10.1056/NEJMoa1501365.
5. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, Bembi B, Dardis A, Fiumara A, Di Rocco M, Uziel G, Ardisson A, Roccatello D, Alpa M, Bertini E, D'Amico A, Dionisi-Vici C, Deodato F, Caviglia S, Federico A, Palmeri S, Gabrielli O, Santoro L, Filla A, Russo C, Parenti G, Andria G. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Feb 27;10:22.
6. Bravenboer N, Micha D, Triffitt JT, Bullock AN, Ravazzolo R, Bocciardi R, Di Rocco M, Netelenbos JC, Ten Dijke P, Sánchez-Duffhues G, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ, Seemann P, Ventura F, Beaujat G, Eekhoff EM, Pals G. Clinical Utility Gene Card for: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Eur J Hum Genet.* 2015 Jan 21. doi: 10.1038/ejhg.2014.274.
7. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, Faraci M. Long-term Outcome of a Successful Cord Blood Stem Cell Transplant in Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatrics.* 2015 Jan;135(1):e211-5.
8. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Nov;61(11):1905-9.
9. Haupt J, Deichsel A, Stange K, Ast C, Bocciardi R, Ravazzolo R, Di Rocco M, Ferrari P, Landi A, Kaplan FS, Shore EM, Reissner C, Seemann P. ACVR1 p.Q207E causes classic fibrodysplasia ossificans progressiva and is functionally distinct from the engineered constitutively active ACVR1 p.Q207D variant. *Hum Mol Genet.* 2014 Oct 15;23(20):5364-77.
10. Besio R, Maruelli S, Gioia R, Villa I, Grabowski P, Gallagher O, Bishop NJ, Foster S, De Lorenzi E, Colombo R, Diaz JL, Moore-Barton H, Deshpande C, Aydin HI, Tokatli A, Kwiek B, Kasapkara CS, Adisen EO, Gurer MA, Di Rocco M, Phang JM, Gunn TM, Tenni R, Rossi A, Forlino A. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. *Bone.* 2015 Mar;72:53-64.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>               | <b>POSIZIONE</b>           |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Edoardo Lanino      | Dirigente Medico – Resp. UOSD | Ruolo                      |
| Maura Faraci        | Dirigente Medico              | Ruolo                      |
| Stefano Giardino    | Medico, Specialista Pediatria | Incarico tempo determinato |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

L'attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) ha incluso dal 1/1/2016 al 15/11/2016 44 procedure trapiantologiche, 21 allogeneiche e 23 autologhe. Il programma allogeneico si è sviluppato in prevalenza sul filone aploidentico, con 6 procedure in pazienti affetti da patologie non neoplastiche utilizzando la piattaforma con selezione negativa linfociti TCRαβ-CD19 e 6 procedure in leucemie acute con la piattaforma mieloablativa ciclofosfamide post-trapianto (PTCy). La casistica con PTCy è stata oggetto di pubblicazione su BBMT. I restanti allotrapianti sono stati eseguiti da familiare HLA identico (4) o da donatore adulto non consanguineo (5). Nessuno dei pazienti sottoposti a allotrapianto è deceduto per complicanze trapianto-correlata (TRM= 0%). L'attività di trapianto autologo si è sviluppata prevalentemente su neuroblastomi (14) e tumori del sistema nervoso centrale (7). Sono stati sottoposti al Comitato Etico e attivati 5 nuovi studi (4 prospettici ed 1 retrospettivo). Sono stati completati (PI Dott.ssa Faraci) 2 studi multicentrici europei/EBMT (funzione gonadica in relazione al tipo di condizionamento; trapianto d'organo solido post TCSE) ed i risultati verranno presentati all'Annual Meeting EBMT 2017.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- U.O.C. Ematologia
- U.O.C. Oncologia
- U.O.S.D. Neuroncologia
- SIMT
- U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia pediatrica (AIEOP)
- Gruppo Italiano e Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo (GITMO, EBMT)
- UOS Radioterapia Ospedale San Martino-IST, Genova
- Tettamanti Research Center- Pediatric Clinic University of Milano Bicocca - Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri Azienda Ospedaliera San Gerardo
- Ist. Clinico HUMANITAS, Laboratorio Biotecnologie Mediche, Rozzano
- Lab. Di Ematologia e Terapia Cellulare; Pol. S. Matteo Pavia
- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale – Ospedale Galliera, Genova

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Nuove strategie di trapianto da donatore alternativo e di terapia cellulare”*

**Obiettivo:** Consentire l'accesso al trapianto di CSE a tutti i pazienti privi di un donatore familiare o alternativo compatibile, utilizzando due diverse piattaforme di trapianto aploidentico e supporto con terapie cellulari patogeno-specifiche. Valutazione degli outcomes (TRM, DFS, incidenza di GVHD acuta e cronica, complicanze infettive, ricostituzione immunologica) a confronto tra le diverse tipologie di trapianto con l'obiettivo di ridefinirne le indicazioni.

*Descrizione:* tipizzazione HLA alta risoluzione estesa del nucleo familiare dei candidati a TCSE allogeneico, determinazione e titolazione anticorpi antiHLA, attivazione ricerca donatore non consanguineo tramite IBMDR, valutazione dei potenziali donatori, del tempo ottimale per il trapianto in base a diagnosi e stato di malattia. Selezione del donatore secondo algoritmo interno: fam. Identico → MUD 10/10, aploidentico. Analisi di outcome in termini di tempi attecchimento, complicanze acute severe, incidenza e severità GVHD acuta e cronica, ricostituzione immunologica, complicanze infettive, durata ricovero (primario e riammissioni), sopravvivenza, qualità di vita, costi.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
- U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post-natali e terapie cellulari
- U.O.C. Immunologia Clinica e Sperimentale
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

#### **Collaborazioni Esterne**

- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale- Osp. Galliera

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, De Bortoli M, Barat V, Prete A, Fagioli F. Feasibility and outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide for children and adolescents with hematologic malignancies: an AIEOP-GITMO multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 May;22(5):902-9.
2. Faraci M, Matthes-Martin S, Lanino E, Morreale G, Ferretti M, Giardino S, Micalizzi C, Balduzzi A. Two pregnancies shortly after transplantation with reduced intensity conditioning in chronic myeloid leukemia. *Pediatr Transplant.* 2016 Feb;20(1):158-61.
3. Lawitschka A, Faraci M, Yaniv I, Veys P, Bader P, Wachowiak J, Socie G, Aljurf MD, Arat M, Boelens JJ, Duarte R, Tichelli A, Peters C. Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Apr;50(4):592-7.
4. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, Dalissier A, Davis JH, Eames GM, Egeler RM, Filipovich AH, Fischer A, Jürgens H, Krance R, Lanino E, Leung WH, Matthes S, Michel G, Orchard PJ, Pieczonka A, Ringdén O, Schlegel PG, Sirvent A, Vettenranta K, Eapen M. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):711-8.
5. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, Faraci M. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics.* 2015 Jan;135(1):e211-5.

6. Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, Messina C, Lanino E, Bertaina A, Favre C, Giorgiani G, Ripaldi M, Ziino O, Palumbo G, Pillon M, Pession A, Rutella S, Prete A. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Feb;50(2):181-8.
7. Pio L, Milanaccio C, Mascelli S, Raso A, Nozza P, Sementa AR, Cama A, Buffa P, Avanzini S, Vannati M, Capra V, Lanino E, Rossi A, Morana G, Magnano GM, Severino M, Garrè ML. Congenital multifocal rhabdoid tumor: a case with peculiar biological behavior and different response to treatment according to location (central nervous system and kidney). *Cancer Genet.* 2014 Sep;207(9):441-4.
8. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, Pecoraro C, Guidi S, Iori AP, Montante B, Chiusolo P, Lanino E, Carella AM, Zucchetti E, Bruno B, Irrera G, Patriarca F, Baronciani D, Musso M, Prete A, Risitano AM, Russo D, Mordini N, Pastore D, Vacca A, Onida F, Falcioni S, Pisapia G, Milone G, Vallisa D, Olivieri A, Bonini A, Castagnola E, Sica S, Majolino I, Bosi A, Busca A, Arcese W, Bandini G, Bacigalupo A, Rambaldi A, Locasciulli A. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Jun;20(6):872-80.
9. 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.
10. 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.

## STAFF

| NOME COGNOME           | FUNZIONE            | POSIZIONE                                      |
|------------------------|---------------------|--|
| Enrico Eugenio Verrina | Responsabile UOSD   | Dirigente Medico di I Livello                  |
| Maurizio Bruschi       | Ricercatore Biologo | Ruolo, Fond. Malattie Renali Bambino (0.2 fte) |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2016 dall'U.O.S.D. Centro di Dialisi è stata finalizzata, come negli anni precedenti, alla produzione e messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento delle cure a pazienti pediatriche con insufficienza renale in terapia dialitica acuta o cronica ed in attesa di trapianto renale.

In particolare nell'anno 2016 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei bambini in insufficienza renale terminale. Lo scopo del trial clinico al quale l'UOSD Dialisi ha partecipato è l'identificazione della dose pediatrica più efficace e sicura del farmaco e della formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento del farmaco stesso soprattutto nei bambini più piccoli.
3. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) sono stati condotti 2 studi: I. Alterazioni del metabolismo calcio-fosforico nei bambini dopo trapianto renale. II. Epidemiologia della terapia sostitutiva renale cronica e disparità razziali sull'accesso e i risultati del trapianto renale in pazienti pediatriche in Europa.
4. In collaborazione con l'IPPN (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla migliore strategia trapiantologica per pazienti con rene policistico autosomico recessivo in trattamento dialitico (trapianto renale isolato vs combinato rene-fegato).
5. In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
  - a) Trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi 2 anni di vita.
  - b) Insorgenza di neuropatia ottica ischemica in bambini in dialisi peritoneale cronica.

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry – ESPN/ERA-EDTA Registry (Registro Pediatrico Europeo di terapia sostitutiva renale).
- Registro Italiano di Dialisi Cronica Pediatrica (RIDP) (coordinamento nazionale).
- Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.

- Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.
- International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (IPPN)
- Dept of Pediatric Nephrology, Children’s Mercy Hospital, Kansas City, MO, USA

#### **ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Studi Proteomici e Metabolici in esosomi isolati da effluenti peritoneali di bambini uremici”*

**Obiettivo:** Lo studio consiste nella caratterizzazione proteomica e metabolica degli esosomi (ES) purificati dall’effluente peritoneale (EP) di pazienti pediatrici con insufficienza renale terminale in trattamento con dialisi peritoneale cronica allo scopo di ottenere informazioni proteiche e metaboliche funzionali atte a meglio comprendere il ruolo pro-infiammatorio sulla membrana peritoneale delle soluzioni di dialisi nella terapia dialitica a lungo termine.

**Descrizione:** Gli ES sono nanovesicole che vengono rilasciate da tutte le cellule e sono presenti in tutti i fluidi corporei. La loro composizione e funzione è estremamente eterogenea ed è dipendente dalle condizioni fisiopatologiche dell’organismo-cellula produttore. Ne sono state individuate molteplici funzioni tra cui: trasporto di informazioni cellula-cellula/cellula-organo attraverso mRNA e miRNA; angiogenesi; attività antimicrobica nelle vie urinarie; coinvolgimento nei processi infiammatori e coagulativi. Non vi sono studi su composizione e funzione degli ES presenti nell’EP di pazienti pediatrici in relazione alla terapia con dialisi peritoneale a lungo termine. Recenti studi da noi eseguiti sulla caratterizzazione degli ES di altri liquidi biologici ci hanno consentito la messa a punto di una metodica altamente riproducibile per la loro purificazione (*J Proteomics* 2015, 112) e per l’identificazione di una loro importante attività biochimica (*Expert Rev Proteomics* 2015,12). La conoscenza acquisita con gli studi di caratterizzazione proteica dell’EP (*Nephrol Dial Transplant* 2011,26;; *J Proteomics* 2015,116) rappresenta una base di partenza per realizzare questo studio. La caratterizzazione del profilo di espressione proteica degli ES nell’EP e la valutazione della funzionalità della catena di trasporto degli elettroni consentirà di determinare il ruolo biologico di queste nanovesicole e di valutarne la possibilità di utilizzo quali sensori dello stato infiammatorio e della progressione del danno verso la fibrosi peritoneale.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

La *Core Facility* di Spettrometria di Massa dell’Istituto G. Gaslini verrà coinvolta per l’identificazione delle proteine presenti negli esosomi.

#### **Collaborazioni Esterne**

Il Laboratorio di Biochimica dell’Università di Genova (Responsabile Prof.ssa Isabella Panfoli) sarà parte attiva di questo progetto per quanto riguarda lo studio di particolari attività metaboliche che verranno identificate negli esosomi.

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Paglialonga F, Consolo S, Pecoraro C, Vidal E, Gianoglio B, Puteo F, Picca S, Saravo MT, Edefonti A, Verrina E. Chronic haemodialysis in small children: a retrospective study of the Italian Pediatric Dialysis Registry. *Pediatr Nephrol*. 2016 May;31(5):833-41.
2. Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ. Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov;31(11):2055-64.

3. Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojević B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Feb;31(2):317-24.
4. Di Zazzo G, Guzzo I, De Galasso L, Fortunato M, Leozappa G, Peruzzi L, Vidal E, Corrado C, Verrina E, Picca S, Emma F. Anterior ischemic optical neuropathy in children on chronic peritoneal dialysis: report of 7 cases. *Perit Dial Int*. 2015 Mar-Apr;35(2):135-9.
5. Ha IS, Yap HK, Munarriz RL, Zambrano PH, Flynn JT, Bilge I, Szczepanska M, Lai WM, Antonio ZL, Gulati A, Hooman N, van Hoeck K, Higueta LM, Verrina E, Klaus G, Fischbach M, Riyami MA, Sahpazova E, Sander A, Warady BA, Schaefer F; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2015 Sep;88(3):605-13.
6. Bonthuis M, Busutti M, van Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Bakkaloğlu S, Battelino N, Gaydarova M, Gianoglio B, Parvex P, Gomes C, Heaf JG, Podracka L, Kuzmanovska D, Molchanova MS, Pankratenko TE, Papachristou F, Reusz G, Sanahuja MJ, Shroff R, Groothoff JW, Schaefer F, Verrina E. Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: a European society for paediatric nephrology/european renal association-European dialysis and transplant association registry study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):767-75.
7. Bruschi M, Candiano G, Santucci L, D'Ambrosio C, Scalon A, Bonsano M, Ghiggeri GM, Verrina E. Combinatorial Peptide Ligand Library and two dimensional electrophoresis: new frontiers in the study of peritoneal dialysis effluent in pediatric patients. *J Proteomics*. 2015 Feb 26;116:68-80.
8. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, Materassi M, Donati MA, Verrina E, Schiaffino MC, Pecoraro C, Iaccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2015 May;30(5):839-47.
9. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina E, Inward C, Rönnholm K, Vondrak K, Warady BA, Zurowska AM, Schaefer F, Cochat P; ESPN/ERA-EDTA registry.; IPPN registry.; ANZDATA registry.; Japanese RRT registry. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int*. 2014 Jul;86(1):168-74.
10. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, Jahnukainen T, Leroy V, Reusz G, Sandes AR, Sinha MD, Groothoff JW, Combe C, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;9(1):92-9.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>     | <b>FUNZIONE</b>  | <b>POSIZIONE</b>                   |
|-------------------------|------------------|------------------------------------|
| Angelo Claudio Molinari | Direttore        | Ruolo                              |
| Laura Banov             | Dirigente medico | Ruolo, attualmente in maternità    |
| Johanna Svahn           | Dirigente medico | Ruolo tempo indeterminato          |
| Marta Bertamino         | Dirigente medico | Sostituto maternità Dott.ssa Banov |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

L'U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi collabora con altri centri in Italia per la ricerca sulle patologie emorragiche e trombotiche congenite ed acquisite. In particolare l'interesse è focalizzato sulle complicanze trombotiche delle cure aggressive in pediatria, sulla sperimentazioni cliniche dei nuovi anticoagulanti e dei nuovi farmaci per l'emofilia a emivita prolungata. Svolge ruolo di riferimento nazionale per le problematiche trombotiche e lo stroke pediatrico. L'attività ha consentito di approfondire le conoscenze di PK e PD di Rivaroxaban in pediatria.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Sickkids Toronto, Canada, rete dei Centri Emofilia italiani, RITI (Registro Italiano trombosi Infantili)

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Monitoraggio della artropatia emofilica del bambino emofilico nell'era dei concentrati long acting"*

*Obiettivo:* Analisi delle condizioni articolari del bambino affetto da emofilia con l'impiego della gait analysis e della ecografia articolare) dopo il passaggio ai concentrati di Fattore VIII e Fattore IX a emivita prolungata.

*Descrizione:* Lo studio prevede di valutare lo stato funzionale e anatomico in pazienti emofilici di età pediatrica prima e dopo il passaggio a concentrati di fattore VIII a emivita prolungata utilizzando l'ecografia articolare e la 'gait analysis' (analisi del cammino) verificando eventuali differenze tra emofilia lieve, moderata o grave e tra pazienti in profilassi e pazienti trattati on demand.

I pazienti saranno sottoposti a una valutazione clinica, ecografica articolare secondo il protocollo 'Head US' e ad un test di analisi del cammino temporale, spaziale e con parametri cinematici.

I controlli verranno ripetuti annualmente per valutare se il miglioramento della qualità della vita ottenuto diradando le infusioni non comporti un aumento delle emorragie subcliniche e una maggiore incidenza di alterazioni articolari.

**Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Ortopedia

**Collaborazioni Esterne**

- Policlinico di Milano, Ospedale Regina Margherita
- Private Practice for Prevention, Rehabilitation and Orthopaedics, Bonn, Germany
- Radiologia S.Martino

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. 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 Jul;25(5):518-21.
2. Bertamino M, Banov L, Molinari AC. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the Emergency Department: lessons from a "model" family. *Blood Transfus.* 2015 Apr;13(2):324-7.
3. Castaman G, Rocino A, Mazzucconi MG, Zanon E, Gagliano F, Molinari AC. Prophylaxis therapy in paediatric patients with haemophilia: a survey of clinical management trends in Italy. *Blood Transfus.* 2015 Oct;13(4):631-8.
4. Coppola A, Santagostino E, Hassan HJ, Molinari AC, Santoro RC, Tagliaferri A, Morfini M, Di MG. The increased demand for plasma-derived factor VIII in Italy between 2011 and 2014 is attributable to treatment of adult patients rather than paediatric or previously unexposed patients with severe haemophilia A. *Blood Transfus.* 2017 Mar 2;1-2.
5. Economou M, Banov L, Ljung R. Perinatal aspects of haemophilia. *Eur.J.Haematol.Suppl* 2014 Aug;76:21-5.
6. Giordano P, Lassandro G, Valente M, Molinari AC, Ierano P, Coppola A. Current management of the hemophilic child: a demanding interlocutor. Quality of life and adequate cost-efficacy analysis. *Pediatr.Hematol.Oncol.* 2014 Nov;31(8):687-702.
7. Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns. *Pediatr.Hematol.Oncol.* 2015 Feb;32(1):1-10.
8. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J.Pediatr.* 2016 Apr;171:60-6.
9. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb.Haemost.* 2015 Jun;113(6):1270-7.
10. Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, Mathew P, Pocoski J, Molinari AC, Mantovani LG, Giordano P. Health economic models in hemophilia A and utility assumptions from a clinician's perspective. *Pediatr.Blood Cancer* 2015 Oct;62(10):1826-31.

**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**

**U.O.S. Area Critica del  
Dipartimento Chirurgia Cardio-  
Toraco Addominale e trapianti**

**Centro di  
Neuroradiologia e  
radiologia  
intervenzionale**

**Chirurgia**

**Radiologia**

**U.O.S. Chirurgia  
Oncologica**

**U.O.S. Radiologia  
d'Urgenza**

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>              | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|------------------------------|------------------|
| Maurizio Marasini   | Dirigente Medico, Cardiologo | Ruolo            |
| Rimini Alessandro   | Dirigente Medico, Cardiologo | Ruolo            |
| Trocchio GianLuca   | Dirigente Medico, Cardiologo | Ruolo            |
| Giulia Tuo          | Dirigente Medico, Cardiologo | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Nell'anno 2016 ho portato a termine la ricerca nell'ambito della diagnosi prenatale relativa al comportamento della fossa ovale nei feti affetti da Trasposizione delle grandi arterie. Tale comportamento può modificare in maniera significativa l'organizzazione dell'evento nascita e la prognosi del paziente affetto. Ho inoltre avviato una valutazione retrospettiva dei pazienti con diagnosi prenatale di Doppia discordanza atrioventricolare e ventricoloarteriosa per rivalutare l'impatto della diagnosi prenatale e la prognosi di questi pazienti spesso sottoposti ad un complesso iter cardiocirurgico. Tale studio è stato accettato come comunicazione orale al Congresso Italiano di Cardiologia Pediatrica, ed è stato scelto poi come uno dei migliori lavori da presentare al Congresso tedesco di Cardiologia Pediatrica che quest'anno si svolgerà a Lipsia a Febbraio 2017. Ho partecipato con il Dr Rimini alla stesura di un capitolo relativo alle aritmie nel feto e nel bambino. Ho preso parte in qualità di relatore a diversi eventi scientifici per lo più inerenti alla medicina fetale.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Sub-Investigator Studio PEDAL, U.O.C Patologia Neonatale

Titolo protocollo: Long term outcome of children enrolled in study ROPP-2008-01 previously treated with rhIGF-1/GFBP-3 for the Prevention of Retinopathy of Prematurity or who received standard neonatal care.

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Diagnosi, gestione e esito a medio termine della trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie nel feto: un'esperienza multicentrica”*

**Obiettivo:** riportare l'esperienza multicentrica in termini di diagnosi prenatale e gestione peri e postnatale dei feti affetti da Doppia discordanza delle grandi arterie.

**Descrizione:** la trasposizione congenitamente corretta di grandi arterie ccTGA è una complessa anomalia cardiaca che rappresenta meno dell'1% di tutti i difetti congeniti cardiaci. Altre malformazioni intracardiache possono essere ad essa associate. Dati il basso numero di casi pubblicati e la scarsità di dati riguardanti la storia naturale delle ccTGA diagnosticate in età prenatale e i risultati di diversi trattamenti chirurgici, fornire un' appropriata consulenza pre-natale rappresenta una sfida per i cardiologi fetali. Includeremo nello studio tutti i pazienti che sono stati sottoposti a diagnosi pre-natale per ccTGA a ciascun centro di riferimento tra gennaio 2005 e dicembre 2015. Per ciascun feto preso in esame verranno valutate le seguenti variabili: indicazione di invio del paziente ad un medico specialista, età materna alla diagnosi, età media gestazionale rispettivamente alla diagnosi e all'ultimo esame ecografico, risultati dell' esame cariotipo e del test per la 22q11 microdelezione, anomalie o sindromi extracardiache eventualmente associate e decorso (ad esempio, gestione peri e post-natale).

## Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e perinatale

## Collaborazioni Esterne

- Cardiologia Fetale Ospedale Monaldi, Napoli
- Cardiologia Fetale Ospedale Bambino Gesù, Roma

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. Tuo G, Paladini D, Montobbio G, Volpe P, Cheli M, Calevo MG, Marasini M. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2016 Sep 22 [Epub ahead of print].
2. Paladini D, Deloison B, Rossi A, Chalouhi GE, Gandolfo C, Sonigo P, Buratti S, Millischer AE, Tuo G, Ville Y, Pistorio A, Cama A, Salamon LJ. Vein of Galen Aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus. A retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Aug 12. doi: 10.1002/uog.17224. [Epub ahead of print].
3. Tuo G, Pini Prato A, Derchi M, Mosconi M, Mattioli G, Marasini M. Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution. *Front Pediatr.* 2014 Sep 17;2:99.
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.
5. Bondanza S, Calevo MG, Marasini M. Early and Long-Term Results of Stent Implantation for Aortic Coarctation in Pediatric Patients Compared to Adolescents: A Single Center Experience. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:4818307. doi: 10.1155/2016/4818307.
6. Scaglione M, Ebrille E, Caponi D, Siboldi A, Bertero G, Di Donna P, Gabbarini F, Raimondo C, Di Clemente F, Ferrato P, Marasini M, Gaita F. Zero-Fluoroscopy Ablation of Accessory Pathways in Children and Adolescents: CARTO3 Electroanatomic Mapping Combined with RF and Cryoenergy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015 Jun;38(6):675-81.
7. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Nov 8;316(18):1906-1912.
8. Pongiglione G, Possidoni A, di Luzio Papparatti U, Costanzo AM, Gualberti G, Bonvicini M, Rimini A, Agnoletti G, Calabrò MP, Pozzi M, Tumbarello R, Salice P, Fiorini P, Russo MG, Milanese O. Incidence of Respiratory Disease During the First Two Years of Life in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Italy: A Retrospective Study. *Pediatr Cardiol.* 2016 Dec;37(8):1581-1589.

9. Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, Stuefer J, Stagnaro N, Siciliano V, Molinaro S, Sicari R, Festa P. Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;32(9):1441-1449.
10. 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.

## STAFF

Girolamo Mattioli, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica  
Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini

Giuseppe Martucciello, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica  
Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini

Stefano Avanzini, Dirigente Medico

Giovanni Maria Bisio, Dirigente Medico

Silvio Ferretti, Dirigente Medico

Giuseppe Fratino, Dirigente Medico

Cinzia Mazzola, Dirigente Medico

Alberto Michelazzi, Dirigente Medico

Alessio, Pini Prato, Dirigente Medico

Fabio Sanfilippo, Dirigente Medico

Piero Scarsi, Dirigente Medico

Michele, Torre, Dirigente Medico

Maria Grazia Faticato, Specializzanda

Lorenzo Leonelli, Specializzando

Irene Paraboschi, Specializzanda

Michela Wong, Specializzando

Federico Palo, Specializzando

Manuela, Mosconi, Contrattista

## Sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'anno 2016

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

Durante il 2016 è proseguita l'attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell'NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell'espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell'infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l'enterocolite. Nel complesso, al 15/12/2016, sono stati arruolati oltre 250 pazienti, oltre la metà dei quali sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di

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

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

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

#### *“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung”*

Dal 2014 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o *“preliminary data”*). Sono state intervistati circa 200 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggiorescenti) ed un sovrapponibile numero controlli age-matched.

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

#### *“Ottimizzazione della ricerca in chirurgia pediatrica”*

Nel corso dell’anno 2016 la coordinazione della ricerca ha consentito la focalizzazione delle risorse scientifiche nello studio metagenomico nei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung. Tale studio, tutt’ora in corso, ha consentito l’implementazione di un paper sottoposto alla revisione presso la prestigiosa rivista *Gastroenterology*. Parallelamente sono stati conclusi alcuni dei *secondary aims* dei progetti in corso con definizione dei risultati dell’inoculazione della Tossina Botulinica per il trattamento dell’acalasia neurogena dello sfintere anale interno, dei risultati funzionali a lungo termine della malattia di Hirschsprung e del rischio oncologico dei pazienti affetti dalla stessa

malattia. Sono sottoposti a revisione 3 papers presso riviste internazionali quali *Pediatric Surgery International* e *Journal of Pediatric Surgery*.

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

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

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

Tale progetto di Ricerca, attivato il 1° dicembre del 2014, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini per l'esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un'analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell'affezione in esame. Nel solo anno 2016 (al 15/12/2016) sono stati arruolati 16 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

#### **Attuali principali collaborazioni nazionali ed internazionali**

- Professor Paolo De Coppi, Great Hormond Street Hospital – London, UK
- Prof. Prem Puri, Our's Lady Hospital, Dublin, Ireland
- Prof. Mikko Pakarinen – Children Hospital, Helsinki, Finland
- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Dr. Andrew Davidson – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Prof. Sabine Sarnacki - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
- Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Dott.ssa Giovanna Riccipetoni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano
- Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia
- Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Fattibilità della chirurgia laparoscopica con basse pressioni di insufflazione intra-addominale nei bambini. studio randomizzato controllato, open-label, tra 2 livelli di pressione intra-addominale durante la chirurgia laparoscopica”* (studio finanziato)

*Descrizione:* La chirurgia laparoscopica ha molti vantaggi rispetto alla chirurgia “open”: incisione chirurgica più piccola con un miglior risultato estetico, minor dolore post operatorio, mobilizzazione post-operatoria precoce, ripresa precoce dell'alimentazione, minore durata della degenza con vantaggi sia per il lavoro dei genitori che per l'assenza del bambino da scuola. I sintomi più comunemente riportati sono il dolore alla spalla, irritazione peritoneale e disturbi gastrointestinali.

Molti studi condotti sugli adulti mostrano gli effetti positivi dell'uso di minori pressioni di insufflazione. Noi proponiamo di esaminare in chirurgia pediatrica se il rilassamento ottenuto con una curarizzazione profonda possa aumentare lo spazio di lavoro chirurgico in maniera tale da ottenere una ottimale visualizzazione chirurgica pur lavorando a basse pressioni di insufflazione di CO<sub>2</sub>.

**Obiettivo:** Esaminare se il rilasciamento muscolare ottenuto con un profondo grado di curarizzazione permetta un ottimale grado di visualizzazione chirurgica laparoscopica pur lavorando a basse pressioni di insufflazione di CO<sub>2</sub>.

Obiettivi secondari:

- Confrontare le visualizzazioni chirurgiche ottenute a due diversi livelli di pressione di insufflazione
- Stabilire la necessità di incrementare i livelli di pressione di insufflazione nei pazienti collocati nel gruppo a bassa pressione di insufflazione
- Valutare la necessità di analgesia postoperatoria in base ai due differenti livelli di pressione di insufflazione
- Valutare l'incidenza di effetti collaterali nel post operatorio come nausea e vomito
- Valutare il grado di contrazione della diuresi ai due livelli di pressione

**Si prevede che la ricerca proseguirà fino al 2018.**

*"Identificazione dei criteri diagnostici per le miopatie viscerali intestinali"*

**Descrizione:** Nell'ambito delle Pseudo-Ostruzioni Croniche Intestinali le Miopatie Viscerali Intestinali (IVM) rappresentano sicuramente le forme più severe e di difficile riconoscimento. Mentre gli studi di diagnosi molecolare stanno facendo luce su forme di IVM dipendenti da singoli geni causativi, un ampio lavoro per l'identificazione preliminare dei casi è iniziato con la costituzione di un gruppo (Martucciello G., Bruder E, Silini , Nozza P., Barabino A, ecc..), che sta mettendo a confronto le possibilità diagnostiche fornite da dati clinici, immunoistochimica per alfa-actina muscolo liscio, ultrastruttura (EM) ed infine criteri quantitativi sul ratio tra spessore longitudinale esterna e circolare interna della tonaca propria intestinale. I primi risultati sono stati inviati alla prestigiosa rivista Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition.

**Si prevede che la ricerca proseguirà fino al 2018.**

*"Innovativo approccio chirurgico al rabdomiosarcoma prostatico e vescicale tramite tecnica psam (Posterior Sagittal Total Anorectal Mobilization)"*

**Descrizione:** Il trattamento del Rabdomiosarcoma prostatico e vescicale ha previsto nel corso degli anni scelte di trattamento chirurgico anche molto demolitive, alcune che hanno visto la completa asportazione della vescica e strutture limitrofe, con grave handicap permanente per i pazienti trattati. Recentemente chirurghi pediatri dell'U.O. (G. Martucciello, S. Avanzini, ecc..), particolarmente dedicati al trattamento chirurgico oncologico hanno ideato e realizzato su 5 pazienti un nuovo approccio poco demolitivo, finalizzato alla radicalizzazione del tumore con risparmio della vescica dell'uretra e dei meccanismi funzionali della continenza urinaria e fecale. Il follow-up dei pazienti trattati risulta più che incoraggiante. La nuova tecnica chirurgica è definita PSAM (Posterior Sagittal Total Anorectal Mobilization) e permette di ottenere un campo operatorio ottimale sulla resezione tumorale. La tecnica è stata preliminarmente presentata con successo al Congresso Europeo di Chirurgia Pediatrica del 2016; i risultati sono ora in via di pubblicazione.

**Si prevede che la ricerca proseguirà fino al 2019.**

## *“Ruolo della chirurgia nel trattamento del neuroblastoma 4s”*

**Descrizione:** L'approccio chirurgico al Neuroblastoma 4s (NB4s) dai pochi dati della letteratura internazionale risulta ancora molto controverso, non esiste una univoca interpretazione definitiva del ruolo della chirurgia. In collaborazione con i colleghi dell'oncologia Pediatrica dell'istituto, è in corso un'analisi di 249 casi italiani di NB4s (144 maschi e 105 femmine; range di età 0-11 mesi). Il follow-up minimo è stato di 7 anni.

Si stanno prendendo in considerazione i principali aspetti che influenzano la prognosi: tipo di chirurgia (radicale iniziale, radicale secondaria, chirurgia con resezione parziale, biopsia chirurgica), infiltrazione epatica metastatica, amplificazione MYCN, fattori di rischio. I risultati preliminari, che sono oggetto di analisi comparativa, identificano comunque che la resezione radicale del tumore primitivo è avvenuta in 78 pazienti al momento della diagnosi.

Dai dati fino ad oggi analizzati la radicalizzazione all'esordio risulta associata ad un più alto indice di sopravvivenza, statisticamente significativo. Questi dati sono in fase di interpretazione e discussione critica.

**Si prevede che la ricerca proseguirà fino al 2018.**

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica
- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
- U.O.C. Oncologia
- U.O.C. Ematologia
- U.O.S.D. Centro Trapianto midollo osseo
- U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Ostetricia e Ginecologia
- U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico ed allergologico
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.C. Pronto soccorso e Medicina d'urgenza pediatrica
- U.O.S.D. Area Critica Medica
- U.O.S.D. Centro di Medicina fetale e perinatale
- U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e radiologia interventoriale
- U.O.S.D. Team interdipartimentale delle vie Aeree

### **Collaborazioni Esterne**

- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Prof. Sabine Sarnacki - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
- Prof. Elisabeth Bruder, Istituto di Patologia Università di Basilea
- Prof. Luigi Terracciano, Istituto di Patologia Università di Basilea
- Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Dott.ssa Giovanna Riccipetoni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano
- Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia
- Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE 2014-2016

1. Avanzini S, Faticato MG, Crocoli A, Virgone C, Viglio C, Severi E, Fagnani AM, Cecchetto G, Riccipetioni G, Noccioli B, Leva E, Sementa AR, Mattioli G, Inserra A. Comparative retrospective study on the modalities of biopsying peripheral neuroblastic tumors: a report from the Italian Pediatric Surgical Oncology Group (GICOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Oct 20. doi: 10.1002/pbc.26284.
2. Rossi V, Mosconi M, Nozza P, Murgia D, Mattioli G, Ceccherini I, Pini Prato A. Chronic intestinal pseudo-obstruction in a child harboring a founder Hirschsprung RET mutation. *Am J Med Genet A*. 2016 Sep;170(9):2400-2403.
3. Varela P, Pio L, Torre M. Primary tracheobronchial tumors in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016 Jun;25(3):150-5.
4. Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, Faticato MG, Leonelli L, Montobbio G, Disma N, Mattioli G. Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children. *Tech Coloproctol*. 2016 May;20(5):279-285.
5. Avanzini S, Faticato MG, Sementa AR, Granata C, Martucciello G, Pio L, Prato AP, Garaventa A, Bisio G, Montobbio G, Buffa P, Mattioli G. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Mar 28.
6. Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct 30.
7. Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato A, Montobbio G, Disma NM, Barabino A. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):658-62.
8. Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, Paradies G, Manzoni C, Noccioli B, Tramontano A, Jasonni V, Vaccarella F, De Pascale S, Alberti D, Riccipetioni G, Falchetti D, Caccia F, Pelizzo G, Schleef J, Lima M, Andriolo P, Franchella A, Cacciari A, Caravaggi F, Federici S, Andermarcher M, Perrino G, Codrich D, Camoglio FS, Chiarenza FS, Martino A, Appignani A, Briganti V, Caterino S, Cozzi D, Messina M, Rizzo A, Liotta L, Salerno D, Aceti MG, Bartoli F, Romeo C, Esposito C, Lelli Chiesa PL, Clemente E, Mascia L, Cacciaguerra S, Di Benedetto V, Licciardi S, De Grazia E, Ubertazzi M, Piazza G, Mattioli G, Rossi F, Nobili M. A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep;50(9):1441-56.
9. Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, SementaAR. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):326-8.
10. Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martelossi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L. Paediatric ulcerative colitis surgery: Italian survey. *J Crohns Colitis*. 2015 Jul;9(7):558-64.

## STAFF

| NOME COGNOME             | FUNZIONE                        | POSIZIONE                 |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Gian Michele Magnano     | Direttore                       | 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 |
| Paolo Del Mirto          | 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 |
| Marco Antonio Ciccone    | Coord tsrm posizione funzionale | Ruolo tempo indeterminato |
| Gian Piero Chessa        | Coord tsrm posizione funzionale | Ruolo tempo indeterminato |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

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 sono stati oggetto di relazione all'ESPR Congress 2015. Continua l'arruolamento dei pazienti e l'analisi statistica dei risultati.
2. URO RM: terminata la lettura comparativa multicentrica (Istituto Gaslini-università di Rouen) degli esami UroRm e scintigrafia dinamica Mag3 e l'analisi statistica dei dati. Dati in corso di pubblicazione. Ad oggi sono stati acquisiti circa 600 esami di URO RM completi di valutazione funzionale analizzata in postprocessing con software dedicato "MRU versione 5.0 plug-in di image J. Gli esami condotti dal 2011 al 2016 (circa 500) sono stati oggetto di discussione collegiale nel corso delle riunioni settimanali del gruppo di lavoro multidisciplinare uro-nefrologico. In corso di valutazione la sensibilità e specificità della URO RM nell'ambito della patologia CAKUT sottoposta a chirurgia; selezionati 120 casi di SGPU sottoposti a chirurgia. In corso di analisi valutazione di sensibilità e specificità della uro rm in comparazione ad ecografia e scintigrafia dinamica nella definizione della giuntopatia intrinseca ed estrinseca e nella valutazione del grado di ostruzione.
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 Paedegree: abbiamo definito i protocolli RM e attualmente continua 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 2017.
6. Ottimizzazione della dose. È stata completata la survey nazionale sulla dose in TC i risultati sono pubblicati su European Radiology. Le società scientifiche di Radiologia e in particolare l'ESPR hanno completato, con la nostra attiva collaborazione la definizione dei PiLDR (livelli di dose radiante di riferimento in pediatria) che tramite Eurosafe sono divenuti i parametri di riferimento in radiologia pediatrica.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- 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. Nieuvelstein, 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 2017-2019**

*"Proseguo nuovo Imaging nefrourologico, reumatologico, cardio-vascolare e oncologico pediatrico con contenimento/alternativa all'esposizione radiante"*

**Obiettivo:** Imaging diagnostico a bassa dose radiante, anche funzionale

1. Descrizione: Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie e oncologiche comparazione imaging RM da 1.5 e 3T.
2. MD Paedegree: studio multicentrico europeo per costruire modelli computerizzati di malattie pediatriche e in particolare l'AIG come predittori di outcome.
3. URO RM funzionale come alternativa alla Scintigrafia sequenziale, come diagnostica "all in one" senza energia radiante nella patologia nefrourologica.
4. RM anche 3T con seq. DWI nelle infezioni delle vie urinarie e RM dal genotipo delle malformazioni rene-cervello al fenotipo con dimostrazione mediante imaging.
5. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC e in particolare nel pectus excavatum: definizione di nuovi indici patologici per decisioni chirurgiche.
6. Ottimizzazione della dose radiante in pediatria (in particolare TC): centro pilota SIRM.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
- U.O.C. Pediatria II - Reumatologia
- U.O.S.D. Centro di Chirurgia mini-invasiva e robotica
- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Oncologia

#### **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. Nieuvelstein, Utrecht, NL)

- Cardiac MRI and Pectus: Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH), London
- MD pedigree: Radiologia “Bambino Gesù” e Università di Sheffield

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Damasio MB, Magnaguagno F, Stagnaro G. Whole-body MRI: non-oncological applications in paediatrics. *Radiol Med*. 2016 May;121(5):454-61. doi: 10.1007/s11547-015-0619-9. Review. PMID:26892067.
2. Bagatell R, McHugh K, Naranjo A, Van Ryn C, Kirby C, Brock P, Lyons KA, States LJ, Rojas Y, Miller A, Volchenbom SL, Simon T, Krug B, Sarnacki S, Valteau-Couanet D, von Schweinitz D, Kammer B, Granata C, Pio L, Park JR, Nuchtern J. Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):740-6. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2042. PMID:26755515.
3. Papa R, Nozza P, Granata C, Caorsi R, Gattorno M, Martini A, Picco P. Juvenile eosinophilic fasciitis: three case reports with review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun; 34(3):527-30.
4. Lanni S, Bovis F, Ravelli A, Viola S, Magnaguagno F, Pistorio A, Magnano GM, Martini A, Malattia C. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Delineating the application of ultrasound in detecting synovial abnormalities of subtalar joint in juvenile idiopathic arthritis. 2016 Jan 27. doi: 10.1002/acr.22846.
5. Sacco O, Santoro F, Ribera E, Magnano GM, Rossi GA. Short-length ligamentum arteriosum as a cause of congenital narrowing of the left main stem bronchus. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Apr 29. doi: 10.1002/ppul.23460.
6. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Girosi D, Magnano GM, Rossi A. Mild Tracheal Compression by Aberrant Innominate Artery and Chronic Dry Cough in Children. *Pediatric Pulmonology* 51:286–294 (2016).
7. Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA. Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis.. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:941–943.
8. Granata C, Origgi D, Palorini F, Matranga D, Salerno S. Radiation dose from multidetector CT studies in children: results from the first Italian nationwide survey. *Pediatr Radiol*. 2015 Apr;45(5):695-705. doi: 10.1007/s00247-014-3201-z. PMID:25380999.
9. 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.

10. Riccabona M, Vivier PH, Ntoulia A, Darge K, Avni F, Papadopoulou F, Damasio B, 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. *Pediatr Radiol*. 2014 Nov;44(11):1478-84.
11. 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.
12. 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.

## STAFF

Girolamo Mattioli, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini

Giuseppe Martucciello, Professore Associato in Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Genova, convenzionato Gaslini

Stefano Avanzini, Dirigente Medico

Giovanni Maria Bisio, Dirigente Medico

Silvio Ferretti, Dirigente Medico

Giuseppe Fratino, Dirigente Medico

Cinzia Mazzola, Dirigente Medico

Alberto Michelazzi, Dirigente Medico

Alessio Pini Prato, Dirigente Medico

Fabio Sanfilippo, Dirigente Medico

Piero Scarsi, Dirigente Medico

Michele Torre, Dirigente Medico

Maria Grazia Faticato, Specializzanda

Lorenzo Leonelli, Specializzando

Irene Paraboschi, Specializzanda

Michela Wong, Specializzando

Federico Palo, Specializzando

Manuela Mosconi, Contrattista

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

*“L’approccio Mini-Invasivo In Chirurgia Pediatria: Audit Clinici, Risk Management e Linee Guida”*

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

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Professor Paolo De Coppi, Great Hormond Street Hospital – London, UK
- Prof. Prem Puri, Our's Lady Hospital, Dublin, Ireland
- Prof. Mikko Pakarinen – Children Hospital, Helsinki, Finland
- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Dr. Andrew Davidson – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Prof. Sabine Sarnacki - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
- Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Dott.ssa Giovanna Riccipetoni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano
- Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia
- Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*“Fattibilità della chirurgia laparoscopica con basse pressioni di insufflazione intra-addominale nei bambini. Studio randomizzato controllato, open-label, tra 2 livelli di pressione intra-addominale durante la chirurgia laparoscopica”*

*Descrizione:* La chirurgia laparoscopica ha molti vantaggi rispetto alla chirurgia “open”: incisione chirurgica più piccola con un miglior risultato estetico, minor dolore post operatorio, mobilizzazione post-operatoria precoce, ripresa precoce dell'alimentazione, minore durata della degenza con vantaggi sia per il lavoro dei genitori che per l'assenza del bambino da scuola. I sintomi più comunemente riportati sono il dolore alla spalla, irritazione peritoneale e disturbi gastrointestinali. Molti studi condotti sugli adulti mostrano gli effetti positivi dell'uso di minori pressioni di insufflazione. Noi proponiamo di esaminare in chirurgia pediatrica se il rilassamento ottenuto con una curarizzazione profonda possa aumentare lo spazio di lavoro chirurgico in maniera tale da ottenere una ottimale visualizzazione chirurgica pur lavorando a basse pressioni di insufflazione di CO<sub>2</sub>.

*Obiettivo:* Esaminare se il rilasciamento muscolare ottenuto con un profondo grado di curarizzazione permetta un ottimale grado di visualizzazione chirurgica laparoscopica pur lavorando a basse pressioni di insufflazione di CO<sub>2</sub>.

Obiettivi secondari:

- Confrontare le visualizzazioni chirurgiche ottenute a due diversi livelli di pressione di insufflazione
- Stabilire la necessità di incrementare i livelli di pressione di insufflazione nei pazienti collocati nel gruppo a bassa pressione di insufflazione
- Valutare la necessità di analgesia postoperatoria in base ai due differenti livelli di pressione di insufflazione
- Valutare l'incidenza di effetti collaterali nel post operatorio come nausea e vomito
- Valutare il grado di contrazione della diuresi ai due livelli di pressione

**Si prevede che la ricerca proseguirà fino al 2018.**

## Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica
- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
- U.O.C. Oncologia
- U.O.C. Ematologia

- U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo
- U.O.C. Pediatria ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.C. Ostetricia e Ginecologia
- U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico ed allergologico
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.C. Pronto soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica
- U.O.S.D. Area Critica Medica
- U.O.S.D. Centro di Medicina fetale e perinatale
- U.O.S.D. Team interventistico endovascolare
- U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle vie Aeree

### **Collaborazioni Esterne**

- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Prof. Sabine Sarnacki - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
- Prof. Elisabeth Bruder, Istituto di Patologia Università' di Basilea
- Prof. Luigi Terracciano, Istituto di Patologia Università' di Basilea
- Prof. Piergiorgio Gamba – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova
- Dott.ssa Giovanna Riccipetoni – Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano
- Dott. Daniele Alberti – Ospedali Civili di Brescia
- Dott. Pietro Bagolan – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, Faticato MG, Leonelli L, Montobbio G, Disma N, Mattioli G. Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children. *Tech Coloproctol.* 2016 May;20(5):279-285.
2. Avanzini S, Faticato MG, Sementa AR, Granata C, Martucciello G, Pio L, Prato AP, Garaventa A, Bisio G, Montobbio G, Buffa P, Mattioli G. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *Eur J Pediatr Surg.* 2016 Mar 28.
3. Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Oct 30.
4. Mattioli G, Pio L, Disma NM, Torre M, Sacco O, Pistorio A, Zanaboni C, Montobbio G, Barra F, Ramenghi LA. Congenital Lung Malformations: Shifting from Open to Thoracoscopic Surgery. *Pediatr Neonatol.* 2016 Dec;57(6):463-466.
5. Pini-Prato A, Faticato MG, Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Disma N, Montobbio G, Mattioli G. Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 28;21(40):11312-20.
6. Pio L, Carlucci M, Leonelli L, Erminio G, Mattioli G, Torre M. Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum Without Bar Stabilizers Using Endo Close. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016 Feb;26(2):148-52.

# Dipartimento Testa-Collo e Neuroscienze

Segreteria

U.O.C.

U.O.S.D.

Neurochirurgia

Ortopedia

U.O.S. Deviazioni assiali ed  
ipometriche degli arti

Oculistica

Otorinolaringoiatria

Neuroradiologia

Neurologia  
Pediatria e Malattie  
Muscolari

Neuropsichiatria  
infantile

Medicina Fisica e  
Riabilitazione

Centro Traslationale e  
patologie  
neurodegenerative

Centro di assistenza  
domiciliare  
ematoncologia e  
continuità delle cure

Microchirurgia  
ricostruttiva e  
chirurgia della mano

Laboratorio di  
Neurogenetica e  
Neuroscienze

Centro di Neuro-  
Oncologia

Centro di  
psicologia clinica

Odontostomatologia  
e ortodonzia  
pediatrica

## STAFF

| NOME COGNOME      | FUNZIONE                         | POSIZIONE      |
|-------------------|----------------------------------|----------------|
| Armando Cama      | Direttore UOC                    | Neurochirurgo  |
| Maria Luisa Garrè | Responsabile UOSD Neurooncologia | Oncologa       |
| Valeria Capra     | Dirigente medico                 | Neurogenetista |
| Patrizia De Marco | Ricercatore biologa              | Contrattista   |
| Elisa Merello     | Ricercatore biologa              | Contrattista   |
| Alessandro Raso   | Ricercatore biologo              | Contrattista   |
| Samantha Mascelli | Ricercatore biologa              | Contrattista   |
| Andrea Accogli    | Medico                           | Specializzando |

## RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Dall'analisi dell'esoma in una famiglia affetta da Malformazione di Chiari tipo 1 (MC1) a segregazione autosomica-dominante, sono emerse varianti nel gene *DKK1*, un inibitore della via di segnale WNT coinvolto nello sviluppo delle strutture mesodermiche cefaliche anteriori. *DKK1* è stato sequenziato in 65 casi sporadici e in 100 controlli ed una mutazione missenso (c.359G>T; p.R120L) nell'esone 2 del gene è stata individuata in due casi sporadici indipendenti. La mutazione non era presente né nei genitori (*de novo*), né negli individui di controllo. Tale variante è già stata riportata in un caso di osteoporosi infantile. *DKK1* p.R120L risulta patogenetica in base a software predittivi *in silico* ed è responsabile solo del 3% (2/65) dei casi sporadici di MC1.

L'analisi di un caso familiare con schizencefalia (SCH) ha messo in luce varianti nei seguenti geni: *COL24A1*, *CNTNAP2*, *PCDH4* e *PCDHGA1*. Le indagini molecolari eseguite poi su 220 individui di controllo hanno identificato un caso portatore della medesima variante identificata nel probando nel gene *COL24A1*, (c.G3185T; p.G1062V), mettendo in discussione il coinvolgimento di tale gene nella patogenesi della SCH. Inoltre, un'ulteriore analisi eseguita indipendentemente su 28 pazienti sporadici ha riportato 2 casi portatori della mutazione sinonima rara nel gene *CNTNAP2* (c.681C>T; p.His227=) (MAF<0,01) e un paziente portatore della variante missenso rara nel gene *PCDH4* (c.1225G>A; p.Asp409Asn), risultata deleteria. Alla luce di questi dati, solo i geni *CNTNAP2* e *PCDH4* sono risultati informativi per la patogenesi di SCH.

**Linea di ricerca 2:** L'analisi NGS sulle regioni codificanti dei geni *RNF213*, *TGFB1* e *PDGFRB* è stata eseguita su 21 pazienti pediatrici italiani-caucasici, affetti da lesioni angiogenetiche, quali la malattia Moyamoya (MMD) o la sindrome Moyamoya (MMS), e sui genitori di 8 casi. Sono state individuate diverse nuove varianti nel gene *RNF213*, in particolare: due nuove mutazioni patogenetiche (p.Trp4677Leu e p.Cys4017Ser) sono state identificate in un caso MMS e in un caso MMD. Inoltre, in un caso MMS è stata identificata una nuova mutazione nel gene *PDGFRB* (p.Pro1063Thr), potenzialmente patogenetica. La predisposizione genetica della vasculopatia Moyamoya asiatica sembra dunque differire dalla malattia caucasica, mentre nessun ulteriore differenza è emersa tra MMD e MMS.

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Dr. Kibar Zoha, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada
- Dr. Magi Alberto e Dr. Tattini Lorenzo, Università di Firenze
- Dr. Gharavi Ali, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University, New-York-USA

- Garcia-Barceló Mercè, Department of Surgery, Hong Kong Jockey Club Building for Interdisciplinary Research ,Hong Kong
- Prof. Stefan M. Pfister, German Cancer Research Centre (DKFZ) and Department of Paediatric Oncology/Haematology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
- Prof. Dominique Figarella-Branger, APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Marseille, France

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Sequenziamento dell'esoma ed analisi del trascrittoma somatico in malformazioni ed in lesioni angiogenetiche del SNC”*

**Obiettivo:** L'identificazione di varianti genetiche rare che possano spiegare la patogenesi di malformazioni del SNC (Malformazione di Chiari 1, Schizencefalia, Sindrome di Goldenar) di varia natura o di lesioni angiogenetiche, quali la malattia Moyamoya (MMD) o la sindrome Moyamoya (MMS), di cui, ad oggi, non sono noti i geni di suscettibilità di malattia nella popolazione caucasica. L'analisi a livello somatico dei tessuti dove è esplicito il danno può risultare fondamentale per l'individuazione di fattori rilevanti nell'eziologia e nella patogenesi delle patologie a base genetica.

**Descrizione:** Saranno sequenziate le regioni codificanti dei geni *LRP4* e *BMP* in 5 casi familiari e in 150 casi sporadici di MC1 e dei geni *PCDHGB4* e *CNTNAP2* in 28 pazienti con SCH ed in nuovi casi aggiuntivi. In collaborazione con la Dr. Kibar, si eseguiranno studi funzionali *in vitro* ed *in vivo* delle varianti che risulteranno più significative. Inoltre, 10 nuove famiglie saranno sequenziate per WES e confrontate con 21 pazienti precedentemente analizzati per individuare le basi genetiche della complessità intrinseca della NF1-MMD *versus* MMD.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Dr. Paolo Nozza, U.O.C. Anatomia Patologica
- Dr. Roberto Biassoni, U.O.S. Medicina Molecolare

#### **Collaborazioni Esterne**

- Dr. Zoha Kibar, Department of Neurosciences, CHU Saint Justine Research Centre, Montreal-Canada
- Dr. Alberto Magi e Dr. Lorenzo Tattini Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Firenze

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Raso A, Biassoni R, Mascelli S, Nozza P, Ugolotti E, Di Marco E, De Marco P, Merello E, Cama A, Pavanello M, Capra V. Moyamoya vasculopathy shows a genetic mutational gradient decreasing from East to West. *J Neurosurg Sci.* 2016 Oct 27. [Epub ahead of print].
2. Merello E, Pavanello M, Consales A, Mascelli S, Raso A, Accogli A, Cama A, Valeria C, De Marco P. Genetic Screening of Pediatric Cavernous Malformations. *J Mol Neurosci.* 2016 Oct;60(2):232-238.
3. Accogli A, Pavanello M, Accorsi P, De Marco P, Merello E, Pacetti M, Nozza P, Fiorillo C, Pinelli L, Cama A, Rossi A, Catala M, Capra V. Spinal lipoma as a dysembryogenetic anomaly: Four unusual cases of ectopic iliac rib within the spinal lipoma. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016 Jul;106(7):530-535.

4. Mascelli S, Nozza P, Jones DT, Colin C, Pistorio A, Milanaccio C, Ravegnani M, Consales A, Witt O, Morana G, Cama A, Capra V, Biassoni R, Pfister SM, Figarella-Branger D, Garrè ML, Raso A. TP53 codon 72 polymorphism may predict early tumour progression in paediatric pilocytic astrocytoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47918-47926. doi: 10.18632/oncotarget.10295.
5. Tassano E, Accogli A, Pavanello M, Bruno C, Capra V, Gimelli G, Cuoco C. Interstitial 9p24.3 deletion involving only DOCK8 and KANK1 genes in two patients with non-overlapping phenotypic traits. *Eur J Med Genet*. 2016 Jan;59(1):20-25.
6. Wang M, De Marco P, Merello E, Drapeau P, Capra V, Kibar Z. Role of the planar cell polarity gene Protein tyrosine kinase 7 in neural tube defects in humans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Dec;103(12):1021-1027.
7. Seo JH, Zilber Y, Babayeva S, Liu J, Kyriakopoulos P, De Marco P, Merello E, Capra V, Gros P, Torban E. Mutations in the planar cell polarity gene, Fuzzy, are associated with neural tube defects in humans. *Hum Mol Genet*. 2015 Jul 1;24(13):3893.
8. Lemay P, Guyot MC, Tremblay É, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Henrion É, Diallo O, De Marco P, Merello E, Massicotte C, Désilets V, Michaud JL, Rouleau GA, Capra V, Kibar Z. Loss-of-function de novo mutations play an important role in severe human neural tube defects. *J Med Genet*. 2015 Jul;52(7):493-497.
9. Antonelli M, Raso A, Mascelli S, Gessi M, Nozza P, Coli A, Gardiman MP, Arcella A, Massimino M, Buttarelli FR, Giangaspero F. SMARCB1/INI1 Involvement in Pediatric Chordoma: A Mutational and Immunohistochemical Analysis. *Am J Surg Pathol*. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print].
10. Allache R, Lachance S, Guyot MC, De Marco P, Merello E, Justice MJ, Capra V, 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 Apr 1;23(7):1687-1699.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>          | <b>POSIZIONE</b>                     |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Carlo Minetti       | Professore Ordinario     | Professore Ordinario - DINOGLMI      |
| Pasquale Striano    | Professore Associato     | Professore Associato - DINOGLMI      |
| Marina Pedemonte    | Dirigente Medico         | Medico Convenzionato SSN             |
| Cristina Diana      | Dirigente Medico         | Medico Convenzionato SSN             |
| Maria Stella Vari   | Medico                   | Dottorando di Ricerca UNIGE          |
| Francesca Pinto     | Medico specialista       | Contrattista                         |
| Federica Trucco     | Medico                   | Dottorando di Ricerca UNIGE          |
| Elisabetta Gazzerro | Medico                   | Contrattista di ricerca d'eccellenza |
| Chiara Fiorillo     | Medico specialista       | Contrattista                         |
| Stefania Assereto   | Biologa                  | Dottoranda di Ricerca                |
| Monica Traverso     | Biologa                  | Dottoranda di Ricerca                |
| Paolo Broda         | Tecnico                  | Tecnico                              |
| Fabrizio Giusquiami | Tecnico                  | Tecnico UNIGE                        |
| Luisa Pozzo         | Infermiera Professionale | Caposala                             |
| Grazia Icardi       | Infermiera Professionale | Infermiera                           |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

*“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 un'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. La linea di ricerca è integrata con le U.O.S.D. Centro Trasazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative e Laboratorio Di Neurogenetica e Neuroscienze, che già precedentemente facevano parte della U.O.C. I gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

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

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI

- EURO-NMD (Neuromuscular Disorders) network for the ERN, European References Network for Rare Diseases, coordinato da The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, MRC Centre for Neuromuscular Diseases Newcastle University, UK
- Studio EpiPGX ("Epilepsy Pharmacogenomics: delivering biomarkers for clinical use"), funded by European Community, 7<sup>th</sup> 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), 7<sup>th</sup> Framework programme coordinato da Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- Progetto CoGIE (Complex genetics of idiopathic epilepsies) in collaborazione con Università di Ulm, Germany (Prof. H.Lerche)

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

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

**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, neuropatologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta traslazionale diagnostica e terapeutica.

**Descrizione:** La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è un disordine ereditario dell'infanzia causato da mutazioni del gene della distrofina che codifica per una proteina associata alla membrana muscolare. Nel corso dell'ultimo anno abbiamo dimostrato che il tessuto muscolare di pazienti DMD presenta una attivazione del sistema ubiquitina- proteasoma ed esprime alti livelli della ubiquitinaligasi TRIM32. Abbiamo evidenziato che l'espressione di TRIM32 è particolarmente accentuata in cellule muscolari in rigenerazione in cui l'ubiquitinaligasi avvia a degradazione due molecole, Piasy e NRDG4, che fisiologicamente arrestano la proliferazione e differenziazione mioblastica. Lo studio dei meccanismi d'azione di TRIM32 nella DMD e in altra distrofie muscolari è di particolare interesse poiché molte sono le strategie sperimentali mirate a incrementare la rigenerazione muscolare in tali patologie.

Le epilessie sono un gruppo di patologie neurologiche che colpiscono l'1% della popolazione. Nel 30% dei casi le crisi non sono controllate dai farmaci disponibili. L'eziologia di molte forme è presumibilmente genetica, tuttavia i fattori genetici alla base sono ad oggi in gran parte sconosciuti. Scopo della nostra ricerca è quindi principalmente identificare geni responsabili di epilessia nell'uomo attraverso il sequenziamento di geni candidati e nuove tecniche di approccio genetico. Nell'ambito del consorzio internazionale della International League Against Epilepsy è stato possibile identificare i fattori genetici predisponenti alle principali forme di epilessia generalizzata e focale. Inoltre, l'attività di ricerca è finalizzata alla sperimentazione di nuovi farmaci anticonvulsivi (perampanel e lacosamide) per il trattamento delle epilessie farmacoresistenti dell'età pediatrica nonché di nuove strategie terapeutiche in rare patologie geneticamente determinate (trial clinico di trietpanoina in deficit di GLUT-1).

Nell'ambito dello studio delle patologie neurodegenerative, il laboratorio ha partecipato a un progetto collaborativo con Yale University che ha condotto alla definizione dei meccanismi d'azione della proteina iccina, molecola identificata nel nostro laboratorio emutata in pazienti affetti da "Ipomielinizzazione e Cataratta Congenita (HCC)". Iccina, fa parte di un complesso enzimatico che produce un lipide della via dei fosfoinositidi e che è cruciale per la formazione della guaina mielinica. Il laboratorio ha dimostrato che tale lipide è ridotto in fibroblasti isolati da pazienti affetti da HCC ed è inibito nel tessuto cerebrale di topi iccina knock-out creati dal nostro gruppo.

### **Collaborazioni**

- Dott. E. Bertini, IRCCS Ospedale Bambin Gesù, Roma
- Prof. G. Casari, Ospedale San Raffaele e Università Vita e Salute, Milano
- Dott. M. Elia, Istituto Oasi Maria SS, Troina (EN)
- Prof. R. Guerrini, Ospedale Meyer, Firenze
- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Dott.ssa A. Barbuti Università degli Studi, Milano
- Prof. S. Berkovic, University of Melbourne (AUS)
- Prof. S. Di Mauro, Columbia University, New York (USA)
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona (SUI)
- Dr. AE Lehesjoki, Università di Helsinki (FIN)
- Prof. B. Minassian, The Hospital for Sick Children, Toronto (CAN)
- Dr. T. Sander, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin (GER)
- Prof. P. De Camilli, Yale School of Medicine, New Haven, USA

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo C, Magri F, Fanin M, Ruggiero L, Ricci G, Astrea G, Passamano L, Ruggieri A, Ronchi D, Tasca G, D'Amico A, Janssens S, Farina O, Mutarelli M, Marwah VS, Garofalo A, Giugliano T, Sanpaolo S, Del Vecchio Blanco F, Esposito G, Piluso G, D'Ambrosio P, Petillo R, Musumeci O, Rodolico C, Messina S, Evilä A, Hackman P, Filosto M, Di Iorio G, Siciliano G, Mora M, Maggi L, Minetti C, Sacconi S, Santoro L, Claes K, Vercelli L, Mongini T, Ricci E, Gualandi F, Tupler R, De Bleecker J, Udd B, Toscano A, Moggio M, Pegoraro E, Bertini E, Mercuri E, Angelini C, Santorelli FM, Politano L, Bruno C, Comi GP, Nigro V. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):71-6.
2. Biancheri R, Severino M, Robbiano A, Iacomino M, Del Sette M, Minetti C, Cervasio M, Del Basso De Caro M, Striano P, Zara F. White matter involvement in a family with a novel PDGFB mutation. *NeurolGenet*. 2016;2(3):e77.
3. Baskin JM, Wu X, Christiano R, Oh MS, Schauder CM, Gazzero E, Messa M, Baldassari S, Assereto S, Biancheri R, Zara F, Minetti C, Raimondi A, Simons M, Walther TC, Reinisch KM, De Camilli P. The leukodystrophy protein FAM126A (hyccin) regulates PtdIns(4)P synthesis at the plasma membrane. *Nat Cell Biol*. 2016;18(1):132-8.

4. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, Di Bonaventura C, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano P, Coppola G, Chiavegato A, Radovic S, Spadotto A, Uzzau S, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Tosatto SC, Ottman R, Michelucci R, Nobile C. Heterozygous Reelin Mutations Cause Autosomal-Dominant Lateral Temporal Epilepsy. *Am J Hum Genet* 2015;96(6):992-1000.
5. Legati A, Giovannini D, Nicolas G, López-Sánchez U, Quintáns B, Oliveira JR, Sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo Á, Castro-Fernández C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizet C, Jen JC, Kirdlarp S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, Svenningsson P, Tison F, Unni VK, Vanakker O, Wessels MW, Wetchaphanphesat S, Yang M, Boller F, Campion D, Hannequin D, Sitbon M, Geschwind DH, Battini JL, Coppola G. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet.* 2015;47(6):579-81.
6. Boillot M, Morin-Brureau M, Picard F, Weckhuysen S, Lambrecq V, Minetti C, Striano P, Zara F, Iacomino M, Ishida S, An-Gourfinkel I, Daniau M, Hardies K, Baulac M, Dulac O, Leguern E, Nabbout R, Baulac S. Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurol Genet.* 2015 Nov 4;1(4):e35.
7. Gazzero E, Baldassari S, Assereto S, Fruscione F, Pistorio A, Panicucci C, Volpi S, Perruzza L, Fiorillo C, Minetti C, Traggiai E, Grassi F, Bruno C. Enhancement of Muscle T Regulatory Cells and Improvement of Muscular Dystrophic Process in mdx Mice by Blockade of Extracellular ATP/P2X Axis. *Am J Pathol.* 2015 Dec;185(12):3349-60.
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. 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, 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.

**STAFF**

| NOME COGNOME            | FUNZIONE         | POSIZIONE                    |
|-------------------------|------------------|------------------------------|
| Silvio Boero            | Direttore        | Ruolo                        |
| Antonio Andaloro        | Dirigente medico | Ruolo IAS                    |
| Flavio Becchetti        | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Nunzio Catena           | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Mauro Di Stadio         | Dirigente medico | Ruolo IAS                    |
| Paolo Famà              | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Sandro Gregorio         | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Giorgio Marrè Brunenghi | Dirigente medico | Ruolo IAS                    |
| Maria Beatrice Michelis | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Simone Riganti          | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Sono stati studiati i risultati, ottenuti nelle fratture femorali e tibiali, trattate con chiodi endomidollari elastici in titanio ed in acciaio amagnetico; sono stati presentati al Congresso nazionale della Società Italiana di Ortopedia Pediatrica (lo studio è stato eseguito in collaborazione con la Dott.ssa Marengo vincitrice della borsa di Studio della S.I.O.T. su questo argomento).

E' stato preparato uno studio riguardante la correzione di deformità complesse degli arti inferiori con fissatore esterno esapodalico in età pediatrica, i risultati preliminari sono stati presentati al Congresso mondiale di ricostruzione degli arti; quelli definitivi sono inseriti nella pubblicazione inviata al Journal of Pediatric Orthopedics (in attesa di revisione).

Sono stati rivisti i casi operati con due tipi diversi di placche per la crescita guidata, i risultati dei due gruppi sono stati posti a confronto (i dati sono in via di elaborazione).

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Università degli studi di Pisa (Prof Rodolfo Capanna) per il trattamento della patologia tumorale complessa muscolo scheletrica
- Università degli studi di Torino (Prof Alessandro Massè) per la chirurgia conservativa dell'anca negli adolescenti nell'ambito di un progetto formativo per acquisire le capacità ad effettuare interventi, particolarmente complessi

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Correzione del piede torto inveterato con fissatore esterno esapodalico"*

**Obiettivo:** dimostrare come la fissazione esterna con fissatori esterni esapodalici può permettere la correzione di piedi torti gravi (inveterati e/o recidivati) riducendo i rischi vascolari e spiegare il funzionamento del software per ottenere le correzioni con il fissatore esterno computer assistito.

**Descrizione:** rivedendo le cartelle cliniche e le radiografie dei casi trattati negli ultimi 2 anni estrapolare il tasso di complicazioni, il periodo di degenza, il tempo di consolidazione e la correzione ottenuta partendo da piedi con gravi deformità rigide ed altrimenti non correggibili. Iniziare, da questo studio retrospettivo uno prospettico.

Collaborazione al Congresso su Acondroplasia in collaborazione con l'U.O.C. Neurochirurgia (14/01/2017).

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Neurochirurgia

### **Collaborazioni Esterne**

- European Reference Networks (ERNs)

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Senes FM, Catena N, Boero S. in Pediatric and adolescent sport traumatology. The elbow: ligamentous and skeletal injuries. Springer 2014.
2. Catena N, Sénès FM, Riganti S, Boero S. Diaphyseal femoral fractures below the age of six years. Results of plaster application and long term follow up. Ind Journ Orthop. 2014;48;1:30-34.
3. Catena N, Camurri V, Riganti S, Senes FM, Boero S. Applicazioni della fissazione esterna in ortopedia pediatrica. in Tecniche Chirurgiche in Ortopedia e Traumatologia CIC Edizioni Internazionali Roma 2016.
4. Brisca G., Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi M, Anadaloro A et al. Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNSLeu 3271T>MELAS mutation. Biochemical and Biophysical Research Communications 458 (2015) 601-604.
5. Boero S, Catena N, Michelis MD. La displasia fibrosa: aspetti chirurgici. in Corsi di Istruzione SIOT 158-162, 2016.
6. Boero S, Michelis MB, Gandolfo C, Capanna R. Tecniche mini invasive nel trattamento dei tumori benigni: osteoma osteoide, cisti ossea solitaria e cisti aneurismatica. in Corsi di Istruzione SIOT 171-175, 2016.
7. Boero S, Senes FM, Catena N. Complicanze delle fratture sovracondiloidee dell'omero in età pediatrica. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 3 – 2016.

**STAFF**

| NOME COGNOME               | FUNZIONE                            | POSIZIONE                  |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Edvige Veneselli           | Prof. Ordinario - Direttore U.O.C.  | Ruolo                      |
| Maria Giuseppina Baglietto | Ricercatore Universitario convenz.  | Ruolo                      |
| Lanteri Paola              | Dirigente Medico - 1°livello        | Ruolo                      |
| Fabia Brera                | Dirigente Medico - 1°livello        | Ruolo                      |
| Maria Elena Celle          | Dirigente Medico - 1°livello        | Ruolo                      |
| Elisa De Grandis           | Ricercatore Universitario convenz.  | Ruolo T.D.                 |
| Maria Margherita Mancardi  | Dirigente Medico - 1°livello        | Ruolo                      |
| Elisabetta Zanotto         | Dirigente Medico - 1°livello        | Ruolo                      |
| Rossi Daniela Paola        | Medico-Dottoranda ricerca           | Dottoranda ricerca         |
| Prato Giulia               | Contrattista Medico, dottoranda ric | Contrattista               |
| Fornarino Stefania         | Contrattista Medico                 | Contrattista, assegnista   |
| Camia Francesca            | Assegnista universitario di ricerca | Contrattista, assegnista   |
| Margherita Savoini         | Dirigente Psicologo                 | Ruolo                      |
| Lucia Sciarretta           | Dirigente Psicologo                 | Ruolo                      |
| Francesca Maria Battaglia  | Psicologo                           | Contrattista               |
| Maria Pintaudi             | Medico NPI                          | Contrattista univ.         |
| Marisol Mirabelli Badenier | Medico NPI                          | Contrattista univ. Ric.    |
| Michela Stagnaro           | Medico NPI                          | Contrattista ricerca AISEA |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

**Epilessia:** si è partecipato a studio nazionale prospettico sulle epilessie focali dell'infanzia sintomatiche certe o presunte, a studio internazionale sullo spettro clinico di epilessie focali correlate alle mutazioni KCNT1, a studio internazionale sulle epilessie e disturbi neurologici con correlazioni genotipo-fenotipo TBC1D24; è stato migliorato il protocollo di valutazione delle epilessie candidate alla chirurgia.

**Neuroimmunologia:** si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato al Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica; si è lavorato alla creazione di una rete nazionale sulle Malattie neuroimmunologiche.

**Manifestazioni neurologiche e psicopatologiche in affezioni pediatriche:** si sono riportati l'outcome e i problemi dei reinterventi per RGS nei bambini; si è descritto il quadro evolutivo in Sindrome di Gardner-Diamond; si sono riportati i dati neurologici della compressione epidurale nel neuroblastoma congenito.

**Disturbi dello Spettro Autistico e Disabilità intellettiva:** 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.

**Malattie Rare neurologiche:** si sono riportati un innovativo trattamento combinato precoce degli attacchi emiplegici nell'encefalopatia da CACNA1A, un nuovo caso di delezione interstiziale 11q24, l'espansione dello spettro delle anomalie congenite della giunzione diencefalo-mesencefalica; si è studiata la correlazione genotipo-fenotipo e l'incidenza dei disturbi ECG nell'Emiplegia alternante, con collaborazioni internazionali; si è studiato lo stress ossidativo nella Sindrome di Rett.

**Neurofisiologia:** si è evidenziato il pattern precoce dei SEP nei piccoli acondroplasi con stenosi del forame magno; si è partecipato a studio su comorbilità, mortalità, qualità di vita e costi socio-sanitari dei Disturbi del sonno.

## PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- 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
- Sindrome di Rett, S. dell’Emiplegia Alternante dell’Infanzia ed altre Malattie Rare Neurologiche: B Ben Zeev SafraPed. Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat-Gan; MA Milkati Duke University, A Arzimanoglou, CHU Lyon, Sanjay Sisodiya, Institute of Neurology, UCL
- PCI e altri Disturbi del Movimento: J Campistol, HSant Joan de DéuBarcelona
- Autismo: C Becchio, C Ansuini, IIT, Genova, G De Leo, Georgia Regents University, Augusta, 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 2017-2019

### “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 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, Opsoclonomiocloni-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; Autismo e Disabilità Intellettive, analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici nei pazienti per escludere forme sintomatiche con tecniche avanzate, studio sulle prassie; Disturbi somatoformi e della condotta, valutazione del ruolo dell’attaccamento e della relazione emotiva; Neuropsicofarmacologia, mirata a risposte terapeutiche avanzate; Neurofisiopatologia, individuazione degli indicatori prognostici neurofisiologici precoci del danno cerebrale acuto ipossico e traumatico in normo e/o ipotermia; avanzamento dei monitoraggi intraoperatori in differenti patologie.

### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Sono attive collaborazioni intra- ed inter-dipartimentali negli ambiti di:

- Epilessie: U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze e U.O.C. Neurochirurgia
- Disabilità Complesse: U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione e U.O.C. Ortopedia

- Malattie Rare Neurologiche U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle malattie metaboliche, U.O.C. Clinica Pediatrica, U.O.C. Genetica Medica
- Neuroimmunologia: U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, U.O.C. Oncologia e U.O.C. Laboratorio Biologia Molecolare
- Neuroprotezione: U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica

### **Collaborazioni Esterne**

- SM ed altri disturbi neuro immunologici: Clinica Neurologica
- Epilessia: Centro C. Munari Ospedale Niguarda Milano
- Malattie Rare: Neuropsichiatria Infantile Università Messina, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” Roma, A.O.U. San Paolo Milano, Genetica Medica Policlinico Gemelli Roma, AISEA, A XFragile, AlRett, Istituto Auxologico Milano, Neuropsichiatria Infantile e Genetica Medica A.O.U. Senese, Dip. Fisiologia e Biofisica Genova
- PCI e altri Dis Movimento: Istituto Neurologico Besta Milano
- Autismo: Istituto Italiano di Tecnologie, Genova
- Psicologia -Psichiatria: Clinica Psichiatrica, SM ASL3, Società Italiana per lo studio dello stress traumatico, Università La Sapienza Roma, SS in Psicoterapia, Istituto di Psicologia e Terapia Cognitivo Comportamentale, Centro Genovese di Terapia della Famiglia, Il Ruolo Terapeutico di Genova, PsiBATorino-Milano
- Neuropsicomotricità: ANUPI, Coordinamento Nazionale CdS TNPEE
- Neurofisiopatologia: A.O.U. San Martino, Genova

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Camia F, Pisciotta L, Morana G, Schiaffino MC, Renna S, Carrera P, Ferrari M, Baglietto MG, Veneselli E, Siri L, Mancardi MM. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? Cephalalgia. 2016 Sep 19.
2. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, de Vries B, Goubau C, Weckhuysen S, Kemlink D, Scheffer I, Lesca G, Rabilloud M, Klich A, Ramirez-Camacho A, Ulate-Campos A, Campistol J, Giannotta M, Moutard ML, Doummar D, Hubsch-Bonneaud C, Jaffer F, Cross H, Gurrieri F, Tiziano D, Nevsimalova S, Nicole S, Neville B, van den Maagdenberg AM, Mikati M, Goldstein DB, Vavassori R, Arzimanoglou A; Italian IBAHC Consortium; French AHC Consortium; International AHC Consortium. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood- a study of 155 patients. Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 26;10:123.
3. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, Giacomini T, Giordano L, Renieri A, Russo S, Canevini M, Veneselli E. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2015 Jul;19(4):446-52.
4. Prato G, Baglietto MG, Cama A, Battaglia FM, Morana G, Nozza P, Striano P, Consales A. Focal unilateral polymicrogyria and epilepsy surgery. J Neurosurg Sci. 2015 Jun 26.

5. Mirabelli-Badenier M, Morana G, Bruno C, Di Rocco M, Striano P, De Grandis E, Veneselli E, Rossi A, Biancheri R. Inferior olivary nucleus involvement in pediatric neurodegenerative disorders: does it play a role in neuroimaging pattern-recognition approach? *Neuropediatrics*. 2015 Apr;46(2):104-9.
6. Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, Fons C, Campistol J, Stagnaro M, De Grandis E, Veneselli E, Rosewich H, Gianotta M, Zucca C, Ragona F, Granata T, Nardocci N, Mikati M, Helseth AR, Boelman C, Minassian BA, Johns S, Garry SI, Scheffer IE, Gourfinkel-An I, Carrilho I, Aylett SE, Parton M, Hanna MG, Houlden H, Neville B, Kurian MA, Novy J, Sander JW, Lambiase PD, Behr ER, Schyns T, Arzimanoglou A, Cross JH, Kaski JP, Sisodiya SM. Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype *Brain*. 2015 Oct;138(Pt 10):2859-74.
7. Mirabelli-Badenier M, Severino M, Tappino B, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M. A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis*. 2014 Aug 26.
8. Fornarino S, Stagnaro M, Rinelli M, Tiziano D, Mancardi MM, Traverso M, Veneselli E, De Grandis E. Paroxysmal features responding to flunarizine in a child with rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):2037-8. Epub 2014 May 2.
9. 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. 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.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>  | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|------------------|------------------|
| 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 2016**

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) viene esteso ai pazienti affetti da **Sindrome di Legius**.

La popolazione studiata è attualmente di 4 pazienti affetti con anomalia accertata del gene SPRED 1.

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:

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

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

Inizia lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O.C. Malattie Neuromuscolari in particolare con esame oftalmologico appropriato per l'età: test del riflesso rosso, esame del fondo compreso esame oftalmoscopico/con lampada a fessura, OCT e fotografia del fondo. Per evidenziare eventuali eventi avversi oftalmologici.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Clinica Oculistica, Università di Genova
- Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"
- U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, Istituto Giannina Gaslini
- U.O. Patologia Neonatale Istituto, Giannina Gaslini

## ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*“Studio della papilla ottica nella sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare”*

**Obiettivo:** Misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (RNFL) e studio dell'autofluorescenza (AF), mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) in pazienti affetti da sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA).

Lo scopo dello studio: instaurare una terapia immunosoppressiva in presenza di deficit del RNFL e di valutarne la risposta nel tempo.

**Descrizione:** La sindrome CINCA appartiene ad un gruppo di rare malattie ereditarie autoinfiammatorie causate da una mutazione del gene NLRP3, che porta ad un'eccessiva produzione di citochine proinfiammatorie come, l'interleuchina 1 (IL1).

Le manifestazioni oculari della sindrome CINCA non sono ancora pienamente chiarite dalla letteratura scientifica a causa della scarsa incidenza di questa patologia; a livello della papilla ottica possono essere presenti le seguenti alterazioni: lieve rigonfiamento del disco ottico, papilledema, fino a veri e propri quadri di atrofia ottica.

La terapia con agenti che bloccano l'attività dell'IL1 sembra produrre nel tempo una riduzione dell'infiammazione.

L'analisi delle modificazioni della papilla ottica nel corso della malattia permette di valutare l'efficacia della terapia con agenti anti-IL1 sulla perdita delle fibre nervose retiniche peripapillari.

### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

- U.O.C. Pediatria II - Reumatologia
- U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e patologie neurodegenerative

### MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016

1. Bernardini FP, Cetinkaya A, Capris P, Rossi A, Kaynak P, Katowitz JA. Orbital and Periorbital Extension of Congenital Dacryocystoceles: Suggested Mechanism and Management. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014 Sep 2. [Epub ahead of print].
2. Mirabelli-Badenier M, Severino M, Tappino B, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M. A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child. *Metab Brain Dis*. 2014 Aug 26. [Epub ahead of print].
3. Vagge A, Camicione P, Capris C, Sburlati C, Panarello S, Calevo MG, Traverso CE, Capris P. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol*. 2015 May 19. doi: 10.1111/aos.12750. [Epub ahead of print].
4. Vagge A, Camicione P, Nicolò M, Capris P. The “Pitchfork sign” a distinctive optical coherence tomography finding in inflammatory choroidal neovascularization. *Retina* 2016 OCT ; 36 (10):e99-e 100.
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.

7. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, De Ponti E, Bozzetti V, Console V, Capobianco S, Tagliabue P, on behalf of the Italian ROP study group (Istituto Gaslini UTI-CNR: E. Priolo M.D., P. Capris M.D.). Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:43.
8. Minniti G, Calevo MG, Giannattasio A, Camicione P, Armani U, Lorini R, Piana G Plasma homocysteine in patients with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Sep-Oct;24(5):735-43. doi: 10.5301/ejo.5000426. Epub 2014 Jan 30.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>   | <b>FUNZIONE</b>                    | <b>POSIZIONE</b>          |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Paolo Moretti         | Direttore                          | Ruolo tempo indeterminato |
| Luca Doglio           | Dirigente medico                   | Ruolo tempo indeterminato |
| Anna Ronchetti        | Dirigente medico                   | Ruolo tempo indeterminato |
| Chiara Tacchino       | Dirigente medico                   | Ruolo tempo indeterminato |
| Maria Carla Guenza    | Coord. Sanitario Tecnico fisioter. | Ruolo tempo indeterminato |
| Valentina De Franchis |                                    | Ruolo tempo determinato   |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Conclusi i progetti STARC (sistema di teleassistenza attività riabilitative domiciliari) e ACIRAS (ausili cibernetici riabilitativi arto superiore) con il consorzio Si4Life e in collaborazione con DIBRIS, IIT e DINOGLI. Completato studio sulla terapia con percezione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con IIT (articolo inviato per pubblicazione). 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 fase finale 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 Bambino Gesù di Roma. In corso progetti sull'introduzione di nuove metodiche nel trattamento della spasticità, dell'epilessia e tumori intramidollari in collaborazione con l'U.O.C. di Neurochirurgia e nell'ambito della collaborazione Internazionale con Il Cincinnati Children Hospital.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

DIBRIS, Istituto Italiano di Tecnologia

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Analisi del comportamento motorio nella valutazione e 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 feed-back diretto interventi di recupero ecologici nel bambino disabile.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

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

#### **Collaborazioni Esterne**

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Prinold JA, Mazzà C, Di Marco R, Hannah I, Malattia C, Magni-Manzoni S, Petrarca M, Ronchetti AB, Tanturri de Horatio L, van Dijkhuizen EH, Wesarg S, Viceconti M; MD PAEDIGREE Consortium. "A Patient-specific Foot model for the Estimate of ankle Joint Forces in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis". *Ann Biomed Eng*, 2015 Sep.
2. Fanelli L, Mazzone ES, Olivieri G, D'amico A., Messina S, Scutifero M, Battini R, Petillo R, Frosini S, Sivo S, Vita GL, Bruno C, Mongini T, Pegoraro E, De Sanctis R, Gardani A, Berardinelli A, Lanzillotta V, Carlesi A, Viggiano E, Cavallaro F, Sframeli M, Bello L, Barp A, Bianco F, Bonfiglio S, Rolle E, Palermo C, D'angelo G, Pini A, Iotti E, Gorni K, Baranello G, Bertini E, Politano L, Sormani MP, Mercuri E. "Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular Distrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test" *Neuromuscul Disord*. 2015 Oct;25(10):749-53.
3. Viterbori P, Usai C, Traverso L; De Franchis V. Predittività delle funzioni esecutive prescolari sugli apprendimenti matematici in prima e in terza primaria. *Disturbi di attenzione e Iperattività*. 2016 vol.11 n° 2, pp.139-158. DOI:10.14605/DdAI1121601.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>                              | <b>Posizione</b> |
|---------------------|--|------------------|
| Vincenzo Tarantino  | Direttore UO                                 | Ruolo            |
| Roberto D'Agostino  | Dirigente Medico IAS Chir. Laringo-tracheale | Ruolo            |
| Andrea Melagrana    | Dirigente Medico RAQ                         | Ruolo            |
| Adelina Porcu       | Dirigente Medico                             | Ruolo            |
| Lucia Semino        | Dirigente Medico                             | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Definizione gestionale nel trattamento nelle linfadeniti da micobatterio non tubercolare.

Revisione e validazione di un sistema integrato di rete Regionale su supporto web nello screening audiologico e nella gestione delle sordità infantili.

Individuazione del ruolo della endoscopia naso-sinusale nella gestione dei pazienti affetti da fibrosi cistica in rapporto con quadro clinico, età, genotipo e severità della malattia.

Definizione del ruolo della tonsillectomia nella PFAPA.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Malattie infettive: patologia da mycobatteri atipici del distretto cervico-cefalico. Studio etiopatogenetico degli ascessi profondi del collo.
- U.O di Oncologia: patologia oncologica linfonodale del collo.
- Centro reg. fibrosi cistica: Studio endoscopico naso-sinusale nella fibrosi cistica e correlazione clinico-microbiologica.
- Neuropsichiatria infantile: studio elettrofisiologico dell'innervazione faringo-laringea in età pediatrica.
- Pediatria 2- Reumatologia: Comparazione dell'assetto immunoistochimico tonsillare di pz affetti da PFAPA versus popolazione normale.
- Fisioterapia: Studio della deglutizione nei pz con difficoltà respiratoria.
- Neurochirurgia: approccio endoscopico trans-nasale nel trattamento della patologia del basicranio anteriore.

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Patologie otorinolaringoiatriche pediatriche: aspetti clinici ed epidemiologici"*

**Obiettivo:** Ricerca della eziopatogenesi della patologia mal formativa e flogistica laringo-tracheale e nuove procedure endoscopiche mini invasive.

**Descrizione:** nell'ottica di individuare l'eziopatogenesi di queste patologie, che tuttora risulta poco chiara, prosegue l'analisi dei dati rilevati da questionario specifico che esplora numerosi momenti della vita e dei comportamenti della madre e del feto durante la gravidanza, per valutarne l'eventuale rilevanza sull'insorgenza del problema ai genitori dei neonati che hanno sviluppato la LM. Proseguirà la raccolta della casistica.

Per quanto concerne il miglioramento delle tecniche chirurgiche con ulteriore aumento della sicurezza del paziente e riduzione del rischio intra e post- operatorio inizia la valutazione di applicabilità agli interventi endoscopici laringo-tracheali in campo pediatrico, della tecnica anestesologica detta Jet-ventilation. Tale tecnica, in realtà non nuova, sarebbe stata migliorata da ulteriori acquisizioni e modifiche sviluppate negli ultimi anni, tuttavia per il momento applicate a

procedure sull'adulto o pazienti di età superiore al nostro target di riferimento. Siamo in attesa della acquisizione della apparecchiatura dedicata.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Malattie infettive: patologia da mycobatteri atipici del distretto cervico-cefalico. Studio etiopatogenetico degli ascessi profondi del collo
- U.O.C. Oncologia: patologia oncologica linfonodale del collo
- Centro Reg. fibrosi cistica: Studio endoscopico naso-sinusale nella fibrosi cistica e correlazione clinico-microbiologica
- U.O.C. Neuropsichiatria infantile: studio elettrofisiologico dell'innervazione faringo-laringea in età pediatrica
- U.O.C. Pediatria 2 - Reumatologia: Comparazione dell'assetto immunoistochimico tonsillare di pz affetti da PFAPA versus popolazione normale
- U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione: Studio della deglutizione nei pz con difficoltà respiratoria
- U.O.C. Neurochirurgia: approccio endoscopico trans-nasale nel trattamento della patologia del basicranio anteriore

#### **Collaborazioni Esterne**

- Prof. Stefano Berrettini – Università di Pisa – Sordità e patologia dell'orecchio
- Prof. Giorgio Peretti – Università di Genova – Patologia Laringo-tracheale

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Naselli A, Losurdo G, Avanzini S, Tarantino V. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital. A 20 year experience. Journal of Pediatric surgery. 2016 08.005.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>  | <b>FUNZIONE</b>  | <b>POSIZIONE</b> |
|----------------------|------------------|------------------|
| Andrea Rossi         | Direttore        | Ruolo            |
| Giovanni Morana      | Dirigente Medico | Ruolo            |
| Mariasavina Severino | Dirigente Medico | Ruolo            |
| Domenico Tortora     | Medico           | Contrattista     |
| Carola Martinetti    | Medico           | Volontario       |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Studio dell'encefalo del neonato pretermine con tecniche avanzate di RM (SWI, ASL, DTI e fMRI) applicate nella:

- Valutazione della relazione tra anatomia del sistema venoso profondo e lesioni emorragiche della matrice germinativa.
- Studio delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca in neonati con emorragia della matrice germinativa.
- Studio della perfusione cerebrale in neonati con emorragia della matrice germinativa.
- Studio della connettività funzionale dell'encefalo neonatale.

Studio della connettività strutturale nel paziente pediatrico con anomalie malformative della placca commissurale.

Studio della connettività funzionale e strutturale del paziente pediatrico affetto da anoressia.

Studio di fattibilità della tecnica di analisi trattografica Constrained Spherical Deconvolution e Track density map su sequenze DTI acquisite con magnete a 1.5 Tesla.

Studio delle anomalie cerebrali in pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva.

Studio perfusione cerebrale con e senza mdc (ASL) nel moyamoya.

Studio malformazioni della giunzione diencefalo-mesencefalica in RM fetale.

Studio correlazione genotipo-fenotipo RM nei pazienti con stroke pediatrico.

Scoperta di nuovi pattern neuroradiologici in patologie del SNC dell'omeostasi dell'acqua e degli ioni.

*“Ruolo dell'imaging di diffusione (DWI) nella sorveglianza dei tumori embrionali del sistema nervoso centrale”*

La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di determinare la sensibilità dell'imaging pesato in diffusione (DWI) a confronto con l'imaging RM convenzionale nella identificazione di recidive cerebrali locali e a distanza in pazienti pediatriche con tumori embrionali del sistema nervoso centrale, e valutare le caratteristiche DWI di lesioni radio-indotte dotate di enhancement, sospette per recidiva. I risultati ottenuti dimostrano che l'imaging DWI rappresenta un indispensabile complemento nella valutazione delle recidive focali locali e a distanza in pazienti con tumori embrionali del sistema nervoso centrale e consente un significativo miglioramento delle performance diagnostiche rispetto all'imaging RM convenzionale sia per quanto riguarda l'identificazione delle lesioni che nella discriminazione tra recidive e lesioni focali radio-indotte.

## *“Imaging Multiparametrico Multimodale Rm-Pet Dei Tumori Cerebrali Pediatrici”*

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

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

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

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

### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Dr CM van Karnebeek - Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell'ambito del neuroimaging pediatrico e fetale: comparazione con studi eseguiti su magneti a basso campo (1,5 T)”*

**Obiettivo:** Definire non soltanto l'utilità ma anche i limiti degli studi su apparecchio 3T rispetto a quelli eseguiti su un più basso campo magnetico (1.5 T) per rispondere a quesiti clinici, perfezionare e/o modificare la diagnosi neuroradiologica ed indirizzare i futuri campi di ricerca nell'ambito delle patologie del sistema nervoso centrale in via di sviluppo.

**Descrizione:** Lo studio è suddiviso nei seguenti ambiti:

1. Nell'ambito della patologia neurooncologica sarà valutato quanto l'utilizzo del magnete ad alto campo permetta di meglio stabilire, grazie al miglioramento delle tecniche di spettroscopia e perfusione, il grading delle lesioni espansive. Particolare attenzione verrà rivolta alla definizione dell'accuratezza delle nuove tecniche di perfusione senza mezzo di contrasto (ALS) per riconoscere l'incremento della vascolarizzazione intratumorale rispetto alle classiche tecniche di perfusione che utilizzano mezzo di contrasto esogeno a base di gadolinio. Verrà inoltre dato risalto all'uso della DTI con trattografia per la valutazione dei rapporti anatomici tra neoplasia e fasci di fibre adiacenti, e all'implementazione di tecniche fMRI per lo studio delle aree di attivazione corticale.
2. Nell'ambito della patologia neonatale sia a termine che pretermine ci si propone di studiare lo sviluppo dei fasci di sostanza bianca (stadio di pre-mielinizzazione) e in particolare l'impatto (valutato mediante DTI e trattografia) della sofferenza ipossico-ischemica sullo sviluppo cerebrale. E' inoltre possibile studiare i risultati delle terapie neuroprotettive nei confronti dell'outcome neurologico a distanza. Verrà infine eseguito uno studio fMRI resting-state per la valutazione della connettività cerebrale.
3. Nelle patologie malformative cerebrali verrà implementato un protocollo di studio mediante DTI e trattografia volto a identificare nuove categorizzazioni classificative sulla base degli innovativi concetti di axonal pathfinding.

Ci si attende di migliorare, rispetto agli studi tradizionali su RM a basso campo, la caratterizzazione dei fasci di fibre anomali in particolare nelle patologie malformative della fossa cranica posteriore, in cui lo studio a basso campo è oggettivamente limitato dalle caratteristiche conformazionali del cranio.

4. Nelle patologie del versante metabolico e neurodegenerativo verrà valutato la sensibilità delle sequenze di base ad identificare la presenza di depositi di sostanze paramagnetiche come il manganese nei parkinsonismi e nelle SLA. E' noto come il manganese, metallo essenziale per il metabolismo del sistema nervoso centrale, implicato in patologie tossiche e degenerative, sia ben riconoscibile con sequenze SE T1 e con trasferimento della magnetizzazione su campi a 1.5 T, ma non è nota la sensibilità del suo riconoscimento a 3T. Saranno inoltre implementate tecniche di spettroscopia single- e multivoxel.
5. Nell'ambito delle patologie demielinizzanti e in particolare delle forme ad esordio pediatrico di sclerosi multiple si valuterà il miglior riconoscimento del carico lesionale, in particolare per quanto riguarda le lesioni corticali, normalmente mal valutabili su magnete 1.5T, anche utilizzando sequenze a doppio impulso di inversione.
6. Nei quadri di epilessia criptogenetica farmaco resistente si valuterà l'impatto degli alti campi magnetici nel riconoscimento di anomalie corticali di tipo displasico.
7. Nello studio del distretto spinale e dell'encefalo fetale, campi nei quali report aneddotici suggeriscono una minore affidabilità degli studi su magnete 3T rispetto alle RM tradizionali a 1.5 T, il reclutamento di pazienti affetti da varie condizioni patologiche consentirà di verificare se il miglioramento delle sequenze RM e l'implementazione di specifici protocolli di studio apportano o meno un incremento qualitativo tale da almeno eguagliare, o financo migliorare, l'accuratezza diagnostica.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Neuroncologia
- U.O.C. Clinica Pediatrica

#### **Collaborazioni Esterne**

- DIBRIS Università di Genova: Supporto Bioingegneristico per la post-analisi delle immagini RM avanzate

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Tortora D, Severino M, Malova M, Parodi A, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A. Variability of cerebral deep venous system in preterm and term neonates evaluated on MR SWI venography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Jul 28. [Epub ahead of print].
2. Morana G, Puntoni M, Garrè ML, Massollo M, Lopci E, Naseri M, Severino M, Tortora D, Rossi A, Piccardo A. Ability of 18F-DOPA PET/CT and fused 18F-DOPA PET/MRI to assess striatal involvement in paediatric glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Aug;43(9):1664-72.

3. Rossi A, Martinetti C, Morana G, Severino M, Tortora D. Neuroimaging of Infectious and Inflammatory Diseases of the Pediatric Cerebellum and Brainstem. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016 Aug;26(3):471-87.
4. Rossi A, Martinetti C, Morana G, Severino M, Tortora D. Diagnostic Approach to Pediatric Spine Disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016 Aug;24(3):621-44.
5. van Karnebeek CD, Bonafé L, Wen XY, Tarailo-Graovac M, Balzano S, Royer-Bertrand B, Ashikov A, Garavelli L, Mammi I, Turolla L, Breen C, Donnai D, Cormier V, Heron D, Nishimura G, Uchikawa S, Campos-Xavier B, Rossi A, Hennet T, Brand-Arzamendi K, Rozmus J, Harshman K, Stevenson BJ, Girardi E, Superti-Furga G, Dewan T, Collingridge A, Halparin J, Ross CJ, Van Allen MI, Rossi A, Engelke UF, Kluijtmans LA, van der Heeft E, Renkema H, de Brouwer A, Huijben K, Zijlstra F, Heisse T, Boltje T, Wasserman WW, Rivolta C, Unger S, Lefeber DJ, Wevers RA, Superti-Furga A. NANS-mediated synthesis of sialic acid is required for brain and skeletal development. *Nat Genet*. 2016 Jul;48(7):777-84.
6. Severino M, Tortora D, Pistorio A, Ramenghi LA, Napoli F, Mancardi MM, Striano P, Capra V, Rossi A. Expanding the spectrum of congenital anomalies of the diencephalic-mesencephalic junction. *Neuroradiology*. 2016 Jan;58(1):33-44.
7. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garrè ML, Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro Oncol*. 2015 Dec;17(12):1637-47.
8. Rossi A. Pediatric Spinal Infection and Inflammation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2015 May;25(2):173-191.
9. Severino M, Allegri AE, Pistorio A, Roviglione B, Di Iorgi N, Maghnie M, Rossi A. Midbrain-Hindbrain Involvement in Septo-Optic Dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Aug;35(8):1586-92.
10. 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.

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

### STAFF

| NOME COGNOME        | FUNZIONE  | POSIZIONE                          |
|---------------------|---|------------------------------------|
| Claudio Bruno       | Dirigente Medico, Responsabile  | Ruolo                              |
| Eugenio Bonioli     | Dirigente Medico, Professore Associato                                    | Ruolo, Professore<br>DINOGLMI      |
| Gloria Incontrera   | Infermiera  | Ruolo                              |
| Emilia Bobeica      | Infermiera di Ricerca   | Contrattista                       |
| Fabrizio Giusquiami | Tecnico di laboratorio<br>50% con UOC Neurologia Ped. e Mal. Musc.        | Ruolo                              |
| Elisabetta Gazzero  | Dirigente Medico-ricercatrice<br>50% con UOC Neurologia Ped. e Mal. Musc. | Contrattista<br>Fondazione Gaslini |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

L'attività di ricerca clinica e scientifica è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Dipartimento funzionale di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Istituto, diretto dal Professore Carlo Minetti e presso il Laboratorio di Patologia Muscolare e Neurogenetica – U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Dottori F. Zara e E. Gazzero), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

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

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

Per quel che concerne l'attività di ricerca di base, questa si è focalizzata sul ruolo dell'ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo in un modello murino con deficit di alfa-sarcoglicano, causa della distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2D.

La distrofia muscolare dei cingoli da difetto di alfa-sarcoglicano (LGMD2D) è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene alfa-sarcoglicano ( $\alpha$ -SG) che codifica per una proteina associata alla membrana muscolare. La patologia è caratterizzata da debolezza muscolare progressiva, perdita della deambulazione e da disturbi respiratori che possono condurre ad un decesso precoce. Nei pazienti LGMD2D la perdita di  $\alpha$ -SG risulta in una membrana muscolare più fragile e suscettibile al danno indotto dalla contrazione con attivazione di una risposta infiammatoria e sostituzione fibrosa del muscolo.

In questo contesto, la via di segnale dell'ATP extracellulare/recettori purinergici è determinante nello sviluppo della risposta immune. I nostri risultati indicano che il blocco di eATP induce un miglioramento della forza muscolare e del quadro istologico di topi con deficit di  $\alpha$ -SG. Tale effetto è associato a una riduzione dell'espressione di citochine infiammatorie nel tessuto muscolare.

Il dr. Bruno è attualmente responsabile dei seguenti progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e SMA, alcuni dei quali iniziati e/o conclusi nell'anno 2016.

2014- (ISIS/IONIS)“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”;

2015- (Lilly) “A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel, three-arm, placebo-controlled study of tadalafil in patients with Duchenne muscular dystrophy”;

2016- (Roche)“Multicenter, open label, single arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10 mg/kg olesoxime in patients with SMA”;

2016-(IONIS/Biogen) “An Open-Label Study (SHINE) for Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Participated in Studies With IONIS-SMNRx”.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Prof.ssa E. Pegoraro, Università di Padova, Padova
- Dott. E. Bertini, IRCCS Bambino Gesù, Roma
- Dott. M. Mancuso, Università di Pisa, Pisa
- Prof. A. Toscano, Policlinico Univ. Di Messina, Messina
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona
- Dr. R. Martí, Vall d’Hebron Hospital, Barcelona
- Dr. Darek Gorecki, University of Portsmouth

#### **ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Nuove strategie assistenziali, diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche per il bambino con patologia neuromuscolare”*

**Obiettivo:** Si propone di sviluppare ulteriormente strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche -nel bambino con patologia neuromuscolare, con particolare riferimento alle distrofie muscolari e all’atrofia muscolare spinale.

**Descrizione:** Si prevede lo sviluppo di metodologie/tecnologie atte a migliorare l’indipendenza quotidiana attraverso una piattaforma di ricerca robotica integrando competenze cliniche, riabilitative e ingegneristiche.

E’ in programma uno screening del CK sierico nel bambino in età prescolare.

Si prevede la creazione di un muscle clinical trial center.

Verranno implementati e sviluppati nuovi chip molecolari, in collaborazione con il Laboratorio di Neurogenetica - dr. Zara.

Prosegue lo studio del ruolo dell’ATP extracellulare (eATP) nella risposta infiammatoria e nella progressione del processo degenerativo in un modello murino con deficit di alfa-sarcoglicano, causa della distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2D.

#### **Collaborazioni Interne**

- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze
- 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 Bambino Gesù - Roma
- Dept. of Robotics Brain and Cognitive Sciences - Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) - Genova
- School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Portsmouth

## MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE ANNO 2016

1. Mercuri E, Signorovitch JE, Swallow E, Song J, Ward SJ; DMD Italian Group.; Trajectory Analysis Project (cTAP): Bruno Claudio. - Categorizing natural history trajectories of ambulatory function measured by the 6-minute walk distance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord* 2016; 26(9): 576-583.
2. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco Federica, Pedemonte Marina, Trovato R, Ruggiero L, Vercelli L, D'Amico A, Tasca G, Pane M, Fanin M, Bello L, Broda Paolo, Musumeci O, Rodolico C, Messina S, Vita GL, Sframeli M, Gibertini S, Morandi L, Mora M, Maggi L, Petrucci A, Massa R, Grandis M, Toscano A, Pegoraro E, Mercuri E, Bertini E, Mongini T, Santoro L, Nigro V, Minetti Carlo, Santorelli FM, Bruno Claudio, and on behalf of the Italian Network on Congenital Myopathies.- MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 91.
3. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo Chiara, Magri F, Fanin M, Ruggiero L, Ricci G, Astrea G, Passamano L, Ruggieri A, Ronchi D, Tasca G, D'Amico A, Janssens S, Farina O, Mutarelli M, Marwah VS, Garofalo A, Giugliano T, Sanpaolo S, Del Vecchio Blanco F, .. Minetti Carlo et al. - The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology* 2016; 87: 71-76.
4. Piga D, Magri F, Ronchi D, Corti S, Cassandrini D, Mercuri E, Tasca G, Bertini E, Fattori F, Toscano A, Messina S, Moroni I, Mora M, Moggio M, Colombo I, Giugliano T, Pane M, Fiorillo Chiara, D'Amico A, Bruno Claudio, Nigro V, Bresolin N, et al. - New Mutations in NEB Gene Discovered by Targeted Next-Generation Sequencing in Nemaline Myopathy Italian Patients. *J Mol Neurosci* 2016; 59: 351-359.
5. Mercuri E; DMD Italian Group: Bruno Claudio- Registries versus tertiary care centers: How do we measure standards of care in Duchenne muscular dystrophy? *Neuromuscular Disord* 2016; 26: 261-263.
6. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti Carlo, Moggio M, Mongini T, Tonin P, Toscano A, Bruno Claudio, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Diodato D, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Spinazzi M, Ahmed N, et al. – "Mitochondrial neuropathies": A survey from the large cohort of the Italian Network. *Neuromuscular Disord* 2016; 26: 272-276.
7. Savarese M, Musumeci O, Giugliano T, Rubegni A, Fiorillo C, Fattori F, Torella A, Battini R, Rodolico C, Pugliese A, Piluso G, Maggi L, D'Amico A, Bruno Claudio, Bertini E, Santorelli FM, Mora M, Toscano A, Minetti Carlo, Nigro V. - Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers. *Neuromuscular Disord* 2016; 26(4-5): 292-299.

8. Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Accogli A, Trucco F, Trovato R, Pedemonte M, Severino M, Catala M, Capra V, Santorelli FM, Bruno C, Rossi A, Minetti C - Beyond spinal muscular atrophy with lower extremity dominance: cerebellar hypoplasia associated with a novel mutation in BICD2. *Eur J Neurol* 2016; 23: e19-21.
9. Mazzone ES, Coratti G, Sormani MP, Messina S, Pane M, D'Amico A, Colia G, Fanelli L, Berardinelli A, Gardani A, Lanzillotta Valentina, D'Ambrosio P, Petillo R, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Forcina N, Magri F, Vita G, et al. - Timed Rise from Floor as a Predictor of Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy: An Observational Study. *Plos One* 2016; 11: e0151445.
10. Messina S, Vita GL, Sframeli M, Mondello S, Mazzone E, D'Amico A, Berardinelli A, La Rosa M, Bruno C, Distefano MG, Baranello G, Barcellona C, Scutifero M, Marcato S, Palmieri A, Politano L, Morandi L, Mongini T, Pegoraro E, D'Angelo MG, Pane M, Rodolico C, Minetti C, Bertini E, Vita G, Mercuri E. - Health-related quality of life and functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study. *Neuromuscular Disord* 2016; 26: 189-196.
11. Nikolic A, Ricci G, Sera F, Bucci E, Govi M, Mele F, Rossi M, Ruggiero L, Vercelli L, Ravaglia S, Brisca G, Fiorillo C, Villa L, Maggi L, Cao M, D'Amico MC, Siciliano G, Antonini G, Santoro L, Mongini T, Moggio M, Morandi L, Pegoraro E, Angelini C, Di Muzio A, Rodilco C, Tomelleri G, D'Angelo MG, Bruno C, Berardinelli A, Tupler R. - Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1-3 D4Z4 reduced alleles: experience of the FSHD Italian National Registry. *BMJ Open* 2016; 6: e007798.
12. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, Kaye EM, Mercuri E; Eteplirsen Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):257-71.
13. Ricotti V, Ridout DA, Pane M, Main M, Mayhew A, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; UK NorthStar Clinical Network. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Feb;87(2):149-55.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>  | <b>FUNZIONE</b>                  | <b>POSIZIONE</b> |
|----------------------|----------------------------------|------------------|
| Maria Luisa Garrè    | Dirigente medico 1° livello      | Ruolo            |
| Claudia Milanaccio   | Dirigente Medico 1° livello      | Ruolo            |
| Mascelli Samantha    | Biologo                          | Contrattista     |
| Morana Giovanni      | Dirigente Medico neuroradiologia | Ruolo            |
| Severino Mariasavina | Dirigente medico neuroradiologia | Ruolo            |
| Pio Luca             | Dirigente sanitario              | Specializzando   |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Il centro è referente Nazionale nell'ambito della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica-SIOP, per lo Studio dei bambini affetti da neoplasie maligne al di sotto dei 3 anni di vita, per il trattamento dei tumori a cellule germinali intracranici. Nel 2015 e 2016, in collaborazione con l'U.O.C. 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 2016 il centro ha continuato ad alcuni studi di fase I e II ed ha aperto in collaborazione con l'Oncologia 2 nuovi studi di fase I per i tumori cerebrali (Afatinib, Tazemetostat). 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. 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). Nel 2016 è stato aperto e concluso uno studio europeo (Panc Care life, progetto europeo) su ototossicità e fertilità nei pazienti lungo sopravvissuti dopo tumore cerebrale. In collaborazione con l'U.O.C. 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, U.O.S.D. Radioterapia pediatrica e con il centro di Proton Terapia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento viene condotta la ricerca clinica di applicazione delle nuove tecniche radioterapiche atte a migliorare in campo pediatrico, il risultato dei trattamenti ma anche a ridurre gli effetti collaterali tardivi della radioterapia.

L'attività di ricerca di base supportata dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (<http://www.artuceba.org>) è svolta presso il Laboratorio di Neurochirurgia (Dott.ssa V. Capra) ed in collaborazione con l'U.O.C. Anatomia Patologica. Nel 2016 in collaborazione con l'U.O.S.D. Epidemiologia dell'istituto, è stata proseguita la ricerca a valenza nazionale che ha creato un Registro Italiano dei Tumori Cerebrali (supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma ("Progetto Pensiero") ([www.neuroblastoma.org](http://www.neuroblastoma.org))).

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

- U.O.S.D. Radioterapia Ospedale San Martino-IST
- U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera
- Ospedale Santobono Pausillipon, Napoli
- Oncologia Pediatrica Università di Catania
- Genetica Medica Università degli Studi di Genova
- Neurosurgery Department and Neurooncology Unit Sick Children’s Hospital Toronto
- Centro di Prontoterapia ASPP Trento

#### **ATTIVITA’ RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Insieme a N.O.I.: Per il Miglioramento dell’attività di Ricerca, Assistenza, formazione inerenti la Neuro-Oncologia Infantile”*

**Obiettivo:** Miglioramento la qualità della cura nel bambino con tumore cerebrale afferente all’Istituto G. Gaslini mantenendo il reclutamento attuale, migliorando l’efficienza del lavoro interdisciplinare e aumentando l’attività scientifica e formativa.

**Descrizione:**

- 1) Partecipazione a progetti istituzionali ed europei per i pazienti guariti da tumore: 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); progetti europei Pan Care Life and Panc Care Surf-Up (transizione verso vita adulta dei soggetti guariti da tumore SNC, ototossicità, studio della fertilità).
- 2) Implementazione del “Progetto-Pensiero”: per centralizzazione istopatologia e registro nazionale tumori cerebrali pediatrici (RI-TSNC).
- 3) Attivazione dei seguenti protocolli cooperativi nazionali di cui nostro istituto è o sarà sponsor per l’Italia: SIOP GCT II e SIOP Medulloblastoma YC SR e HR.
- 4) Inizio e completamento della ricerca dal titolo: “MEDULLOBLASTOMA INFANTILE (MB): STUDIO PROSPETTICO CLINICO, ANATOMOPATOLOGICO E GENETICO DEI CASI ITALIANI TRATTATI SECONDO GLI STUDI CLINICI SIOP YC MB”, parallela all’attivazione del protocollo SIOP YC MB e, di valenza nazionale ed internazionale.
- 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 e con altri Istituti Europei.
- 6) 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 neurooncologia in collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto (Master in Neurooncologia)
- 7) Incremento dell’attività pubblicistica del “core” team (Dr.ssa Maria Luisa Garrè, Dr.ssa Claudia Milanaccio, Dr.ssa Di Profio Sonia (incremento N° pubblicazioni e IF rispetto al triennio precedente) inerente i progetti ai punti di cui sopra.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Clinica Pediatrica
- U.O.C. Otorinolaringoiatria
- U.O.C. Anatomia Patologica

- U.O.C. Ematologia
- U.O.C. Oncologia
- U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Oseco
- U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione
- U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati
- U.O.C. Oculistica

### **Collaborazioni Esterne**

- U.O.C. Radioterapia Oncologica, Istituto Scientifico dei Tumori di Genova
- U.O. Prontoterapia APSS di Trento
- Neurooncology Dept and Neuroscience Department, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
- Neuropathology University of Bonn
- Genetica Medica Università di Genova
- Medicina Nucleare Ospedale Galliera
- Centro di Neuropatologia Policlinico Umberto 1°

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Mascelli S, Nozza P, Jones DT, Colin C, Pistorio A, Milanaccio C, Ravegnani M, Consales A, Witt O, Morana G, Cama A, Capra V, Biassoni R, Pfister SM, Figarella-Branger D, Garrè ML, Raso A. TP53 codon 72 polymorphism may predict early tumour progression in paediatric pilocytic astrocytoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47918-47926.
2. Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, Boschetti L, Modena P, Antonelli M, Ferroli P, Bertin D, Pecori E, Valentini L, Biassoni V, Garrè ML, Schiavello E, Sardi I, Cama A, Viscardi E, Scarzello G, Scoccianti S, Mascarini M, Quaglietta L, Cinalli G, Diletto B, Genitori L, Peretta P, Mussano A, Buccoliero A, Calareso G, Barra S, Mastronuzzi A, Giussani C, Marras CE, Balter R, Bertolini P, Giombelli E, La Spina M, Buttarelli FR, Pollo B, Gandola L. Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *Neuro Oncol*. 2016 Oct;18(10):1451-60.
3. Barra S, Gusinu M, Timon G, Giannelli F, Vidano G, Garrè ML, Corvò R. Pediatric craniospinal irradiation with conventional technique or helical tomotherapy: impact of age and body volume on integral dose. *Tumori*. 2016 Aug 3;102(4):387-92.
4. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Li KK, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Low DC, Seow WT, Chang KT, Mora J, Pollack IF, Hamilton RL, Leary S, Moore AS, Ingram WJ, Hallahan AR, Jouvett A, Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Faure-Contet C, Shofuda T, Kagawa N, Hashimoto N, Jabado N, Weil AG, Gayden T, Wataya T, Shalaby T, Grotzer M, Zitterbart K, Sterba J, Kren L, Hortobágyi T, Klekner A, László B, Pócza T, Hauser P, Schüller U, Jung S, Jang WY, French PJ, Kros JM, van Veelen ML, Massimi L, Leonard JR, Rubin JB, Vibhakkar R, Chambless LB, Cooper MK, Thompson RC, Faria CC, Carvalho A, Nunes S, Pimentel J, Fan X, Muraszko KM, López-Aguilar E, Lyden D, Garzia L, Shih DJ, Kijima N, Schneider C, Adamski J, Northcott PA, Kool M,

- Jones DT, Chan JA, Nikolic A, Garre ML, Van Meir EG, Osuka S, Olson JJ, Jahangiri A, Castro BA, Gupta N, Weiss WA, Moxon-Emre I, Mabbott DJ, Lassaletta A, Hawkins CE, Tabori U, Drake J, Kulkarni A, Dirks P, Rutka JT, Korshunov A, Pfister SM, Packer RJ, Ramaswamy V, Taylor MD. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):484-95.
5. Morana G, Puntoni M, Garrè ML, Massollo M, Lopci E, Naseri M, Severino M, Tortora D, Rossi A, Piccardo A. Ability of (18)F-DOPA PET/CT and fused (18)F-DOPA PET/MRI to assess striatal involvement in paediatric glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug;43(9):1664-72.
  6. Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Cabria M, Rossi A. 18F-DOPA Uptake of Developmental Venous Anomalies in Children With Brain Tumors. *Clin Nucl Med*. 2016 Jul;41(7):e351-2.
  7. Morrissy AS, Garzia L, Shih DJ, Zuyderduyn S, Huang X, Skowron P, Remke M, Cavalli FM, Ramaswamy V, Lindsay PE, Jelveh S, Donovan LK, Wang X, Luu B, Zayne K, Li Y, Mayoh C, Thiessen N, Mercier E, Mungall KL, Ma Y, Tse K, Zeng T, Shumansky K, Roth AJ, Shah S, Farooq H, Kijima N, Holgado BL, Lee JJ, Matan-Lithwick S, Liu J, Mack SC, Manno A, Michealraj KA, Nor C, Peacock J, Qin L, Reimand J, Rolider A, Thompson YY, Wu X, Pugh T, Ally A, Bilenky M, Butterfield YS, Carlsen R, Cheng Y, Chuah E, Corbett RD, Dhalla N, He A, Lee D, Li H, Long W, Mayo M, Plettner P, Qian JQ, Schein JE, Tam A, Wong T, Birol I, Zhao Y, Faria CC, Pimentel J, Nunes S, Shalaby T, Grotzer M, Pollack IF, Hamilton RL, Li XN, Bendel AE, Fults DW, Walter AW, Kumabe T, Tominaga T, Collins VP, Cho YJ, Hoffman C, Lyden D, Wisoff JH, Garvin JH Jr, Stearns DS, Massimi L, Schüller U, Sterba J, Zitterbart K, Puget S, Ayrault O, Dunn SE, Tirapelli DP, Carlotti CG, Wheeler H, Hallahan AR, Ingram W, MacDonald TJ, Olson JJ, Van Meir EG, Lee JY, Wang KC, Kim SK, Cho BK, Pietsch T, Fleischhack G, Tippelt S, Ra YS, Bailey S, Lindsey JC, Clifford SC, Eberhart CG, Cooper MK, Packer RJ, Massimino M, Garre ML, Bartels U, Tabori U, Hawkins CE, Dirks P, Bouffet E, Rutka JT, Wechsler-Reya RJ, Weiss WA, Collier LS, Dupuy AJ, Korshunov A, Jones DT, Kool M, Northcott PA, Pfister SM, Largaespada DA, Mungall AJ, Moore RA, Jabado N, Bader GD, Jones SJ, Malkin D, Marra MA, Taylor MD. Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence. *Nature*. 2016 Jan 21;529(7586):351-7.
  8. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garrè ML, Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro Oncol*. 2015 Dec;17(12):1637-47.
  9. Pio L, Milanaccio C, Mascelli S, Raso A, Nozza P, Sementa AR, Cama A, Buffa P, Avanzini S, Vannati M, Capra V, Lanino E, Rossi A, Morana G, Magnano GM, Severino M, Garrè ML. Congenital multifocal rhabdoid tumor: a case with peculiar biological behavior and different response to treatment according to location (central nervous system and kidney). *Cancer Genet*. 2014 Sep;207(9):441-4.
  10. Oh CC, Orr BA, Bernardi B, Garrè ML, Rossi A, Figà-Talamanca L, Robinson GW, Patay Z. Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) arising from the 3rd cranial nerve in infants: a clinical-radiological entity? *J Neurooncol*. 2015 Sep;124(2):175-83.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>       | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|-----------------------|------------------|
| Sandro Dallorso     | Direttore             | Ruolo            |
| Ornella Bellagamba  | Dirigente Medico      | Ruolo            |
| Daniela Caprino     | Dirigente medico      | Ruolo            |
| Luca Manfredini     | Dirigente medico      | Ruolo            |
| Cristina Contarini  | Infermiere pediatrico | Ruolo            |
| Debora Innocenti    | Infermiere pediatrico | Ruolo            |
| Piera Monte         | Infermiere pediatrico | Ruolo            |
| Serena Rossin       | Infermiere pediatrico | Ruolo            |
| Francesca Virga     | Infermiere pediatrico | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

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

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- 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 2017-2019**

*"Estensione attività U.O.S.D."*

**Obiettivo:** Piena funzionalità Centro riferimento regionale terapia del dolore e cure palliative pediatriche tramite la formalizzazione di collaborazioni/convenzioni con le ASL della Regione Liguria in analogia a quanto in essere con ASL 1. Avvio attività struttura residenziale Hospice condizionata dalla disponibilità del personale necessario.

**Descrizione:** L'estensione dell'attività della U.O.S.D. proseguirà attraverso la presa in carico di un numero crescente di pazienti affetti da patologie cronicocomplesse non emato-oncologiche provenienti da diverse U.O.C. dell'Istituto che gestiscono questa tipologia di pazienti, quali Patologia Muscolare, Neuropsichiatria, Pneumologia, Gastroenterologia e Riabilitazione. Continuerà il lavoro di l'identificazione dei percorsi di presa in carico del paziente pediatrico, da attuarsi attraverso l'adozione di specifici protocolli condivisi, su tutto il territorio regionale, tra il Centro di riferimento regionale e le ASL (nella componente ospedaliera e territoriale) con l'obiettivo di dare una risposta tempestiva ed omogenea ai pazienti in terapia antalgica e cure palliative.

L'attivazione dell'Hospice permetterà di dare una risposta residenziale ai pazienti in cure palliative.

**Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

Tutti Dipartimenti assistenziali

## Collaborazioni Esterne

- 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 2014-2016

1. Benini F, Piga S, Zangardi T, Messi G, Tomasello C, Pirozzi N, Cuttini M and the PIPER Study Group. (Zangardi T, Benini F, Nocerino A, Crichiutti G, Messi G, Barbi E, Biban P, Ghizzi C, Benedetti M, Arrighini A, Podestà AF, Scalfaro C, Stringhi C, Rotta S, Di Salvo IR, Fossali E, Urbino A, Taglietto M, Marciano C, Piccotti E, Manfredini L, Mannelli F, Messeri A, Cardoni G, Piattellini GM, Tomasello C, Pirozzi N, Midulla F, Chiaretti A, Campa A, Borrometi F, Maremonti P, Grandolfo R, Fucà F, Parrino R.). Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care. *Acta Paediatr.* 2016 May;105(5):e200-8.
2. Massimo L, Rossoni N, Mattei F, Bonassi S, Caprino D. Needs and expectations of adolescent in-patients: the experience of Gaslini Children's Hospital. *Int J Adolesc Med Health.* 2016 Feb;28(1):11-7.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Castagnola E, Dallorso S, Haupt R. Administration schedule and ototoxicity of amikacin in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Feb;61(2):192.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

**STAFF**

| NOME COGNOME        | FUNZIONE         | POSIZIONE                    |
|---------------------|------------------|------------------------------|
| Filippo Maria Senes | Responsabile     | Ruolo                        |
| Nunzio Catena       | Dirigente medico | Ruolo incarico professionale |
| Alessandra Galuppi  | Medico chirurgo  | Specializzando Ortopedia     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Tra i vari settori di interesse si colloca in primo luogo lo studio per la correzione chirurgica degli esiti di paralisi ostetrica attuata sia come trattamento effettuato sul plesso brachiale ed i nervi (Pubblicato :Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy.Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. Ann Acad Med Singapore. 2016 May;45(5):221-4.), sia come interventi chirurgici attuati su parti molli e scheletro (Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae.Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. J Pediatr Orthop B. 2017 Jan;26(1):14-20).

E' stato condotto uno studio di revisione degli interventi di pollicizzazione del secondo dito della mano nelle malformazioni congenite (**La pollicizzazione del secondo dito nelle deformità congenite della mano presso l'ircs istituto Giannina Gaslini di Genova - Alessandra Galuppi, Nunzio Catena, Lamberto Felli, Filippo Maria Senes** Chirurgia della Mano - Vol. 53 (3) 2016) .

I risultati degli studi sono stati presentati nei convegni della Società Italiana di Chirurgia della Mano in Palermo 2016.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Università degli studi di Pisa (Prof Rodolfo Capanna) per il trattamento della patologia tumorale complessa muscolo scheletrica.

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"Il trasferimento di lembi muscolari microvascolari funzionali per il recupero di paralisi di natura traumatica od oncologica"*

**Obiettivo:** permettere la ripresa funzionale di distretti che per perdita di sostanza traumatica, paralitica od oncologica hanno perso la muscolatura necessaria per produrre il movimento (es. flessione del gomito).

**Descrizione:** L'intervento di ricostruzione microchirurgica con lembi vascolarizzati prevede il trasporto di tessuti da una zona donatrice (sede anatomica distante dalla lesione) alla sede ricevente (zona che necessita di ricostruzione), effettuando la rivascolarizzazione di questo tessuto, distaccato dalla sede originaria e trasportato a distanza, per connessione delle sue arterie, vene e, in casi particolari, nervi con arterie, vene e nervi di zone limitrofe alla sede da riparare, Per questo tipo di procedura si utilizzano mezzi di ingrandimento ottico, punti di sutura microscopici e un collante biologico (colla di fibrina). I lembi muscolari più comuni per il traferimento sono il m. gracile della coscia, il muscolo gran dorsale, il lembo del m dentato anteriore. Lo studio ha caratteristiche retrospettive ma anche prospettiche. In particolare verrà eseguita l'analisi dei risultati dei casi trattati nel 2016 e su quelli prodotti nei prossimi anni per validazione della tecnica, particolarmente nella identificazioni dei vasi e nervi riceventi più idonei. Dal filone di ricerca possono scaturire diverse pubblicazioni.

### *“Risultati a lungo termine dei Transfer nervosi nelle paralisi ostetriche”*

**Obiettivo:** validare la possibilità di eseguire transfer nervosi negli esiti di paralisi ostetrica per reinnervare selettivamente i distretti muscolari paralizzati, anche oltre i tempi solitamente stimati per la riparazione del plesso brachiale.

**Descrizione:** analisi clinica e statistica retrospettiva di un centinaio di casi per identificare i transfer nervosi di maggior validità.

NB i due progetti avrebbero la necessità di ottenere una borsa di ricerca per garantire la possibilità di realizzare i progetti scientifici.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neuropsichiatria infantile
- U.O.C. Radiologia

#### **Collaborazioni esterne**

- Clinica Ortopedica Università di Genova
- Società italiana di Microchirurgia (Senes Filippo Elected president nel biennio 2017-2019)

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Senes FM, Catena N, Boero S in Pediatric and adolescent sport traumatology. The elbow: ligamentous and skeletal injuries. Springer 2014.
2. Catena N, Sénès FM, Riganti S, Boero S. Diaphyseal femoral fractures below the age of six years. Results of plaster application and long term follow up. Ind Journ Orthop. 2014;48;1:30-34.
3. Sénès FM, Catena N, Sénès J. Use of tubulization (nerve conduits) in repairing nerve defects in children. Indian J Orthop. 2015 Sep-Oct;49(5):554-60.
4. Catena N, Camurri V, Riganti S, Senes FM, Boero S. Applicazioni della fissazione esterna in ortopedia pediatrica. in Tecniche Chirurgiche in Ortopedia e Traumatologia CIC Edizioni Internazionali Roma 2016.
5. Sénès F, Catena N, Sénès J. Nerve tranfer in Delayed Obstetrical Palsy Repair. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj 2015; 10(01): e2-e14.
6. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. J Pediatr Orthop B. 2017 Jan;26(1):14-20.
7. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy. Ann Acad Med Singapore. 2016 May;45(5):221-4.
8. Boero S, Senes FM, Catena N. Complicanze delle fratture sovracondiloidee dell'omero in età pediatrica. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 3 – 2016.
9. Vaccari CM, Tassano E, Torre M, Gimelli S, Divizia MT, Romanini MV, Bossi S, Musante I, Valle M, Senes F, Catena N, Bedeschi MF, Baban A, Calevo MG, Acquaviva M, Lerone M, Ravazzolo R, Puliti A. Assessment of copy number variations in 120 patients with Poland syndrome. BMC Med Genet. 2016 Nov 25;17(1):89.
10. Galuppi A, Catena N, Felli L, Senes FM. La pollicizzazione del secondo dito nelle deformità congenite della mano presso l'irccs istituto Giannina Gaslini di Genova. Chirurgia della Mano - Vol. 53 (3) 2016.

**STAFF**

| NOME COGNOME                  | FUNZIONE         | POSIZIONE   |
|-------------------------------|------------------|---|
| Nicola Laffi                  | Responsabile     | Tempo Indeterminato                                       |
| Angelo Romano Martino         | Dirigente Medico | Tempo Indeterminato<br>(Comando da IRCCS San Martino-IST) |
| Giacomo Chiappe               | Dirigente Medico | Tempo Indeterminato                                       |
| Francesca Silvestrini Biavati | Borsista         | Fino al 30/10/2016  |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Leaf Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore.

Progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la Clinica Pediatrica II e U.O.C. Radiologia dell'Istituto Giannina Gaslini.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Dipartimento di Scienze Biomediche (Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria – Corso di Laurea in Igiene Dentale), Università degli Studi di Genova
- Dipartimento di Scienze Biomediche Chirurgiche e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Milano

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*"AIG e Articolazione Temporomandibolare: diagnosi precoce e prospettive terapeutiche"*

*Obiettivo:*

- valutare l'incidenza e prevalenza di interessamento di malattia dell'ATM in corso delle varie forme di AIG;
- individuare criteri clinici e di imaging standardizzati per lo screening dell'ATM in corso di AIG;
- monitorare la progressione delle alterazioni morfologiche cranio-facciali in corso di AIG.

*Descrizione:* L'Articolazione Temporo-mandibolare è frequentemente coinvolta in corso di Artrite Idiopatica Giovanile; i dati di prevalenza di interessamento dell'ATM presenti in letteratura riportano un ampio range di variabilità (17-87%), questo dato è in relazione all'assenza di omogeneità nei metodi di valutazione. L'interessamento di malattia dell'ATM può comportare l'insorgenza di dolore oro-facciale, diminuzione delle capacità masticatorie e cefalgia. L'artrite è, inoltre, responsabile di modificazioni morfologiche a carico dei capi articolari con conseguenti alterazioni occlusali e cranio-facciali: retrognazia, morso aperto, iper-divergenza, asimmetrie. L'intercettazione precoce rappresenta un obiettivo principale per poter mettere in atto le strategie terapeutiche più efficaci. Al fine di evitare e ridurre l'insorgenza di alterazioni irreversibili è opportuno mettere in essere un trattamento multidisciplinare in collaborazione tra Reumatologo e Odontostomatologo.

I principali punti da indagare sono l'individuazione di criteri clinici standardizzati per la valutazione dell'ATM in corso di Artrite, il timing e l'interpretazione delle indagini di imaging e la determinazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici nel controllo sia sintomatologico che delle possibili modificazioni dento-scheletriche.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- Clinica Pediatrica

### **Collaborazioni Esterne**

- Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Sezione di Odontoiatria – Università degli Studi di Pavia - Prof. Mario Bosco

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2016**

1. Silvestrini Biavati A, Salamone S, Silvestrini Biavati F, Agostino P, Ugolini A. Anterior open bite and sucking habits in italian preschool children. Eur.J Paed Dent 2016 Mar;17(1):43-6.

**STAFF**

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

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Nel corso del 2016 sono state condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca

- **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino**  
A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2016 sono stati identificati mutazioni nei geni PDGFB, ed Emilin1. Negativo invece è stato lo studio per l'identificazione del gene responsabile della Sindrome di Aicardi, per il quale erano stati analizzati 12 nuclei familiari.
- **Caratterizzazione funzionale del gene PRRT2**  
Nel corso del 2016 sono stati effettuati studi per la caratterizzazione funzionale del gene PRRT2 attraverso approcci di RNA interference in colture neuronali di topo. Inoltre sono state analizzate le caratteristiche morfo-funzionale di neuroni derivati da cellule pluripotenti indotti da fibroblasti umani (iNeurons), i cui protocolli di riprogrammazione e differenziamento sono stati messi a punto nel corso dell'anno 2015. Sono state eseguite analisi comparative tra le proprietà elettrofisiologiche e della trasmissione sinaptica degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo, tali studi sono in fase di pubblicazione.
- **Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte (IPSC)**  
E' stato avviato il progetto per la messa a punto dei protocolli e delle procedure sperimentali per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte da diversi tessuti: biopsia cutanea, sangue fetale da cordone, sangue periferico. Sono state inoltre messa a punto tecniche di caratterizzazione molecolare per la valutazione dello stato di pluripotenza delle cellule IPSC mediante tecniche di trascrittomica, immunofluorescenza e di immunocitofluorimetria.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Prof. P. Striano/Prof. C. Minetti – U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto Gaslini. Identificazione di nuovi geni per malattie neurologiche rare
- Dr. C. Bruno. – U.O.S.D. Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative. Identificazioni di geni per malattie muscolari
- Prof. S. Sisodiya, University College London, London (UK). Coordinatore studio EpiPGX. Studi di farmacogenomica

- Prof. F. Benfenati/Prof. A. Corradi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia. Generazione di Neuroni umani indotti da cellule pluripotenti riprogrammate.

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

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

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

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

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

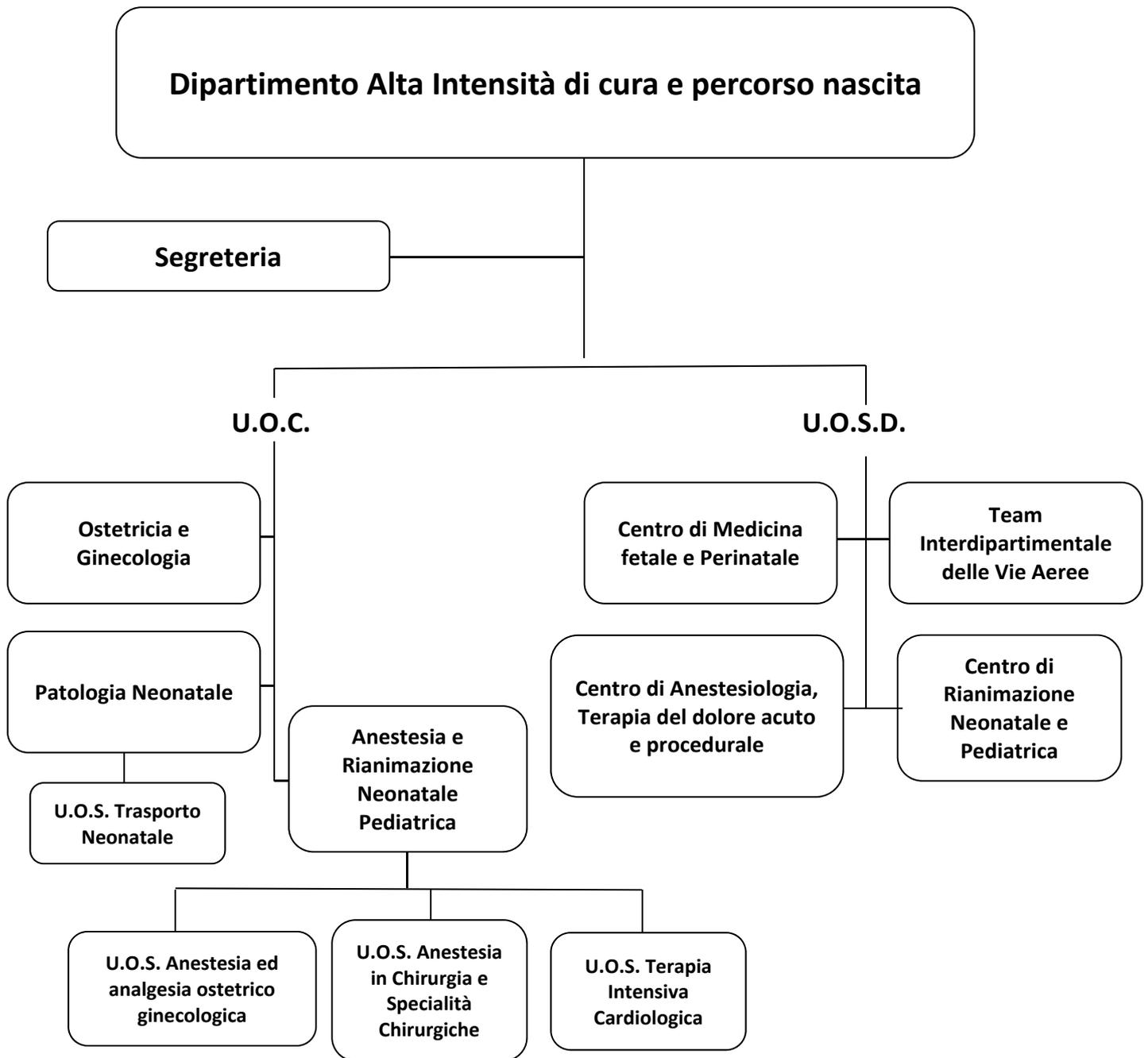
#### **Collaborazioni Esterne**

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

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Franceschetti S, et al. Progressive myoclonic epilepsies: Definitive and still undetermined causes. *Neurology*. 2014; 82:405-11.
2. De Fusco M, et al. The  $\alpha$ 2B-adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;75:77-87.
3. Nava C, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014;46:640-5.

4. Vanni N, et al. Impairment of ceramide synthesis causes a novel progressive myoclonus epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;76:206-12.
5. Canafoglia L, et al. Expanding sialidosis spectrum by genome-wide screening: NEU1 mutations in adult-onset myoclonus. *Neurology.* 2014; 82:2003-6.
6. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2014; 13:893-903.
7. Syrbe S, et al. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2015; 47:393-9.
8. Carvill GL, et al. Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet.* 2015; 96:808-815.
9. Valente P, et al. PRRT2 Is a Key Component of the Ca(2+)-Dependent Neurotransmitter Release Machinery. *Cell Rep.* 2016; 15:117-31.
10. Baskin JM, et al. The leukodystrophy protein FAM126A (hyccin) regulates PtdIns(4)P synthesis at the plasma membrane. *Nat Cell Biol.* 2016;18:132-8.



**STAFF**

| NOME COGNOME        | FUNZIONE              | POSIZIONE |
|---------------------|-----------------------|-----------|
| Marco Adriano       | Responsabile UOC f.f. | Ruolo     |
| Massimo Cordone     | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Massimo Foglia      | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Giuseppe Villa      | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Giuseppe Vincelli   | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Patrizia Ponte      | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Gianmario Ginocchio | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Irina Bruzzone      | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Marco Tiesi         | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Daniela Pastorino   | Dirigente medico      | Ruolo     |
| Davide Buffi        | Dirigente medico      | Ruolo     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla presenza della U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il prof. Fulcheri (U.O.S.D. Centro di diagnostica e patologia feto-placentare) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali. Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana). Prosegue la collaborazione con IRCCS AOU San Martino- IST nell'ambito dello studio del carcinoma mammario in gravidanza (PREFER2).

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e perinatale
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Centro di diagnostica ginecopatologia e patologia feto-perinatale
- IRCCS A.O.U. San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“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, parametri ecografici (Doppler arterie uterine) e biochimici (PAPPa 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 della patologia ipertensiva severa.

Il successivo screening tardivo, a partire dalla 24 settimana, con dosaggio di PIGF e sFIT1 e loro ratio, sembra promettente nel riconoscere le pazienti a più alto rischio e pertanto meritevoli di follow-up clinico, ecografico e laboratoristico.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e perinatale
- U.O.C. Laboratorio Analisi
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.S.D. Centro di diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale
- U.O.C. Patologia Neonatologia
- U.O.C. Genetica Medica

#### **Collaborazioni Esterne**

- IRCCS A.O.U. San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova
- Malattie infettive dell’Ospedale San Martino

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. 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.
2. Napoli F, Di Iorgi N, Bagnasco F, Cangemi G, D’Amico B, Boschetti M, Allegri AEM, Bruzzone Ichim IA, Traggiari 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. Biological Regulators & Homeostatic agents.* 2014; 28 (2); 237-249.
3. 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); 382-390.
4. Paladini D, Tiesi M, Buffi D, Tuo G, Marasini M. Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 Apr; 43 (4); 475-6.

### STAFF

| NOME COGNOME          | FUNZIONE  | POSIZIONE |
|-----------------------|---|-----------|
| Pietro Tuo            | Coordinatore Dipartimento Alta Intensità di Cura e Percorso Nascita | Ruolo     |
| Andrea Moscatelli     | Dirigente Medico  | Ruolo     |
| Elisabetta Lampugnani | IAS Emergenza Intraospedaliera e Trasporto del Paziente Critico     | Ruolo     |
| Silvia Buratti        | Dirigente Medico  | Ruolo     |
| Lara Petrucci         | Dirigente Medico  | Ruolo     |
| Stefano Pezzato       | Dirigente Medico  | Ruolo     |
| Gabriella Bottari     | Dirigente Medico  | Ruolo     |
| Alessia Franceschi    | Dirigente Medico  | Ruolo     |

### ATTIVITA' DI RICERCA 2016

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

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

### COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI 2016

- Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA
- Division of Critical Care, Sickkids Children's Hospital, Toronto, Canada
- Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA
- Primary Care Children's Hospital, Salt Lake City, UT, USA
- Pediatric Intensive Care Unit, Rady Children's Hospital, San Diego, CA-USA
- Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK
- Neonatal Intensive Care Unit, Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australia
- Neonatal Intensive Care Unit, Columbia University, New York, USA
- Division of Cardiology, Keck School of Medicine, University of Southern California Los Angeles, USA

## **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Monitoraggio multiparametrico in terapia intensiva neurologica neonatale e pediatrica”*

Sviluppo e validazione di protocolli di monitoraggio multiparametrico volti ad ottimizzare la perfusione ed il metabolismo cerebrale in pazienti con gravi neurolesioni.

Integrazione di informazioni relative a pressione intracranica; metabolismo, ossigenazione, flusso ematico ed attività elettrica cerebrali al fine di ottimizzare il trattamento dell'ipertensione endocranica e l'accoppiamento tra flusso ematico e metabolismo cerebrale. Sviluppo di modelli matematici per la determinazione non invasiva della pressione intracranica basati sul Doppler transcranico e sull'ecografia del nervo ottico.

Utilizzo dell'allopregnenolone nello stato di male epilettico refrattario.

Terapia antimicrobica nel paziente critico e sottoposto a terapie extracorporee.

Continuous Renal Replacement Therapies e tecniche depurative plasmatiche.

ECMO veno-venoso, veno-arterioso e tecniche di cannulazione percutanea.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Cardiochirurgia
- U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto

### **Collaborazioni Esterne**

- Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK
- Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Buzzi di Milano
- Terapia Intensiva Neonatale, Clinica Mangiagalli, Milano
- Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA
- Division of Critical Care, Sickkids Children's Hospital, Toronto, Canada
- Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Moscatelli A, Pezzato S, Lista G, Petrucci L, Buratti S, Castagnola E, Tuo P. Venovenous ECMO for Congenital Diaphragmatic Hernia: Role of Ductal Patency and Lung Recruitment. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5). pii: e20161034.
2. Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A. Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2016 Nov 10;20(1):366.
3. Castagnola E, Gargiullo L, Renna S, Loy A, Risso F, Moscatelli A, Baldelli I, Cangemi G, Bandettini R. What Is the Best Initial Empirical Treatment of Suspected Sepsis in a Newborn Readmitted Soon after Discharge Home in an Era of Increased Resistance to Antibiotics? A Report of Two Cases. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1090-2. doi: 10.1055/s-0036-1586104.

4. Bonanni A, Bertelli E, Moscatelli A, Lampugnani E, Bodria M, Ravani P, Ghiggeri GM. Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):1146-8. doi: 10.1111/bcp.13029.
5. Naselli A, Garaventa A, Buffa P, Granata C, Bandettini R, Cangemi G, Moscatelli A, Castagnola E. Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review. *New Microbiol*. 2016 Jul;39(3):232-234.
6. Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA. Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):941-3. doi: 10.1002/pbc.25912.
7. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. *J Chemother*. 2016 Dec;28(6):517-519.
8. Moscatelli A, Buratti S, Gregoret C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs*. 2015 Sep;38(9):517-21. doi: 10.5301/ijao.5000432.
9. Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P. Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e1043-6. doi: 10.1542/peds.2014-3291.
10. 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. doi: 10.1097/MPH.0000000000000048.

**STAFF**

| NOME COGNOME          | FUNZIONE         | POSIZIONE                                   |
|-----------------------|------------------|---|
| Luca Antonio Ramenghi | Direttore        | Direttore                                   |
| Carlo Bellini         | Dirigente medico | U.O.S. Trasporto Emergenza Neonat Reg.      |
| Alessandro Parodi     | Dirigente medico |   |
| Francesco Maria Risso | Dirigente medico | Co-Responsabile terapia intensiva neonatale |
| Martina Bartolucci    | Biologa          | Borsista                                    |

**ATTIVITA` DI RICERCA 2016**

L'attività di ricerca scientifica ha continuato ad essere in prevalenza centrata sulla neurologia neonatale e perinatale, vertendo maggiormente sullo studio delle lesioni cerebrali acquisite in età perinatale dai nati pretermine di alto grado. La produzione continua a riferirsi quindi al miglioramento tecnologico e di utilizzo delle tecniche di neuroimaging, ma si è arricchita della collaborazione con i laboratori cercando marker biologici (es. adenosina per lo studio dello stress ossidativo; proteomica del liquor cefalorachidiano dei pazienti sottoposti a derivazione ventricolare esterna per il trattamento dell'idrocefalo post-emorragico) che possano svelare almeno alcuni dei meccanismi fisiopatologici e delle lesioni da sanguinamento della matrice germinativa ed intraventricolari, di quelle cerebellari e delle lesioni minori della sostanza bianca esclusivamente identificabili con tecnica RM.

L'attività in questo senso si sta anche arricchendo delle collaborazioni con altri centri europei come l'Università di Lund; la dottoressa Malova, che afferisce come specializzanda al nostro reparto, sta sviluppando una miglior lettura degli esami RM ai fini prognostici applicando sistemi di score delle patologie. La dottoressa Colella, che ha un dottorato di ricerca tra Gaslini ed INSERM di Parigi, sta investendo in un modello animale per lo studio del ritardo di crescita intrauterino e dello stress ossidativo.

Come già accennato un importante investimento è stato dato alla componente istopatologica e di proteomica (ad esempio si stanno studiando con particolare attenzione le reali componenti di proteomica della membrana dell'amnios nell'ambito del concetto, spesso enfatizzato, del ruolo promotore della corioamnionite nella patologia cerebrale del pretermine. Di rilievo la produzione anche in un settore davvero da sempre poco produttivo a livello internazionale, come quello del trasporto neonatale, nel quale la commistione con ricadute cliniche di efficienza sanitaria, di spesa sanitaria è davvero unica e pionieristica nel suo genere.

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- PREVENTROP: Studio prevenzione della Retinopatia del prematuro – in collaborazione con la Università di Goteborg (Svezia). Fase 2 conclusa. Attualmente in attesa dell'inizio della Fase 3
- Sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 2b, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di MEDI8897, un anticorpo monoclonale a lunga emivita diretto contro il virus respiratorio sinciziale, in neonati pretermine sani", Protocollo D5290C00003 (in seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2016-001677-33
- Study Title: "Efficacy and safety of paracetamol in comparison to ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment in preterm infants. A randomized, open label, comparator-controlled, prospective study" (PDA)

- Studio dell'anatomia venosa subependimale come fattore di rischio per lo sviluppo dell'emorragia intraventricolare
- Fattori di rischio respiratori, clinici e placentari per lo sviluppo delle lesioni cerebrali del pretermine
- Risonanza magnetica cerebrale nei neonati di peso molto basso – in collaborazione con la Neuroradiologia diretta da Andrea Rossi
- Studio del Liquor cefalorachidiano
- Studio degli effetti di emorragie intraventricolari sulla struttura dell'encefalo in via di sviluppo
- Studio degli esosomi nel sangue cordonale - in collaborazione con il dott. Giovanni Candiano del Laboratorio di Nefrologia
- Collaborazione con l'Università di Genova, Dipartimento di Economia per la valutazione dell'impatto economico ed organizzativo del Servizio di Trasporto Neonatale. Attualmente ha prodotto una tesi di laurea triennale e due pubblicazioni attualmente submitted

N. 1-2-3 sono collaborazioni internazionali con contributi di finanziamenti.

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017 – 2018**

Facendo riferimento al punto 3) continuiamo le principali linee di ricerca attualmente in funzione per il loro svolgimento fino alla loro conclusione.

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2016**

1. Romantsik O, Bruschetti M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Heparin for the treatment of thrombosis in preterm and term neonates. *Cochrane Db Syst Rev* 2016; (5), art. no. CD012185.
2. Malova M, Rossi A, Severino M, Parodi A, Morana G, Sannia A, Cama A, Ramenghi LA. Incidental findings on routine brain MRI scans in preterm infants. *Archives of disease in childhood* 2016; Article in Press.
3. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, Ramenghi Luca A, Simioni P; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI). Neonatal Working Group of the RegistroClinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr-US* 2016; 171: 60-66.
4. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano Giovanni, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello Chiara, Inglese Elvira, Ramenghi Luca A, Petretto Andrea, Ghiggeri Gian Marco, Panfoli I. Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability. *J Proteomics* 2016; 136: 25-34.
5. Bellini C, Risso FM, Calevo MG, Ramenghi LA. Neonatal emergency transport has played a key role in the regionalisation of perinatal care in the Liguria Region of Italy. *Acta Paediatr* 2016; 105: 717-718.
6. Panfoli I, Cassanello Michela, Bruschetti M, Colella M, Cerone Roberto, Ravera Silvia, Calzia D, Candiano Giovanni, Ramenghi Luca A. Why do premature newborn infants display elevated blood adenosine levels? *Med Hypotheses* 2016; 90: 53-56.

7. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG. Heparin for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane DB Syst Rev* 2016; 5(5): CD011718.
8. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Cochrane DB Syst Rev* 2016; 3: CD011636.
9. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane DB Syst Rev* 2016; 2: CD011494.
10. Parodi A, Ramenghi LA, Malova M, Tortora D, Severino M, Morana G, Rossi A. Crossed Pontine Hemiatrophy Associated with Unilateral Cerebellar Hemorrhage in Premature Infants. *Neuropediatrics* 2016; 47: 404-407.

### STAFF

| NOME COGNOME          | FUNZIONE                    | POSIZIONE    |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| Dario Paladini        | Direttore, dirigente medico | Ruolo        |
| Gloria Donarini       | Dirigente medico            | Contrattista |
| Davide Buffi          | Dirigente medico            | Ruolo*       |
| Daniela Pastorino     | Dirigente medico            | Ruolo*       |
| Marco Tiesi           | Dirigente medico            | Ruolo*       |
| Gabriella Meccariello | Dirigente medico            | Contrattista |

\*: ruolo presso UO Ostetricia, 40-60% monte ore presso UOSD Chirurgia fetale

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Campi di ricerca principale:

- Associazione tra *neurodevelopmental delay* e cardiopatie congenite. Consensus internazionale per consulenza prenatale
- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali, e confronto con RMN (U.O.C. Neuroradiologia) ed anatomia patologica (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- Studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- Correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite;
- Screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione
- Screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria uteroplacentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PIGF.

### PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016

- Intra-Gaslini con: U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale, U.O.C. Cardiologia, U.O.C. Neurochirurgia
- Extra-Gaslini: progetto ernia diaframmatica fetale: Hopital Clinic di Barcelona, University Hospital di Leuven, Necker Hospital di Parigi. Progetto studio 2d-3d di malformazioni cerebrali: Neurology Clinic, University Hospital, Tel Aviv. Progetto Brain lesions in CHD: ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)

### ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019

*“Caratterizzazione delle lesioni cerebrali fetali congenite ed acquisite dal I al III trimestre: confronto ecografia 2D/3D/MRI/anatomia patologica”*

**Obiettivo:** Verificare la performance diagnostica delle varie metodologie d'immagine sopra descritte nella valutazione complessiva delle anomalie cerebrali congenite ed acquisite. Eseguire uno studio comparativo ecografia 3D/anatomia patologica dello sviluppo normale ed anormale della fossa posteriore nel I trimestre.

**Descrizione:** Tutti i casi di anomalie cerebrali congenite ed acquisite verranno studiati mediante ecografia 2D/3D ed MRI.

La caratterizzazione diagnostica prenatale sarà verificata in relazione alla MRI postnatale o reperto autoptico.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale
- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Neurochirurgia

#### **Collaborazioni Esterne**

Progetto ernia diaframmatica fetale: Hopital Clinic di Barcelona, University Hospital di Leuven, Necker Hospital di Parigi. Progetto studio 2d-3d di malformazioni cerebrali: Neurology Clinic, University Hospital, Tel Aviv. Progetto Brain lesions in CHD: ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology).

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44(1):122-3.
2. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A.* 2015 May;167A(5):1082-8.
3. Paladini D, Quarantelli M, Sglavo G, Pastore G, Cavallaro A, D'Armiento MR, Salvatore M, Nappi C. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Aug;44(2):188-96.
4. Paladini D, Tiesi M, Buffi D, Tuo G, Marasini M. Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Apr;43(4):475-6.
5. Wu LH, Xie HN, Paladini D, Zheng J, Du L, Lin MF. Azygos Vein Z Scores in Healthy Fetuses and Fetuses With Venous Malformations Related to the Azygos Vein. *J Ultrasound Med.* 2016 Oct 13. pii: 16.01087.
6. Tuo G, Paladini D, Montobbio G, Volpe P, Cheli M, Calevo MG, Marasini M. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2016 Sep 22. [Epub ahead of print].
7. Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E. How to assess the optic chiasm in the fetus? An echo-anatomic and reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug 12. doi: 10.1002/uog.17227. [Epub ahead of print].

8. Paladini D, Deloison B, Rossi A, Chalouhi GE, Gandolfo C, Sonigo P, Buratti S, Millischer AE, Tuo G, Ville Y, Pistorio A, Cama A, Salomon LJ. Vein of Galen Aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus. A retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug 12. doi: 10.1002/uog.17224. [Epub ahead of print].
9. Paladini D, Alfirevic Z, Carvalho JS, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Gardiner H. Prenatal counseling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease: results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):667-71. doi: 10.1002/uog.15852. Epub 2016 May 3.
10. Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JS. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):296-307. doi: 10.1002/uog.15932. Review.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b> | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|-----------------|------------------|
| Michele Torre       | Direttore       | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Studio multicentrico su tumori primitivi della via aerea (in corso analisi dei dati)

Prosecuzione di studi di genetica su pazienti con S Poland

Definizione di nuova classificazione anomalie toraciche in S Poland

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

Prof P Varela, Universidad de Chile, Santiago

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Definizione di parametri sui risultati della ricostruzione laringotracheale pediatrica”*

**Obiettivo:** Raggiungere un consenso tra un gruppo internazionale di chirurghi della via aerea riguardo gli outcomes chirurgici, al fine di realizzare studi scientifici comparativi, facilitare ricerche future, migliorare la qualità delle cure, creare studi multicentrici per patologie molto rare.

**Descrizione:** la nostra U.O.S.D. è inclusa in un gruppo internazionale di centri con riconosciuta esperienza sulla chirurgia della via aerea. Il gruppo stabilirà, tramite surveys e consensus conferences, innanzitutto il campo d'azione del progetto, che riguarderà le più comuni patologie della via aerea con i relativi interventi ricostruttivi. In seguito per ognuna di queste si stabilirà quali sono i parametri da considerare che possono avere un'importanza nell'outcome finale, sia riguardo alla patologia di base, sia riguardo alla metodica chirurgica utilizzata. I dati raccolti potranno fornire utili indicazioni prognostiche e migliorare la qualità delle cure.

**Collaborazioni Esterne**

Sono coinvolti circa 20 centri con esperienza di chirurgia della via aerea, tra cui:

- Great Ormond Street Hospital
- Hopital d'Enfants Necker
- -Mayo Clinic
- -Calvo Mackenna Childrens Hospital

**MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. J Chemother. 2016 Dec;28(6):517-519.
2. Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P. Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):e1043-6.
3. Vaccari CM, Romanini MV, Musante I, Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Torre M, Morovic CG, Lerone M, Ravazzolo R, Puliti A. De novo deletion of chromosome 11q12.3 in monozygotic twins affected by Poland Syndrome. BMC Med Genet. 2014 May 30;15:63. doi: 10.1186/1471-2350-15-63.

4. Vaccari CM, Tassano E, Torre M, Gimelli S, Divizia MT, Romanini MV, Bossi S, Musante I, Valle M, Senes F, Catena N, Bedeschi MF, Baban A, Calevo MG, Acquaviva M, Lerone M, Ravazzolo R, Puliti A. Assessment of copy number variations in 120 patients with Poland syndrome. *BMC Med Genet.* 2016 Nov 25;17(1):89. PubMed PMID: 27884122; PubMed Central PMCID: PMC5123256.
5. Romanini MV, Torre M, Santi P, Dova L, Valle M, Martinoli C, Baldelli I. Proposal of the TBN Classification of Thoracic Anomalies and Treatment Algorithm for Poland Syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jul;138(1):50-8.
6. Varela P, Pio L, Torre M. Primary tracheobronchial tumors in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Jun;25(3):150-5. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.02.013.
7. Mattioli G, Pio L, Disma NM, Torre M, Sacco O, Pistorio A, Zanaboni C, Montobbio G, Barra F, Ramenghi LA. Congenital Lung Malformations: Shifting from Open to Thoracoscopic Surgery. *Pediatr Neonatol.* 2016 Mar 3.
8. Pio L, Carlucci M, Leonelli L, Erminio G, Mattioli G, Torre M. Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum Without Bar Stabilizers Using Endo Close. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016 Feb;26(2):148-52.
9. Sacco O, Santoro F, Ribera E, Magnano GM, Rossi GA: Short-length ligamentum arteriosum as a cause of congenital narrowing of the left main stem bronchus *Pediatr Pulmonol* 2016 51 (12): 1356-1361.
10. Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa AR Diffuse lipomatosis of the chest wall report of a neonatal case. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):326-8.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>  | <b>FUNZIONE</b>     | <b>POSIZIONE</b>              |
|----------------------|---------------------|-------------------------------|
| Giovanni Montobbio   | Direttore UOSD      | Ruolo                         |
| Gabriele Baronti     | Dirigente Sanitario | Dirigente a tempo determinato |
| Maria Rosaria Bianco | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Rachele Bonfiglio    | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Victoria Bosio       | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Andrea Dato          | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Mirta Della Rocca    | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Gabriele De Tonetti  | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Nicola Disma         | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Sara Frontalini      | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Francesco Grasso     | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Claudia Grattarola   | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Svetlana Kotzeva     | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Leila Mameli         | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Luigi Montagnini     | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Laura Ressia         | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Sara Sechi           | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Alessandro Simonini  | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Miriam Tumolo        | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| Clelia Zanaboni      | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |
| M. Enrica Zamorani   | Dirigente Sanitario | Ruolo                         |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Prosecuzione studio GAS (General versus Locoregional anesthesia in neonatal)

Costo/beneficio utilizzo dell'ecografia nell'impianto di cateteri venosi centrali anche con l'impiego di nuove metodologie di impianto

Applicazione di nuove modalità di care dei cateteri venosi centrali a lunga e media permanenza

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Boston Children Hospital
- Studio "The Efficacy and Population Pharmacokinetics/Pharmacogenomics of a Reduced Dose of Tranexamic Acid for Craniosynostosis Surgery; A Multicentric Study"
- Principal Investigators: Dr.ssa S. Goobie, Dr N. Disma

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

Costo beneficio dell'impianto eco-guidato dei cateteri venosi centrali in età pediatrica e neonatale

**MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, Hardy P, Hunt RW, Takagi MJ, Giribaldi G, Hartmann PL, Salvo I, Morton NS, von Ungern Sternberg BS, Locatelli BG, Wilton N, Lynn A, Thomas JJ, Polaner D, Bagshaw O, Szmuk P, Absalom AR, Frawley G, Berde C, Ormond GD, Marmor J, McCann ME;

GAS consortium. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):239-50.

2. Avanzini S, Mameli L, Disma N, Zanaboni C, Dato A, Montobbio G, Montagnini L, Bevilacqua M, Pierri F, Conte M, Amoroso L, Pala G, Pestarino S, Castagnola E, Molinari AC, Micalizzi C, Morreale G, Mattioli G, Pini Prato A. Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Aug 31.
3. Tuo G, Paladini D, Montobbio G, Volpe P, Cheli M, Calevo MG, Marasini M. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2016 Sep 22.
4. Mattioli G, Pio L, Disma NM, Torre M, Sacco O, Pistorio A, Zanaboni C, Montobbio G, Barra F, Ramenghi LA. Congenital Lung Malformations: Shifting from Open to Thoracoscopic Surgery. *Pediatr Neonatol*. 2016 Mar 3.
5. Avanzini S, Faticato MG, Sementa AR, Granata C, Martucciello G, Pio L, Prato AP, Garaventa A, Bisio G, Montobbio G, Buffa P, Mattioli G. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Mar 28.
6. Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, Faticato MG, Leonelli L, Montobbio G, Disma N, Mattioli G. Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children. *Tech Coloproctol*. 2016 May;20(5):279-85.
7. Rossi V, Mazzola C, Leonelli L, Gandullia P, Arrigo S, Pedemonte M, Schiaffino MC, Mancardi M, Sacco O, Disma NM, Zanaboni C, Montobbio G, Barabino A, Mattioli G. Long-term outcome and need of re-operation in gastro-esophageal reflux surgery in children. *Pediatr Surg Int*. 2016 Mar;32(3):277-83.
8. Disma N, Leva B, Dowell J, Veyckemans F, Habre W. Assessing anaesthesia practice in the vulnerable age group: NECTARINE: A European prospective multicentre observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Apr;33(4):233-5.
9. Disma N, Mondardini MC, Terrando N, Absalom AR, Bilotta F. A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research. *Paediatr Anaesth*. 2016 Jan;26(1):6-36.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b>   | <b>FUNZIONE</b>           | <b>POSIZIONE</b>  |
|-----------------------|---------------------------|-------------------|
| Pietro Tuo            | Coordinatore Dipartimento | Ruolo             |
| Andrea Moscatelli     | Direttore UOSD            | Ruolo             |
| Gabriella Bottari     | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Silvia Buratti        | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Anna Maria Carleo     | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Francesca Catani      | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Alessia Franceschi    | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Elisabetta Lampugnani | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Franco Lerzo          | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Rosanna Meleleo       | Dirigente Medico          | Tempo Determinato |
| Alessia Montaguti     | Dirigente Medico          | Tempo Determinato |
| Lara Petrucci         | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Stefano Pezzato       | Dirigente Medico          | Ruolo             |
| Franco Puncuh         | Dirigente Medico          | Ruolo             |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

L'attività di ricerca ha avuto come oggetto principale i supporti extra-corporei in terapia intensiva neonatale e pediatrica, con particolare riferimento all'ECMO ed alla CRRT. E' stata descritta una nuova strategia di supporto extra-corporeo in ECMO veno-venoso per pazienti affetti da ernia diaframmatica congenita. E' stato descritto un nuovo approccio al trattamento dello shock settico in pediatria, che prevede la modulazione dell'infiammazione con membrane ad elevato cutoff e colonne ad assorbimento per mediatori dell'infiammazione. E' stato proposto uno studio multicentrico sull'argomento. La U.O.S.D. è coinvolta in svariati progetti di ricerca sul trattamento e la prevenzione delle infezioni in terapia intensiva neonatale e pediatrica. Ulteriore ambito di ricerca è il monitoraggio emodinamico avanzato in terapia intensiva neonatale e pediatrica (vedi pubblicazioni in elenco).

**PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Boston Children's Hospital, Division of Pediatric Critical Care, Boston USA
- Primary Care Children's Hospital, Division of Pediatric Surgery, Salt Lake City, USA
- Columbia University, Division of Neonatology, New York, USA
- Royal Prince Alfred Hospital, Division of Neonatology, Sydney, Australia
- Keck School of Medicine, University of Southern California Los Angeles, Division of Cardiology, USA
- Department of Intensive Care, Hospital Erasme, Brussels, Belgium

**ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“ECMO Veno-Venoso come supporto extracorporeo nel neonato affetto da ernia diaframmatica congenita”*

*Obiettivo:* valutare l'efficacia dell'ECMO Veno-venoso in comparazione a quello veno-arterioso nel neonato affetto da ernia diaframmatica congenita.

*Descrizione:* studio osservazionale con comparazione con controlli storici.

### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Chirurgia
- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Cardiochirurgia
- U.O.C. Malattie Infettive
- U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e perinatale
- U.O.C. Radiologia

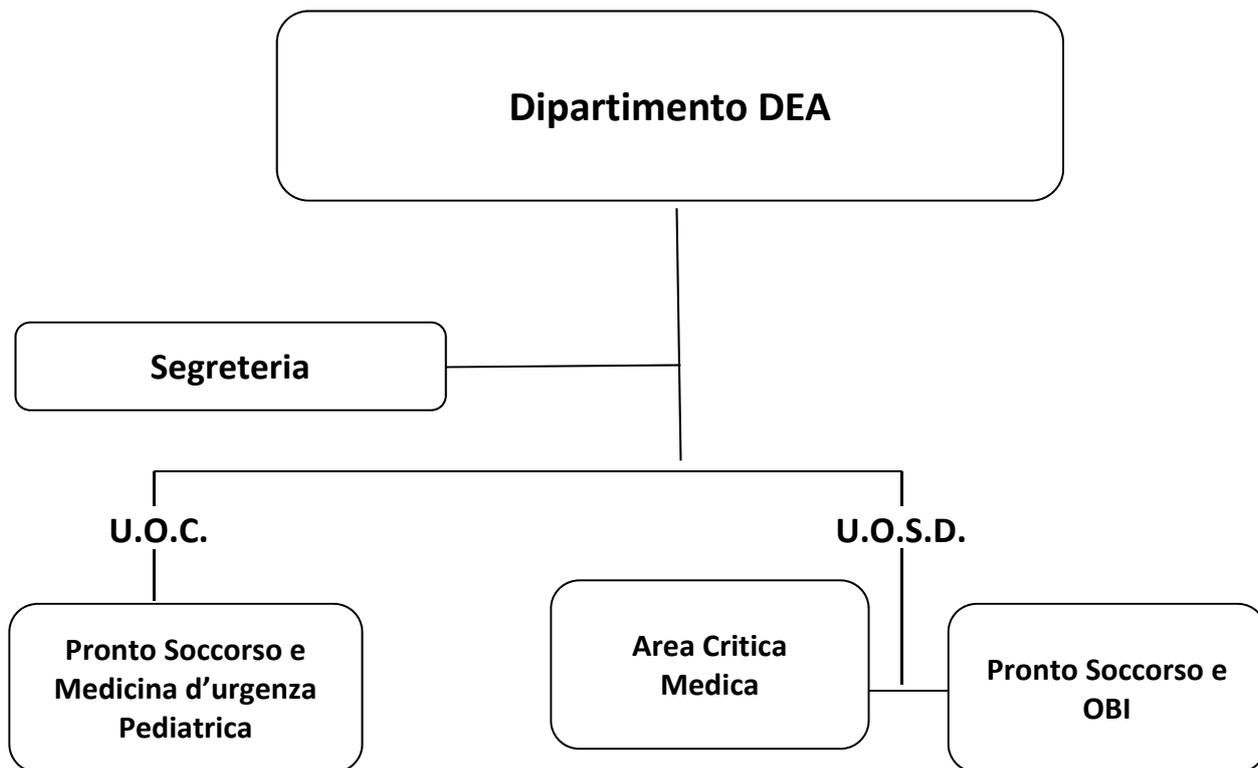
### **Collaborazioni Esterne**

- Boston Children's Hospital, Division of Pediatric Critical Care, Boston USA
- Primary Care Children's Hospital, Division of Pediatric Surgery, Salt Lake City, USA
- Columbia University, Division of Neonatology, New York, USA

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Moscatelli A, Pezzato S, Lista G, Petrucci L, Buratti S, Castagnola E, Tuo P. Venovenous ECMO for Congenital Diaphragmatic Hernia: Role of Ductal Patency and Lung Recruitment. October 13, 2016 doi: 10.1542/peds.2016-1034.
2. Moscatelli A, Buratti S, Gregoretto C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P. Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases. *Int J Artif Organs*. 2015 Sep;38(9):517-21. doi: 10.5301/ijao.5000432.
3. Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P. Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e1043-6. doi: 10.1542/peds.2014-3291.
4. Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A. Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2016 Nov 10;20(1):366.
5. Mesini A, Bandettini R, Caviglia I, Fioredda F, Amoroso L, Faraci M, Mattioli G, Piaggio G, Risso FM, Moscatelli A, Loy A, Castagnola E. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. *Mycoses*. 2017 Feb;60(2):118-123.
6. Castagnola E, Gargiullo L, Renna S, Loy A, Risso F, Moscatelli A, Baldelli I, Cangemi G, Bandettini R. What Is the Best Initial Empirical Treatment of Suspected Sepsis in a Newborn Readmitted Soon after Discharge Home in an Era of Increased Resistance to Antibiotics? A Report of Two Cases. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1090-2. doi: 10.1055/s-0036-1586104.
7. Bonanni A, Bertelli E, Moscatelli A, Lampugnani E, Bodria M, Ravani P, Ghiggeri GM. Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):1146-8. doi: 10.1111/bcp.13029

8. Naselli A, Garaventa A, Buffa P, Granata C, Bandettini R, Cangemi G, Moscatelli A, Castagnola E. Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review. *New Microbiol.* 2016 Jul;39(3):232-234.
9. Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA. Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May;63(5):941-3. doi: 10.1002/pbc.25912.
10. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. *J Chemother.* 2016 Dec;28(6):517-519.



## U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica

### STAFF

| NOME COGNOME       | FUNZIONE   | POSIZIONE |
|--------------------|--|-----------|
| Salvatore Renna    | Direttore ff UOC<br>Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza   | Ruolo     |
| Emanuela Piccotti  | Resp.le UOSD PS e OBI  | Ruolo     |
| Simona Costabel    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Silvia Fontanazza  | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Carla Debbia       | Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe   | Ruolo     |
| Ilaria Negro       | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Antonella Palmieri | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida.<br>Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE | Ruolo     |
| Serena Panigada    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Daniela Pirlo      | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza   | Ruolo     |
| Marta Romanengo    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Barbara Tubino     | Dirigente Sanitario Medico –<br>IAS Gestione clinica maxiemerge in PS  | Ruolo     |
| Marta Vandone      | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Giovanna Villa     | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Fulvia Esibiti     | Coordinatore Infermieristico   | Ruolo     |
| Marta Costa        | Coordinatore Infermieristico   | Ruolo     |

### RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016

Tra le attività svolte dalla Medicina d'Urgenza è inclusa la vigilanza sulla sicurezza nell'impiego di farmaci e vaccini. In quest'ottica il nostro Centro ha partecipato, con altri 10 in Italia, ad uno studio caso-controllo relativo alla relazione tra porpora di Henoch-Schoenlein (HSP) ed impiego di farmaci e vaccini (per assunzione farmaci finestra temporale di 3 settimane, per i vaccini di 12 settimane). La diagnosi di HSP è stata effettuata adottando i criteri EULAR/PRINTO/PRES. I pazienti con HPS sono stati comparati a bambini affetti da patologie gastroenteriche, arruolati come casi-controllo. Durante il periodo di studio (Novembre 1999-Aprile 2013) sono stati inclusi nello studio 288 casi e 617 controlli. Non è stato rilevato un aumentato rischio di HSP correlato ad impiego di farmaci. Tra i vaccini, il morbillo-rosolia- parotite (MMR) è risultato associato ad un maggior rischio di sviluppare HSP. In ogni caso i casi vaccinati con MMR sono risultati solo 8 su 288, suggerendo un rischio assoluto molto basso sulla totalità dei soggetti vaccinati per MMR e non condizionando il rapporto rischio/beneficio di questo vaccino. I risultati del nostro studio confermano inoltre alcune segnalazioni già effettuate per il passato dalla Farmacovigilanza italiana e nella campagna vaccinale cinese per MMR (in questo caso su 30 reazioni avverse severe in 14,3 milioni di dosi di vaccino somministrate 28 erano state diagnosticate come HSP con un'incidenza stimata di 2,1/milione di dosi).

Altra mission della nostra Unità Operativa è la gestione, in collaborazione con colleghi di altre specialità, di pazienti complessi, quali una bambina di 11 anni con SHM (sporadic hemiplegic

migraine), ritardo mentale, atrofia cerebellare, portatrice della mutazione del gene CACNA1A, affetta da episodi acuti di SHM, convulsioni e coma associati ad edema cerebrale monolaterale. Non esistono linee-guida relative al trattamento degli attacchi acuti, spesso effettuato su base empirica. L'associazione tra impiego precoce di corticosteroidi e soluzione ipertonica nel nostro caso ha condotto ad una ripresa più rapida della crisi di cefalea emiplegica. In ogni caso si tratta di un'esperienza singola e non è ancora possibile dimostrarne l'efficacia sulla totalità dei pazienti affetti da SHM correlata a edema cerebrale e portatori di una mutazione CACNA1A.

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

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- 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 Bambino Gesù (RM) (ALTE)
- 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
- Sviluppo di programma di stewardship antibiotica attraverso l'implementazione di clinical pathways. Collaborazione con Serv. Mal. Inf. Ped. e PS, OUC Cl. Ped. Padova

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“Epilessia e sindrome di Brugada: correlazione clinica e genetica e prevenzione della SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy)”*

**Obiettivo:** L'obiettivo primario di questo studio è ricercare la presenza di Sindrome di Brugada (SB) nel paziente con epilessia e di indagare eventuali anomalie genetiche correlabili alle due patologie. Tali evidenze ci potranno permettere di monitorare questi pazienti nel tempo (geni coinvolti KCNH2 e SCN5A).

**Descrizione:** Trattasi di uno studio multicentrico, prospettico. Il progetto riguarda la popolazione che giunga all'osservazione in Pronto Soccorso con crisi epilettica in apiressia e crisi convulsive febbrili complesse. Si avvia quindi un percorso così articolato: ogni paziente, previo consenso informato da parte della famiglia, dovrà essere sottoposto a 2 ECG: il primo (FASE 1) nelle prime ore dopo l'evento ed in secondo (FASE 2) dopo 48-72 ore dall'evento.

Se diagnosi di epilessia e pattern ECG di Brugada nella fase post-critica di un attacco epilettico e riprodotto nella fase 2, i pazienti vengono inviati a studi genetici che evidenzino se esiste una mutazione genetica comune in grado di correlare SB ed epilessia.

Tali pazienti verranno seguiti in un follow-up clinico.

Non verranno naturalmente modificati i percorsi terapeutici dei singoli pazienti.

I risultati di un analogo studio osservazionale retrospettivo con esecuzione di ECG post-ictale in pazienti ammessi in PS come diagnosi di epilessia da marzo 2015 a marzo 2016 sono stati recentemente presentati al IV Congresso Nazionale SIDS e ALTE (Dott.ri L. Gigli, M. Derchi). L'ECG post-ictale ha mostrato una maggiore capacità nell'identificare il pattern Brugada rispetto a qualsiasi tipo di alterazione genetica con significatività statistica. Il basso numero di pazienti arruolati (96 pz età media 44,7) non ha permesso ancora di stabilire se le alterazioni ECG post-ictali possano identificare con sicurezza pz a rischio di SUDEP.

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Cardiologia
- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

#### **Collaborazioni Esterne**

- U.O.C. Cardiologia Azienda Ospedaliera San Martino –IST
- U.O.C. Pronto Soccorso Azienda Ospedaliera San Martino –IST
- Clinica Neurologica San Martino
- Università La Cattolica Roma

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 18;42(1):60. doi: 10.1186/s13052-016-0267-2.
2. Camia F, Pisciotta L, Morana G, Schiaffino MC, Renna S, Carrera P, Ferrari M, Baglietto MG, Veneselli E, Siri L, Mancardi MM. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? *Cephalalgia.* 2016 Sep 19
3. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Girosi D, Magnano GM, Rossi GA. Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Mar;51(3):286-94. doi: 10.1002/ppul.23231. Epub 2015 Jun 22.
4. Palmieri A, Finetti M, Bertamino M, Banov L, Mancardi M, Morana G, Renna S. Perinatal Stroke and Apparent Life-Threatening Event; A case report” *Open Journal of Emergency Medicine,* 2014; 2: 62-66 Published Online September 2014 in SciRes.
5. 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.
6. International epidemiological and management differences in the acute pediatric poisonings. A PERN (Pediatric Emergency Research Networks) prospective multicenter study.
7. Longo E. PhD, Masellis M. MD PhD, Fondi G TVET, Cedri C. TVET, Debbia C. MD Msc, Pitidis A. Qualitative analysis of the emergency department reports applied to a pilot project for the prevention of pediatric burns. *Msc Annals of burns and Fire Disasters,* vol. XXVIII n. 4 December 2015

8. De Luca M, Donà D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, Centenari C, D'Argenio P, Lundin R, Giaquinto C, Galli L, Guarino A, Esposito S, Sharland M, Versporten A, Goossens H, Nicolini G. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project Research Article | published 16 May 2016 PLOS ONE. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154662>.

**STAFF**

| <b>NOME COGNOME</b> | <b>FUNZIONE</b>  | <b>POSIZIONE</b> |
|---------------------|--|------------------|
| Salvatore Renna     | Direttore ff UOC<br>Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza   | Ruolo            |
| Emanuela Piccotti   | Resp.le UOSD PS e OBI  | Ruolo            |
| Simona Costabel     | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Silvia Fontanazza   | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Carla Debbia        | Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe   | Ruolo            |
| Ilaria Negro        | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Antonella Palmieri  | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida.<br>Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE | Ruolo            |
| Serena Panigada     | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Daniela Pirlo       | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza   | Ruolo            |
| Marta Romanengo     | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Barbara Tubino      | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica maxiemerge in PS   | Ruolo            |
| Marta Vandone       | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Giovanna Villa      | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo            |
| Fulvia Esibiti      | Coordinatore Infermieristico   | Ruolo            |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

In un reparto di Medicina d'Urgenza gli antibiotici risultano tra i farmaci più comunemente prescritti. Sette istituzioni in 7 città italiane (tra le quali l'Istituto Gaslini e la nostra Unità Operativa) hanno partecipato a una PPS (Point-prevalence survey) della durata di 1 giorno sull'impiego di antibiotici in neonati e bambini tra Ottobre e Dicembre 2012 come parte dell'ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children project). Dati raccolti: età, peso, patologia in atto, agente antimicrobico, dose ed indicazione al trattamento in pz ricoverati di età < 18 anni presenti in reparto alle 8.00 del mattino nel giorno della survey. Su 899 pz eleggibili, 349 (38,9%) erano trattati con 1 o più antibiotici, con percentuali variabili tra ospedale ed ospedale (25,7-53,8%). E' stata effettuata una distinzione tra neonati (età < 30 giorni) e bambini (età ≥ 30 giorni < 18 anni). Nella coorte dei neonati, il 62,8% ha ricevuto antibiotici per profilassi e solo il 37,2% per infezioni in atto. Le penicilline e gli aminoglicosidi sono risultati le classi antibiotiche più prescritte. Nella coorte dei bambini, il 64,4% era in terapia antibiotica per infezioni ed il 35,5% per profilassi. 2 antibiotici prevalentemente prescritti: cefalosporine di terza generazione e penicilline + inibitori enzimatici. Le infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) sono la prima patologia atta a ricevere trattamento antibiotico, seguite dalla febbre/neutropenia febbrile in pz oncologici e dalla sepsi in età neonatale. Focalizzando l'attenzione sulle prescrizioni per LRTI, 43,3% dei pz è stato trattato con cefalosporine di 3a generazione, seguite da macrolidi (26,9%), chinolonici (16,4%), carbapenemici (14,9%); poliantibiotico terapia nel 50,1% dei casi.

Il dato più preoccupante della survey è risultato l'abuso di cefalosporine di 3a generazione tanto come terapia quanto come profilassi. E' stato inoltre riscontrato un uso improprio/abuso di carbapenemici e chinolonici. Programmi per l'uso appropriato di antibiotici dovrebbero essere messi in atto, in considerazione soprattutto del continuo ed allarmante incremento dei batteri MDR. A dimostrazione di quanto sopra illustrato sono stati descritti 2 casi di neonati settici (in entrambi infezioni da patogeni MDR) ricoverati nuovamente nel nostro ospedale dopo essere stati dimessi (1 in trattamento intensivo per 4 settimane, il secondo dimesso in 2a giornata di vita dopo parto eutocico). In tali casi in ospedali con elevata prevalenza di colonizzazione/infezione da patogeni resistenti nei Nidi, NICU e in Ostetricia, la scelta di terapia iniziale in caso di sepsi sospetta in un neonato ricoverato dopo dimissione dovrebbe prendere in considerazione la possibilità d'infezione da batteri MDR.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- 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 2017-2019**

*“Trial controllato randomizzato per valutare l'efficacia dell'O2-terapia ad alti flussi vs O2-terapia a bassi flussi nella bronchiolite”*

**Obiettivo:** esito primario dello studio è il tempo (misurato in ore) di O2-terapia dal suo inizio alla sospensione legata al miglioramento clinico, definito come persistenza per almeno 3 ore in aria ambiente della SaO<sub>2</sub>>92% associati ad una frequenza respiratoria a cardiaca entro il 90° centile per età. Esiti secondari: 1) n. pz inviati in terapia intensiva; 1) n. pz intubati; 3) n. e tipologia complicanze; 4) n. di giorni di idratazione parenterale o alimentazione tramite sondino nasogastrico

**Descrizione:** trial controllato randomizzato multicentrico, a bracci paralleli (rapporto 1:1), in aperto. Soggetti eleggibili: bambini afferenti al Pronto Soccorso (PS) affetti da bronchiolite di età < 6 mesi ma > 28 giorni, SaO<sub>2</sub><92%, frequenza respiratoria >60 atti/min, dispnea severa (RDAI score ≥8). Criteri di esclusione: storia di wheezing ricorrente, sindromi o patologie croniche, patologie respiratorie (es. bronco displasie) e cardiache, nascita pretermine (pazienti nati < 36 settimane di età gestazionale). Durata reclutamento 24 mesi. Durata partecipazione approssimativa di ogni pz 7 gg. Durata periodo trattamento 5 gg approssimativamente. Durata totale dello studio 24 mesi. Numero soggetti da arruolare: 130.

Al momento dell'ammissione in PS i soggetti eleggibili, dopo adeguata informazione ai genitori e firma del modulo di consenso informato, saranno randomizzati a ricevere: 1) O<sub>2</sub> a 2 L/kg/min con gli alti flussi somministrati tramite sistema AIRVO 2 Fisher & Paykel Healthcare® (trattamento sperimentale); 2) O<sub>2</sub> standard con O<sub>2</sub> umidificato non riscaldato somministrato con nasocannule a bassi flussi (trattamento controllo).

#### **Collaborazioni Esterne**

Centro coordinatore: IRCSS materno infantile Burlo Garofolo. S.C.O. Pediatria d'Urgenza con Servizio di PS (PS-PAC).

Centri partecipanti: U.O.C. di PS Pediatrico e Pediatria d'Urgenza, Azienda Università di Padova,

U.O.C. Pediatria-Neonatologia Osp. Provinciale Macerata, Osp. Maggiore Bologna, Osp. Principe di Piemonte, Area Vasta 2 Senigallia, Osp. Ravenna AUSL Romagna, Pediatria Emergenza del DEA – Arco Osp. Bambino Gesù, Roma, S.S. Pediatria e Neonatologia, Osp. Morgagni-Pierantoni, Forlì, Pediatria d'Urgenza, Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Osp. Infantile Regina Margherita, Torino, S.O.C. Pediatria Osp. Castelli, Verbania, U.O.C. Pediatria, AOSMA, Pordenone, UOS Pediatria e PS Funzionale Pediatrico, Università Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB), PS e Medicina d'Urgenza IRCSS G. Gaslini, Genova, UO Pediatria e Neonatologia, Osp. Giovanni Paolo II, Olbia, UOC Neonatologia – TIN – Pediatria PO “A. Cardarelli”, Campobasso, UOC di Pediatria e PSP AORN S.G. Moscati, Avellino.

#### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. De Luca M, Donà D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, Centenari C, D'Argenio P, Lundin R, Giaquinto C, Galli L, Guarino A, Esposito S, Sharland M, Versporten A, Goossens H, Nicolini G. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One*. 2016 May 16;11(5):e0154662. doi: 10.1371/journal.pone.0154662. eCollection 2016.
2. Castagnola E, Gargiullo L, Renna S, Loy A, Risso F, Moscatelli A, Baldelli I, Cangemi G, Bandettini R. What Is the Best Initial Empirical Treatment of Suspected Sepsis in a Newborn Readmitted Soon after Discharge Home in an Era of Increased Resistance to Antibiotics? A Report of Two Cases. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1090-2. doi: 10.1055/s-0036-1586104. Epub 2016 Sep 7.-
3. 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.
4. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Laverda AM, Simioni P1; Stroke working group of the Italian Registry of Pediatric Thrombosis. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1270-7. doi: 10.1160/TH14-05-0431. Epub 2015 Mar 12.
5. 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.
6. Azzari C, Moriondo M, Di Pietro P, Di Bari C, Resti M, Mannelli F, Esposito S, Castelli-Gattinara G, Campa A, de Benedictis FM, Bona G, Comarella L, Holl K, Marchetti F. The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy. *Ital J Pediatr*. 2015 Nov 20;41:92. doi: 10.1186/s13052-015-0189-4.

**STAFF**

| NOME COGNOME       | FUNZIONE   | POSIZIONE |
|--------------------|--|-----------|
| Salvatore Renna    | Direttore ff UOC<br>Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza   | Ruolo     |
| Emanuela Piccotti  | Resp.le UOSD PS e OBI  | Ruolo     |
| Simona Costabel    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Silvia Fontanazza  | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Carla Debbia       | Dirigente Sanitario Medico - IAS Tossicologia, aspetti epidemiologici ed esposizione alle nuove droghe   | Ruolo     |
| Ilaria Negro       | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Antonella Palmieri | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione Clinica e Ricerca pazienti ALTE e SIDS. Neurologia d'urgenza: percorsi clinici, linee guida.<br>Resp.le Centro Regionale SIDS - ALTE | Ruolo     |
| Serena Panigada    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Daniela Pirlo      | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica degli alti flussi, CPAP in PS e Medicina d'Urgenza   | Ruolo     |
| Marta Romanengo    | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Barbara Tubino     | Dirigente Sanitario Medico - IAS Gestione clinica maxiemerge in PS   | Ruolo     |
| Marta Vandone      | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Giovanna Villa     | Dirigente Sanitario Medico   | Ruolo     |
| Marta Costa        | Coordinatore Infermieristico   | Ruolo     |

**RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2016**

Nell'attività di un pronto soccorso (PS) un ruolo rilevante viene esercitato dall'attività del triage, con iniziale valutazione del pz ed attribuzione di un codice-colore in base a parametri ben definiti e standardizzati. Dei 2875 pz arruolati in uno studio retrospettivo (al triage codice-colore verde nel periodo febbraio 2014-gennaio 2015, parametri analizzati età, sesso, nazionalità, motivo di accesso, numero e tipo di procedure effettuate, durata di permanenza in PS, destinazione al momento della dimissione, codice-colore e diagnosi alla dimissione), 258 (8,97%) sono stati ricoverati, 135 (4,7%) ricoverati in osservazione breve intensiva (OBI), 1609 (55,97%) dimessi senza alcuna procedura, 829 (28,83%) dimessi dopo procedure (esami ematici e colturali, imaging, consulenze), 44 si sono allontanati spontaneamente (1,5%). Tra i pazienti ricoverati, la più frequente diagnosi alla dimissione è di patologia gastroenterica. L'età media dei pz ricoverati e di quelli dimessi senza procedure è di 46 mesi, quella dei pz ricoverati in OBI e di quelli dimessi dopo procedure di 54 e 61 mesi, rispettivamente. I risultati preliminari dello studio suggeriscono che i principali criteri di stratificazione dei codici verdi risultano dati dall'associazione di 2 variabili: età e patologia.

Il dolore rappresenta una delle principali cause di accesso in PS. Linee-guida italiane su trattamento del dolore sono state pubblicate nel 2010, ma non esiste molta letteratura sulle reali modalità di gestione del dolore in PS. Utilizzando la cefalea quale indicatore, il nostro gruppo ha partecipato ad uno studio volto ad identificare fattori predittivi su scala algometrica.

Sono stati arruolati nell'arco di 1 mese 470 bambini di età 4-14 anni, la cui causa d'accesso in PS era la cefalea. Al triage il dolore è stato valutato utilizzando una scala standardizzata nel 41,5% dei casi, informalmente nel 15,5% e non valutato nel 42,9% dei casi. Solo il 32,1% dei pz arruolati ha ricevuto un trattamento antidolorifico durante il periodo di permanenza in PS. Una rivalutazione del dolore dopo il triage è stata messa in atto solo nel 15% dei casi. Bambini non nati in Italia, bambini più grandi o già trattati con antidolorifici prima dell'accesso in PS sono risultati più soggetti a ricevere almeno una rivalutazione del livello del dolore. Variabili ospedaliere (p.e. centro di ricerca o staff infermieristico più numeroso), sono i principali fattori predittivi dell'impiego di scale di valutazione del dolore. Interventi migliorativi dovrebbero includere programmi di training dello staff, audit ed attività di monitoraggio, con particolare attenzione al rinforzo del ruolo e dell'autonomia delle infermiere nella valutazione così come nel trattamento del dolore.

#### **PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2016**

- Ospedale Infantile Regina Margherita (TO), Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria, Direzione Politiche Sociali Comune di Genova): Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Progetto Protezione Infanzia
- ISS ed il Network Nazionale SINIACA IDB: Progetto CCM: “Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea REVAMP”
- ISS: Progetto CCM: “PREVENZIONE INCIDENTI BAMBINI - Promozione della sicurezza in età pediatrica attraverso interventi di educazione nelle scuole –SEPES”
- PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) group: Progetto multicentrico nazionale sulla gestione del dolore in Pronto Soccorso
- Janssen Research and Development. Protocol R003812GTS3001, Phase 3. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective study to evaluate the safety and efficacy of domperidone in 6-month-old to 12 year-old pediatric subjects with nausea and vomiting due to acute gastroenteritis (AG).
- Boston Children Hospital ED :Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Gestione dolore in PS
- Gruppo Ospedale Senza Dolore dell'Istituto

#### **ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2017-2019**

*“PROGETTO DISPATCH (DISparity in Prehospital pAin management in Trauma-injured Children) Osservazionale descrittivo multicentrico “*

*Obiettivo:* Descrivere la modalità di valutazione, la documentazione e la gestione del dolore del paziente pediatrico con trauma degli arti da parte del personale del sistema di emergenza territoriale.

La misura di outcome primario sarà l'efficacia dell'analgesia ottenuta sul territorio dal personale preospedaliero.

*Descrizione:* La gestione del dolore in età pediatrica rimane ad oggi lontana dalle reali possibilità e perdura ancora una limitata attenzione al problema. Al fine di raggiungere gli obiettivi che nel nostro paese sono definiti anche da una legge (legge 38/2010 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore) il personale sanitario dovrebbe iniziare a gestire il sintomo dolore dal momento in cui il bambino accede presso il sistema medico di emergenza sia che intra che extra-ospedaliero. Attualmente in questo ambito sono emersi diversi reports che hanno posto l'attenzione sulle difficoltà legate alla gestione del dolore nel bambino a livello pre-ospedaliero.

Tali difficoltà sarebbero conseguenti al contesto nel quale ci si trova ad agire, all'inadeguato utilizzo di scale finalizzate alla valutazione dell'entità del dolore, all'inappropriato impiego di farmaci analgesici (in termini di scelta della molecola, dose e modalità di somministrazione), alla non disponibilità di protocolli terapeutici, alla formazione del personale pre-ospedaliero. A conferma di quanto appena affermato, i componenti dei servizi medici di emergenza riportano personalmente, che l'impossibilità di trattare il dolore adeguatamente nel bambino in fase iniziale, dipenderebbe dall'incapacità di valutare l'entità del dolore, dai tempi di trasferimento spesso troppo ridotti, da una limitata scelta di agenti farmacologici e dall'incapacità di reperire un accesso venoso. Ulteriori ostacoli al trattamento del dolore nel bambino, in particolare di quello vittima di trauma, in ambito extra-ospedaliero sarebbero stati identificati nella inadeguatezza di somministrazione dei farmaci nei bambini indotta dalla percezione di un migliore sistema di cura nei dipartimenti di emergenza. Tutti questi fattori insieme comporterebbero ritardi ed omissioni nella gestione del dolore nel bambino

### **Collaborazioni Esterne**

A.O.U. Meyer, Firenze (Centro Coordinatore)

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Udine

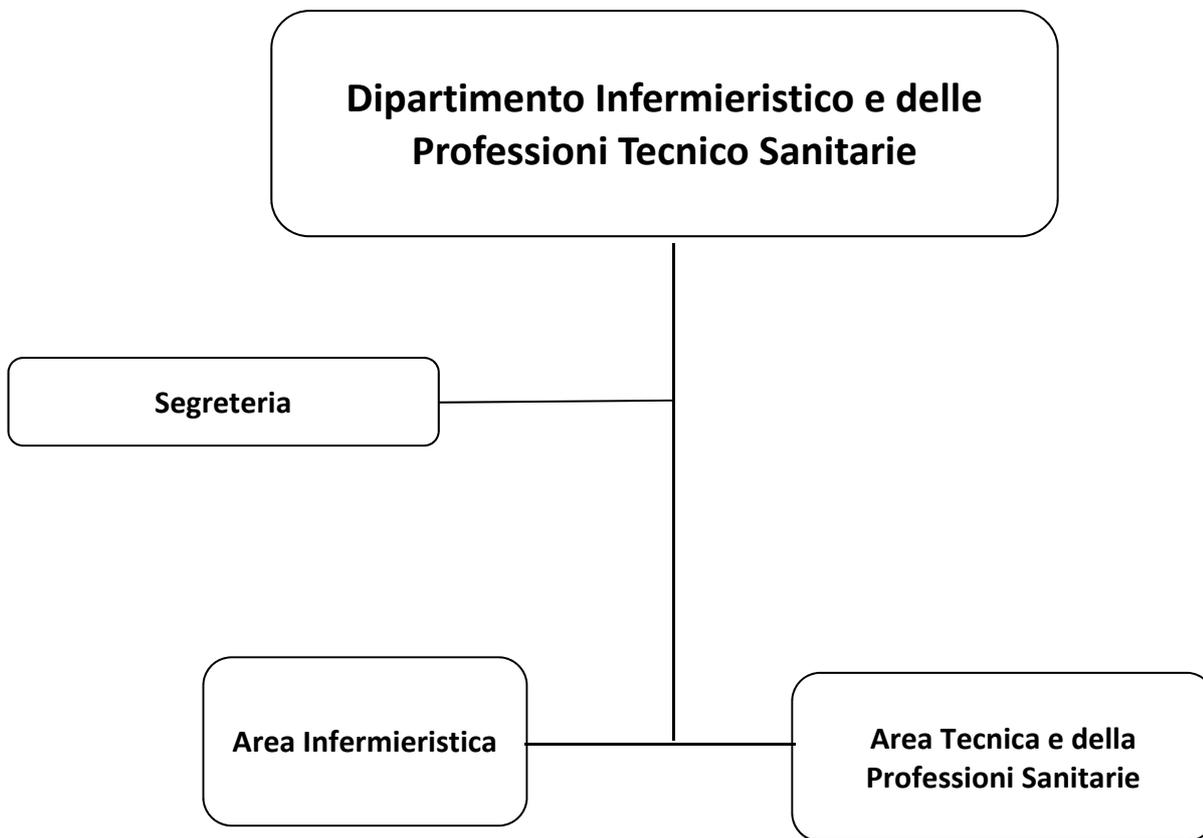
Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine, Italia (Paola Cogo Prof, Agostino Nocerino MD PhD, Federico Marzona MD)

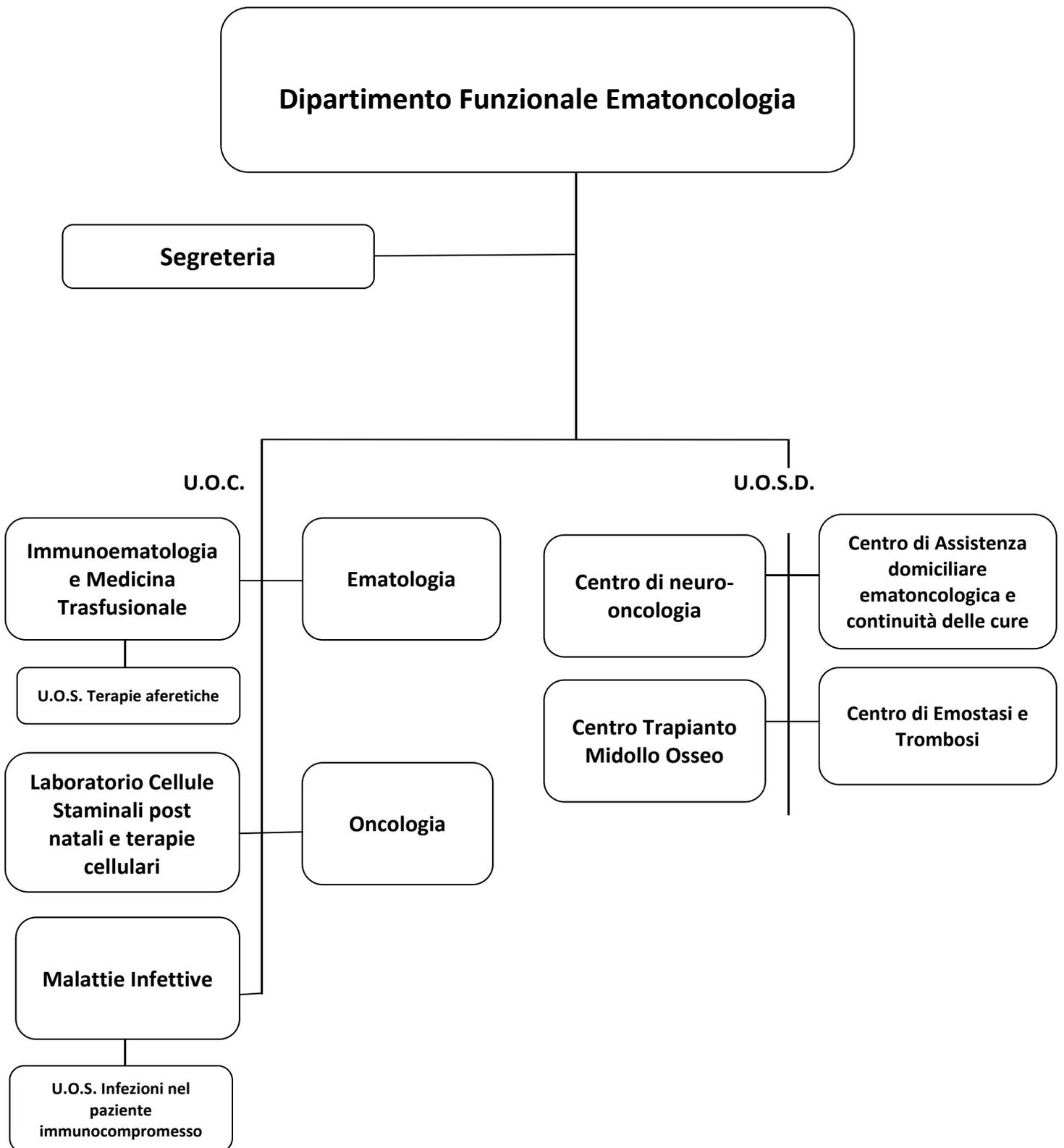
Pediatric Emergency Unit, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel (Itay Shavit MD, Prof)

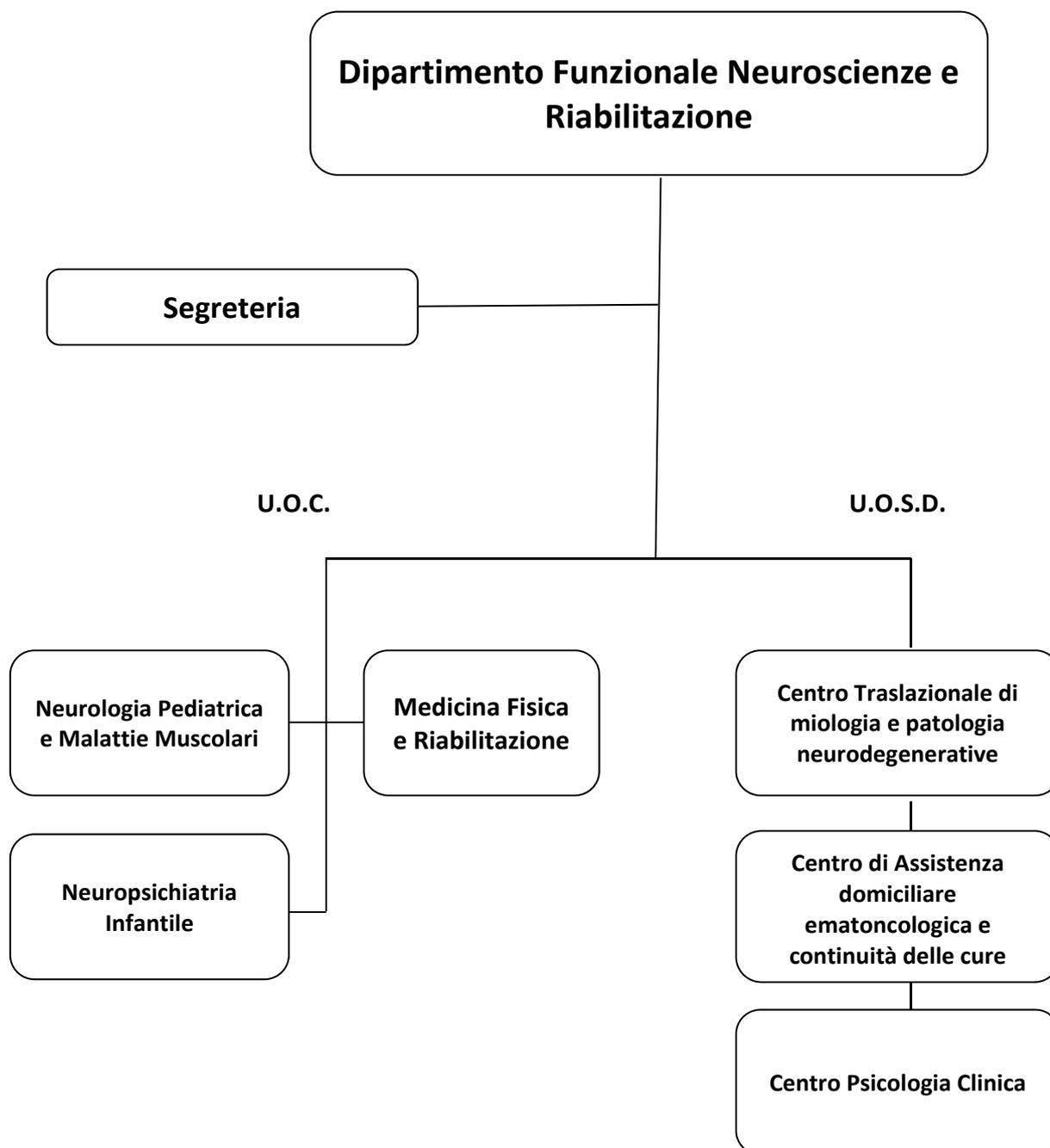
E' in corso la valutazione del protocollo da parte di altri 4 centri Italiani e 10 centri Europei la cui partecipazione sarà notificata al Comitato Etico Pediatrico regionale mediante adeguata comunicazione

### **MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2014-2016**

1. Benini F, Piga S, Zangardi T, Messi G, Tomasello C, Pirozzi N, Cuttini M. Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care. PIPER Study Group. *Acta Paediatr.* 2016 May;105(5):e200-8. doi: 10.1111/apa.13335. Epub 2016 Feb 12.
2. Fontanazza S, Piccotti E, Sartini M, Cristina ML, Spagnolo AM, Palmieri A, Di Pietro P. Development of stratification criteria of green codes in a pediatric emergency department: a pilot study. *Minerva Pediatr.* 2016 May 10. [Epub ahead of print].
3. Barabino A, Gandullia P, Vignola S, Arrigo S, Zannini L, Di Pietro P. Lithium battery lodged in the oesophagus: A report of three paediatric cases. See comment in PubMed Commons below *Dig Liver Dis.* 2015 Jul 30. pii: S1590-8658(15)00420-X. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.014. [Epub ahead of print].
4. Tosca MA, Renna S, Piccotti E, Moscatelli A, Brigatti G. "La gestione dell'anafilassi in P.S.". *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*, 2016, 1: 21-24.
5. Marchisio P, Pipolo C, Landi M, Consonni D, Mansi N, Di Mauro G, Salvatici E, Di Pietro P, Esposito S, Felisati G, Principi N, the Italian Earwax Study Group "Cerumen: A fundamental but neglected problem by pediatricians" *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 87 (2016) 55-60.
6. Villa G, Diana MC, Solari N, Bandettini R, Sorrentino S, Loy A, Losurdo G, Renna S. "Listeria Meningitis in an Immunocompetent Child: A Case Report." *Pediatr Emerg Care.* 2016 Apr 6.







**Dipartimento Integrato Funzionale  
Materno Infantile Gaslini-Galliera  
(DIFMIGG)**

**Segreteria**

U.O.C.

**Ostetricia e  
Ginecologia**

**Patologia Neonatale**

**Anestesia e  
rianimazione  
neonatale e  
pediatrica**

U.O.S.D.

**Team di Medicina  
Fetale e Perinatale**

