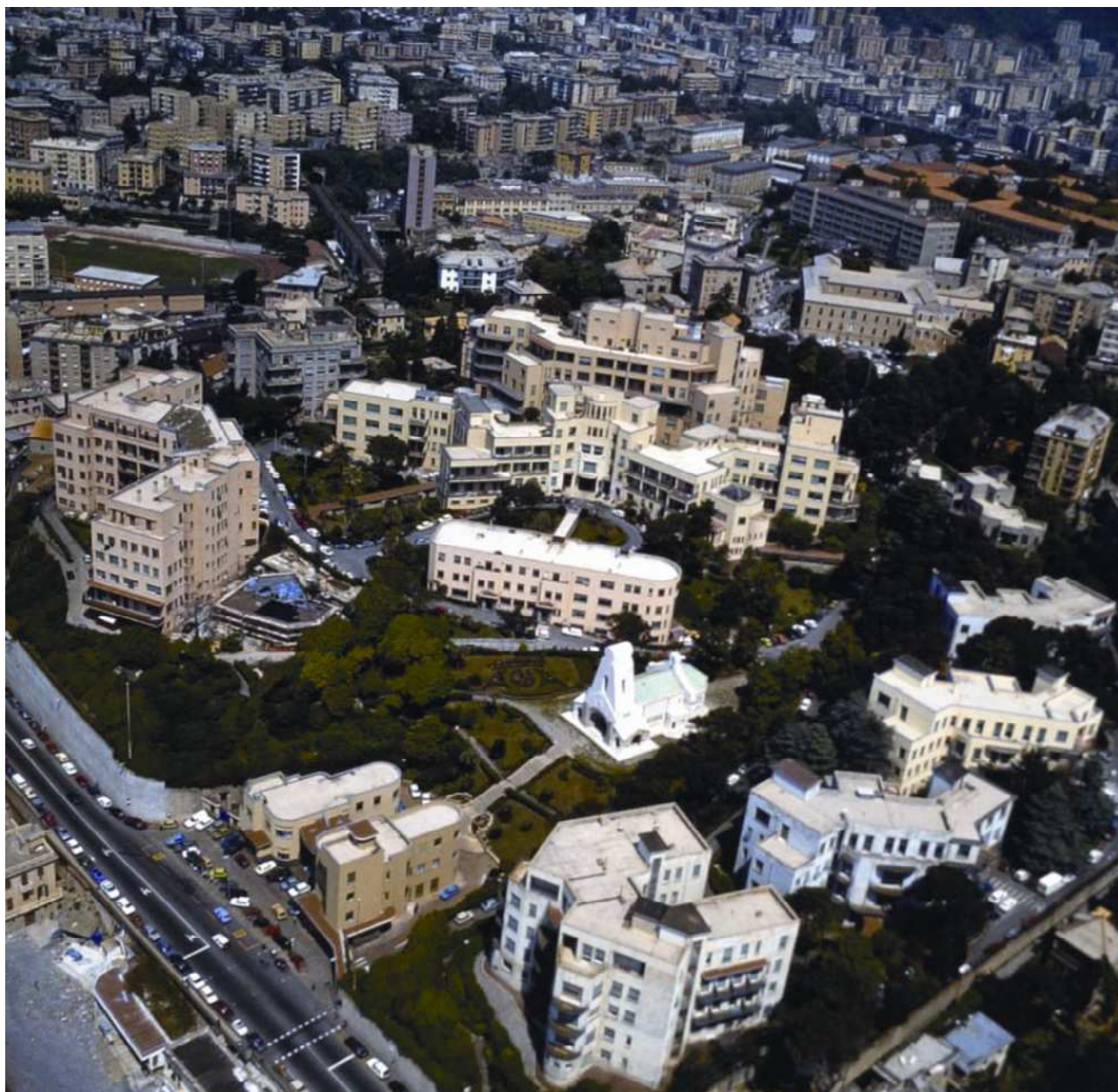




REPORT SCIENTIFICO 2013



IRCCS "Istituto Giannina Gaslini"
Via Gerolamo Gaslini, 5
16147 Genova - Italy
Tel. +39 010 5636 806/807
Fax +39 010 3776590
e-mail: dirscientifica@ospedale-gaslini.ge.it
www.gaslini.org

Alcune foto dell'Istituto Giannina Gaslini



Premi Nobel al Gaslini: Renato Dulbecco e Rolf Zinkernagel



Papa Benedetto XVI al Gaslini



Monsignor Angelo Bagnasco in visita al Gaslini



Comitato Scienfico Internazionale
(Professori Alain Fischer, Max Cooper, Sergio Romagnani e Anthony Fauci)



Incontro annuale della Società Italiana di Oncologia Pediatrica SIOP



Il Centro Internazionale di Studi Germana Gaslini (CISEF)



La ricerca traslazionale in reumatologia pediatrica - Congresso 2009



The 2nd Training Course on Blood and Marrow Trasplantation: a course of paediatricians and pediatric nurses on HSCT in children and adolescents



Nonostante il grave periodo di crisi che investe il nostro Paese ed in particolare la sanità pubblica, la produzione scientifica del Gaslini si è mantenuta su livelli di eccellenza sia qualitativa che quantitativa (oltre 350 pubblicazioni internazionali con impact factor). Soprattutto se si tiene conto delle dimensioni del Gaslini in confronto ad altri IRCCS e se i dati vengono normalizzati per il numero dei Ricercatori. La qualità elevata è testimoniata anche dal fatto che oggi il Gaslini annovera ben 32 “Top Italian Scientists” (vedi tabella), vale a dire quei ricercatori con un H-index superiore a 30, valore considerato di eccellenza (Via Academy).

L’alta tecnologia e l’innovazione tecnologica sono fondamentali nella ricerca moderna; per questo, grazie a finanziamenti in conto capitale da parte del Ministero e della Regione, sono state acquisite, nel corso del 2013, attrezzature di grande rilievo non solo per l’attività di Ricerca ma anche per una diagnostica sempre più sofisticata. Questo è fondamentale per un Istituto come il Gaslini dove vengono diagnosticate e curate patologie complesse. Ad esempio, sono state acquisite attrezzature per il “next generation sequencing” (NGS), che permettono di fare, in tempi molto brevi, la diagnosi di malattie genetiche. Le Core Facilities hanno acquisito un cell sorter ed un citofluorimetro di ultima generazione. Inoltre sono ora possibili analisi di immagine molto sofisticate grazie alla acquisizione di un “image streaming” e di un microscopio confocale particolarmente performante. Inoltre è in arrivo una Risonanza Magnetica a 3 Tesla, fondamentale per una diagnostica fine e per ricerche cliniche avanzate.

Nonostante le risorse pubbliche siano sempre più limitate, è stato possibile attivare molti contratti di eccellenza biennali assegnati su base competitiva e strettamente meritocratica ai giovani ricercatori più produttivi. Grazie al generoso e illuminato supporto della Fondazione Gaslini sono stati assegnati tre premi (“Gerolamo Gaslini Awards”) a giovani ricercatori autori di pubblicazioni di particolare rilevanza internazionale. Nel corso del 2014 sono già stati pubblicati un nuovo bando per contratti di eccellenza e uno per l’assegnazione di premi per le migliori pubblicazioni. Queste azioni, intraprese ed implementate negli ultimi anni,

costituiscono un sicuro incentivo ed un chiaro segnale che il merito viene tenuto in grande considerazione (il che non è certamente scontato nel nostro Paese!). Sottolineo che è mia ferma convinzione che l'applicazione di criteri di merito sia una necessità imprescindibile non solo per considerazioni etiche, ma anche e soprattutto per garantire il buon funzionamento di qualsiasi attività e favorire il progresso. Investire sui giovani Ricercatori è fondamentale, tuttavia è evidente che le azioni per la valorizzazione dei più meritevoli non dovrebbero limitarsi a premi e a contratti di eccellenza. Infatti, sarebbe necessaria l'attribuzione di posizioni stabili non solo per un giusto riconoscimento del merito ma anche per garantire continuità alle ricerche di eccellenza e per assicurare un appropriato ricambio generazionale. Ritengo anche che la ricerca di un IRCCS dovrebbe poter contare su un numero adeguato di medici-ricercatori i quali, avendo ricevuto un training in laboratorio, ne conoscono le potenzialità e parlano lo stesso linguaggio del biologo o del biotecnologo. Un medico preparato ha una visione più ampia ed una migliore comprensione di meccanismi fisiopatologici sui quali fondare quesiti sperimentali rilevanti e costruire ricerche di rilievo clinico. Purtroppo queste figure sono ormai molto rare. Inoltre, il peso sempre maggiore delle attività cliniche limita molto la possibilità di frequentare i laboratori ed il necessario aggiornamento bibliografico. In conclusione, se oggi il bilancio della Ricerca del Gaslini può considerarsi molto positivo, la diminuzione dei finanziamenti pubblici e il mancato ricambio generazionale sono campanelli d'allarme da non sottovalutare affatto per il futuro del nostro Istituto. La Ricerca deve essere vista veramente come un investimento e non come un costo. Purtroppo queste parole, enunciate con enfasi da politici e amministratori, vengono raramente applicate nella pratica. I Ricercatori ed il Personale tutto del Gaslini respingono l'idea che l'Istituto possa in futuro rappresentare lo spaccato di un Paese in declino e chiedono con forza che la Ricerca venga rispettata, sostenuta ed incentivata nella sostanza. La Ricerca infatti deve essere riconosciuta come una risorsa importante, un volano per il progresso dell'Istituto. Sarebbe peraltro inaccettabile dimenticare quanto enunciò con grande intelligenza ed incredibile lungimiranza il Fondatore Gerolamo Gaslini *"Io non sono un uomo di scienza ma mi rendo perfettamente conto che solo partendo dalla Ricerca Scientifica, opportunamente diretta, i medici possono assolvere in piena coscienza il loro non facile compito"*.

Lorenzo Moretta

REPORT SCIENTIFICO 2013

INDICE

Produzione scientifica

Tab. 1 Pubblicazioni per Unità Operativa (primo, ultimo o primo autore interno) Pag.	2
Tab. 2 - Pubblicazioni Totali e relativo IF delle varie Unità Operative nel 2013	3
Tab. 3 - Dati relativi all'Impact Factor anni 1999-2013	4
Tab. 4 - H-index of the Top Italian Scientists (TIS*) of the Giannina Gaslini Institute	5

Linee di Ricerca

Figura 1 - Impact Factor per Principali Linee di Ricerca 2013	6
Figura 2 - Pubblicazioni	7
Figura 3 - Impact Factor	7

Linee di ricerca e Pubblicazioni 2013

Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative	9
Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche	20
Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia	43
Linea di ricerca 4: Onco-Ematologia e terapie cellulari	54
Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche	65

Ricerche e trials clinici anno 2013

79

Seminari 2013

96

Finanziamenti per progetti di ricerca in corso nel 2013

100

Presidente e Consiglio di Amministrazione

105

Direzione Generale

106

Centro Controllo Direzione e Servizio Qualità	107
---	-----

Direzione Amministrativa

108

Direzione Scientifica

109

Curriculum Vitae Professor Lorenzo Moretta	110
Staff	112
U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati	115
Comitato Scientifico Internazionale	118

Direzione Sanitaria

120

Farmacia	121
----------	-----

Dipartimento di "Ricerca e Diagnostica"

124

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale	125
U.O.C. Laboratorio di Oncologia	127
U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare	131
U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari	133
U.O.C. Laboratorio Analisi	136
U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	140
U.O.C. Genetica Medica	143
U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche	147
U.O.C. Anatomia Patologica	150

U.O.C. Radiologia	154
U.O.C. Neuroradiologia	158
Dipartimento di Scienze Pediatriche	161
U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo	162
U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale	165
U.O.S.D. Oncologia Clinica	168
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto e Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia	171
U.O.C. Clinica Pediatrica	174
U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale	178
U.O.C. Pediatria III ad Indirizzo Gastroenterologico con Endoscopia Digestiva	181
U.O.C. Pediatria II – Reumatologia	184
U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	189
U.O.C. Dermatologia	193
U.O.C. Malattie Infettive	195
Dipartimento Neuroscienze, Riabilitazione e continuità delle cure	198
U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	199
U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative	203
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile	206
U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione	211
Dipartimento di Emergenza e Alta Intensità di cure	214
U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica	215
U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza	218
U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI	221
U.O.C. Ostetricia e Ginecologia	224
U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica	227
U.O.C. Patologia e terapia Intensiva Neonatale	230
Dipartimento delle Chirurgie	233
U.O.C. Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare	234
U.O.C. Chirurgia	237
U.O.C. Neurochirurgia	241
U.O.C. Ortopedia	244
U.O.C. Oculistica	246
U.O.C. Otorinolaringoiatria	248
U.O.C. Odontoiatria	250
Dipartimento Funzionale "Ospedale di Giorno"	251

Produzione scientifica

**CONTRIBUTO DELLE VARIE UNITA' OPERATIVE ALLA PRODUZIONE SCIENTIFICA DEL
GASLINI NEL 2013**

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

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Ministeriale
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	59	234,01	198,7
Laboratorio di Genetica Molecolare	28	141,654	127
Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo	26	137,935	84,3
Pediatria II - Reumatologia	27	137,791	137,55
Immunologia Clinica e Sperimentale	24	106,758	95
Lab Fisiopatologia dell'Uremia	12	106,201	65
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	12	99,845	49,1
Laboratorio di Ematologia ed Emofilia	11	89,455	46
Lab. di Oncologia	16	81,219	75
Cardiologia	5	58,504	11
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	17	42,317	59
Clinica Pediatrica	12	40,295	25,9
Centro di Diagnostica genetica e biochimica malattie	9	39,481	35
Laboratorio Analisi	12	38,724	51,2
Neuropsichiatria Infantile	11	35,254	33,6
Lab. Cellule Staminali post-natali e terapie cellulari	8	33,805	31
Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con end.	1	29,978	7,5
Epidemiologia Biostatistica e Comitati	8	23,881	21,6
Neuroradiologia	5	25,072	25
Neurochirurgia	8	18,968	24
Malattie Infettive	7	16,74	19,2
Lab Di Biologia Molecolare	4	15,778	22
Lab Citogenetica	5	14,56	15
Radiologia Clinica	7	12,51	20
Patologia Neonatale	6	11,526	17,4
Anatomia Patologica	5	11,297	10,5
Chirurgia	4	7,719	13
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica	2	4,958	3,2
Medicina Fisica e Riabilitazione	1	3,73	3
Dermatologia	1	3,73	6
Ostetricia e Ginecologia	1	2,259	1
Cardiochirurgia	1	1,342	2
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	1	1,225	0,5
Oculistica	1	0,671	1
Totale	357	1629,192	1336,25

N: Numero lavori totale (compresi quelli in collaborazione con altre U.O.) in estenso sul Journal Citation Reports

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Reports

IF Ministeriale: Impact Factor normalizzato secondo le disposizioni ministeriali

Nel caso di lavori collaborativi tra due o più Unità Operative del Gaslini il lavoro viene assegnato nell'ordine: al 1° autore, all'ultimo autore o all'autore che occupa la prima posizione intermedia. Questo al fine di computare una sola volta la pubblicazione.

Tab. 2 - Pubblicazioni Totali e relativo IF delle varie Unità Operative nel 2013

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Ministeriale
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	65	247,233	218,7
Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo	45	228,021	187,3
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	27	216,576	126,3
Laboratorio di Genetica Molecolare	35	212,832	167,2
Pediatria II - Reumatologia	36	170,808	169,55
Laboratorio Analisi	28	150,396	122,2
Immunologia Clinica e Sperimentale	34	149,134	146
Lab Fisiopatologia dell'Uremia	17	129,151	86,2
Epidemiologia Biostatistica e Comitati	25	96,087	101,3
Lab. di Oncologia	17	89,47	89
Cardiologia	7	64,161	19
Anatomia Patologica	16	63,288	71,5
Centro di Diagnostica genetica e biochimica malattie	13	55,983	56
Neuroradiologia	16	51,823	60,2
Clinica Pediatrica	16	51,532	43,9
Neuropsichiatria Infantile	16	42,538	45,1
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	17	42,317	59
Neurochirurgia	10	40,736	45
Lab. Cellule Staminali post-natali e terapie cellulari	8	33,805	31
Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con end.	1	29,978	7,5
Radiologia Clinica	10	28,342	38
Lab Citogenetica	9	26,78	31
Lab di Biologia Molecolare	6	26,003	34
Lab di Ematologia ed Emofilia	6	25,581	30
Malattie Infettive	8	20,309	25,2
Chirurgia	8	16,214	30
Patologia Neonatale	7	14,535	23,4
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica	3	8,688	4,4
Farmacia	3	7,441	7,2
Dermatologia	2	5,072	8
Cardiochirurgia	4	4,855	8
Medicina Fisica e Riabilitazione	1	3,73	3
Ortopedia	1	2,304	2
Ostetricia e Ginecologia	1	2,203	5
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	1	1,225	0,5
Direzione Medica Ospedaliera	1	0,825	1
Oculistica	1	0,671	1

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

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Reports

IF Ministeriale: Impact Factor normalizzato secondo le disposizioni ministeriali

Tab. 3 - Dati relativi all'Impact Factor anni 1999-2013

Anno	N. Pubblicazioni	Impact Factor Grezzo	Impact Factor Normalizzato Ministeriale (dopo avere proceduto alla normalizzazione come da disposizioni ministeriali)	IF Grezzo/ Pubblicazione	IF Ministeriale/ Pubblicazione
1999	193	441,6	N.D.	2,29	N.D.
2000	170	583	679,3	3,43	4,00
2001	214	755,8	892,9	3,53	4,17
2002	218	807,9	930,1	3,71	4,27
2003	231	924,9	1094,5	4,00	4,74
2004	248	1067,5	1083	4,30	4,37
2005	280	1154	1197,2	4,12	4,28
2006	297	1187,4	1293,5	4,00	4,36
2007	274	1244,8	1152,7	4,54	4,21
2008	261	1247,8	1105	4,78	4,23
2009	311	1420,6	1239,8	4,57	3,99
2010	227	1155,6	929	5,09	4,09
2011	327	1705,449	1366,8	5,22	4,18
2012	343	1651,338	1341,9	4,81	3,90
2013	357	1629,192	1336,25	4,56	3,74

Tab. 4 – H-index of the Top Italian Scientists (TIS*) of the Giannina Gaslini Institute

Ricercatore	Area	H-index**
Lorenzo Moretta	Immunologia/Ematologia	112
Cristina Bottino	Immunologia	67
Alberto Martini	Reumatologia	62
Francesco Frassoni	Terapie Cellulari/Ematologia	59
Roberto Biassoni	Biologia Molecolare/Immunologia	57
Angelo Ravelli	Reumatologia	53
Vito Pistoia	Oncologia	46
Nicolino Ruperto	Reumatologia	47
G. Marco Ghiggeri	Nefrologia	46
Giovanni A. Rossi	Pneumologia	45
Angela Pistorio	Epidemiologia e Biostatistica	45
Luigi Varesio	Biologia Molecolare	43
Claudia Cantoni	Immunologia	43
Carlo Minetti	Malattie Neuromuscolari	42
J.L.V. Galletta	Genetica Med.	40
Isabella Ceccherini	Genetica Med.	39
Michela Falco	Immunologia	38
Roberto Ravazzolo	Genetica Med.	37
Mirco Ponzoni	Oncologia	37
Claudio Bruno	Malattie Neuromuscolari	37
Mohamed Maghnie	Endocrinologia	35
Bruno Azzarone	Immunologia	34
Marco Gattorno	Reumatologia	34
Federico Zara	Malattie Neuromuscolari	34
Elio Castagnola	Malattie infettive	33
Edoardo Lanino	Oncoematologia, Trapianto	33
Marina Podestà	Terapie Cellulari/Ematologia	33
Riccardo Haupt	Oncologia/Epidemiologia	32
Pasquale Striano	Malattie Neuromuscolari	32
Carlo Dufour	Oncoematologia	31
Renata Lorini	Endocrinologia	31
Giorgio Gimelli	Genetica Med.	31
		1388

* H-index > 30

** ISI o Via Academy

Linee di Ricerca

Number	Title
1	Strategie diagnostiche innovative
2	Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche
3	Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia
4	Onco-Ematologia e Terapie cellulari
5	Patologie muscolari e neurologiche

Produzione scientifica anno 2013 per linea di ricerca

Fig. 1 - Impact Factor per Principali Linee di Ricerca 2013

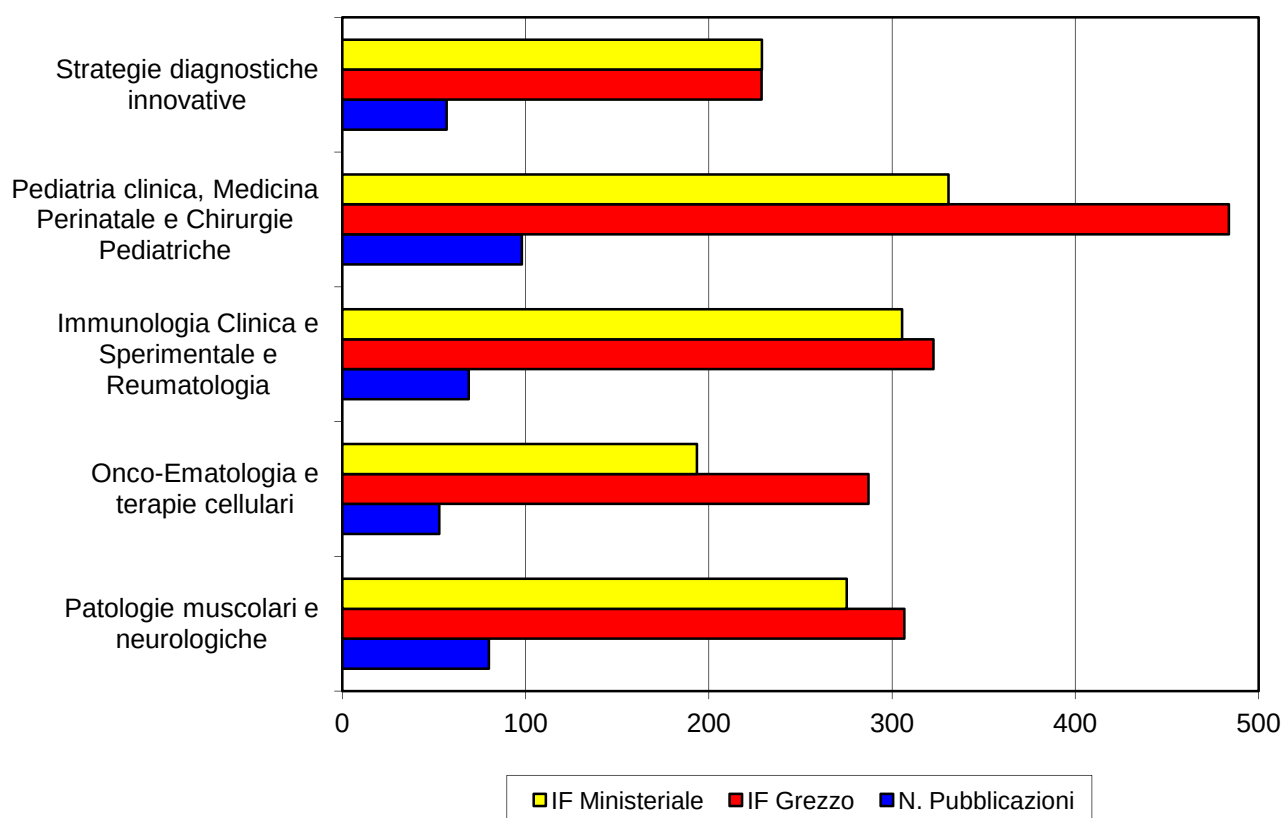


Figura 2 - Pubblicazioni

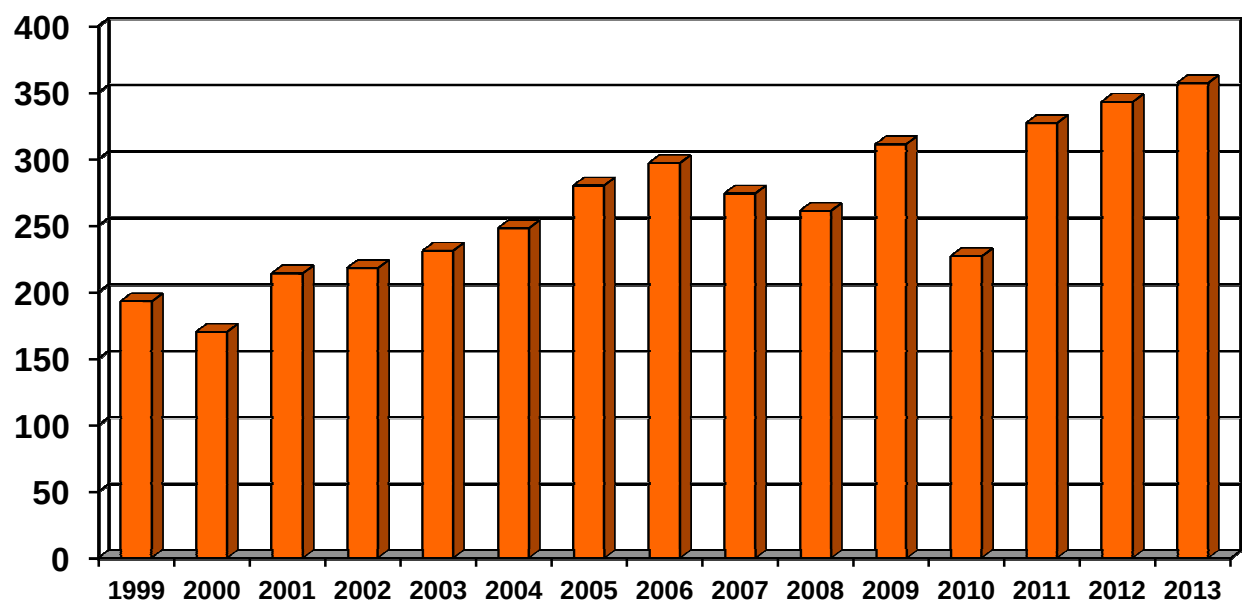
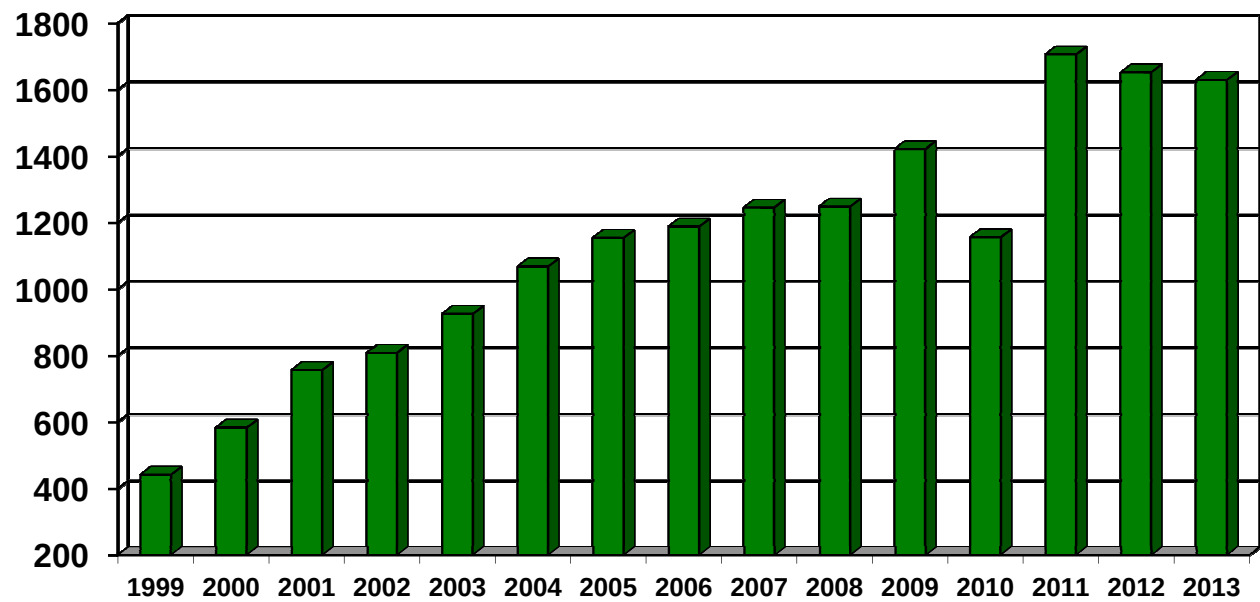


Figura 3 - Impact Factor



Linee di ricerca e Pubblicazioni 2013

Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative

Titolo

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

Coordinatori

Professor Roberto Ravazzolo, Dottor Luigi Varesio

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

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

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

Dottor Claudio Gambini/Dottoressa Angela Rita Sementa – U.O.C. Anatomia Patologica

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

Dottor Giovanni Melioli/Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Laboratorio Analisi

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

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

Attività 2013

U.O.C. Anatomia Patologica - Direttore: Dottor Claudio Gambini/Dottoressa Angela Rita Sementa

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2013 sono state completate o sono tuttora in corso. Tra i risultati scientifici conseguiti, segnatamente:

- Lo studio genetico molecolare dei tumori neuroblastici in adolescenti appartenenti alla casistica italiana derivata dal registro NB - in collaborazione con il Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica - ha avuto come risultato l'individuazione di peculiarità biomolecolari

a carico di questo tipo di tumore nell'adolescenza, frutto di comunicazioni a congressi nazionali e internazionali e in corso di pubblicazione. Studio analogo su una casistica di neuroblastomi dell'età adulta - comprendente una popolazione di 21 pazienti adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura) - è esitato in un lavoro in corso di pubblicazione.

- Lo studio della casistica Gaslini dei tumori di Spitz atipici, comprendente caratteristiche biomolecolari e aspetti immunoistochimici, è confluito nell'analisi della casistica nazionale afferente al registro tumori rari pediatrici. Il lavoro che illustra i risultati di questo importante studio è in corso di pubblicazione.
- Lo studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia) mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche, ha fornito la base per uno studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel Neuroblastoma, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine è in corso di valutazione statistica.
- Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e campioni ottenuti alla chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici di pazienti afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

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

Ci siamo occupati di caratterizzare un nuovo modello murino di glicogenosi 1a che abbiamo generato recentemente in cui il gene glucoso-6-fosfatasi è stato inattivato soltanto nel fegato alla nascita. La caratteristica di questi topi è quella di sopravvivere anche senza supplemento di glucosio, permettendo di focalizzare l'attenzione solo su uno degli organi principalmente colpiti dalla malattia, cioè il fegato, e di valutare le conseguenze a lungo termine della malattia epatica. Abbiamo caratterizzato questo modello murino valutando i parametri epatici degli animali utilizzando tecniche di istochimica e test di funzionalità della G6Pasi su microsomi, abbiamo effettuato test metabolici per quantificare colesterolo, trigliceridi, glicemia a digiuno e non, e analisi istologiche per la valutazione del danno epatico. Abbiamo dimostrato che questi topi manifestano tutte le caratteristiche patologiche epatiche della glicogenosi 1a, tra cui epatomegalia, accumulo epatico di glicogeno, ipoglicemia da digiuno, steatosi e infiammazione. Inoltre, dall'età di 10 mesi, sviluppano adenomi epatici e, dai 18 mesi, epatocarcinomi. Questo modello permetterà di cominciare a studiare selettivamente le alterazioni del tessuto epatico, il possibile trattamento delle disfunzioni epatiche e gli effetti del trapianto di cellule staminali. A questo proposito abbiamo ottenuto in coltura epatociti funzionanti da cellule staminali pluripotenti derivate da cellule staminali spermatogoniali isolate da topi normali. Inoltre abbiamo stabilito le condizioni sperimentali per infettare con lentivirus ricombinante cellule mielomonocitiche isolate dal midollo osseo di topi sani. Entrambi questi tipi cellulari saranno inoculati nei topi per valutare il loro effetto terapeutico a lungo termine nel nuovo modello murino di glicogenosi 1a che abbiamo generato.

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

Nel corso del 2013, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha continuato l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la medicina molecolare, la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione al trattamento delle malattie infettive.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, sono stati implementati due nuovi strumenti da

Next Generation Sequencing, che a breve scadenza porteranno a risultati estremamente significativi nel campo della genetica e della microbiologia molecolare. Nel settore dell'analisi della risposta immune a livello molecolare, il laboratorio ha raggiunto un livello significativo in ambito internazionale nel settore dello studio dei profili IgE in pazienti allergici. La diagnostica microbiologica si è potenziata con nuovi strumenti molecolari, in grado di ridurre in maniera drammatica i tempi di risposta e, in questa maniera, affrontare con determinazione il problema della resistenza agli antibiotici. Anche per questo settore, strettamente legato alla farmacologia clinica ed al "therapeutic drug monitoring", il laboratorio ha fatto progressi estremamente significativi, al punto da poter essere considerato un esempio di efficienza almeno a livello nazionale. Infine, nel settore dei nuovi biomarcatori, la ricerca si è focalizzata sullo studio delle ricadute di queste molecole in pediatria e sulla definizione dei valori di riferimento per l'età pediatrica. Proprio in questo settore sono stati definiti standard del tutto innovativi, utilizzando l'età come variabile continua per la previsione del range di riferimento dei biomarcatori, superando, in questa maniera, l'obsoleta classificazione in classi di età.

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

Gli interessi di ricerca del Centro riguardano lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali (ML) e di alcuni disordini della sostanza bianca. Attività di ricerca parallele sono sia quelle legate alla biobanca genetica (BG), situata presso il centro, sia quelle relative alla regolamentazione del "biobanking". Quest'ultima attività è svolta nell'ambito di gruppi di lavoro nazionali e internazionali.

Tra le ML, la malattia di Gaucher (GD), da difetto di glucocerebrosidasi (GBA), è stata oggetto di studio di vari progetti. In particolare, in collaborazione con il Dipartimento di "Cell Research and Immunology" dell'Università di Tel Aviv sono stati condotti 2 studi paralleli: a) è stata dimostrata sia nei fibroblasti dei pazienti GD che nel modello animale *Drosophila* l'attivazione dell'UPR (Unfolded protein response) in presenza di alleli mutanti GD questo stesso meccanismo è stato inoltre ipotizzato come corresponsabile assieme all' ERAD (ER associated degradation) responsabile dell'insorgenza del Parkinson in GD; b) dimostrazione in vitro dell'efficacia di Ambroxol, usato come pharmacological chaperone farmacologico, nell'aumentare i livelli di dell'enzima mancante in un pannello di fibroblasti, caratterizzati in precedenza a livello molecolare.

Relativamente al secondo filone di ricerca il Centro ha supportato con i servizi della biobanca genetica (conservazione e distribuzione) progetti di ricerca interni all'Istituto Gaslini ed esterni (nazionali e internazionali) e ha continuato l'attività di coordinamento di 10 biobanche italiane (Progetto Telethon). Inoltre ha costantemente messo a disposizione di gruppi di lavoro nazionali (ERIC-BBMRI; Requisiti Certificazione-SIGU) e internazionali (Bioresource Research Impact Factor-GEN2PHEN) le specifiche competenze acquisite nel campo degli aspetti organizzativi, legali ed etici legati al "biobanking". In particolare, nell'ambito di BBMRI-IT ha attivamente partecipato alla stesura del questionario di valutazione per il censimento delle biobanche che faranno parte del nodo italiano. Infine ha proseguito con il monitoraggio degli indicatori specifici dei disciplinari delle Biobanche e parallelamente ha coordinato un gruppo di lavoro SIGU (Società Italiana Genetica Umana) per la stesura finale del "Sistema di Gestione per la Qualità nelle Biobanche Genetiche". Per facilitare l'integrazione con i sistemi di gestione qualità, ambiente, sicurezza, attività di laboratorio, tale Standard è stato sviluppato per essere compatibile con le norme ISO 9001, SO14001, OHSAS 18001, SA8000, ISO15189, ISO17025.

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

L'U.O.C. di Genetica Medica ha effettuato studi su varie malattie genetiche rare, seguendo una strategia di ricerca che si fonda sulla caratterizzazione di geni responsabili per malattie ereditarie monogeniche. In particolare vengono approfonditi i meccanismi patogenetici delle malattie, le inter-relazioni tra geni malattia e pathway funzionali con metodologie di genomica funzionale, gli effetti di anomalie citogenetiche e di sbilanciamenti genomici. Questi studi ci hanno permesso di acquisire nuove conoscenze utili per la messa a punto di nuovi strumenti diagnostici anche mediante tecnologia di Next Generation Sequencing e di approcci terapeutici innovativi per malattie genetiche rare.

Tra i risultati ottenuti nell'anno 2013 si mettono in evidenza i seguenti:

- Geni e meccanismi associati alla patogenesi della Mal. di Hirschsprung riportati e descritti anche come risultati delle ricerche svolte nell'ambito dell'International Consortium for Hirschsprung disease.
- Geni e meccanismi implicati nelle malattie autoinfiammatorie con descrizione di nuove forme e nuovi geni responsabili.
- Geni e meccanismi implicati nella Malattia di Alexander e nella Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita.
- Ulteriori caratterizzazioni dei geni codificanti per le proteine della famiglia TMEM16: TMEM16A, TMEM16B e TMEM16E.
- Avanzamenti nelle strategie di terapia farmacologica della Fibrosi Cistica.
- Modello animale per una terapia farmacologica dell'Atassia Spinocerebellare di tipo 1.
- Meccanismi di regolazione del gene ACVR1 applicabili a ricerca di composti chimici con potenziale efficacia terapeutica per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva.
- Geni e meccanismi implicati nelle Sindromi EEC e ADULT e in malformazioni scheletriche con iperaccrescimento.
- Riarrangiamenti genomici in diverse regioni dei cromosomi 3, 2,14,15 e 22 che includono geni associabili a sindromi neuro-psichiatriche e a malformazioni congenite.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2013)

1. Marconi C., Brunamonti Binello P., Badiali G., Caci Emanuela, Cusano R., Garibaldi J., Pippucci T., Merlini A., Marchetti C., Rhoden KJ., Galletta Luis Juan V, Lalatta F., Balbi P., Seri M.

A novel missense mutation in ANO5/TMEM16E is causative for gnathodiaphyseal dysplasia in a large Italian pedigree.

EUR J HUM GENET 2013; 21: 613-619.

IF: 4.319

IF Ministeriale: 3

2. Gimelli S., Leoni M., Di Rocco Maja, Caridi Gianluca, Porta Simona, Cuoco Cristina, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa.

A rare 3q13.31 microdeletion including GAP43 and LSAMP genes.

Mol Cytogenet. 2013; 6: 52

IF: 2.36

IF Ministeriale: 2

3. Lanzilli G., Traggiai E., Braido F., Garelli V., Folli C., Chiappori A., Riccio AM., Bazurro G., Agazzi Alessia, Magnani A., Canonica GW., Melioli Giovanni.

Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: effects on circulating T, B and NK cells.

IMMUNOL LETT 2013; 149: 62-67

IF: 2.337

IF Ministeriale: 2

4. **Melchionda L., Fang M., Wang H., Fugnanesi V., Morbin M., Liu X., Li W., Ceccherini Isabella, et al.**
Adult-onset Alexander disease, associated with a mutation in an alternative GFAP transcript, may be phenotypically modulated by a non-neutral HDAC6 variant.
ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 66.
IF: 4.315 IF Ministeriale: 3.
5. **Matera I., Musso M., Griseri Paola, Rusmini M., Di Duca Marco, So M., Mavillo D., Miao X., Tam PHK., Ravazzolo Roberto, Ceccherini Isabella, Garcia-Barcelo M.**
Allele-specific expression at the RET locus in blood and gut tissue of individuals carrying risk alleles for Hirschsprung disease.
HUM MUTAT 2013; 34: 754-762.
IF: 5.213 IF Ministeriale: 6
6. **Hinzpeter A., Aissat A., de Becdelievre A., Bieth E., Sondo E., Martin N., Costes B., Costa C., Galiotta Luis Juan V, Girodon E., Fanen P.**
Alternative splicing of in-frame exon associated with premature termination codons: implications for readthrough therapies.
HUM MUTAT 2013; 34: 287-291.
IF: 5.213 IF Ministeriale: 3
7. **Bendikov-Bar I., Maor G., Filocamo Mirella, Horowitz M.**
Ambroxol as a pharmacological chaperone for mutant glucocerebrosidase.
BLOOD CELL MOL DIS 2013; 50: 141-145.
IF: 2.259 IF Ministeriale: 1
8. **Salsano E., Rizzo A., Bedini G., Bernard L., Dall'Olio V., Volorio S., Lazzaroni M., Ceccherini Isabella, et al.**
An autoinflammatory neurological disease due to interleukin 6 hypersecretion.
J NEUROINFLAMM 2013; 10: 29.
IF: 4.351 IF Ministeriale: 3
9. **Bachetti Tiziana, Chiesa Sabrina, Castagnola P., Bani D., Di Zanni Eleonora, Omenetti Alessia, D'Osualdo A., Fraldi A., Ballabio A., Ravazzolo Roberto, Martini Alberto, Gattorno Marco, Ceccherini Isabella.**
Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS)
ANN RHEUM DIS 2013; 72: 1044-1052.
IF: 9.111 IF Ministeriale: 8
10. **Jannot AS., Pelet A., Henrion-Caupe A., Chaoui A., Masse-Morel M., Arnold S., Sanlaville D., Ceccherini Isabella, Borrego S., Hofstra RMW., Munnich A., Bondurand N., Chakravarti A., Clerget-Darpoux F., Amiel J., Lyonnet S.**
Chromosome 21 Scan in Down Syndrome Reveals DSCAM as a Predisposing Locus in Hirschsprung Disease.
PLOS ONE 2013; 8(5): e62519.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3
11. **Pierobon D., Bosco Maria Carla, Blengio Fabiola, Raggi Federica, Eva Alessandra, Filippi M., Musso T., Novelli F., Cappello P., Varesio Luigi, Giovarelli M.**
Chronic hypoxia reprograms human immature dendritic cell by inducing a proinflammatory phenotype and TREM-1 expression.
EUR J IMMUNOL 2013; 43: 949-966.
IF: 4.97 IF Ministeriale: 6

12. **Rossi PIA., Musante I., Summa M., Pittaluga A., Emionite L., Ikehata M., Rastaldi MP., Ravazzolo Roberto, Puliti Aldamaria.**
Compensatory molecular and functional mechanisms in nervous system of the Grm1crv4 mouse lacking the mGlu1 receptor: a model for motor coordination deficits.
CEREB CORTEX 2013; 23: 2179-2189.
IF: 6.828 IF Ministeriale: 6
13. **Melioli Giovanni, Passalacqua G., Canonica GW., Baena-Cagnani CE., Matricardi P.**
Component-resolved diagnosis in pediatric allergic rhinoconjunctivitis and asthma.
CURR OPIN ALLERGY CL 2013; 13(4): 446-451.
IF: 3.398 IF Ministeriale: 6
14. **Passariello A., De Brasi D., Defferrari R., Genesio R., Tufano M., Mazzocco Katia, et al.**
Constitutional 11q14-q22 chromosome deletion syndrome in a child with neuroblastoma MYCN single copy
Eur J Med Genet 2013; 56: 626-634.
IF: 1.685 IF Ministeriale: 1
15. **Alves MM., Sribudiani Y., Brouwer RWW., Amiel J., Antinolo G., Borrego S., Ceccherini Isabella, Chakravarti A., Fernandez RM., Garcia-Barcelo MM., Griseri Paola, et al.**
Contribution of rare and common variants determine complex disease-Hirschsprung disease as a model.
DEV BIOL 2013; 382: 320-329.
IF: 3.868 IF Ministeriale: 3
16. **Tassano Elisa, Di Rocco Maja, Signa S., Gimelli Giorgio.**
De novo 13q31.1-q32.1 interstitial deletion encompassing the miR-17-92 cluster in a patient with Feingold syndrome-2.
AM J MED GENET A 2013; 161A: 894-896.
IF: 2.304 IF Ministeriale: 2
17. **Martinoli C., Della Casa Alberighi Ornella, Di Minno G., Graziano E., Molinari Angelo C, Pasta G., Russo G., Santagostino E., Tagliaferri A., Tagliafico A., Morfini M.**
Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US).
THROMB HAEMOSTASIS 2013; 109: 1170-1179.
IF: 6.094 IF Ministeriale: 6
18. **Bhatia S., Bengani H., Fish M., Brown A., Divizia Maria Teresa, De Marco R., Damante G., Grainger R., et al.**
Disruption of autoregulatory feedback by a mutation in a remote, ultraconserved PAX6 enhancer causes aniridia.
Am J Hum Genet 2013; 93: 1126-1134.
IF: 11.202 IF Ministeriale: 4
19. **Simon S., Grabelius F., Ferrera Loretta, Galiotta Luis Juan V, Schwindenhammer B., Muhlenberg T., et al.**
DOG1 regulates growth and IGFBP5 in gastrointestinal stromal tumors.
CANCER RES 2013; 73: 3661-3670.
IF: 8.65 IF Ministeriale: 4
20. **Monti P., Russo D., Bocciardi Renata, Foggetti G., Menichini P., Divizia Maria Teresa, Lerone Margherita, Graziano C., Wischmeijer A., Viadiu H., Ravazzolo Roberto, Inga A., Fronza G.**
EEC- and ADULT-Associated TP63 Mutations Exhibit Functional Heterogeneity Toward P63 Responsive Sequences.

HUM MUTAT 2013; 34: 894-904.

IF: 5.213

IF Ministeriale: 6

- 21. Coppola A., Santoro C., Franchini M., Mannucci C., Mogavero S., Molinari Angelo C, Schinco P., Tagliaferri A., Santoro RC.**

Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age-related comorbidities.

SEMIN THROMB HEMOST 2013; 39: 794-802.

IF: 4.216

IF Ministeriale: 3

- 22. Vidal E., Edefonti A., Puteo F., Chimenz R., Gianoglio B., Lavoratti G., Leozappa G., Maringhini S., Mencarelli F., Pecoraro C., Ratsch IM., Cannavò R., De Paolo T., Testa S., Murer L., Verrina Enrico.**

Encapsulating peritoneal sclerosis in paediatric peritoneal dialysis patients: the experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis.

NEPHROL DIAL TRANSPL 2013; 28: 1603-1609.

IF: 3.371

IF Ministeriale: 6

- 23. Gianotti Ambra, Melani R., Caci Emanuela, Sondo Elvira, Ravazzolo Roberto, Galletta Luis Juan V, Zegarra Moran Olga.**

Epithelial sodium channel silencing as a strategy to correct the airway surface fluid deficit in cystic fibrosis.

AM J RESP CELL MOL 2013; 49: 445-452.

IF: 4.148

IF Ministeriale: 6

- 24. Facco Fabio, Agazzi Alessia, Manfredini L., Dallorso Sandro, Melioli Giovanni.**

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; 51: 1637-1642.

IF: 3.009

IF Ministeriale: 6

- 25. Snegireva LS., Kostik MM., Caroli Francesco, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco, Chasnyk VG.**

Failure of tocilizumab treatment in a CINCA patient: clinical and pathogenic implications.

RHEUMATOLOGY 2013; 52: 1731-1732.

IF: 4.212

IF Ministeriale: 3

- 26. Bicocchi Maria Patrizia, Rosano C., Aquila Maura.**

Genetic analysis in FXI deficient patients from northwestern Italy: three novel one recurrent mutation.

EUR J HAEMATOL 2013; 90: 351-353.

IF: 2.548

IF Ministeriale: 2

- 27. Tassano Elisa, Buttgerit J., Bader M., Lerone Margherita, Divizia Maria Teresa, Bocciardi Renata, Napoli Flavia, Pala G., Sloan-Bena F., Gimelli S., Gimelli Giorgio.**

Genotype-phenotype correlation of 2q37 deletions including NPPC gene associated with skeletal malformations.

PLOS ONE 2013; 8: e66048.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 6

- 28. Giribaldi F., Milanese M., Bonifacino T., Rossi PIA., Di Prisco S., Pittaluga A., Tacchetti C., Puliti Aldamaria, Usai C., Bonanno G.**

Group I metabotropic glutamate autoreceptors induce abnormal glutamate exocytosis in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.

NEUROPHARMACOLOGY 2013; 66: 253-263.

IF: 4.114

IF Ministeriale: 3

- 29. Weemaes CMR., van Tol MJD., van Ostaijen-ten Dam MM., van Eggermond MCJA, Thijssen PE., Aytekin C, Brunetti-Pierri N., van der Burg M., Davies EG., Ferster A., Furthner D., Gimelli Giorgio, et al.**
Heterogeneous clinical presentation in icf syndrome: Correlation with underlying gene defects.
Eur J Hum Genet. 2013; 21: 1219-1225.
IF: 4.319 IF Ministeriale: 3
- 30. Balsamo M., Manzini C., Pietra G., Raggi Federica, Blengio Fabiola, Mingari MC., Varesio Luigi, Moretta Lorenzo, Bosco Maria Carla, Vitale M.**
Hypoxia downregulates the expression of activating receptors involved in NK-cell-mediated target cell killing without affecting ADCC.
Eur J Immunol. 2013; 43: 2756-2764.
IF: 4.97 IF Ministeriale: 6
- 31. Giacomelli F., Cappato S., Tonachini L., Mura M., Di Lascio S., Fornasari D., Ravazzolo Roberto, Bocciardi Renata.**
Identification and characterization of regulatory elements in the promoter of ACVR1, the gene mutated in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.
Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 145.
IF: 4.315 IF Ministeriale: 6
- 32. Rusmini M., Griseri Paola, Lantieri F., Matera Ivana, Hudspeth KL., Roberto A., Mikulak J., Avanzini S., Rossi V., Mattioli Girolamo, Jasonni Vincenzo, Ravazzolo Roberto, Pavan WJ., Pini Prato Alessio, Ceccherini Isabella, Mavillo D.**
Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients.
PLOS ONE 2013; 8(3): e59066.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 6
- 33. Celle Maria, Cuoco Cristina, Porta Simona, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa.**
Interstitial 2q24.3 deletion including SCN2A and SCN3A genes in a patient with autistic features, psychomotor delay, microcephaly and no history of seizures.
GENE 2013; 532: 294-296.
IF: 2.196 IF Ministeriale: 2
- 34. Gimelli S., Cuoco Cristina, Ronchetto Patrizia, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa.**
Interstitial deletion 14q31.1q31.3 transmitted from a mother to her daughter, both with features of hemifacial microsomia.
J APPL GENET 2013; 54: 361-365.
IF: 1.847 IF Ministeriale: 2
- 35. Giordano P., Franchini M., Lassandro G., Faienza MF., Valente R., Molinari Angelo C.**
Issues in pediatric haemophilia care.
ITAL J PEDIATR 2013; 39: 24.
IF: 1.344 IF Ministeriale: 2
- 36. Cangelosi Davide, Blengio Fabiola, Versteeg R., Eggert A., Garaventa Alberto, Gambini Claudio, Conte Massimo, Eva Alessandra, Muselli M., Varesio Luigi.**
Logic learning machine creates explicit and stable rules stratifying neuroblastoma patients.
BMC BIOINFORMATICS 2013; 14: S12.
IF: 3.024 IF Ministeriale: 6
- 37. Galietta Luis Juan V.**
Managing the underlying cause of cystic fibrosis: a future role for potentiators and correctors.
PEDIATR DRUGS 2013; 15: 393-402.
IF: 1.884 IF Ministeriale: 4

- 38. Cangemi Giuliana, Barco Sebastiano, Verrina Enrico, Scurati S., Melioli Giovanni, Della Casa Alberighi Ornella.**
Micromethod for quantification of cinacalcet in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a stable isotope-labeled internal standard.
THER DRUG MONIT 2013; 35: 112-117.
IF: 2.234 IF Ministeriale: 4
- 39. Porta F., Pagliardini V., Barbera C., Calvo P., Pagliardini S., Spada M., Lualdi Susanna, Filocamo Mirella.**
Neonatal chitotriosidase activity is not predictive for Niemann-Pick disease type A/B: Implications for newborn screening for lysosomal storage disorders.
MOL GENET METAB 2013; 108: 106.
IF: 2.834 IF Ministeriale: 2
- 40. Donaldson SH., Galletta Luis Juan V.**
New pulmonary therapies directed at targets other than CFTR.
2013; 3: a009787.
IF: 5.5 IF Ministeriale: 6
- 41. Sondo Elvira, Scudieri Paolo, Tomati Valeria, Caci Emanuela, Mazzone A., Farrugia G., Ravazzolo Roberto, Galletta Luis Juan V.**
Non-canonical translation start sites in the TMEM16A chloride channel.
Biochim Biophys Acta 2013; 1838: 89-97.
IF: 3.389 IF Ministeriale: 6.
- 42. Fernandez RM., Bleda M., Luzon-Toro B., Garcia-Alonso L., Arnold S., Sribudiani Y., Besmond C., Lantieri F., Doan B., Ceccherini Isabella, Lyonnet S., et al.**
Pathways systematically associated to Hirschsprung's disease.
Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 187.
IF: 4.315 IF Ministeriale: 3
- 43. Suganuma R., Wang LL., Sano H., Naranjo A., London WB., Seeger RC., Hogarty MD., Gastier-Foster JM., Look AT., Park JR., Maris JM., Cohn SL., Amann G., Beiske K., Cullinane CJ., d'Amore ESG., Gambini Claudio, et al.**
Peripheral neuroblastic tumors with genotype-phenotype discordance: a report from the Children's Oncology Group and the International Neuroblastoma Pathology Committee.
PEDIATR BLOOD CANCER 2013; 60: 363-370.
IF: 2.353 IF Ministeriale: 3
- 44. Notartomaso S., Zappulla C., Biagioni F., Cannella M., Bucci D., Mascio G., Scarselli P., Fazio F., Weisz F., Lionetto L., Simmaco M., Gradini R., Battaglia G., Signore M., Puliti Aldamaria, Nicoletti F.**
Pharmacological enhancement of mGlu1 metabotropic glutamate receptors causes a prolonged symptomatic benefit in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1.
Mol Brain. 2013; 6: 48.
IF: 4.202 IF Ministeriale: 3
- 45. Morabito R., Longo M., Rossi Andrea, Nozza Paolo, Granata F.**
Pharyngeal enterogenous cyst associated with canalis basilaris medianus in a newborn.
PEDIATR RADIOLOG 2013; 43: 512-515.
IF: 1.565 IF Ministeriale: 2
- 46. Franchi A., Palomba A., Roselli G., Gambini Claudio, Beltrami G., Capanna R., Campanacci D.**
Primary juxtacortical myoepithelioma/mixed tumor of the bone: a report of 3 cases with clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular characterization.
HUM PATHOL 2013; 44: 566-577.
IF: 2.843 IF Ministeriale: 3

- 47. Cangemi Giuliana, Storti S., Cantinotti M., Fortunato A., Emdin M., Bruschettini Matteo, Bugnone Daniela, Melioli Giovanni, Clerico A.**
Reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) In pediatric age measured with a fully automated chemiluminescent platform.
CLIN CHEM LAB MED 2013; 51(5): 1101-1105.
IF: 3.009 IF Ministeriale: 6
- 48. Ramieri V., Basile E., Cascone NC., Arangio P., Ungari C., Gennaro P., Di Cataldo A., Sementa Angela Rita, et al.**
Surgical treatment of congenital rhabdoid tumor in a 10-day-old newborn.
J CRANIOFAC SURG 2013; 24: 523-525.
IF: 0.686 IF Ministeriale: 0.5
- 49. Alaggio R., Turrini R., Boldrin D., Merlo A., Gambini Claudio, Ferrari A., Dall'Igna P., Coffin CM., Martines A., Banaldi L., De Salvo GL., Zanovello P., Rosato A.**
Survivin expression and prognostic significance in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors.
PLoS One 2013; 8: e80456.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3
- 50. Passalacqua G., Melioli Giovanni, Bonifazi F., Bonini S., Maggi E., Senna G., Triggiani M., Netti E., Rossi RE., Vacca A., Canonica GW.**
The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy.
ALLERGY 2013; 68: 1029-1033.
IF: 5.883 IF Ministeriale: 6
- 51. Blengio Fabiola, Raggi Federica, Pierobon D., Cappello P., Eva Alessandra, Giovarelli M., Varesio Luigi, Bosco Maria Carla.**
The hypoxic environment reprograms the cytokine/chemokine expression profile of human mature dendritic cells.
IMMUNOBIOLOGY 2013; 218: 76-89.
IF: 2.814 IF Ministeriale: 4
- 52. Lantieri F., Caroli Francesco, Ceccherini Isabella, Griseri Paola.**
The involvement of the RET variant G691S in medullary thyroid carcinoma enlightened by a meta-analysis study.
INT J CANCER 2013; 132: 2808-2819.
IF: 6.198 IF Ministeriale: 6
- 53. Lantieri F., Caroli Francesco, Ceccherini Isabella, Griseri Paola.**
The involvement of the RET variant G691S in medullary thyroid carcinoma: conflicting results of meta-analyses need to be reconciled.
INT J CANCER 2013; 133: 1760-1761.
IF: 6.198 IF Ministeriale: 6
- 54. Ubbi I., Bussani E., Colonna A., Stacul G., Locatelli M., Scudieri Paolo, Galiotta Luis Juan V, Pagani F.**
TMEM16A alternative splicing coordination in breast cancer.
MOL CANCER 2013; 12: 75.
IF: 5.134 IF Ministeriale: 3
- 55. Scudieri Paolo, Sondo Elvira, Caci Emanuela, Ravazzolo Roberto, Galiotta Luis Juan V.**
TMEM16A-TMEM16B chimaeras to investigate the structure-function relationship of calcium-activated chloride channels.
BIOCHEM J 2013; 452: 443-455.
IF: 4.654 IF Ministeriale: 6

- 56. Di Lascio S., Bachetti Tiziana, Saba E., Ceccherini Isabella, Benfante R., Fornasari D.**
Transcriptional dysregulation and impairment of PHOX2B auto-regulatory mechanism induced by polyalanine expansion mutations associated with congenital central hypoventilation syndrome.
NEUROBIOL DIS 2013; 50: 187-200.
IF: 5.624 IF Ministeriale: 6
- 57. De Luca M., Calò Carducci FI., Pansini V., Coletti V., Tucci FM., Cirillo M., Aquila Maura, Bicocchi Maria Patrizia, D'Argenio P., Luciani M.**
Unusual presentation of haemophilia in two paediatric patients.
BLOOD COAGUL FIBRIN 2013; 24: 645-648.
IF: 1.248 IF Ministeriale: 0.5

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

Titolo

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

Coordinatori

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

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

Responsabili Scientifici del Progetto

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

Dottor Corrado Occella – U.O.C. Dermatologia

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

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

Professor Giovanni Arturo Rossi – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

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

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

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

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

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

Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia

Dottor Lucio Zannini – U.O.C. Cardiochirurgia

Dottor Piero Buffa – U.O.C. Chirurgia

Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica

Dottor Roberto Servetto – U.O.C. Odontoiatria

Dottor Silvio Boero – U.O.C. Ortopedia

Dottor Vincenzo Tarantino – U.O.C. Otorinolaringoiatria

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

Dottor Paola Barabino – U.O.C. Farmacia

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

Attività 2013

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

Studio multicentrico prospettico in parallelo, in aperto, randomizzato a grappolo sul trattamento con insulina bifasica BIAsp 70/30 e insulina a breve durata d'azione o analogo ad azione rapida più glargine a confronto con insulina a breve durata d'azione o analogo ad azione rapida più glargine per valutare il controllo metabolico e la qualità della vita (QoL) in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1 da più di 12 mesi (STUDIO AIFA FARM8MR2J7)

Sono state completate le pratiche burocratiche per consentire ai vari Centri partecipanti di procedere con l'arruolamento dei pazienti, arruolamento sinora avvenuto presso il Centro Coordinatore che ha inserito nello studio 7 bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 e le caratteristiche cliniche indicate nella feasibility survey. E' stato prodotto il documento su IMP, finalizzato a uniformare la gestione del farmaco sperimentale nei vari Centri/Cluster e per avere costante tracciabilità di ogni operazione relativa all'IMP. In merito all'adattamento culturale e validazione in lingua italiana dei questionari sulla qualità di vita, modulo specifico per il Diabete (PedsQoL TM 3.0- Diabetes Module), è stata effettuata la valutazione psicometrica e l'analisi statistica dei questionari, sia per i moduli relativi ai bambini e adolescenti, sia per i genitori. È stato prodotto un report con le analisi statistiche su una popolazione di 169 bambini (fascia d'età 5/18) e 100 genitori, afferenti a 6 dei centri partecipanti allo studio (Catania, Firenze, Genova, Napoli, Roma, Torino). È stato redatto un articolo scientifico, in corso di invio ad una rivista scientifica con IF. I risultati dello studio di validazione sono stati presentati a Congressi Scientifici nazionali (SIEDP) e internazionali (ESPE) come poster e comunicazione orale, rispettivamente.

Diagnosi differenziale delle forme di diabete mellito non autoimmune

Nell'ambito del suddetto progetto, presso il Laboratorio di Diabetologia della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2013 è stata incrementata l'attività di diagnosi molecolare delle forme di diabete mellito non autoimmune, oltre allo studio di geni implicati in altre patologie del metabolismo glucidico.

In particolare è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 80 soggetti che previa valutazione dei dati anamnestici, clinici e glicometabolici presentavano una diagnosi clinica di iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale non ad eziologia autoimmune (documentata assenza di marker immunologici di diabete mellito tipo 1). Sono stati valutati pazienti con diagnosi clinica di MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) per i geni *GCK/MODY2*, *HNF1a/MODY3*, *HNF1b/MODY5*, *HNF4a/MODY1*, di Sindrome di Wolfram 1 e 2 (gene *WFS1* e gene *ZCD2*), di diabete neonatale (geni *GCK/MODY2*, *KCNJ11*, *KIR6.2 ABCC8*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affette da diabete gestazionale (gene *GCK/MODY2*), bambini con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*, *ABCC8*, *HNF4a*). Degli 80 pazienti analizzati, 32 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 48 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato.

Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 26 casi, 14 risultati mutati.

Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 4 soggetti e quello del gene *HNF1b* in 2 casi: nessun paziente è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *KCNJ11* è stato effettuato in 6 casi, 1 è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *SLC5A2* è stato effettuato in 2 casi, entrambi mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato effettuato per 22 casi; 2 pazienti erano portatori di una mutazione in omozigosi/eterozigosi composta e 13 parenti sono risultati portatori di mutazioni in eterozigosi. Il sequenziamento del gene *ZCD2* è stato effettuato in 4 casi; 1 presentava una delezione in omozigosi, tutti gli altri sono risultati portatori. Il sequenziamento del gene *ABCC8* è stato effettuato in 11 casi, 5 risultati mutati. Il sequenziamento del gene *HNF4a* è stato eseguito in 2 casi, nessuno risultato mutato. Il sequenziamento del gene *INS* è stato effettuato in 1 caso, non mutato.

U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale - Responsabile: Professor Mohamed Maghnie

L'attività di ricerca ha interessato alcuni aspetti specifici che riguardano le malattie endocrine in età pediatrica ed in particolare:

Lo studio di fattori prognostici associati all'ipertiroidismo ha permesso di identificare che l'assenza di gozzo, un basso valore di anticorpi anti recettore del TSH (TRAb) alla diagnosi, la loro normalizzazione e la velocità di normalizzazione dei TRAb stessi durante la terapia medica erano associati ad esito favorevole.

Un'altro aspetto importante riguarda la diagnosi eziologica del diabete insipido centrale. In particolare la ricerca ha permesso di effettuare una diagnosi differenziale nel 96% dei casi nonché di identificare marcatori di outcomes a lungo termine.

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

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

Recenti studi hanno mostrato il coinvolgimento dei linfociti T reg nello sviluppo dell'AA. In particolare è stato evidenziato un decremento nell'attività funzionale soppressoria di tali linfociti presenti nei pazienti affetti rispetto ai Treg dei soggetti sani. In questo contesto, polimorfismi nella regione UTR 3' di geni codificanti molecole strettamente coinvolte nella funzione dei Treg potrebbero alterare l'espressione genica, con un impatto sull'attività dei Treg.

I risultati dello studio dimostrano che: a) le varianti alleliche rs4404254 (C) e rs4675379 (C) del gene *ICOS* sono più frequenti nei pazienti affetti con AA che nei controlli sani; b) le varianti alleliche rs4404254 (C) e rs4675379 (C) sono associate con una ridotta espressione del gene *ICOS*; c) miR303 è maggiormente espresso nei PBMC dei pazienti, mentre miR27b e miR101 sono più espressi nei PBMC dei sani. Questi dati suggeriscono che una ridotta espressione di *ICOS* nei pazienti con AA, potrebbe indurre un deficit funzionale nei Treg favorendo l'insorgenza di una reazione autoimmune nei confronti di alcuni autoantigeni espressi a livello del bulbo pilifero e importanti per il ciclo di crescita del capello.

Questo dato potrebbe contribuire agli approcci terapeutici sviluppati negli ultimi anni, basati sulla terapia genica diretta verso le cellule del follicolo del capello. Diversi oligonucleotidi come oligo antisense, e small interfering RNAs che mimano o interferiscono con la funzione dei microRNA sono stati proposti come farmaco per il trattamento di malattie legate al difetto nella crescita del bulbo del capello.

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

Trattamento multicentrico italiano delle varici esofagee in Pediatria (in via di pubblicazione): terapia medica ed endoscopica (legatura vs sclerosi:complicazioni,recidive) da cui si evince una migliore evoluzione con la legatura. Uso del breath test al glucosio per la diagnosi e trattamento della CIBO nella fibrosi cistica (in collaborazione con la clinica pediatrica IGG):

diagnosi possibile nel 70%, con trattamento mirato si determina miglioramento GI e respiratorio.

Diagnosi, trattamento ed outcome del cavernoma portale (studio multicentrico italiano) con dati in via di elaborazione. Trattamento dietetico dell'intestino corto (con IRCCS OPBG) con varie miscele semi-elementari ed elementari da cui si evince la non superiorità di una formula in particolare di quelle testate nell'outcome dei pazienti

Studio multicentrico italiano (coordinato dalla ns UOC) sull'evoluzione delle stenosi esofagee in base al trattamento (dilatazioni con palloncino vs savary: complicanze, recidive) da cui si evince una sostanziale eguaglianza delle due metodiche. Studio osservazionale multicentrico dei bambini affetti da m di Crohn soprattutto in relazione all'assunzione o meno di anti-TNF α : non si hanno ancora dati al proposito in quanto lo studio è a lunghissimo termine (20anni). Studio multicentrico sull'appropriatezza della colonscopia coordinato dal Dr Lombardi di Pescara in via di elaborazione statistica. Studio multicentrico sulle "early IBD" insorte al di sotto dei 5 anni di vita, con dati desunti dal nuovo registro on line (coordinato dalla Sapienza, in via di pubblicazione) da cui si desume che questo tipo di IBD ha un fenotipo da RCU, è più severo clinicamente e può richiedere una colectomia precoce. Elaborazione statistica dell'uso sulla sicurezza ed efficacia della CyA nell'attacco severo refrattario al cortisone (nostro studio a cui si sono aggiunti i dati del Mayer di Firenze) in cui la CyA evita la colectomia d'urgenza in circa il 65% dei casi e mantiene il colon a lungo termine (3 anni) in un terzo dei casi. Studio sull'espressione dell'eotassina-2 nei linfociti intraepiteliali e sulla degranulazione perineurale delle mast cells nell'ottica di differenziare le coliti allergiche dalle forme classiche di IBD. Le coliti allergiche condividono spazialmente l'eotassina ed l'IL5 con le terminazioni nervose coinvolgendone la motilità e potendo essere la causa dei disturbi clinici quali diarrea, stipsi o dolori addominali.

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

L'attività scientifica del Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia è storicamente suddivisa in tre aree principali di ricerca.

Area genetica relativa alle malattie renali congenite:

Nell'anno in corso abbiamo ottenuto diversi risultati quali:

- a) identificazione di un nuovo gene per la nefronoftisi associata a bronchiectasia in un caso familiare seguito presso la nostra UOC;
- b) Identificazioni di nuove mutazioni in geni associati sindrome nefrosica steroide-resistente grazie a screening genetico di pazienti con nell'ambito di un network europeo dedicato;
- c) Correlazioni geno-fenotipo in pazienti con sindrome di Alport e validazione di test diagnostici basati su Next Generation Sequencing;
- d) Identificazione del difetto genetico responsabile del modello murino spontaneo di malformazione renale e regressione caudale (*Danforth's short tail*);
- e) Identificazione e caratterizzazione di nuove mutazioni del gene *ALB* associate ad analbuminemia congenita
- f) Identificazione del primo gene associato a ipoplasia renale e malformazione del tratto urinario.

Area proteomica:

- a) sviluppi tecnologici relativi all'analisi di proteine/peptidi a bassa espressione nei liquidi biologici tramite sistemi di cattura per biglie e resine.

Area Biochimica:

- a) Sviluppi relativi alla struttura e funzione dell'Albumina nei liquidi biologici.

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

Durante l'anno 2013 sono stati prevalentemente svolti studi inerenti gli argomenti di seguito riportati:

Vitamina D ed infezioni respiratorie in età pediatrica

E' ancora poco chiaro quali siano i livelli sierici di 25-idrossi vitaminaD (vitD) in corso di infezione respiratoria acuta e se tendano ad aumentare "spontaneamente" dopo la risoluzione. E' stato pertanto valutato in modo prospettico l'andamento dei livelli sierici di vitD in bambini al momento del ricovero per infezioni respiratorie acute delle basse vie (IR) e dopo 30 giorni dalla dimissione (FollowUp=FU). In corso di infezione il 62% dei pazienti presentava livelli di vitD <20 ng/ml (carenza vitaminica) e i livelli di VitD, che non correlavano con la severità della IR, aumentavano nel FU nel XX% dei pazienti, indipendentemente dai livelli osservati durante l'infezione. A nessun bambino è stata prescritta Vit.D alla dimissione o sono state date indicazioni per modificare la dieta. I bambini che mostravano un aumento di VitD nel FU avevano avuto più frequentemente febbre >38°C al ricovero, erano stati trattati più frequentemente con antibiotici per via endovenosa al ricovero, erano più frequentemente allergici, avevano più frequentemente positività per patogeni a livello di tampone faringeo e/o emocoltura. Pertanto, i livelli di VitD aumentano spontaneamente in alcuni pazienti, dopo un episodio acuto di IR. Indipendentemente dai valori basali, i soggetti che hanno evidenziato un aumento "naturale" dei valori di Vit D sono quelli che hanno avuto patologie più severe. Quindi: a) i livelli di vit D all'ingresso non correlano con la gravità dell'infezione; b) l'aumento spontaneo dei valori in FU nei bambini con patologia più grave sembra suggerire un "consumo" della vit. D nella fase acuta della malattia.

Resistenza ai macrolidi da parte del *Mycoplasma pneumoniae*

Per valutare la prevalenza e l'impatto clinico della resistenza ai macrolidi di *Mycoplasma pneumoniae*, abbiamo reclutato 54 bambini di età compresa tra i 17 mesi e i 17 anni, 27 maschi e 27 femmine, affetti da affetti da infezioni delle basse vie respiratorie, accertate sulla base di evidenze cliniche e radiologiche. Rispetto alla stima del campione previsto nel piano di analisi statistica, è stato raggiunto il 19% della casistica prevista (54 pazienti su 288 stimati). La ragione di questa limitata numerosità è da ricercarsi nella mancata epidemia di infezioni che si è registrata fino a questo momento. La prevalenza di infezione da micoplasma è stata del 15%. Al momento non sono state registrate 2 resistenze ai macrolidi con mutazioni già descritte in letteratura: la sequenza di DNA codificante per il dominio V di rRNS 23S ha rivelato la mutazione puntiforme A2064G. La ricerca continuerà anche nel 2014. La ricerca continuerà anche nel 2014.

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

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

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

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

E' nota la correlazione tra impiego cronico di FANS e sanguinamento del tratto gastroenterico: nello studio finanziato dall'AIFA, in ogni caso, la durata media dell'impiego di ibuprofene è risultata 4 giorni, così che è stato possibile documentare che UGIC possono verificarsi anche dopo una terapia di breve durata in età pediatrica. E' stato inoltre confermato il livello inferiore di gastrotossicità del paracetamolo (il farmaco più usato nella popolazione pediatrica italiana) rispetto agli altri FANS.

Ventinueve bambini con diagnosi di SJS e 1362 con problemi neurologici sono stati ricoverati tra il 1° novembre 1999 ed il 31 ottobre 2012 in 9 dei principali ospedali pediatrici italiani: gli anticomiciali si sono rivelati i farmaci con maggior OR (Odds Ratio: 26,8%), per gli antibiotici l'OR è risultata del 3,3%, anche se il limitato potere dello studio non ha consentito di stabilire differenze tra le 3 principali classi (penicilline, cefalosporine e macrolidi), per gli altri farmaci un rischio maggiore statisticamente rilevante è stato osservato per il paracetamolo ed i corticosteroidi, con OR compresi tra 3,2 e 4,2. Nessun incremento di rischio è stato riscontrato a seguito dell'impiego di vaccini.

Lo studio sull'impiego di antiemetici in età pediatrica, condotto nei Dipartimenti di Emergenza Pediatrica di 8 principali città italiane, ha evidenziato che almeno il 30% dei farmaci antiemetici prescritti risulta essere off-label (l'unico antiemetico utilizzabile è il domperidone, in quanto tanto la metoclopramide quanto l'ondansetron risultano off-label relativamente a fascia d'età ed indicazioni all'impiego). In accordo con la legislazione vigente i farmaci off-label dovrebbero essere prescritti solo in presenza di potenziali effetti benefici tali da prevalere rispetto a potenziali effetti tossici, con conseguente rischio sul piano legale per il medico prescrittore in caso di comparsa di effetti collaterali ed obbligo di richiesta di consenso informato alla famiglia. Di qui la necessità di avviare trial clinici e/o studi retrospettivi tali da definire un impiego appropriato degli antiemetici off-label.

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

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale, e all'individuazione e terapia delle patologie fetali.

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

Il fulcro della ricerca scientifica si è concentrata sulla neurologia perinatale. In particolare, sono stati descritti rilevanti aspetti dell'emorragia intracranica del neonato pretermine, comprese le emorragie della matrice germinativa, quelle intraventricolari e quella a carico del cervelletto. Sono stati studiati le potenzialità e i limiti dell'esame di ecografia transfontanellare e mastoidea, anche per le emorragie di grado basso. Sono stati messi in relazione il livello di prematurità con diversi rischi di danno cerebrale. Inoltre, sono stati messi in correlazione la presenza di lesione con eventuali esiti a distanza. È proseguita l'attività di diagnostica per immagini, raccogliendo dati di risonanza magnetica cerebrale su centinaia di neonati (questo ultimo dato non è ancora pubblicato).

Altri rami della ricerca scientifica hanno riguardato la ventilazione del nato pretermine (anche per mezzo di uno studio multicentrico che ha confrontato due diverse tecniche di

rianimazione neonatale) e le caratteristiche di patologie fetali-neonatali come quelle del sistema linfatico, con numerose pubblicazioni nel 2013.

Infine, sono stati raccolti un centinaio di campioni per lo studio delle cellule ematopoietiche di alcune linee cellulari presenti nel sangue del cordone ombelicale: i risultati preliminari saranno presentati al congresso 2014 di *Pediatric American Societies*.

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

Nuove tecniche d'imaging per la valutazione del bambino con patologia reumatica cronica

Per le cartilagini articolari è stata fatta una ulteriore implementazione delle sequenze per il T2 mapping e il T1 mapping (dGEMRIC), con analisi quantitativa in vivo di collagene/proteoglicani, per dimostrare le alterazioni macromolecolari precoci (senza cioè corrispettivo morfologico). Abbiamo inoltre dimostrato che il CE sinoviale nella AIG può essere quantificato sia con valutazione semiquantitativa (synovitis scoring system) sia con calcolo del volume sinoviale e che può essere utilizzato per il monitoring di malattia. Per la Whole body RM nella patologia reumatica: definitiva validazione del suo impiego nella CRMO (diagnosi e monitoring di malattia) nella JDM (buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale muscolare).

Uro RM con valutazione anche funzionale dei reni nella patologia nefrourologica

Nel corso del 2013 sono stati acquisiti circa 100 esami di URO RM completi anche di valutazione funzionale. Tutti gli esami sono stati discussi nelle riunioni del gruppo multidisciplinare uro-nefrologico (URANO). Con l'Università di Rouen è in corso la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale. In collaborazione con il DISI UNIGE è in corso l'implementazione del software per la segmentazione automatica del volume renale sia per il calcolo del volume renale, sia per una analisi più raffinata delle curve di variazioni del mezzo di contrasto. RM con seq DWI nelle IVU attualmente in corso di arruolamento pazienti.

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

Multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome in infants - The GAS study

Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. I pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. I pazienti ricevono un follow-up a 2 e 5 anni di età per valutare se le diverse anestesi risultino in equivalente sviluppo neurocognitivo. Il follow-up neuro cognitivo a 2 anni di età corretta è effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up neuro cognitivo a 5 anni di età cronologica utilizza i seguenti strumenti: visita pediatrica, WPPSI-III Full Scale IQ (FSIQ), NEPSY-II Selected Subtests, WIAT-II Screening Test, BRIEF-P Parent Questionnaire, ABAS Parent Questionnaire, CBCL Caregiver Questionnaire. In data 31 gennaio 2013 si è raggiunto il campione di 722 pazienti, nei 28 centri partecipanti. 167 pazienti sono stati reclutati nei tre centri italiani (Genova: 81; Bergamo: 38; Milano: 48), con un contributo finale pari al 23%. I dati relativi all'incidenza di apnea postanestesia e all'outcome postchirurgico sono in fase di analisi e saranno pronti per la pubblicazione entro la fine del 2013. I risultati raggiunti sono in linea con quanto previsto nel programma presentato per la RF.

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

L'attività scientifica effettuata dai sanitari dell'UO di cardiologia nel 2013 è proseguita secondo le linee di ricerca clinica consolidate in questi ultimi anni. In particolare:

- A. Attività di ricerca in Cardiologia Fetale indirizzata soprattutto allo studio dell'impatto della diagnosi prenatale sull'outcome delle cardiopatie congenite quali Tetralogia di Fallot e Atresia Polmonare a setto interventricolare intatto. Queste ricerche dovrebbero consentire una migliore identificazione dei feti che a parità di cardiopatia sono destinati ad evoluzione perinatale più sfavorevole in modo tale da permettere, in un prossimo futuro, una corretta selezione dei pazienti da sottoporre ad interventi prenatali.
- B) Attività di ricerca in Cardiologia Invasiva indirizzata in particolare allo studio di nuove tecniche di intervento transcateretere su cardiopatie congenite complesse quali le procedure di embolizzazione di anomalie vascolari polmonari complesse e la perforazione con radiofrequenza della valvola polmonare in neonati con atresia polmonare a setto interventricolare intatto. Questi tipi di interventi endovascolari consentono di trattare pazienti che fino a pochi anni fa richiedevano interventi cardiocirurgici in circolazione extracorporea. La nuova frontiera in questo campo è quella di estendere le indicazioni a pazienti sempre più piccoli fino ad arrivare ai neonati. Ciò consentirà inoltre di fornire una notevole spinta verso la miniaturizzazione dei materiali, presupposto indispensabile, per consentire l'applicazione di queste tecniche anche all'epoca prenatale.
- C) Attività di ricerca clinica generale in Cardiologia Pediatrica indirizzata in particolare all'analisi dell'outcome chirurgico in bambini operati per cardiopatie congenite e sull'utilizzo di nuovi farmaci in cardiologia pediatrica. Abbiamo effettuato uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, cosiddetto "event-driven"; bambini di età inferiore ai 92 giorni affetti da cardiopatia congenita cianotica e palliati con shunt sistemico-polmonare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel o placebo. L'end point primario di efficacia era un composito di morte o di trapianto cardiaco, trombosi dello shunt, o procedure cardiologiche effettuate a causa di un evento considerato di natura trombotica.
- L'obiettivo del nostro studio era di valutare l'efficacia di clopidogrel rispetto al placebo nel ridurre la mortalità per qualsiasi causa e la morbidità nei bambini piccoli con cardiopatie congenite cianotiche "palliate" con uno shunt sistemico-polmonare.
- Il nostro studio dimostra che l'aggiunta di clopidogrel alla terapia tradizionale con aspirina non ha ridotto la mortalità da qualsiasi causa o la morbidità correlata alla presenza di uno shunt sistemico-polmonare nei neonati o lattanti con cardiopatia congenita palliata con shunt sistemico-polmonare.

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

Profilo di espressione genica nello scompenso cardiaco avanzato: identificazione e validazione di nuovi biomarcatori

L'obiettivo del progetto è di scoprire nuovi biomarcatori partendo dall'analisi del profilo di espressione genica del muscolo cardiaco in pazienti pediatrici affetti da scompenso cardiaco in cardiopatie congenite e sottoposti ad intervento chirurgico presso l'U.O. di Chirurgia Cardiovascolare (Gaslini).

L'identificazione di nuovi biomarcatori dotati di maggiore sensibilità e specificità è essenziale per migliorare la gestione dello scompenso cardiaco. Questi ultimi permettono l'ottimizzazione degli approcci terapeutici correnti con beneficio del malato e riduzione delle degenze ospedaliere. Sono stati arruolati dall'U.O. di Cardiocirurgia pazienti pediatrici con cardiopatie congenite selezionate e sottoposti ad intervento chirurgico. Con la collaborazione del Laboratorio di Biologia Molecolare, dove il materiale raccolto viene studiato, si sta proseguendo la centralizzazione dei campioni prelevati presso la biobanca-BIT dell'Istituto. Il materiale raccolto viene studiato tramite analisi del profilo di espressione genica del muscolo cardiaco mediante la tecnologia microarray.

Poichè il numero di campioni attualmente a disposizione è ancora insufficiente è necessario proseguire la raccolta di tessuto cardiaco in corso di intervento cardochirurgico per lo studio dei profili di espressione genica tramite microarray.

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

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

Durante il 2013 è proseguita l'attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, che sono stati inseriti in un complesso ed articolato programma di screening fenotipico (ecografia addominale, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, visita cardiologica, elettrocardiogramma, visita oculistica ed esame audiometrico in caso di intervento chirurgico) e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell'NIH – Bethesda) e di quelli sottoposti ad intervento chirurgico tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell'espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell'infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l'enterocolite. Nel complesso, al 30/11/2013, sono stati arruolati 155 pazienti, di cui 115 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 pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease.

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 inizialmente sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti (quelli affetti da **Atresia esofagea**) sottoposti presso il nostro Istituto ad intervento chirurgico con approccio mini-invasivo. Nello specifico l'audit è stato esteso a tutte le Unità Operative attive sul suolo nazionale al fine di definire le principali caratteristiche epidemiologiche, attitudini chirurgiche e outcome a breve e medio termine di tale rara malattia congenita. Sono stati arruolati 147 pazienti trattati dalle 53 U.O. di Chirurgia Pediatrica attive sul suolo nazionale, rappresentative della totalità dei casi arruolabili. Un *paper* riassuntivo degli eccezionali risultati ottenuti è in fase di implementazione e verrà sottomesso a rivista internazionale con elevato I.F. I risultati preliminari dello studio sono stati presentati al Congresso Nazionale Congiunto della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica di Ferrara (Congresso Nazionale Congiunto SICP, SIUP, SIVI. Ferrara, ottobre 2013).

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

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

Al 30/11/2013 è stato completato il 3° anno del progetto di ricerca sviluppato su 3 anni complessivi e per il quale è stato concesso un anno di proroga, che ha spostato il termine del progetto al 30/11/2014. Dal 01/12/2010, anno di attivazione, abbiamo arruolato un totale di

155 pazienti, di cui 48 sottoposti a prelievo di tassello di intestino per studio immunologico, 125 a prelievo di sangue periferico per estrazione del DNA (63 trios = probando + entrambi i genitori) e 100 a prelievo di sangue periferico per lo studio dell'espressione genica sulle cellule immunitarie circolanti. Nel 2013 è stato pubblicato sulla rivista scientifica internazionale *Plos-One* 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.

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

Presso l'Unità Operativa di Oculistica dell'Istituto Giannina Gaslini, nel periodo da Gennaio 2013 a Dicembre 2013, sono stati studiati 3 pazienti affetti da glaucoma congenito primitivo e 16 pazienti affetti da glaucoma secondario a Sindrome di Sturge-Weber in trattamento con Latanoprost. In tutti i pazienti sono stati effettuati i seguenti accertamenti diagnostici: pachimetria corneale, fotografia del segmento anteriore e posteriore, misurazione dei diametri corneali e tonometria. Tutti i pazienti di età superiore ai 3 anni sono stati sottoposti a misurazione dello spessore delle fibre nervose retiniche peripapillari e analisi dello spessore retinico maculare mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), Heidelberg Spectralis e retinografia all'infrarosso della papilla ottica mediante oftalmoscopia a scansione laser. Nei pazienti di età superiore ai 7 anni abbiamo inoltre eseguito esame del campo visivo computerizzato (programma 30-2, strategia TOP).

La monoterapia topica con Latanoprost si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione intraoculare nel 17% dei pazienti, nel restante 83% per raggiungere l'obiettivo pressorio è stato necessario ricorrere ad una terapia topica combinata con beta-bloccanti.

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

L'U.O. di Odontoiatria ha stipulato una convenzione ed ha in corso un rapporto di collaborazione con l'Università di Cagliari, Scuola di Specialità di Ortodonzia.

Nell'ambito di tale collaborazione, di tipo assistenziale, formativo e scientifico, e' stato anche creato un Comitato Scientifico Odontoiatrico. Nell'ambito di tale Comitato il prof. Mauro Cozzani, presidente, ha partecipato, in veste di relatore, a numerosi congressi internazionali ed ha redatto articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali, portando il nome e l'attività scientifica dell'Istituto G. Gaslini nel mondo.

E' stato inoltre creato un dipartimento interaziendale con l'Ospedale Galliera, S.C. di Odostomatologia e Divisione di Chirurgia Maxillo Facciale, che ha il compito anche di organizzare eventi scientifici e formativi.

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

Nuova tecnica chirurgica per la correzione del gomito flesso in esiti di paralisi ostetriche

Durante il 2013 sono stati eseguiti numerosi interventi chirurgici e la tecnica è stata presentata a numerosi convegni nazionali ed internazionali (Svizzera ed India); è stato organizzato un Congresso Nazionale di microchirurgia presieduto dal Dott. F. Senes (Simposio primaverile della Società Italiana di Microchirurgia). Il lavoro scientifico relativo è stato inviato a J.Hand Surgery (in attesa di valutazione).

Utilizzo della tecnica della crescita guidata nella correzione delle differenze di lunghezza degli arti e nelle deviazioni assiali

Anche in questo campo sono stati eseguiti numerosi interventi e la tecnica è stata presentata in congressi nazionali ed internazionali (Atene, Abu Dhabi) i risultati sono in via di elaborazione.

Tubercolosi vertebrale in pazienti pediatrici

Sono state valutate le varie possibilità di trattamento chirurgico con e senza strumentari per il trattamento delle deformità vertebrali secondarie alla TBC.

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

Patologie otorinolaringoiatriche pediatriche: aspetti clinici ed epidemiologici

Nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle patologie laringee e tracheali, prosegue lo studio sull'incidenza della Laringomalacia (LM) nei nuovi nati, sul numero dei piccoli pazienti trattati chirurgicamente (sia in percentuale assoluta che relativa) e sull'associazione "migliore procedura anestesiologia- procedura chirurgica più efficace e conservativa".

A questo proposito, potendo disporre di un doppio apparecchio laser (CO2 e diodi), sono in corso di valutazione prospettica i primi risultati ottenuti nel trattamento di un'ampia gamma di patologie delle vie aeree con le due tecniche, sulla base dell'età, delle condizioni anatomiche e delle tecniche anestesiologiche utilizzabili.

Si è proposta inoltre la possibilità di una classificazione su base endoscopica della gravità della LM da associare a quella clinica: lo scopo è quello di fornire una stadiazione più accurata, endoscopico-sintomatologica, della LM che consenta un'individuazione più obiettiva possibile dei casi da trattare chirurgicamente.

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

Sotto l'aspetto epidemiologico, si è ulteriormente aumentata la visibilità internazionale dell'Istituto grazie alla partecipazione attiva ai progetti Europei attualmente in corso (PanCareSurFup ed ENCCA) e a quelli approvati quest'anno dalla Commissione Europea (PanCareLIFE e ExPO-r-NeT). L'ambito di riferimento è il follow-up a distanza dei soggetti lungo-sopravvissuti da tumore pediatrico con particolare riguardo alla mortalità tardiva, i secondi tumori e gli eventi cardi-circolatori gravi. Si è anche sviluppato un prototipo del cosiddetto "Passaporto della guarigione". Inoltre sono stati utilizzati dati dei registri di patologia dei quali siamo responsabili per l'analisi di casistiche con particolare riferimento al neuroblastoma, alle infezioni in soggetti oncologici e ai pazienti fuori terapia da tumore pediatrico.

Sotto l'aspetto biostatistico si sono effettuate analisi di dati di studi sperimentali in particolar modo studi con disegno longitudinale prospettico a) per la valutazione di nuovi trattamenti in campo reumatologico (Dermatomiosite giovanile, Artrite idiopatica giovanile e Lupus Eritematoso Sistemico); b) per la validazione di strumenti diagnostici standardizzati clinici e/o radiologico/ecografici per la valutazione dell'attività e del danno articolare/muscolare; c) per lo sviluppo di nuovi sistemi classificativi per la diagnosi e di nuovi criteri standardizzati per la valutazione dell'outcome.

Continua inoltre la collaborazione con il centro Cochrane International per la revisione sistematica di argomenti neonatologici e allergologici. In questo contesto sono state effettuate 4 giornate per la formazione del personale dipendente ed esterno miranti a presentare le tecniche per l'effettuazione e la lettura delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi.

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

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

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

Finora lo studio ha permesso di mettere in evidenza e confermare segnali di reazioni avverse

ad alcuni farmaci, permettendo di integrare le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

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

Complessivamente, nel periodo 01/09/2012 al 23/09/2013, sono stati arruolati 131 pazienti. Di questi, 84 bambini sono stati esposti a farmaci nelle tre settimane precedenti il ricovero. Nel gruppo delle patologie neurologiche, quelle più rappresentate sono state: episodi di sincope e iporeattività, epilessia, ed ALTE nei pazienti più piccoli.

Le patologie muco-cutanee più rappresentate sono state le vasculiti, la porpora e sindromi di Schoenlein-Henock. E' stato rilevato un caso di sindrome di Steven- Johnson.

Negli ultimi due anni, il gruppo multicentrico ha condotto uno studio della sicurezza e dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria. Le stagioni prese in esame sono state la stagione influenzale 2011-2012 e la stagione 2012-2013. La prima fase è servita da "studio pilota" che ha permesso di ridisegnare e definire i criteri dello studio nella successiva stagione. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a tampone orofaringeo al fine di verificare la positività per l'influenza A o B. Su tutti i tamponi positivi, è stata effettuata la tipizzazione del sottotipo virale.

Complessivamente sono stati arruolati 773 pazienti, tra i quali il 4% ha effettuato la vaccinazione antinfluenzale. Nonostante il basso livello di vaccinazione in età pediatrica, lo studio ha permesso di concludere che il vaccino è moderatamente efficace nell'età pediatrica.

U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità – Direttore: Dottor Ubaldo Rosati
Progetto multicentrico per la gestione del rischio clinico in pediatria

Obiettivo:

1. Effettuazione di analisi di benchmark rispetto a strutture del National Health Service (UK).
2. Focalizzazione sulle problematiche del rischio legate all'area urgenza emergenza.
3. Individuazione degli strumenti.
4. Formazione del personale.

Descrizione:

- A. elaborare il modello metodologico da adottare per il miglioramento della sicurezza in età pediatrica e proporre le azioni da intraprendere in relazione alla loro efficacia, sulla base delle evidenze disponibili in letteratura, ai risultati della rilevazione, nel rispetto dei principi etici sanciti da organismi nazionali ed internazionali.
- B. definire e sperimentare una metodologia di valutazione delle attività intraprese per la riduzione del rischio clinico in età pediatrica.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2013)

1. Erba PA., Minichilli F., Giona F., Linari S., Dambrosia J., Pierini A., Filocamo Mirella, Di Rocco Maja, Buffoni F., Brady RO., Mariani G.

99mTc-Sestamibi scintigraphy to monitor the long-term efficacy of enzyme replacement therapy on bone marrow infiltration in patients with Gaucher disease.

J NUCL MED 2013; 54: 1717-1724.

IF: 5.774

IF Ministeriale: 3

2. Parodi A., Gandolfo Carlo, Palombo D., Zannini Lucio Valerio, Ghiggeri Gian Marco.

A challenging case of renovascular hypertension.

Vasc Med. 2013; 18: 318-319.

IF: 1.617

IF Ministeriale: 2

3. Santarelli F., Cassanello Michela, Enea A., Poma F., D'Onofrio V., Guala G., Garrone G., Puccinelli P., Caruso Ubaldo, Porta F., Spada M.

A neonatal case of 3-hydroxy-3-methylglutaric-coenzyme A lyase deficiency.
ITAL J PEDIATR 2013; 39: 33.

IF: 1.344

IF Ministeriale: 2

4. **Caridi Gianluca, Dagnino Monica, Lugani F., Shalev SA., Campagnoli M., Galliano M., Spiegel R., Minchiotti L.**

A novel mutation in the albumin gene (c.1A>C) resulting in analbuminemia.

EUR J CLIN INVEST 2013; 43(1): 72-78.

IF: 3.365

IF Ministeriale: 6

5. **Pini Prato Alessio, Rossi V., Mosconi M., Holm C., Lantieri F., Griseri Paola, Ceccherini Isabella, Mavilio D., Jasonni Vincenzo, Tuo Giulia, Derchi Maria Elena, Marasini Maurizio Francesco, Magnano Gian Michele, Granata Claudio, Ghiggeri Gian Marco, Priolo E., Sposetti L., Porcu A., Buffa Piero, Mattioli Girolamo.**

A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease.

Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 184.

IF: 4.315

IF Ministeriale: 6

6. **Lugani F., Arora R., Papeta N., Patel A., Zheng Z., Sterken R., Singer RA., Caridi Gianluca, Mendelsohn C., Sussel L., Papaioannou VE.**

A retrotransposon insertion in the 5' regulatory domain of Ptf1a results in ectopic gene expression and multiple congenital defects in Danforth's short tail mouse.

PLOS GENET 2013; 9(2): e1003206.

IF: 8.517

IF Ministeriale: 4

7. **Guida E., Pini Prato Alessio, Mattioli Girolamo, Carlucci M., Avanzini Stefano, Buffa Piero, Michelazzi A., Montobbio Giovanni, Jasonni Vincenzo.**

Abdominal wall defects: a 33-year unicentric experience.

Minerva Pediatr. 2013; 65: 179-185.

IF: 0.638

IF Ministeriale: 1

8. **Lombardi L., Bruder E., Caravaggi F., Del Rossi C., Martucciello Giuseppe.**

Abnormalities in "low" anorectal malformations (ARMs) and functional results resecting the distal 3 cm.

J Pediatr Surg. 2013; 48: 1294-1300.

IF: 1.383

IF Ministeriale: 4

9. **Ameli F., Brocchetti F., Tosca Maria Angela, Signori A., Ciprandi G.**

Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship?

AM J RHINOL ALLERGY 2013; 27: e5-e10.

IF: 1.744

IF Ministeriale: 3

10. **Badaloni C., Ranucci A., Cesaroni G., Zanini G., Vienneau D., Al-Aidrous F., De Hoogh K., Magnani C., Forastiere F., for the SETIL Study Group, Haupt Riccardo.**

Air pollution and childhood leukaemia: a nationwide case-control study in Italy.

Occup Environ Med 2013; 70: 876-883.

IF: 3.215

IF Ministeriale: 1.2

11. **Bruschi Maurizio, Santucci Laura, Candiano Giovanni, Ghiggeri Gian Marco.**

Albumin heterogeneity in low-abundance fluids. The case of urine and cerebro-spinal fluid.

BBA-GEN SUBJECTS 2013; 1830: 5503-5508.

IF: 3.848

IF Ministeriale: 6

12. **Bonthuis M., Jager KJ., Abu-Hanna A., Verrina Enrico, Schaefer F., van Stralen KJ.**

Application of body mass index according to height-age in short and tall children.

PLOS ONE 2013; 8: e72068.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 3

13. **Minniti Giuseppe, Lorini Renata, Veneselli Edvige, Calevo Maria Grazia, Battaglia Francesca Maria.**
Are psychobiological markers strongly correlated with allostatic load in population with autism spectrum disorders (ASD)?
MED HYPOTHESES 2013; 80: 505-508.
IF: 1.054 IF Ministeriale: 0.5
14. **Calzia D., Candiani S., Garbarino G., Caicci F., Ravera S., Bruschi Maurizio, Manni L., Morelli A., Traverso CE., Candiano Giovanni, Tacchetti C., Panfoli I.**
Are rod outer segment ATP-ase and ATP-synthase activity expression of the same protein?
CELL MOL NEUROBIOL 2013; 33: 637-649.
IF: 2.293 IF Ministeriale: 1
15. **Ullmann Nicola, Bossley CJ., Fleming L., Silvestri Michela, Bush A., Saglani S.**
Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma.
Allergy 2013; 68: 402-406.
IF: 5.883 IF Ministeriale: 6
16. **Sabatini Federica, Luppi F., Petecchia Loredana, Di Stefano A., Longo AM., Eva Alessandra, Vanni C., Hiemstra PS., Sterk PJ., Sorbello V., Fabbri LM., Rossi Giovanni A, Ricciardolo FLM.**
Bradykinin-induced asthmatic fibroblast/myofibroblast activities via bradykinin B2 receptor and different MAPK pathways.
EUR J PHARMACOL 2013; 710: 100-109.
IF: 2.592 IF Ministeriale: 4
17. **Ciprandi G., Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A.**
Breathlessness perception in children with asthma.
J ASTHMA 2013; 50(9): 1010.
IF: 1.848 IF Ministeriale: 2
18. **Clayton P., Bonnemaire M., Dutailly P., Maisonobe P., Naudin L., Pham E., Zahang Z., Grupe A., Thiagalingam A., Deneffe P., for the EPIGROW Study Group, Maghnie Mohamad.**
Characterizing short stature by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study.
J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(6): E1122-E1130.
IF: 6.43 IF Ministeriale: 1.2
19. **Kantar A., Bernardini R., Paravati F., Minasi D., Sacco Oliviero.**
Chronic cough in preschool children
Early Hum Dev. 2013; 89: S19-S24.
IF: 2.02 IF Ministeriale: 4
20. **Murtas Corrado, Landino A., Ghiggeri Gian Marco.**
Circulating antipodocyte antibodies in membranous nephropathy: new findings.
AM J KIDNEY DIS 2013; 62(1): 12-15.
IF: 5.294 IF Ministeriale: 6
21. **Lanari M., Silvestri Michela, Rossi Giovanni A.**
Clinical and pharmacological aspects of immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.
CURR DRUG METAB 2013; 14: 216-225.
IF: 4.405 IF Ministeriale: 6

22. **Wessel DL., Berger F., Li JS., Dahnert I., Rakhit A., Fontecave S., Newburger JW., for the CLARINET Investigators, Rimini Alessandro, et al.**
Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts.
NEW ENGL J MED 2013; 213: 2277-2284.
IF: 51.658 IF Ministeriale: 3
23. **Averna M., Pedrazzi M., Minicucci Laura, De Tullio R., Cresta F., Salamino F., Pontremoli S., Melloni E.**
Colpain inhibition promotes the rescue of F508 del-CFTR in PBMC from cystic fibrosis patients.
PLOS ONE 2013; 8: e66089.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3
24. **Santucci Laura, Candiano Giovanni, Petretto Andrea, Lavarello Chiara, Bruschi Maurizio, Ghiggeri Gian Marco, Citterio A., Righetti PG.**
Combinatorial ligand libraries as a two-dimensional method for proteome analysis.
J CHROMATOGR A 2013; 1297: 106-112.
IF: 4.612 IF Ministeriale: 6
25. **Granata Claudio, Magnano Gian Michele.**
Computerized tomography in pediatric oncology.
EUR J RADIOL 2013; 82: 1098-1107.
IF: 2.512 IF Ministeriale: 4
26. **Minchiotti L., Galliano M., Caridi Gianluca, Kragh-Hansen U., Peters T.**
Congenital analbuminaemia: molecular defects and biochemical and clinical aspects.
BBA-GEN SUBJECTS 2013; 1830: 5494-5502.
IF: 3.848 IF Ministeriale: 3
27. **Olivieri A., Corbetta C., Weber G., Vigone MC, Fazzini C., Medda E., for the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism, Caruso Ubaldo, Gastaldi Roberto, Lorini Renata.**
Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism.
J CLIN ENDOCR METAB 2013; 98(4): 1403-1408.
IF: 6.43 IF Ministeriale: 1.2
28. **Harambat J., van Stralen KJ., Schaefer F., Granda R., Jankauskiene A., Kostic M., Macher MA., Maxwell H., Puretic Z., Raes A., Rubik J., Sorensen SS., Toots U., Topaloglu R., Tonshoff B., Verrina Enrico, Jager KJ.**
Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe.
AM J TRANSPLANT 2013; 13: 2066-2074.
IF: 6.192 IF Ministeriale: 3
29. **Esposito S., Marchese A., Tozzi AE., Rossi Giovanni A, Da Dalt L., Bona G., Pelucchi C., Schito GC.**
DNA bacterial load in children with bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia.
EUR J CLIN MICROBIOL 2013; 32: 877-881.
IF: 3.024 IF Ministeriale: 2
30. **Lotta LA., Wu HM., Cairo A., Bentivoglio Giorgio.**
Drop of residual plasmatic activity of ADAMTS13 to undetectable levels during acute disease in a patient with adult-onset congenital thrombocytopenic purpura.
BLOOD CELL MOL DIS 2013; 50: 59-60.
IF: 2.259 IF Ministeriale: 1

31. **Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I., Gabiano C., Tovo PA., Sollai S., De Martino M., Mannelli F., Tipo V., Da Cas R., Traversa G., Menniti-Ippolito F., for the Italian Multicenter Study for Drug and Vaccine Safety in Children, Di Pietro Pasquale, Renna Salvatore, Rossi Rossella, Gamba S., et al.**
Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study.
ARCH DIS CHILD 2013; 98: 218-211.
IF: 3.051 IF Ministeriale: 1.2
32. **Bllini C., Ergaz Z., Boccardo F., Bellini T., Campisi CC., Bonioli E., Ramenghi Luca Antonio.**
Dynamics of pleural fluid effusion and chylothorax in the fetus and newborn: role of the lymphatic system.
Lymphology 2013; 46: 75-84.
IF: 1.19 IF Ministeriale: 1
33. **Lazzerini M., Martelossi S., Magazzù G., Pellegrino S., Lucanto C., Barabino Arrigo, Calvi A., Arrigo Serena, et al.**
Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Chron disease.
JAMA 2013; 310: 2164-2173.
IF: 29.978 IF Ministeriale: 7.5
34. **Sannia A., Zimmermann LJL., Gavilanes WD., Vles HJ., Calevo Maria Grazia, Florio P., Gazzolo D.**
Elevated activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns:
ACTA PAEDIATR 2013; 102: e449-e454.
IF: 1.974 IF Ministeriale: 2
35. **Morcaldi G., Clementi M., Lama G., Gabrielli O., Vannelli S., Viridis R., Vivarelli R., Boero Silvio, Bonioli Eugenio.**
Evaluation of Tibial Osteopathy Occurrence in Neurofibromatosis Type 1 Italian Patients
AM J MED GENET A 2013; 161A: 927-934.
IF: 2.304 IF Ministeriale: 2
36. **Colombo M., Cutrona G., Reverberi D., Bruno S., Ghiotto F., Tenca C., Stamatopoulous K., Hadzidimitriou A., Ceccarelli J., Salvi S., Boccardo S., Calevo Maria Grazia, et al.**
Expression of immunoglobulin receptors with distinctive features indicating antigen selection by marginal zone B cells from human spleen.
Mol Med 2013; 19: 294-302.
IF: 4.469 IF Ministeriale: 3
37. **Yildiz Y., Hoffmann P., vom Dahl S., Breiden B., Sandhoff R., Niederau C., Horwitz M., Karlsson S., Filocamo Mirella, et al.**
Functional and genetic characterization of the non-lysosomal glucosylceramidase 2 as a modifier for Gaucher disease.
ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 151.
IF: 4.315 IF Ministeriale: 3
38. **Lipska BS., Iatropoulos P., Maranta L., Caridi Gianluca, Ozaltin F., Anarat A., Balat A., Gellermann J., Trautmann A., Erdogan O., Saeed B., Emre S., Bogdanovic R., Azocar M., Balasz-Chmielewska I., Ghiggeri Gian Marco, et al.**
Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome.
KIDNEY INT 2013; 84: 206-213.
IF: 7.916 IF Ministeriale: 4

- 39. Ciprandi G., Tosca Maria Angela, Capasso M.**
High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis.
J ASTHMA 2013; 50(1): 33-38.
IF: 1.848 IF Ministeriale: 2
- 40. D'Annunzio Giuseppe, Marchi M., Aloï Concetta, Salina A., Lugani Francesca, Lorini Renata.**
Hyperglycaemia and β -cell antibodies: Is it always pre-type 1 diabetes?
DIABETES RES CLIN PR 2013; 100: e20-e22.
IF: 2.741 IF Ministeriale: 4
- 41. Occella Corrado, Bleidl Dario, Nozza Paolo, Mascelli Samantha, Raso Alessandro, Gimelli Giorgio, Gimelli S., Tassano Elisa.**
Identification of an interstitial 18p11.32-p11.31 duplication including the EMILIN2 gene in a family with porokeratosis of Mibelli.
PLOS ONE 2013; 8(4): e61311.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 6
- 42. Damasio Maria Beatrice, Tanturri de Horatio L., Boavida P., Lambot-Juhan K., Rosendahl K., Toma' P., Ording Muller LS.**
Imaging in juvenile idiopathic arthritis (JIA): an update with particular emphasis on MRI.
Acta Radiol. 2013; 54: 1015-1023.
IF: 1.33 IF Ministeriale: 2
- 43. Comoli P., Cioni M., Basso S., Gagliardone C., Potenza L., Verrina Enrico, Luppi M., Zecca M., Ghiggeri Gian Marco, Ginevri Fabrizio.**
Immunity to polyomavirus BK infection: immune monitoring to regulate the balance between risk of BKV nephropathy and induction of alloimmunity.
CLIN DEV IMMUNOL 2013; ID256923: 6 pages.
IF: 3.064 IF Ministeriale: 4
- 44. Van Stralen KJ., Verrina Enrico, Belingheri M., Dudley J., Dusek J., Grenda R., Macher MA., Puretic Z., Rubic J., Sudaitis S., Rudin C., Schaefer F., Jager KJ.**
Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population.
NEPHROL DIAL TRANSPL 2013; 28: 1031-1038.
IF: 3.371 IF Ministeriale: 6
- 45. Bason C., Lorini Renata, Lunardi C., Dolcino Marzia, Giannattasio A., D'Annunzio Giuseppe, Rigo A., Pedemonte Nicoletta, Corrocher R., Puccetti Antonio.**
In type 1 diabetes a subset of anti-coxsackievirus B4 antibodies recognize autoantigens and induce apoptosis of pancreatic beta cells.
PLOS ONE 2013; 8: e57729.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 6
- 46. Tuo Giulia, Marasini Maurizio Francesco, Brunelli C., Zannini Lucio Valerio, Balbi M.**
Incidence and clinical relevance of primary congenital anomalies of the coronary arteries in children and adults.
CARDIOL YOUNG 2013; 23: 381-386.
IF: 0.948 IF Ministeriale: 2
- 47. AIRTUM Working Group., CCM., AIEOP., Haupt Riccardo.**
Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents.
EPIDEMIOL PREV 2013; 37: 1-225.
IF: 0.919 IF Ministeriale: 0.2

- 48. Maor G., Filocamo Mirella, Horowitz M.**
ITCH regulates degradation of mutant glucocerebrosidase: implications to Gaucher disease.
HUM MOL GENET 2013; 22(7): 1316-1327.
IF: 7.692 IF Ministeriale: 8
- 49. Haupt Riccardo, Minkov N., Astigarraga I., Schafer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler RM., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Van Gool S., Visser J., Weitzman S., Donadieu J.**
Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years.
PEDIATR BLOOD CANCER 2013; 60: 175-184.
IF: 2.353 IF Ministeriale: 6
- 50. Haupt Riccardo, Jankovic M., Hjorth L., Skinner R.**
Late effects in childhood cancer survivors and survivorship issues.
EPIDEMIOL PREV 2013; 37: 266-273.
IF: 0.919 IF Ministeriale: 1
- 51. Keil S., Anjema K., van Srponen FJ., Lambruschini M., Burlina A., Belanger-Quintana A., Couce ML., Feillet F., Cerone Roberto, et al.**
Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on saproterin: a retrospective study.
PEDIATRICS 2013; 131: e1881.
IF: 5.119 IF Ministeriale: 3
- 52. Ruggiero B., Vivarelli M., Gianviti A., Benetti E., Peruzzi L., Barbano Giancarlo, Corona F., Ventura G., Pecoraro C., Murer L., Ghiggeri Gian Marco, Pennesi M., Edefonti A., Coppo R., Emma F.**
Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study.
NEPHROL DIAL TRANSPL 2013; 28: 1487-1496.
IF: 3.371 IF Ministeriale: 3
- 53. Maghnie Mohamad, Lindberg A., Koltowska-Haggstrom M., Ranke MB.**
Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database).
EUR J ENDOCRINOL 2013; 168: 211-217.
IF: 3.136 IF Ministeriale: 4
- 54. Damasio Maria Beatrice, Costanzo S., Podestà E., Ghiggeri Gian Marco, Piaggio Giorgio, Faranda F., Degl'Innocenti ML., Jasonni Vincenzo, Magnano Gian Michele, Buffa Piero, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo.**
Magnetic resonance urography and laparoscopy in paediatric urology: a case series.
Pediatr Radiol. 2013; 43: 1516-1527.
IF: 1.565 IF Ministeriale: 4
- 55. Borzych-Duzalka D., Bilginer Y., Soo Ha I., Bak M., Rees L., Cano F., Munarriz RL., Chua A., Pelse S., Emre S., Urzykowska A., Quiroz L., Ruscasso JD., White C., Pape L., Ramela V., Printza N., Vogel A., Kuzmanovska D., Simkova E., Muller-Wiefel DE., Sander A., Warady BA., Schaefer F., for the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry, Verrina Enrico.**
Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis.
J AM SOC NEPHROL 2013; 24: 665-676.
IF: 8.987 IF Ministeriale: 1.6
- 56. Lanari M., Prinelli F., Adorni F., Di Santo S., Faldella G., Silvestri Michela, Musicco M., Italian Neonatology Study Group on RSV Infections.**

Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns.

EARLY HUM DEV 2013; 89S1: S51-S57.

IF: 2.02

IF Ministeriale: 2

- 57. Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, D'Annunzio G., Lorini Renata, Rossi Giovanni A, Ciprandi G.**

May T1 diabetes mellitus protect from asthma?

ALLERGOL IMMUNOPATH 2013; 41(5): 288-291.

IF: 1.229

IF Ministeriale: 2

- 58. Silvestri Michela, Rossi Giovanni A.**

Melatonin: its possible role in the management of viral infections-a brief review.

ITAL J PEDIATR 2013; 39: 61.

IF: 1.344

IF Ministeriale: 2

- 59. Carta S., Silvestri Michela, Rossi Giovanni A.**

Modulation of airway epithelial cell functions by pidotimod: NF-kB cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression.

ITAL J PEDIATR 2013; 30: 29.

IF: 1.344

IF Ministeriale: 2

- 60. Santorelli FM., Garavaglia B., Cardona F., Nardocci N., Della Bernardina B., Sartori S., Suppiej A., Bertini E., Claps D., Battini R., Biancheri Roberta, Filocamo Mirella, Pezzini F., Simonati A.**

Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy.

ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 13.

IF: 4.315

IF Ministeriale: 3

- 61. Lambot K., Boavida P., Damasio Maria Beatrice, Tanturri de Horatio L., Desgranges M., Malattia Clara, Barbuti D., Bracaglia C., Ording Muller LS., Elie C., Bader-Meunier B., Quartier P., Rosendahl K., Brunelle F.**

MRI assessment of tenosynovitis in children with juvenile idiopathic arthritis: Inter- and intra-observer variability.

PEDIATR RADIOLOG 2013; 43: 796-802.

IF: 1.565

IF Ministeriale: 2

- 62. Ording Muller LS., Boavida P., Avenarius D., Damasio Maria Beatrice, Eldevik OP., Malattia Clara, Lambot-Juhan K., Tanturri L., Owens CM., Rosendahl K.**

MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: erosions or normal variants? A prospective case-control study.

PEDIATR RADIOLOG 2013; 43: 785-795.

IF: 1.565

IF Ministeriale: 2

- 63. Damasio Maria Beatrice, Darge K., Riccabona M.**

Multi-detector CT in the paediatric urinary tract.

EUR J RADIOLOG 2013; 82: 1118-1125.

IF: 2.512

IF Ministeriale: 4

- 64. Zampetti A., Fania L., Antuzzi D., Giurdanella F., Gnarra M., Bertola F., Lualdi Susanna, Filocamo Mirella, Morrone A., Feliciani C.**

Mutation identification of Fabry disease in families with other lysosomal storage disorders.

CLIN GENET 2013; 84: 281-285.

IF: 4.247

IF Ministeriale: 3

- 65. Hurd TW., Otto EA., Mishima E., Gee HY., Ianoue H., Inazu M., Yamada H., Halbritter J., Seki G., Konishi M., Zhou W., Yamane T., Murakami S., Caridi Gianluca, Ghiggeri Gian Marco, Abe T., Hildebrandt F.**

Mutation of the Mg²⁺ transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype.
J AM SOC NEPHROL 2013; 24: 967-977.

IF: 8.987

IF Ministeriale: 4

- 66. Sanna-Cherchi S., Sampogna RV.O, Papeta N., Burgess KE., Nees SN., Perry BJ., Choi M., Bodria M., Liu Y., Weng PL., Lozanovski VJ., Verbitsky M., Lugani F., Sterken R., Paragas N., Caridi Gianluca, Carrea Alba Maria, Dagnino Monica, Materna-Kiryluk A., Santamaria G., Murtas C., Ristoska-Bojkovska N., Izzi C., Kacak N., Bianco B., Giberti S., Gigante M., Piaggio Giorgio, Gesualdo L., Ravazzolo Roberto, Ghiggeri Gian Marco, Gharavi AG.**

Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations.

NEW ENGL J MED 2013; 369: 621-629.

IF: 51.658

IF Ministeriale: 15

- 67. Salpietro C., Cuppari C., Grasso L., Tosca Maria Angela, Miraglia Del Giudice M., La Rosa M., Marseglia GL., Salpietro A., Ciprandi G.**

Nasal high-mobility group box-1 protein in children with allergic rhinitis.

INT ARCH ALLERGY IMM 2013; 161: 116-121.

IF: 2.248

IF Ministeriale: 2

- 68. Vida VL., Padrini M., Boccuzzo G., Agnoletti G., Bondanza Sara, Butera G., Chiappa E., Marasini Maurizio Francesco, Pilati M., Pongiglione G., et al.**

Natural history and clinical outcome of "uncorrected" Scimitar syndrome patients: a multicenter study in the Italian Society of Pediatric Cardiology.

REV ESP CARDIOL 2013; 66: 556-560.

IF: 3.204

IF Ministeriale: 2

- 69. Zanon D., Gallelli L., Rovere F., Paparazzo R., Maximova N., Lazzerini M., Reale A., Corsetti T., Renna Salvatore, Emanuelli Tullia, et al.**

Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy.

EUR J PEDIATR 2013; 172: 361-367.

IF: 1.907

IF Ministeriale: 2

- 70. Bruschi Maurizio, Candiano Giovanni, Santucci Laura, Ghiggeri Gian Marco.**

Oxidized albumin. The long way of a protein of uncertain function.

BBA-GEN SUBJECTS 2013; 1830: 5473-5479.

IF: 3.848

IF Ministeriale: 6

- 71. Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A, Ciprandi G.**

Perception of bronchodilation assessed by Visual Analogue Scale in children with asthma
Allergol Immunopathol (Madr). 2013; 41: 359-363.

IF: 1.229

IF Ministeriale: 2

- 72. De Rose P., Albamonte E., Laganà V., Sivo S., Pisoni S., Gallini F., Serrao F., Tinelli F., Purpura G., Ometto A., Sacco A., Ramenghi Luca Antonio, et al.**

Perceptual-motor abilities in pre-school preterm children.

Early Hum Dev. 2013; 89: 809-814.

IF: 2.02

IF Ministeriale: 2

- 73. Bernardini FP., Croxatto JO., Nozza Paolo, Rossi Andrea, Capris Paolo.**

Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis in children: A clinical pathologic correlation.
OPHTHAL PLAST RECONS 2013; 29(29): 93-97.

IF: 0.671

IF Ministeriale: 1

- 74. Silvestri Michela, Crimi E., Oliva S., Senarega D., Tosca Maria Angela, Rossi Giovanni A, Brusasco V.**

Pulmonary function and airway responsiveness in young competitive swimmers.

PEDIATR PULM 2013; 48: 74-80.

IF: 2.375

IF Ministeriale: 6

- 75. Regis Stefano, Corsolini Fabio, Grossi Serena, Tappino Barbara Anna, Cooper DN., Filocamo Mirella.**

Restoration of the normal splicing pattern of the PLP1 gene by means of an antisense oligonucleotide directed against an exonic mutation.

PLOS ONE 2013; 8: e73633.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 6

- 76. Miligi L., Benvenuti A., Mattioli S., Salvan A., Tozzi GA., Ranucci A., Legittimo P., Rondelli R., Bisanti L., Zambon P., Cannizzaro S., Kirchmayer U., Cocco P., Celentano E., Haupt Riccardo, Acquila Maura, et al.**

Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL study.

OCCUP ENVIRON MED 2013; 70: 648-655.

IF: 3.215

IF Ministeriale: 3

- 77. Ravani P., Ponticelli A., Siciliano C., Fornoni A., Magnasco Alberto, Sica F., Bodria M., Caridi Gianluca, Wei C., Belingheri M., Ghio L., Mescher-Gomez S., Edefonti A., Pasini A., Montini G., Murtas Corrado., Ghiggeri Gian Marco.**

Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome.

Kidney Int. 2013; 84: 1025-1033.

IF: 7.916

IF Ministeriale: 8

- 78. Sannia Andrea, Risso FM, Zimmermann LJI., Gavilanes AWD., Vles HJ., Gazzolo D.**

S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent.

CLIN CHIM ACTA 2013; 417: 31-34.

IF: 2.85

IF Ministeriale: 6

- 79. Scaglione M., Ebrille E., Caponi D., Blandino A., Di Donna P., Siboldi A., Bertero G., Anselmino M., Raimondo C., Sardi D., Gabbarini F., Marasini Maurizio Francesco, Gaita F.**

Single center experience of fluoroless AVNRT ablation guided by electroanatomic reconstruction in children and adolescents.

Pacing Clin Electrophysiol. 2013 Dec;36(12):1460-7

IF: 1.746

IF Ministeriale: 2

- 80. Longhi S., Pasquino B., Calcagno A., Bertelli E., Olivieri I., Di Iorgi Natascia, Radetti G.**

Small metacarpal bones of low quality in obese children.

CLIN ENDOCRINOL 2013; 78: 79-85.

IF: 3.396

IF Ministeriale: 2

- 81. Raucci U., Rossi R., Da Cas R., Rafaniello C., Mores N., Bersani G., Reale A., Pirozzi N., Minniti-Ippolito F., Traversa G., for the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children, Di Pietro Pasquale, Renna Salvatore, Gamba Stefania.**

Stevens-Johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study.

PLoS One. 2013; 8: e68231.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 1.2

- 82. Basso S., Zecca M., Calafiore L., Rubert L., Fiocchi R., Paulli M., Quartuccio G., Ginevri Fabrizio, Cugno C., Comoli P.**

Successful treatment of a classic Hodgkin lymphoma-type post-transplant lymphoproliferative disorder with tailored chemotherapy and Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes in a pediatric heart transplant recipient.
 Pediatr Transplant. 2013; 17: e168-e173.

IF: 1.5

IF Ministeriale: 2

- 83. Gagliardi L., Tagliabue P., Bellù R., Corchia C., Mosca F., Zanini R., for the Network Neonatale Italiano, Risso Francesco Maria.**

Survey of neonatal respiratory support use in very preterm infants in Italy.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25(S3): 1-5.

IF: 1.518

IF Ministeriale: 0.4

- 84. Filocamo Mirella, Baldo C., Goldwurm S., Renieri A., Angelini C., Moggio M., Mora M., Merla G., et al.**

Telethon network of genetic biobanks: a key service for diagnosis and research on rare diseases.

ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 129.

IF: 4.315

IF Ministeriale: 6

- 85. Legendre CM., Licht C., Muus P., Greenbaum LA., Babu S., Bedrosian C., Bingham C., Cohen DJ., Delmas Y., Douglas K., Eitner F., Feldkamp T., Fouque D., Furman RR., Gaber O., Herthelius M., Trivelli Antonella, et al.**

Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. NEW ENGL J MED 2013; 368: 2169-2181.

IF: 51.658

IF Ministeriale: 7.5

- 86. Cerone Roberto, Andria G., Giovannini M., Leuzzi V., Riva E., Burlina A.**

Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency.

ADV THER 2013; 30: 212-228.

IF: 2.125

IF Ministeriale: 2

- 87. Cassio A., Cobetta C., Antonozzi I., Calaciura F., Caruso Ubaldo, Cesaretti G., Gastaldi Roberto, Medda E., et al.**

The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: Actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance.

J ENDOCRINOL INVEST 2013; 36: 195-203.

IF: 1.654

IF Ministeriale: 1

- 88. Ciprandi G., Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, Olcese Roberta, Rossi Giovanni A.**

The possible relevance of visual analogue scale in allergic patients.

Clin Exp Allergy. 2013; 43: 1297-1298.

IF: 4.789

IF Ministeriale: 6

- 89. Vercellino Nadia, Romanini MV, Pelegrini M., Rimini Alessandro, Occella Corrado, Dalmonte Pietro.**

The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas.

INT J DERMATOL 2013; 52: 1140-1146.

IF: 1.342

IF Ministeriale: 2

- 90. Wuhl E., van Stralen KJ., Verrina Enrico, Bjerre A., Wanner C., Goya Heaf J., Zurriaga O., Hoitsma A., Niaudet P., Palsson R., Ravani P., Jager KJ., Schaefer F.**

Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract.

CLIN J AM SOC NEPHRO 2013; 8: 67-74.

IF: 5.068

IF Ministeriale: 3

- 91. Chellapandian DB., Das R., Zelle K., Wiener SJ., Zhao H., Teachey DT., Nichols KE., for the EBV-HLH Rituximab Study Group, Haupt Riccardo, Svahn Johanna.**
Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens.
BRIT J HAEMATOL 2013; 162: 376-382.
IF: 4.942 IF Ministeriale: 1.2].
- 92. Damasio Maria Beatrice, Cittadini G., Rolla D., Massarino F., Stagnaro Nicola, Gherzi M., Paoletti E., Derchi LE.**
Ultrasound findings in dual kidney transplantation.
RADIOL MED 2013; 118: 14-22.
IF: 1.461 IF Ministeriale: 2
- 93. Maor G., Rencus-Lazar S., Filocamo Mirella, Steller H., Segal D., Horowitz M.**
Unfolded protein response in Gaucher disease: from human to Drosophila.
ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 140.
IF: 4.315 IF Ministeriale: 3
- 94. Santucci Laura, Candiano Giovanni, Bruschi Maurizio, Bodria M., Murtas Corrado, Petretto Andrea, Ghiggeri Gian Marco.**
Urinary proteome in a snapshot: Normal urine and glomerulonephritis.
J NEPHROL 2013; 26(4): 610-616.
IF: 2.015 IF Ministeriale: 4
- 95. Risso Francesco Maria, Serpero LD., Zimmermann LJI., Gavilanes AWD., Frulio R., Michetti F., Florio P., Bashir M., et al.**
Urine S100 BB and A1B dimers are valuable predictors of adverse outcome in full-term asphyxiated infants.
Acta Paediatr. 2013; 102: e467-e472.
IF: 1.974 IF Ministeriale: 4
- 96. Bondanza Sara, Derchi Maria Elena, Tuo Giulia, Zannini Lucio Valerio, Marasini Maurizio Francesco.**
Use of a telescopic system for transcatheter radiofrequency perforation and balloon valvotomy in infants with pulmonary atresia an intact ventricular septum.
CARDIOL YOUNG 2013; 23: 203-208.
IF: 0.948 IF Ministeriale: 2
- 97. Ghezzi M., Guida E., Ullmann Nicola, Sacco Oliviero, Mattioli Girolamo, Jasonni Vincenzo, Rossi Giovanni A, Silvestri Michela.**
Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough.
PEDIATR PULM 2013; 48: 295-302.
IF: 2.375 IF Ministeriale: 6
- 98. Esposito C., Gheneimi AE., Yamataka A., Rothenberg S., Bailez M., Ferro M., Gamba P., Castagnetti M., Mattioli Girolamo, Delagausie P., et al.**
Work-related upper limb musculoskeletal disorders in paediatric laparoscopic surgery. A multicenter survey.
J PEDIATR SURG 2013; 48: 1750-1756.
IF: 1.383 IF Ministeriale: 2

Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia

Titolo

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

Coordinatori

Dottor Vito Pistoia, Professor Angelo Ravelli

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

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

Responsabili Scientifici del Progetto

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

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

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

Attività 2013

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

Trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatori aploidentici (haplo-HSCT) in pazienti leucemici: identificazione del donatore ottimale di HSC tramite analisi del genotipo/fenotipo KIR e HLA di classe I nei potenziali donatori e nel ricevente.

Trans-endotelizzazione dei monociti: Identificazione del ruolo inibitorio di CD300a.
Caratterizzazione delle cellule dendritiche che migrano agli organi linfoidi secondari.
Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS): Identificazione di varianti rare del gene UNC13D quali fattori di rischio per lo sviluppo di ALPS.
Leucodistrofia di Pelizaeus-Merzbacher: correzione in vitro tramite oligonucleotidi anti-senso del difetto di splicing di PLP1.
Analisi degli effetti immunoregolatori delle cellule staminali mesenchimali.
Origine delle cellule NK della decidua: dimostrazione nel modello murino della migrazione di precursori emopoietici nell'utero e nella decidua e del loro differenziamento a cellule NK.
Ruolo delle infezioni nella patogenesi del diabete di tipo I: in soggetti geneticamente predisposti, l'infezione da virus coxsackie B4 induce la produzione di autoanticorpi che inducono apoptosi delle cellule beta pancreatiche.
Malattia celiaca: Abbiamo messo a punto un test in grado di predire il rischio di malattia celiaca mediante il dosaggio di anticorpi diretti contro la proteina Vp7 del Rotavirus.

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

La Pediatria 2, grazie alla collaborazione dei centri di reumatologia pediatrica appartenenti alla rete del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (www.printo.it), nel corso del 2013 ha portato avanti diversi progetti di ricerca accademici e con sponsor esterni (case farmaceutiche o enti governativi). In particolare nel corso del 2013 PRINTO si è occupato dell'implementazione e gestione di un progetto di farmacovigilanza (Pharmachild) per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) (finanziamento dall'Unione Europea) con oltre 3000 pazienti raccolti, oltre che della gestione di diverse sperimentazioni di fase III con farmaci biologici (tocilizumab, canakinumab, golimumab) in collaborazione con case farmaceutiche e del rinnovo di un sito web diretto alle famiglie e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche.

Nel 2013 la nostra Unità Operativa si è poi occupata dello sviluppo e della validazione di nuovi parametri di valutazione quantitativa dell'attività di malattia, dell'abilità funzionale, del danno clinico, del dolore e della qualità di vita dei bambini affetti da malattie reumatiche con oltre 9000 soggetti raccolti.

L'unità operativa si è occupata poi della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche.

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

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'Unione Europea (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo di un registro delle malattie auto infiammatorie. Da marzo del 2009 ad oggi sono stati raccolti campioni e informazioni cliniche di circa 3000 pazienti con malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2013 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al CIAS1 e alle sindromi periodiche legate ai recettori TNF (TRAPS).

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

Sono stati sviluppati due nuovi approcci di targeting terapeutico del neuroblastoma umano a livello pre-clinico, entrambi basati sull'utilizzo di liposomi.

Il primo studio ha portato all'identificazione di cinque peptidi fagici capaci di reagire ex vivo con neuroblastomi primari; gli stessi peptidi, legati a liposomi, si sono dimostrati capaci di legare sia le cellule tumorali che i microvasi in un modello pre-clinico di neuroblastoma, veicolando il chemioterapico doxorubicina nella sede del tumore ed inibendone significativamente la crescita. Nel secondo studio è stata sviluppata una nuova formulazione liposomiale della fenretinide, un retinoide sintetico dotato di attività anti-tumorale ed anti-angiogenica ma scarsamente idrosolubile e rapidamente metabolizzato. Grazie a questa nuova formulazione, in cui i liposomi contenenti fenretinide sono stati rivestiti con peptidi NGR capaci di legarsi ad amino peptidasi N espressa dai vasi tumorali, è stato possibile inibire significativamente la crescita in vivo del neuroblastoma umano tramite meccanismi anti-angiogenici ed anti-tumorali.

E' stato messo a punto un nuovo protocollo pre-clinico di immunoterapia del neuroblastoma con linfociti T $\gamma\delta$ attivati da acido zoledronico (ZOL). ZOL è un aminobisfosfonato utilizzato nella terapia dell'osteoporosi e delle metastasi ossee che possiede la proprietà di stimolare selettivamente la proliferazione dei linfociti T Vy982 e sensibilizzare le cellule tumorali all'attività citotossica di tali linfociti. L'infusione in vivo di linfociti T Vy982 con ZOL ha inibito significativamente la crescita del neuroblastoma con una combinazione di effetti anti-tumorali e anti-angiogenici di cui sono stati svelati i meccanismi.

E' stato scoperto il ruolo di BAFF, una molecola essenziale per la sopravvivenza e la differenziazione dei linfociti B, nella neogenesi linfoide caratteristica, anche se non esclusiva, di quei casi di neuroblastoma localizzato associati alla sindrome opsoclono-mioclono (OMS), una rara ed invalidante sindrome paraneoplastica.

E' stato infine caratterizzato per la prima volta il proteoma degli esosomi, nanovesicole derivate da corpi multi vescicolari e secrete nell'ambiente extracellulare, isolati da alcune linee di neuroblastoma, identificando molecole come CD133, CD147, e CD276 coinvolte nella crescita e progressione neoplastica.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2013)

1) **Pistoia Vito.**

A message from the new editor of immunology letters.

2013; 149: A1.

IF: 2.337

IF Ministeriale: 2

2) **Orecchia P., Conte R., Balza E., Petretto Andrea, Mauri PL., Mingari MC., Carnemolla B.**

A novel human anti-syndecan-1 antibody inhibits vascular maturation and tumour growth in melanoma.

Eur J Cancer. 2013; 49: 2022-2033.

IF: 5.061

IF Ministeriale: 3

3) **Dolcino Marzia, Zanoni G., Bason C., Tinazzi E., Boccola E., Valletta E., Contreas G., Lunardi C., Puccetti Antonio.**

A subset of anti-rotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease in the intestinal epithelial cell line T84.

IMMUNOL RES 2013; 56: 465-476.

IF: 2.963

IF Ministeriale: 4

4) **Lovell DJ., Ruperto Nicolino, Giannini EH., Martini Alberto.**

Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis.

NAT REV RHEUMATOL 2013; 9: 557-563.

IF: 9.745

IF Ministeriale: 8

- 5) **Norell H., Moretta A., Silva-Santos B., Moretta Lorenzo.**
At the Bench: preclinical rationale for exploiting NK cells and alpha delta T lymphocytes for the treatment of high-risk leukemias.
J Leukoc Biol. 2013; 94: 1123-1139.
IF: 4.568 IF Ministeriale: 6
- 6) **Di Prisco S., Merega E., Milanese M., Summa M., Casazza S., Raffaghello Lizzia, Pistoia Vito, Uccelli A., Pittaluga A.**
CCL5-glutamate interaction in central nervous system: early and acute presynaptic defects in EAE mice.
Neuropharmacology. 2013; 75: 337-346.
IF: 4.114 IF Ministeriale: 3
- 7) **Benelli R., Venè R., Minghelli Simona, Carlone S., Gatteschi B., Ferrari N.**
Celecoxib induces proliferation and Amphiregulin production in colon subepithelial myofibroblasts, activating erk1-2 signaling in synergy with EGFR.
CANCER LETT 2013; 328: 73-82.
IF: 4.258 IF Ministeriale: 3
- 8) **Puxeddu I., Bongiorno F., Chimenti D., Capecchi R., Bombardieri S., Moretta A., Bottino Cristina, Migliorini P.**
Cell surface expression of activating receptors and co-receptors on peripheral blood NK cells in mixed cryoglobulinemia.
JOINT BONE SPINE 2013; 80: 104-114.
IF: 2.748 IF Ministeriale: 2
- 9) **Spaggiari GM., Moretta Lorenzo.**
Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity.
IMMUNOL CELL BIOL 2013; 91: 27-31.
IF: 3.925 IF Ministeriale: 6
- 10) **Ladenstein R., Weixler S., Baykan B., Bleeke M., Kunert R., Katinger D., Pribill I., Glander P., Bauer S., Pistoia Vito, Michon J., Garaventa Alberto, Lode HN.**
Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory stage 4 neuroblastoma patients.
MABS-AUSTIN 2013; 5: 801-809.
IF: 5.275 IF Ministeriale: 3
- 11) **Capanni C., Bruschi Maurizio, Columbaro M., Cuccarolo P., Ravera S., Dufour Carlo, Candiano Giovanni, Petretto Andrea, Degan P., Cappelli Enrico.**
Changes in vimentin, lamin A/C and mitofilin induce aberrant cell organization in fibroblasts from Fanconi anemia complementation group A (FA-A) patients.
BIOCHIMIE 2013; 95: 1838-1847.
IF: 3.142 IF Ministeriale: 4
- 12) **Morandi B., Bonaccorsi I., Mesiti M., Conte R., Carrega P., Costa G., Iemmo R., Martini S., Ferrone S., Cantoni Claudia, Mingari MC., Moretta Lorenzo, Ferlazzo G.**
Characterization of human afferent lymph dendritic cells from seroma fluids.
J Immunol. 2013; 191: 4858-4866.
IF: 5.52 IF Ministeriale: 3
- 13) **Papadopoulou C., Kostik M., Gonzalez-Fernandez MI., Bohm M., Nieto-Gonzalez JC., Pistorio Angela, Lanni Stefano, Consolaro Alessandro, Martini Alberto, Ravelli Angelo.**
Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era.
ARTHRIT CARE RES 2013; 65: 1112-1120.
IF: 3.731 IF Ministeriale: 6

- 14) Schena F., Volpi S., Faliti CE., Penco F., Santi S., Proietti M., Schenk U., Damonte G., Salis A., Bellotti M., Fais F., Tenca C., Gattorno Marco., Martini Alberto, Canossa M., Grossi F., Traggiai E.**
Dependence of immunoglobulin class switch recombination in B on vesicular release of ATP and CD73 ectonucleotidase activity.
Cell Rep. 2013; 3: 1824-1831.
IF: 0 IF Ministeriale: 0.05
- 15) Marigliano M., Morandi A., Maschio M., Costantini S., Contreas G., D'Annunzio Giuseppe.**
Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes.
Eur J Endocrinol. 2013; 168: 107-111.
IF: 3.136 IF Ministeriale: 2
- 16) Cangemi Giuliana, Pistorio Angela, Miano Maurizio, Gattorno Marco, Aquila Maura, Bicocchi Maria Patrizia, Gastaldi Roberto, Riccardi F., Gatti C., Fioredda Francesca, Calvillo Michaela, Melioli Giovanni, Martini Alberto, Dufour Carlo.**
Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics.
EUR J HAEMATOL 2013; 90: 323-330.
IF: 2.548 IF Ministeriale: 4
- 17) Celebi-Tayfur A., Bilginer Y., Finetti M., Gattorno Marco, Ozen S.**
Different presentations in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mutations: report of two cases.
TURKISH J PEDIATR 2013; 55: 78-81.
IF: 0.558 IF Ministeriale: 0.5
- 18) Di Paolo Daniela, Pastorino Fabio, Zuccari G., Caffa I., Loi Monica, Marimpietri Danilo, Brignole Chiara, Perri P., Cilli M., Nico B., Ribatti D., Pistoia Vito, Ponzoni Mirco, Pagnan G.**
Enhanced anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of a novel liposomal fenretinide on human neuroblastoma.
J CONTROL RELEASE 2013; 170: 445-451.
IF: 7.633 IF Ministeriale: 8
- 19) Solari N., Palmisani E., Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Viola Stefania, Buoncompagni Antonella, Gattorno Marco, Picco Paolo Pietro, Ruperto Nicolino, Malattia Clara, Martini Alberto, Ravelli Angelo.**
Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept.
J RHEUMATOL 2013; 40: 192-200.
IF: 3.258 IF Ministeriale: 4
- 20) Sechi A., Deroma L., Lapolla A., Paci S., Melis D., Burlina A., Carubbi F., Rigoldi M., Di Rocco Maja.**
Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study.
J INHERIT METAB DIS 2013; 36: 83-89.
IF: 4.07 IF Ministeriale: 6
- 21) Frassoni Francesco, Locatelli F., Moretta Lorenzo.**
Foreword. New frontiers in molecular and cellular therapy.
Immunol Lett. 2013; 155: 1.
IF: 2.337 IF Ministeriale: 2

- 22) Montaldo E., Del Zotto Genny, Della Chiesa M., Mingari MC., Moretta A., De Maria A., Moretta Lorenzo.**
Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function.
CYTOM PART A 2013; 83A: 702-713.
IF: 3.711 IF Ministeriale: 6
- 23) Storti P., Bolzoni M., Donofrio G., Airolidi Irma, Guasco D., Toscani D., Martella E., Lazzaretti M., Mancini C., et al.**
Hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha suppression in myeloma cells blocks tumoral growth in vivo inhibiting angiogenesis and bone destruction.
LEUKEMIA 2013; 27: 1697-1706.
IF: 10.164 IF Ministeriale: 4
- 24) Benelli R., Stigliani S., Minghelli Simona, Carlone S., Ferrari N.**
Impact of CXCL1 overexpression on growth and invasion of prostate cancer cell.
PROSTATE 2013; 73: 941-951.
IF: 3.843 IF Ministeriale: 3
- 25) Ruperto Nicolino, Vesely R., Saint-Raymond A., Martini Alberto.**
Impact of the European paediatric legislation in paediatric rheumatology: past, present and future.
Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1893-1896.
IF: 9.111 IF Ministeriale: 8
- 26) Omenetti A., Federici S., Gattorno Marco.**
Inherited autoinflammatory diseases: a critical digest of the recent literature.
Clin Exp Rheumatol 2013; 31: S118-S126.
IF: 2.655 IF Ministeriale: 4
- 27) Morandi Fabio, Venturi C., Rizzo R., Castellazzi M., Baldi E., Caniatti ML., Tola MR., Granieri E., Fainardi E., Uccelli A., Pistoia Vito.**
Intrathecal soluble HLA-E correlates with disease activity in patients with multiple sclerosis and may cooperate with soluble HLA-G in the resolution of neuroinflammation.
J NEUROIMMUNE PHARM 2013; 8: 944-955.
IF: 3.802 IF Ministeriale: 6
- 28) Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo.**
It is worth including assessment of disease activity state in juvenile arthritis clinical trials.
ARTHRIT CARE RES 2013; 65: 1207-1210.
IF: 3.731 IF Ministeriale: 6
- 29) Falco Michela, Moretta Lorenzo, Moretta A., Bottino Cristina.**
KIR and KIR ligand polymorphism: a new area for clinical applications?
Tissue Antigens. 2013; 82: 363-373.
IF: 2.753 IF Ministeriale: 6
- 30) Marcenaro E., Pesce S., Sivori S., Carlomagno S., Moretta Lorenzo, Moretta A.**
KIR2DS1-dependent acquisition of CCR7 and migratory properties by human NK cells interacting with allogeneic HLA-C2+ DCs or T-cell blasts.
Blood 2013; 121(17): 3396-3401.
IF: 9.06 IF Ministeriale: 4
- 31) Di Carlo E., Bocca Paola, Emionite L., Cilli M., Cipollone G., Morandi Fabio, Raffaghello Lizzia, Pistoia Vito, Prigione Ignazia.**
Mechanisms of the antitumor activity of human Vgamma9Vdelta2 T cells in combination with zoledronic acid in a preclinical model of neuroblastoma.

MOL THER 2013; 21(5): 1034-1043.

IF: 7.041

IF Ministeriale: 8

- 32) Papadopoulou C., Kostik M., Bohm M., Nieto-Gonzalez JC., Gonzalez-Fernandez MI., Pistorio Angela, Martini Alberto, Ravelli Angelo.**

Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis.

J PEDIATR-US 2013; 163: 879-884.

IF: 4.035

IF Ministeriale: 6

- 33) Malattia Clara, Consolaro Alessandro, Pederzoli Silvia Maria, Madeo A., Pistorio Angela, Mazzoni M., Mattiuz Chiara, Magnano Gian Michele, Viola Stefania, Buoncompagni Antonella, Palmisani E., Hasija R., Ruperto Nicolino, Ravelli Angelo, Martini Alberto.**

MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis.

ANN RHEUM DIS 2013; 72: 363-368.

IF: 9.111

IF Ministeriale: 8

- 34) Marras Francesco, Nicco E., Bozzano F., Di Biagio A., Dentone C., Pontali E., Boni S., Setti M., Orofino G., Mantia E., Bartolacci V., Bisio Francesca, Riva A., Biassoni Roberto, Moretta Lorenzo, De Maria A.**

Natural killer cells in HIV controller patients express an activated effector phenotype and do not up-regulate NKp44 on IL-2 stimulation.

P NATL ACAD SCI USA 2013; 110: 11970-11975.

IF: 9.737

IF Ministeriale: 8

- 35) Vacca Paola, Mingari MC., Moretta Lorenzo.**

Natural killer cells in human pregnancy.

J REPROD IMMUNOL 2013; 97: 14-19.

IF: 2.342

IF Ministeriale: 2

- 36) Carotenuto M., Pedone E., Diana D., De Antonellis P., Dzeroski S., Marino N., Navas L., Di Dato V., Scoppettuolo MN., Pastorino Fabio, Ponzoni Mirco, et al.**

Neuroblastoma tumorigenesis is regulated through the Nm23-H1/h-Prune C-terminal interaction.

Sci Rep. 2013; 3: 1351.

IF: 2.927

IF Ministeriale: 3

- 37) Castriconi R., Dondero A., Bellora F., Moretta Lorenzo, Catellano A., Locatelli F., Corrias Maria Valeria, Moretta A., Bottino Cristina.**

Neuroblastoma-derived TGF-beta1 modulates the chemokine receptor of human resting NK cells.

J IMMUNOL 2013; 190: 5321-5328.

IF: 5.52

IF Ministeriale: 6

- 38) Frassoni Francesco, Cilloni D., Podestà M.**

New possibilities to exploit the potentiality of cord blood cells in the context of transplantation.

Immunol Lett. 2013; 155: 24-26.

IF: 2.337

IF Ministeriale: 2].

- 39) Vacca P., Martini S., Garelli V., Passalacqua G., Moretta Lorenzo, Mingari MC.**

NK cells from malignant pleural effusions are not anergic but produce cytokines and display strong antitumor activity on short-term IL-2 activation.

EUR J IMMUNOL 2013; 43: 550-561.

IF: 4.97

IF Ministeriale: 3

- 40) Loi Monica, Di Paolo Daniela, Soster M., Brignole Chiara, Bartolini A., Emionite L., Sun J., Becherini Pamela, Curnis F., Petretto Andrea, Sani M., Gori A., Milanese M., Gambini Claudio, Longhi R., Cilli M., Allen TM., Bussolino F., Arap W., Pasqualini R., Corti A., Ponzoni Mirco, Marchio S., Pastorino Fabio.**
 Novel phage display-derived neuroblastoma-targeting peptides potentiate the effects of drug nanocarriers in preclinical settings.
 J CONTROL RELEASE 2013; 170: 233-241.
 IF: 7.633 IF Ministeriale: 8
- 41) Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo.**
 Paediatric Rheumatology: Juvenile idiopathic arthritis-Are biologic agents effective for pain?
 NAT REV RHEUMATOL 2013; 9: 447-448.
 IF: 9.745 IF Ministeriale: 8
- 42) Malattia Clara, Martini Alberto.**
 Paediatric-onset systemic lupus erythematosus.
 Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013; 27: 351-362.
 IF: 3.55 IF Ministeriale: 4
- 43) Di Rocco A., Loggini A., Di Rocco Maja, Di Rocco P., Rossi RP., Gimelli Giorgio, Bazil C.**
 Paradoxical worsening of seizure activity with pregabalin in an adult with isodicentric 15 syndrome involving duplications of the GABRB3, GABRA5 and GABRG3 genes.
 BMC NEUROL 2013; 13: 43.
 IF: 2.564 IF Ministeriale: 2
- 44) Heatley SL., Pietra G., Lin J., Widjaja JML., Harpur CM., Lester S., Rossjohn J., Szer J., Schwarzer A., Bradstock K., Bardy PG., Mingari MC., Moretta Lorenzo, Sullivan LC., Brooks AG.**
 Polymorphism in human cytomegalovirus UL40 impacts on recognition of human leukocyte antigen-E (HLA-E) by natural killer cells.
 J BIOL CHEM 2013; 288: 8679-8690.
 IF: 4.651 IF Ministeriale: 3
- 45) Verazza S., Negro G., Marafon D., Consolaro Alessandro, Martini Alberto, Ravelli Angelo.**
 Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis.
 Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: S98-S101.
 IF: 2.655 IF Ministeriale: 4
- 46) Picco Paolo Pietro, D'Alessandro M., Leoni M., Doglio M., Martini Alberto.**
 Primary red ear syndrome associated with cochleo-vestibular symptomatology: A paediatric case report.
 CEPHALALGIA 2013; 33(15): 1277-1280.
 IF: 3.485 IF Ministeriale: 6
- 47) Marimpietri Danilo, Petretto Andrea, Raffaghella Lizzia, Pezzolo Annalisa, Gagliani C., Tacchetti C., Mauri P., Melioli Giovanni, Pistoia Vito.**
 Proteome profiling of neuroblastoma-derived exosomes reveal the expression of proteins potentially involved in tumor progression.
 PLoS One. 2013; 8: e75054.
 IF: 3.73 IF Ministeriale: 6
- 48) Marzano AV., Ishak RS., Colombo A., Caroli Francesco, Crosti C.**
 Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome following bowel bypass surgery.

DERMATOLOGY 2012; 225: 215-219.

IF: 2.024

IF Ministeriale: 2

- 49) Picco Paolo Pietro, Naselli A., Pala G., Marsciani A., Buoncompagni Antonella, Martini Alberto.**

Recurrent pericarditis in Myhre syndrome.

AM J MED GENET A 2013; 161A: 1164-1166.

IF: 2.304

IF Ministeriale: 2

- 50) Della Casa Alberighi Ornella, Barrett JS., Laer S., Meibohm B.**

Response to "Physiologically based pharmacokinetic modeling at the extremes of age".

CLIN PHARMACOL THER 2013; 93(2): 149.

IF: 6.846

IF Ministeriale: 3

- 51) Gattorno Marco, Martini Alberto.**

Review: Beyond the NLRP3 inflammasome.

ARTHRITIS RHEUM-US 2013; 65: 1137-1147.

IF: 7.477

IF Ministeriale: 8

- 52) Kaplan P., Baris H., De Meirleir L., Di Rocco Maja, et al.**

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children.

EUR J PEDIATR 2013; 172: 447-458.

IF: 1.907

IF Ministeriale: 2

- 53) Raffaghello Lizzia, Fuhlhuber V., Bianchi Giovanna, Conte Massimo, Blaes F., Gambini Claudio, Pistoia Vito.**

Role of BAFF in opsoclonus-myoclonus syndrome, a bridge between cancer and autoimmunity.

J LEUKOCYTE BIOL 2013; 94: 183-191.

IF: 4.568

IF Ministeriale: 6

- 54) Zannin ME., Birolo C., Gerloni V., Miserocchi E., Pontikaki I., Paroli MP., Bracaglia C., Shardlow A., Parentin F., Cimaz R., Simonini G., Falcini F., Corona F., Viola Stefania, et al.**

Safety and efficacy of Infliximab and Adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry.

J Rheumatol. 2013; 40: 74-79.

IF: 3.258

IF Ministeriale: 2

- 55) Parodi S., Fontana V., Haupt Riccardo, Corrias Maria Valeria.**

Seasonal variations of date of diagnosis and birth for neuroblastoma patients in Italy.

CANCER EPIDEMIOL 2013; 37: 575-578.

IF: 2.232

IF Ministeriale: 4

- 56) Morandi Fabio, Pistoia Vito.**

Soluble HLA-G modulates miRNA-210 and miRNA-451 expression in activated CD4+T lymphocytes.

INT IMMUNOL 2013; 25(5): 279-285.

IF: 3.135

IF Ministeriale: 4

- 57) Bisio Francesca, Bozzano F., Marras Francesco, Di Biagio A., Moretta Lorenzo, De Maria A.**

Successfully treated HIV-infected patients have differential expression of NK cell receptors (Nkp46 and Nkp30) according to AIDS status at presentation.

IMMUNOL LETT 2013; 152: 16-24.

IF: 2.337

IF Ministeriale: 2

- 58) Laurent S., Queirolo P., Boero S., Salvi S., Piccioli P., Boccardo S., Minghelli Simona, Morabito A., Fontanta V., Pietra G., Carrega P., Ferrari N., et al.**
The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF-alpha production.
J TRANSL MED 2013; 11: 108.
IF: 3.459 IF Ministeriale: 3
- 59) Carbotti G., Barisione G., Orenco AM., Brizzolara A., Airoidi Irma, Bagnoli M., Pincioli P., Mezzanzanica D., Centurioni MG., Fabbi M., Ferrini S.**
The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment.
CLIN CANCER RES 2013; 19: 4611-4620.
IF: 7.837 IF Ministeriale: 4
- 60) Fiocchi A., Annunziato F., Ass'ad A., Arshad H., Bahna SL., Boyle R., Brozek J., Bush A., Canonica W., Cicardi M., Compalati E., Dahdah L., Dupont C., Finegold I., Fineman S., Grabenhenrich L., Holgate S., Kuitunen M., Lau S., Maggi E., Martelli A., Matricardi P., et al.**
The management of paediatric allergy: not everybody's cup of tea - 10-11th February 2012.
CURR OPIN ALLERGY CL 2013; 13(Suppl 1): S1-S50.
IF: 3.398 IF Ministeriale: 3
- 61) Lazarevic D., Pistorio Angela, Palmisani E., Miettunen P., Ravelli Angelo, Pilkington C., Wulffraat NM., Malattia C., Garay SM., Hofer M., Quartier P., Dolezalova P., Calvo Penades I., Ferriani VPL., Ganser G., Casapcopur O., Melo-Gomes JA., Reed Am., Wierzbowska M., Rider Mg., Martini Alberto, Ruperto Nicolino.**
The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis.
ANN RHEUM DIS 2013; 72: 686-693.
IF: 9.111 IF Ministeriale: 8
- 62) Caorsi R., Lepore R., Zulian F., Alessio M., Stabile A., Insalaco A., Finetti M., Battagliese A., Martini G., Bibalo C., Martini Alberto, Gattorno Marco.**
The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age.
ARTHRITIS RES THER 2013; 15: R33.
IF: 4.302 IF Ministeriale: 6
- 63) Miettunen PM., Pistorio Angela, Palmisani E., Ravelli Angelo, Silverman E., Oliveira S., Alessio M., Cuttica R., Mihaylova D., Espada G., Pasic S., Insalaco A., Ozen S., Porras O., Sztajn bok F., Lazarevic D., Martini Alberto, Ruperto Nicolino.**
Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study.
ANN RHEUM DIS 2013; 72: 1503-1509.
IF: 9.111 IF Ministeriale: 8
- 64) Lanni S., Wood M., Ravelli Angelo, Magni Manzoni S., Emery P., Wakefield RJ.**
Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis.
RHEUMATOLOGY 2013; 52: 413-420.
IF: 4.212 IF Ministeriale: 3
- 65) Ghavampour S., Lange C., Bottino Cristina, Gerke V.**
Transcriptional profiling of human monocytes identifies the inhibitory receptor CD300a as regulator of transendothelial migration.
PLOS ONE 2013; 8: e73981.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3

- 66) ter Haar N., Lachmann H., Ozen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., Koné-Paut I., Canterini L., Insalaco A., Neven B., Hofen M., Rigante D., Al-Mayouf S., Touitou I., Gallizzi R., Papadopoulou-Alataki E., Martino S., Kuemmerle-Deschner J., Obici L., Jagaru N., Simon A., Nielsen S., O, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Frenkel J.**
 Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and literature review.
 ANN RHEUM DIS 2013; 72: 678-685.
 IF: 9.111 IF Ministeriale: 8
- 67) Magni-Manzoni S., Scirè CA., Ravelli Angelo, Klersy C., Rossi S., Muratore V., et al.**
 Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis.
 ANN RHEUM DIS 2013; 72: 223-228.
 IF: 9.111 IF Ministeriale: 4
- 68) Montaldo E., Vacca P., Moretta Lorenzo, Mingari C.**
 Understanding human NK cell differentiation: clues for improving the haploidentical hematopoietic stem cell transplantation.
 Immunol Lett. 2013; 155: 2-5.
 IF: 2.337 IF Ministeriale: 1
- 69) Kallinich T., Gattorno Marco, Grattan CE., de Koning HD., Traidl-Hoffmann C., Feist E., Krause K., Lipsker D., Navarini AA., et al.**
 Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation?
 Allergy 2013; 68: 285-296.
 IF: 5.883 IF Ministeriale: 6

Linea di ricerca 4: Onco-ematologia e terapie cellulari

Titolo

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

Coordinatori

Dottor Francesco Frassoni, Dottor Alberto Garaventa

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Le linee di ricerca di questi settori si sono basate sullo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei tumori solidi pediatrici (in particolare per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci antitumorali nel Neuroblastoma, nelle Neoplasie Cerebrali), nelle Leucemie Acute, nelle Sindromi Emofagocitiche e nelle Insufficienze Midollari in pediatria nelle quali sono stati implementati anche registri di patologia. Nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche è stato 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, fotoafèresi extracorporee) e la produzione di linfociti patogeno-specifici ad uso terapeutico nell'uomo. Nei soggetti sottoposti a trapianto sono state studiate le differenze nei geni correlati alla staminalità nelle cellule di pazienti trapiantati con diverse sorgenti di cellule emopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale). I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui è stato 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 è stata 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 sono state fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica. Infine, sono state 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 Giorgio Dini/Dottor Francesco Frassoni – U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo

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

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

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

Attività 2013

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

- Abbiamo proseguito il reclutamento dei pazienti candidati e quindi sottoposti a TCSE allogenico da donatore volontario (n totale= 260) e dei pazienti affetti di neoplasia solida (neuroblastoma, n= 404; tumori cerebrali, n= 195).

E' analogamente proseguito il reclutamento nel programma di trapianto dei pazienti affetti da malattie non neoplastiche (Anemia Fanconi=27, Aplasia midollare severa=42, Errori congeniti e talassemie= 84). I pazienti affetti da Graft versus Host Disease acuta refrattaria alla terapia di prima linea sono stati trattati secondo protocolli terapeutici prospettici con utilizzo di anticorpi monoclonali (anti rTNF α ; 20 pazienti reclutati nello studio), linfotografiaferesi.

- Stiamo portando avanti, nel gruppo di alcuni pazienti eleggibili al TCSE aploidentico, un progetto che utilizza la piattaforma con la ciclofosfamide post TCSE (in assenza di manipolazione cellulare) (pazienti eseguiti =5).
- Abbiamo superato con successo nel 2013 l'audit interinale per la conferma dell'accreditamento JACIE conseguito per il Programma Trapianto del nostro centro nel 2011.
- Completato lo studio europeo per la profilassi della malattia veno-occlusiva nei pazienti pediatrici a maggior rischio di questa complicanza.
- Completato, in collaborazione con la U.O.C. di Malattie Infettive, alcuni studi relativi alle complicanze infettive nei soggetti sottoposti a TCSE.
- Abbiamo partecipato e promosso studi clinici italiani ed europei relativi ad alcune complicanze acute e tardive nei pazienti sottoposti a TCSE e partecipato a linee guida per la preservazione della fertilità.
- Abbiamo promosso e gestito iniziative di aggiornamento interno al nostro Istituto relative alle principali criticità del paziente emato-oncologico e sottoposto a TCSE.

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

Proseguito lo studio degli inibitori di p38MAPK sul danno midollare in pazienti con Anemia di Fanconi.

Proseguito lo studio degli effetti degli antiossidanti sulle cellule Fanconi.

Completato lo studio genetico dei pazienti italiani affetti da anemia di Fanconi.

Completato lo studio sull'inclusione virale nel genoma di pazienti affetti da Anemia di Fanconi.

Implementato il registro Italiano neutropenie che ha sede presso la nostra UOSD.

Completato lo studio di outcome dei pazienti italiani affetti da neutropenia genetica.

Completato lo studio di outcome su 537 pazienti adolescenti affetti da aplasia midollare acquisita in collaborazione con l'EBMT.

Implementato l'arruolamento di pazienti con Leucemia acuta resistente in protocolli clinici sperimentali (Midostaurina, Clofarabina).

U.O.S.D. Oncologia Clinica – Responsabile: Dottor Alberto Garaventa

Completato lo studio europeo per il trattamento del neuroblastoma inoperabile. Completato lo studio della casistica italiana del neuroblastoma in età adulta e sulla casistica di compressioni spinali. Completato lo studio sui marcatori urinari su singola minzione per la diagnosi di neuroblastoma.

Abbiamo partecipato 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, tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell'area dipartimentale di emato-oncologia pediatrica.

Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità terapeutiche innovative e svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali in oncologia pediatrica.

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

È stato completato ed analizzato lo studio epidemiologico sulle batteriemie e le micosi invasive nei bambini sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico che ha evidenziato

come la malattia da trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD, equivalente al rigetto di un organo) sia un fattore determinante per lo sviluppo di micosi invasiva. Infatti, quanto più grave è risultata questa complicanza tanto maggiore è stata l'incidenza di infezioni micotiche. Questo dato è stato confermato anche in uno studio prospettico cooperativo del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) a cui l'Istituto ha partecipato (U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Emato-Oncologia, U.O.S. Unità di Trapianto di Midollo Osseo). Per quanto riguarda le batteriemie, invece, i dati dell'Istituto G. Gaslini hanno dimostrato che nel TMO una minor compatibilità donatore-ricevente è associata ad una maggiore incidenza di batteriemie, mentre l'aGvHD non avrebbe un ruolo importante nello sviluppo di questa complicanza. Questi dati hanno ricadute importanti per decidere strategie di profilassi, diagnostica e/o terapia nei pazienti trapiantati di midollo osseo.

Sono proseguiti gli studi epidemiologici sulla sensibilità agli antibiotici di ceppi batterici isolati da emocoltura in pazienti pediatrici a rischio. L'analisi delle sensibilità a diversi farmaci effettuata sugli stafilococchi meticillino-resistenti isolati dal sangue in pazienti emato-oncologici, chirurgici, in terapia intensiva pediatrica o neonatale e o ricoverati in Malattie Infettive ha dimostrato una tendenza all'aumento dei ceppi con ridotta sensibilità alla vancomicina. L'analisi di efficacia di altri farmaci alternativi ha dimostrato che una percentuale non trascurabile di questi ceppi presenta ridotta sensibilità anche a farmaci alternativi quali daptomicina e linezolid. Questo dato è importante per la definizione di strategie terapeutiche.

Sono infine proseguite le raccolte dati riguardanti la sensibilità agli antibiotici dei batteri Gram-negativi isolati in urinocoltura e sull'eziologia e le localizzazioni delle infezioni da lieviti, nei pazienti ricoverati all'Istituto G. Gaslini. Sono inoltre proseguiti gli studi osservazionali sulle micosi invasive sia in collaborazione con l'associazione di emato-oncologia pediatrica italiana (AIEOP), sia con il gruppo internazionale di studio sulle micosi (Pediatric Fungal Network, PFN). È verosimile che l'analisi di queste casistiche, una volta raccolto un numero adeguato di soggetti, possa portare a risultati importanti per la gestione clinica dei pazienti.

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

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 (transfusion-related immunomodulation - TRIM) se trasfusi/infusi per via endovenosa. Esistono significative differenze nell'entità e nella tipologia della TRIM documentabile in pazienti dopo infusione di elevate quantità di sHLA-I. La molecola CD8 solubile (sCD8) è in grado di legarsi alle membrane biologiche e alle molecole sHLA-I ed è quindi possibile svolga un ruolo nel modulare la TRIM mediata da sHLA-I.

Sono stati confrontati i livelli di sCD8 nel plasma di pazienti omogenei per patologia di base ma trasfusi regolarmente con due diversi emocomponenti (concentrati eritrocitari leucodepleti pre e post-storage non lavati con livelli di concentrazione di sHLA-I rispettivamente bassi ed elevate). Sono state, inoltre, studiate le concentrazioni di sFasL and sHLA-I nei concentrati piastrinici autologhi (preparati per uso topico con tre diverse modalità) al fine di verificare se fossero in grado di indurre TRIM via sHLA-I.

Nel plasma di pazienti trasfusi con concentrati eritrocitari leucodepleti post-storage non lavati (contenenti livelli significativamente più elevati di sHLA-I) sono stati misurati livelli di sCD8 circolanti significativamente più elevati.

Nei concentrati piastrinici autologhi da tre modalità di preparazione diverse i livelli di sFasL e sHLA-I rilevati risultano molto bassi, molto al di sotto di quelli rilevabili in tutti gli emoderivati disponibili.

Pur con i limiti di una evidenza indiretta, i nostri risultati descrivono un nuovo ruolo delle molecole sCD8 quale possibile attore nella TRIM mediata da sHLA-I.

Inoltre, lo studio delle concentrazioni di sFasL e sHLA-I nei concentrati piastrinici autologhi per uso topico sembra escludere che questi emocomponente possano indurre TRIM.

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 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) indicano che questa espansione forzata porta ad una ricostituzione limitata della riserva staminale. Poiché il trapianto comunque porta 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 avvengano nelle cellule delle modifiche nella loro espressione genica a supporto di tale fenomeno. Scopo dello studio è individuare i geni coinvolti, quali modifiche e per quanto tempo siano avvenute, se esse vengano influenzate dal tessuto trapiantato (i.e. CB o BM) e/o dall'età del ricevente; infine se le Cellule Staminali Emopoietiche invecchino dopo trapianto.

L'espressione genica basale è stata 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 nostri 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). 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 CD34+ colorate con gli 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.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2013)

- 1. Cesaro S., Tintori V., Nesi F., Schiavello E., Calore E., Dallorso Sandro, 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; 53: 1501-1509.

IF: 3.526

IF Ministeriale: 2

- 2. Satgè D., Stiller CA., Rutkowski S., von Bueren AO., Lacour B., Sommelet D., Nishi, Massimino N., Garre' Maria Luisa, Moreno F., et al.**

A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries.

J NEURO-ONCOL 2013; 112: 107-114.

IF: 3.115

IF Ministeriale: 2

3. **Cilloni D., Carturan S., Bracco E., Campia V., Rosso V., Torti D., Calabrese C., Gaidano V., Frassoni Francesco, Saglio G.**

Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia.

Leuk Res. 2013; 37: 520-530.

IF: 2.764

IF Ministeriale: 2

4. **Thiel U., Koscielniak E., Blaesche F., Grunewald TGP., Badoglio M., Diaz MA., Paillard C., Prete A., Ussowicz M., Faraci Maura.**

Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment.

Br J Cancer. 2013; 109: 2523-2532.

IF: 5.082

IF Ministeriale: 3

5. **Ha CT., Spreafico F., Graf N., Dallorso Sandro, Dome JS., Malogolowkin M., Furtwangler R., Hale JP., Moroz V., Machin D., Pritchard-Jones K.**

An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour.

EUR J CANCER 2013; 49: 194-210.

IF: 5.061

IF Ministeriale: 3

6. **Perseghin P., Marchetti M., Messina C., Mazzoni A., Carlier P., Perotti C., Salvaneschi L., Risso Marco, Fanin R., Olivieri A., Accorsi P., Locatelli F., Bacigalupo A., Pierelli L., Bosi A.**

Best practice recommendations in: (1) peripheral blood stem cell mobilization and collection and (2) acute and chronic GvHD treatment using extracorporeal photopheresis. A joint effort from SIdEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare).

TRANSFUS APHER SCI 2013; 48: 195-196.

IF: 1.225

IF Ministeriale: 0.5

7. **Buzzi E., Manzoni P., Castagnola Elio, Benjamin DK., Beghini R., Dall'Agnola A.**

Candida pneumonia in a term infant after prolonged use of inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia.

EARLY HUM DEV 2013; 89S1: S62-S63.

IF: 2.02

IF Ministeriale: 2

8. **Castagnola Elio, Moroni Cristina, Bandettini Roberto, Caprino Daniela, Haupt Riccardo.**

Ciprofloxacin prophylaxis in children with acute leukemia in an era of increasing antibiotic resistance.

PEDIATR INFECT DIS J 2013; 32: 581.

IF: 3.569

IF Ministeriale: 3

9. **Castagnola Elio, Mikulska M., Barabino Paola, Lorenzi Ines, Haupt Riccardo, Viscoli C.**

Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on.

EXPERT OPIN EMERG DR 2013; 18(3): 263-278.

IF: 2.483

IF Ministeriale: 4

10. **Bracco E., Rosso V., Serra A., Carnuccio F., Gaidano V., Nicoli P., Musto P., Saglio G., Frassoni Francesco, Cilloni D.**

Design and application of a novel PNA probe for the detection at single cell level of JAK2 mutation in myeloproliferative neoplasms.

BMC Cancer. 2013; 13: 348.

IF: 3.333

IF Ministeriale: 2

- 11. Lo Nigro L., Mirabile E., Tumino M., Caserta C., Cazzaniga G., Rizzari C., Silvestri D., Micalizzi Concetta, et al.**

Detection of PICALM-MLLT10 (CALM-AF10) and outcome in children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia.

Leukemia 2013; 27: 2419-2421.

IF: 10.164

IF Ministeriale: 4

- 12. Ma Y., Dobbins SE., Sherborne AL., Chubb D., Galbiati M., Cazzaniga G., Micalizzi Concetta, Tearle R., Lloyd A.L.O, Hain R., Houlston RS.**

Developmental timing of mutations revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic leukemia.

P NATL ACAD SCI USA 2013; 110(18): 7429-7433.

IF: 9.737

IF Ministeriale: 4

- 13. Rovò A., Tichelli A., Dufour Carlo.**

Diagnosis of acquired aplastic anemia.

BONE MARROW TRANSPL 2013; 48: 162-167.

IF: 3.541

IF Ministeriale: 4

- 14. Forni GL., Podesta' Marina, Musso M., Piaggio G., Musallam KM., Balocco M., Pozzi S., Rosa A., Frassoni Francesco.**

Differential effects of the type of iron chelator of the absolute number of hematopoietic peripheral progenitors in patients with beta-thalassemia major.

Haematologica 2013; 98: 555-559.

IF: 5.935

IF Ministeriale: 6

- 15. Phillips B., Ranasinghe N., Stewart LA., for the PICNIC Collaboration, Castagnola Elio.**

Ethical and regulatory considerations in the use of individual participant data for studies of disease prediction.

ARCH DIS CHILD 2013; 98: 567-568.

IF: 3.051

IF Ministeriale: 1.2

- 16. De Ioris, Prete A., Cozza R., Podda M.1, Manzitti Carla, Pession A., Schiavello E., Contoli B., Balter R., Fagioli F., Bisogno G., Amoroso Loredana, Locatelli F., Luksch R.**

Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age.

PLOS ONE 2013; 8: e53223.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 3

- 17. Ricciardolo FLM., Sabatini Federica, Sorbello V., Benedetto S., Defilippi I., Petecchia L., Usai C., et al.**

Expression of vascular remodelling markers in relation to bradykinin receptors in asthma and COPD.

THORAX 2013; 68: 803-811.

IF: 8.376

IF Ministeriale: 8

- 18. Gouw SC., van der Bom JG., Ljung R., Escuriola C., Cid AR., Claeysens-Donadel S., van Geet C., Kenet G., Makipernaa A., Molinari Angelo C, Muntean W., Kobelt R., Rivard G., Santagostino E., Thomas A., van der Berg HM.**

Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A.

NEW ENGL J MED 2013; 368: 231-239.

IF: 51.658

IF Ministeriale: 7.5

19. **Comar M., Di Rocco D., Cappelli Enrico, Zanotta N., Bottega R., Svahn Johanna, Farruggia P., Misuraca A., Corsolini Fabio, Dufour Carlo, Savoia A.**
Fanconi anemia patients are more susceptible to infection with tumor virus SV40.
PLoS One 2013; 8: e79683.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 6
20. **Dufour Carlo, Svahn Johanna, Bacigalupo A.**
Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia.
BONE MARROW TRANSPL 2013; 48: 174-177.
IF: 3.541 IF Ministeriale: 4
21. **Fagioli, Quarello P., Lanino Edoardo, Rognoni C., Balduzzi A., Messina C., Favre C., Foa R., Ripaldi M., et al.**
Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: A report from the AIEOP registry.
HAEMATOL-HEMATOL J 2013; 98(8): 1273-1281.
IF: 5.935 IF Ministeriale: 3
22. **Korthof ET., Svahn Johanna, Peffault de Latour R., Terranova Maria Paola, Moins-Teisserenc H., Socié G., Soulier J., Kok M., Bredius RGM., van Tol M., Jpo-van der Zijde ECM., Pistorio Angela, Corsolini Fabio, Parodi A., Battaglia F., Pistoia Vito, Dufour Carlo, Cappelli Enrico.**
Immunological profile of Fanconi anemia: a multicentric retrospective analysis of 61 patients.
AM J HEMATOL 2013; 88: 472-476.
IF: 4.138 IF Ministeriale: 6
23. **Aristei C., Santucci A., Corvò R., Gardani C., Ricardi U., Scarzello G., Magrini SM., Donato V., Falcinelli L., Bacigalupo A., Locatelli F., Aversa F., Barbieri E., Italian TBI Working Group, Dini Giorgio, Faraci Maura.**
In haematopoietics SCT for acute leukemia TBI impacts on relapse but not survival: results of a multicentre observational study.
BONE MARROW TRANSPL 2013; 48: 908-914.
IF: 3.541 IF Ministeriale: 0.8
24. **Fioredda Francesca, Calvillo Michaela, Burlando O., Riccardi F., Caviglia Ilaria, Tucci F., Bonanomi S., Ghilardi S., Martire B., Farruggia P., Mastrodicasa E., Barone A., Castagnola Elio, Dufour Carlo.**
Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry.
PEDIATR INFECT DIS J 2013; 32(4): 410-412.
IF: 3.569 IF Ministeriale: 6
25. **Cangemi Giuliana, Barco Sebastiano, Reggiardo G., Viscardi E., Di Cataldo A., Garaventa Alberto, Melioli Giovanni, Conte Massimo.**
Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma.
PEDIATR BLOOD CANCER 2013; 60: E170-E172.
IF: 2.353 IF Ministeriale: 6
26. **Rabusin M., Snowden JA., Veys P., Quartier P., Dalle JH., Dhooge C., Di Bartolomeo P., Gonzalez-Vicent M., Gibson B., Iriando A., Juergens H., Lisukov I., Messina C., Mialou V., Steward CG., Urban C., Renard M., Giurici N., Peters C., Badoglio M., Ronfani L., Dini Giorgio, Farge D., Saccardi R., European Group for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases and Paediatric Disease Working Parties.**

Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for severe treatment-resistant autoimmune cytopenia in children.

BIOL BLOOD MARROW TR 2013; 19: 661-675.

IF: 3.94

IF Ministeriale: 3

- 27. Spreafico F., Gamba B., Mariani L., Collini P., D'Angelo P., Pession A., Di Cataldo A, Indolfi P., Nantron Marilina, Terenziani M., et al.**

Loss of heterozygosity analysis at different chromosome regions in Wilms tumor confirms 1p allelic loss as a marker of worse prognosis: a study from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology.

J UROLOGY 2013; 189: 260-267.

IF: 3.696

IF Ministeriale: 3

- 28. Ravera E., Vaccaro D., Cuccarolo P., Colulmbaro M., Capanni C., Bartolucci M., Panfoli I., Morelli A., Dufour Carlo, Degan P., Cappelli Enrico.**

Mitochondrial respiratory chain Complex I defects in Fanconi anemia complementation group A.

BIOCHIMIE 2013; 95: 1828-1837.

IF: 3.142

IF Ministeriale: 4

- 29. Cappelli Enrico, Ravera S., Vaccaro D., Cuccarolo P., Bartolucci M., Panfoli I., Dufour Carlo, Degan P.**

Mitochondrial respiratory complex I defects in Fanconi anemia.

TRENDS MOL MED 2013; 19: 513-514.

IF: 9.571

IF Ministeriale: 8

- 30. Ball LM., Bernardo ME., Roelofs H., van Tol MJD., Contoli B., Zwaginga JJ., Avanzini MA., Conforti A., Bertaina A., Frassoni Francesco, et al.**

Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease.

Br J Haematol. 2013; 163: 501-509.

IF: 4.942

IF Ministeriale: 3

- 31. Galbiati M., Lettieri A., Micalizzi Concetta, Songia S., Morerio Cristina, Biondi A., Dufour Carlo, Cazzaniga G.**

Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins.

Leukemia 2013; 27: 1778-1781.

IF: 10.164

IF Ministeriale: 4

- 32. Daikeler T., Labopin M., Ruggeri A., Crotta A., Abinun M., Hussein AA., Carlson K., Cornillon J., Diez-Martin J., Gandemer V., Faraci Maura, Lindemans C., O'Meara A., Mialou V., Renard M., Sedlacek P., Sirvent A., Socié G., Sora F., Varotto S., Sanz J., Voswinkel J., Vora A., Yesilipek MA., Heer AL., Gluckman E., Farge D., Rocha V.**

New autoimmune diseases after cord blood transplantation: A retrospective study of EUROCORD and the autoimmune disease working party of the European group for blood and marrow transplantation.

Blood 2013; 121(6): 1059-1064.

IF: 9.06

IF Ministeriale: 4

- 33. Miano Maurizio, Micalizzi Concetta, Calvillo Michaela, Dufour Carlo.**

New targets in pediatric acute myeloid leukemia.

Immunol Lett. 2013; 155: 47-50.

IF: 2.337

IF Ministeriale: 2

- 34. Maury S., Balère-Appert ML., Pollicchieni S., Oneto R., Yakoub-Agha I., Locatelli F., Dalle JH., Lanino Edoardo, Fischer A., Pession A., et al.**

Outcome of patients activating an unrelated donor search for severe acquired aplastic anemia.

AM J HEMATOL 2013; 88: 868-873.

IF: 4.138

IF Ministeriale: 3

- 35. Piccardo A., Lopci E., Conte Massimo, Foppiani L., Garaventa Alberto, Cabria M., Villavecchia G., Fanti S., Cistaro A.**

PET/CT imaging in neuroblastoma.

Q J NUCL MED MOL IM 2013; 57: 29-39.

IF: 1.918

IF Ministeriale: 2

- 36. Belvini D., Salviato R., Aquila Maura, Bicocchi Maria Patrizia, Frusconi S., Garagiola I., Sanna V., Santacroce R., Rocino A., Tagariello G.**

Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience.

Haemophilia 2013; 19: 898-903.

IF: 3.17

IF Ministeriale: 2

- 37. Arcieri R., Molinari Angelo C, Farace S., Mazza G., Garnero A., Calizzani G., Giordano P., Olivoecchio E., Mantovani L., Manzoli L., Giangrande P.**

Present and future challenges in the treatment of haemophilia: the patient's perspective.

Blood Transfus. 2013; 11: s82-85.

IF: 1.858

IF Ministeriale: 2

- 38. Manzoni P., De Luca D., Stronati M., Jacqz-Aigrain E., Ruffinazzi G., Luparia M., Tavella E., Boano E., Castagnola Elio, Mostert M., Farina D.**

Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units.

AM J PERINAT 2013; 30: 81-88.

IF: 1.574

IF Ministeriale: 2

- 39. Cesaro S., Pillon M., Tridello G., Aljurf M., Martino R., Schroyens W., Nozzoli C., Barba P., Faraci Maura, Fagioli F., Cappelli B., Cordonnier C., Al-Mohareb F., Floysand Y, Greil J., Panizzolo IS., Santarone S.**

Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation.

BONE MARROW TRANSPL 2013; 48: 809-813.

IF: 3.541

IF Ministeriale: 2

- 40. Branchini A., Campioni M., Mazzucconi MG., Biondo F., Mari R., Bicocchi Maria Patrizia, Bernardi F., Pinotti M.**

Replacement of the Y450 (c234) phenyl ring in the carboxyl-terminal region of coagulation factor IX causes pleiotropic effects on secretion and enzyme activity.

FEBS LETT 2013; 587: 3249-3253.

IF: 3.582

IF Ministeriale: 3

- 41. Castagnola Elio, Ginocchio Francesca.**

Rescue therapy of difficult-to-treat indwelling central venous catheter-related bacteremias in cancer patients: A review for practical purposes.

EXPERT REV ANTI-INFE 2013; 11(2): 179-186.

IF: 3.218

IF Ministeriale: 6

- 42. Styczynski J., Gil L., Tridello G., Ljungman P., Donnelly JP., van der Velden W., Omar H., Martino R., Halkes C., Faraci Maura, et al.**

Response to Rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the infectious diseases working party of the European Group.

CLIN INFECT DIS 2013; 57: 794-802.

IF: 9.374

IF Ministeriale: 4

- 43. Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti MC., Casale F., Fagioli F., Luciani M., Lo Nigro L., Menna G., Micalizzi Concetta, et al.**

Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia.

Blood 2013; 122: 170-178.

IF: 9.06

IF Ministeriale: 4

- 44. Ferrari A., De Salvo GL., Dall'Igna P., Meazza C., De Leonardis F., Manzitti Carla, De Ioris MA., Casanova M., Carli M., Bisogno G.**

Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with initially localised synovial sarcoma.

EUR J CANCER 2012; 48: 3448-3455.

IF: 5.061

IF Ministeriale: 3

- 45. Molinari Angelo C.**

Screening coagulazione pre-operatori.

PEDIATRICS 2013; 5: 35-36.

IF: 5.119

IF Ministeriale: 6

- 46. Calaminus G., Kortmann R., Worch J., Nicholson JC., Alapetite C., Garre' Maria Luisa, et al.**

SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for pat.

NEURO-ONCOLOGY 2013; 15(6): 788-796.

IF: 6.18

IF Ministeriale: 3

- 47. Castagnola Elio, Bandettini Roberto, Ginocchio Francesca, Perotti M., La Masa D., Ciucci Antonella, Loy Anna, Caviglia Ilaria, Haupt Riccardo, Guida E., Pini Prato Alessio, Mattioli Girolamo, Buffa Piero.**

Susceptibility to antibiotics of aerobic bacteria isolated from community acquired secondary peritonitis in children: therapeutic guidelines might not always fit with and everyday experience.

J CHEMOTHERAPY 2013; 25: 213-216.

IF: 0.825

IF Ministeriale: 1

- 48. Indolfi P., Jenkner A., Terenziani M., Crocoli A., Serra A., Collini P., Biasoni D., Gandola L., Bisogno G., Cecchetto G., Di Martino M., D'Angelo P., Bianchi M., Conte Massimo, et al.**

Synchronous bilateral Wilms tumor: A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

CANCER-AM CANCER SOC 2013; 119: 1586-1592.

IF: 5.201

IF Ministeriale: 3

- 49. Kohler JA., Rubie H., Castel V., Beiske K., Holmes K., Gambini Claudio, Casale F., Munzer C., Erminio G., Parodi S., Navarro S., Marquez C., Peuchmaur M., Cullinane C., Brock P., Valteau-Couanet D., Garaventa Alberto, Haupt Riccardo.**

Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study.

Eur J Cancer. 2013; 49: 3671-3679.

IF: 5.061

IF Ministeriale: 6

- 50. Calafiore R., Amoroso Loredana, Della Casa Alberighi Ornella, Luksch R., Zanazzo G., Castellano A., Podda M., Dominici C., Haupt Riccardo, Corrias Maria Valeria, Garaventa Alberto.**
Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma.
ANN ONCOL 2013; 24: 1406-1413.
IF: 7.384 IF Ministeriale: 8
- 51. Rocha V., Labopin M., Ruggeri A., Podestà M., Gallamini A., Frassoni Francesco.**
Unrelated cord blood transplantation: outcomes after single-unit intrabone injection compared with double-unit intravenous injection in patients with haematological malignancies.
TRANSPLANTATION 2013; 95: 1284-1291.
IF: 3.781 IF Ministeriale: 6
- 52. Hasegawa D., Bugarin C., Giordan M., Bresolin S., Longoni D., Micalizzi Concetta, et al.**
Validation of flow cytometric phospho-STAT5 as a diagnostic tool for juvenile myelomonocytic leukemia.
Blood Cancer J. 2013; 3: e160.
IF: 1.4 IF Ministeriale: 0.5
- 53. Aricò M., Boggio E., Cetica V., Melensi M., Orilieri E., Clemente N., Cappellano G., Buttini S., Soluri MF., Comi C., Dufour Carlo, Pende D., et al.**
Variations of the UNC13D gene in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome.
PLOS ONE 2013; 8: e68045.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3

Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche

Titolo

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

Coordinatori

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

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

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

Responsabili Scientifici del Progetto

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

Dottor Armando Cama – U.O.C. Neurochirurgia

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

Dottor Andrea Rossi – U.O.C. Neuroradiologia

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

Attività 2013

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

Studio dei meccanismi molecolari funzionali nella patogenesi delle malattie neuromuscolari e neurogenetiche: prospettive di nuovi indirizzi terapeutici

L'obiettivo generale della ricerca è l'avanzamento delle conoscenze nel settore delle neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica (con particolare riferimento alle epilessie idiopatiche), attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi e li coniughi con gli aspetti di ricerca applicata in tali settori reallizzate a livello laboratoristico, anche avvalendosi di modelli sperimentali cellulari ed in vivo.

L'indirizzo della ricerca è quello di uno studio eziopatogenetico di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientato verso una ricaduta traslazionale di natura diagnostico-

assistenziale e terapeutica, anche attraverso l'identificazione e caratterizzazione funzionale di geni per malattie rare del neuro-sviluppo mediante tecniche di sequenziamento di nuova generazione. A tale scopo abbiamo selezionato 21 famiglie affette da malattie recessive non diagnosticate o non classificate e le abbiamo tipizzate con il vetrino AXION 587k. Abbiamo inoltre analizzato un modello murino di delezione del gene *iccin*, la proteina identificata nel nostro laboratorio e coinvolta nel disordine "Ipomielinizzazione e Cataratta Congenita".

Lo scopo finale della ricerca è quello 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 nostri piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

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

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

L'attività di ricerca è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Laboratorio di Patologia Muscolare-UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Prof. C. Minetti, Dott. F. Zara, Dott.ssa E. Gazzo) in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali:

Sono stati effettuati studi etiopatogenetici applicati alla clinica con lo scopo di migliorare la diagnosi e di fornire una precisa consulenza ed una efficace assistenza socio-sanitaria; in collaborazione con centri di ricerca nazionali ed internazionali sono in corso progetti di base mirati alla caratterizzazione di meccanismi fisiopatologici delle distrofie muscolari e di alcune miopatie metaboliche, utilizzando modelli murini e di zebrafish.

Nel corso dell'anno sono state elaborate i) misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e atrofia muscolare spinale, nell'ambito di network nazionali, ii) linee-guida in tema di Anestesia sicura nel paziente miopatico e in tema di IperCKemia, in collaborazione con l'Associazione Italiana di Miologia (AIM) e l'U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Istituto G. Gaslini.

Il dr. Bruno è responsabile progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare e atrofia muscolare spinale ("Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, adattativo, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di olesoxime (TRO19622) in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) tra i 3 ed i 35 anni",

"Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, sull'impiego di tadalafil nella distrofia muscolare di Duchenne").

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

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

Scopo dei progetti era: (1) sequenziamento dell'intero esoma (WES, Whole exome sequencing) di 7 famiglie di pazienti con Difetti del Tubo Neurale (DTN) al fine di identificare mutazioni rare (CNVs, SNVs e InDels) che possono conferire suscettibilità ai DTN; (2) Caratterizzazione biologica delle cellule staminali tumorali di medulloblastoma ed identificazione di caratteristiche molecolari legate alla farmaco-resistenza.

(1) In conformità a quanto previsto dalla piattaforma Illumina/Solexa è stata preparata una libreria di frammenti di DNA genomico accoppiata all'arricchimento selettivo delle regioni stesse, seguita dalla generazione mediante PCR di milioni di clusters clonali che sono stati sequenziati mediante sintesi attraverso l'utilizzo di terminatori dideoossi-reversibili. L'analisi dei dati prevede 5 fasi: 1) trasformazione dei raw data in reads; 2) controllo di qualità delle reads e il loro allineamento su un genoma di riferimento; 3) annotazione delle varianti ed loro filtraggio mediante di database pubblici; 4) studio della segregazione delle varianti all'interno delle famiglia secondo modelli diversi di ereditarietà; 5) validazione (metodi Gold Standard). Sono concluse le fasi 1-3, attualmente ci stiamo focalizzando sull'analisi delle CNVs mediante EXCAVATOR, un nuovo tool adatto alla identificazione di CNVs da dati di WES.

(2) Considerando gli ultimi progressi nel campo della biologia del medulloblastoma che prevede l'introduzione di 4 gruppi molecolari di classificazione per questo tumore, lo studio ha messo in evidenza in quali di questi gruppi vi sia maggior presenza della sotto-popolazione di cellule con caratteristiche di staminalità (*Tumor Initiating Cells: TICs*). Il risultato può infatti giustificare l'andamento più aggressivo di alcune forme tumorali in rapporto alla presenza di TICs che mostrano elevata capacità di formare metastasi e resistenza alla chemio/radio-terapia. Inoltre lo studio sta mettendo in evidenza specifiche vie di attivazione legate alla capacità di *self-renewal* di queste cellule rispetto al processo di differenziamento. Tali indagini sono tutt'ora in corso, così come l'analisi genetica di una più ampia casistica, al fine di procedere alla validazione dei dati sin qui ottenuti.

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

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in casistica di bambini con epilessia e tumori glioneurali; è stata studiata l'Encefalopatia epilettica con punte-onda continue nel sonno lento in una casistica di soggetti con Leucomalacia periventricolare; è stato descritto l'infedema; si è collaborato allo studio internazionale "Exon-disrupting deletions of NRXN1" nell'Epilessia generalizzata idiopatica.

Neuroimmunologia: per l'Encefalite anti recettori N-metil-D-aspartato si sono descritti nuovi casi al fine di meglio definire l'iter investigativo e diagnostico e ottimizzare il management e il follow-up dei pazienti; abbiamo descritto l'aspetto neuroradiologico marker di attività nella Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica e la sua utilità nel programma terapeutico. Quest'anno abbiamo inoltre organizzato il Congresso "Patologie infiammatorie ed immunomediata in Neuropsichiatria Infantile" (Genova, 8.11.2013) con docenti e moderatori nazionali e internazionali.

Patologie della fossa cranica posteriore: sono stati riscontrati dati innovativi all'analisi molecolare in casistiche di Sindrome di Joubert e J.-like, Ipoplasia cerebellare congenita con compromissione delle corna spinali anteriori, Malformazione di Dandy-Walker e S. di Wisconsin (quest'ultimo in studio collaborativo internazionale); gli studi hanno incluso l'analisi retrospettiva e prospettica dei dati clinici e neuroradiologici e la correlazione con i dati genetici.

Disturbi dello Spettro Autistico: è in corso l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica di pazienti ai fini di valutarne il ruolo nella patogenesi e nel fenotipo clinico; si è descritto il riscontro non ancora riportato della delezione interstiziale 2q24.3 includente i geni SCN2A and SCN3A in un soggetto autistico non epilettico.

ADHD: è stato condotto uno studio In collaborazione con gli altri centri regionali di riferimento in Italia per avanzamenti nel percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti.

Malattie Rare neurologiche: sono inoltre proseguiti gli studi con avanzamenti nella definizione clinica, neuroradiologica e genetica e nella correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, tra cui alcune Leucoencefalopatie quali Hypomyelination and congenital cataract, Alexander disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease spectrum, ed alcune Poliodistrofie, come la Ceroidlipofusinosi infantili; non si è confermato il ruolo delle mutazioni di gene SLC2A1 (GLUT1) nei casi italiani di Emiplegia Alternante; Si sono descritti gli aspetti clinico-neuroradiologici nella Brown-Vialetto-Van Laere syndrome; si è sviluppato lo studio correlazione genotipo –fenotipo epilettico nella casistica di pazienti con.

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

Il progetto in corso ha avuto come obiettivo combinare le informazioni di diagnostica recodata da 18F-DOPA PET e risonanza magnetica, con lo scopo di valutare il loro ruolo diagnostico sinergico e l'impatto clinico in pazienti pediatrici con tumori cerebrali. Specifici campi di ricerca hanno riguardato la valutazione pre e post-trattamento dei gliomi diffusamente infiltranti di basso e altro grado.

Trenta pazienti pediatrici sono stati finora studiati, e l'analisi dei dati di risonanza magnetica funzionale è attualmente in fase di valutazione. E' stato completato come primo step il confronto e la fusione della DOPA PET con i dati MRI convenzionali per scopi diagnostici, terapeutici e prognostici, con risultati pubblicati su Journal of Nuclear Medicine (IF: 5,77). E' anche in corso di pubblicazione un capitolo di libro sul ruolo della DOPA PET nei tumori cerebrali pediatrici. Infine, i risultati della nostra ricerca sono stati presentati come comunicazione orale in occasione del XXXVII Congresso della Società Europea di Neuroradiologia.

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

Studio pilota sull'efficacia dell'olesoxime e sui test e comparazione di due tipi di corsetto nell'atrofia neurogena spinale e in attività di sviluppo e verifica di misure di "outcome" nella distrofia muscolare di Duchenne in collaborazione con il Dipartimento di Neurologia Pediatrica dell'Università Cattolica di Roma e l'U.O. di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative della Clinica Pediatrica I dell'Istituto G. Gaslini.

Avvio del progetto di impianto ed utilizzo di pompe di infusione per la somministrazione di baclofene intratecale in pazienti con spasticità generalizzata in collaborazione con la U.O. di Neurochirurgia dell'istituto Gaslini.

Avvio di studio sulla terapia con percezione d'azione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia.

Avvio di studio sull'analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O. di Patologia Neonatale e Neuroradiologia dell'Istituto G. Gaslini, con l'Istituto Italiano di Tecnologia e l'Università di Hiroshima.

Avvio di studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide giovanile in collaborazione con la Clinica Pediatrica II dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2013)

1. **Mazzone ES., Pane M., Sormani MP., Scalise R., Berardinelli A., Messina S., Torrente Y., D'Amico A., Doglio Luca, Viggiano E., Bruno Claudio, et al.**
24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy.
PLOS ONE 2013; 8: e52512.
IF: 3.73 IF Ministeriale: 3
2. **Bandettini di Poggio M., Gagliardi S., Pardini M., Marchioni E., Monti Bragadin M., Reni L., Doria Lamba Laura Maria, Roccatagliata L., Ceroni M., Schenone A., Cereda C.**
A novel compound heterozygous mutation of C20orf54 gene associated with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in an Italian family.
EUR J NEUROL 2013; 20: e94-e95.
IF: 4.162 IF Ministeriale: 3
3. **Licchetta L., Pippucci T., Bisulli F., Cantalupo G., Magini P., Alvisi L., Baldassari S., Martinelli P., Naldi I., Vanni Nicola Augusto, et al.**
A novel pedigree with familial cortical myoclonic tremor and epilepsy (FCMTE): clinical characterization, refinement of the FCMTE2 locus, and confirmation of a founder haplotype.
Epilepsia. 2013; 54: 1298-1306.
IF: 3.909 IF Ministeriale: 3
4. **Germinaro EAP., Arcieri R., Bonati M., Zuddas A., Masi G., Vella S., Chiarotti F., Panei P., for the Italian ADHD Regional Reference Centers, Veneselli Edvige.**
Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth: an Italian prospective observational study.
J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013; 23: 440-447.
IF: 2.773 IF Ministeriale: 1.2
5. **Siri L., Pinelli L., Giordano L., Tassi L., Striano Pasquale.**
Atypical Sturge-Weber syndrome requires confirmation (reply to Zhou et al.).
EUR J PAEDIATR NEURO 2013; 17: 321-322.
IF: 1.982 IF Ministeriale: 2
6. **Striano Pasquale, Louis ED., Manto M.**
Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus, and epilepsy: is the origin in the cerebellum? Editorial.
CEREBELLUM 2013; 12: 145-146.
IF: 2.595 IF Ministeriale: 2
7. **Striano Pasquale, Zara Federico, Striano S., Minetti Carlo.**
Autosomal recessive epilepsy associated with contactin 2 mutation is different from familial cortical tremor, myoclonus and epilepsy.
Brain 2013; 136: e253.
IF: 9.915 IF Ministeriale: 4
8. **Catteruccia M., Fattori F., Codemo V., Ruggiero R., Maggi L., Tasca G., Fiorillo C., Pane M., Berardinelli A., Verardo M., Bragato C., Mora M., Morandi L., Bruno Claudio, et al.**
Centronuclear myopathy related to dynamin 2 mutations: Clinical, morphological, muscle imaging and genetic features of an Italian cohort.
NEUROMUSCULAR DISORD 2013; 23: 229-238.
IF: 3.464 IF Ministeriale: 3
9. **Rossi Daniela Paola, Doria Lamba Laura Maria, Pistorio Angela, Pedemonte Marina, Veneselli Edvige, Rossi Andrea.**

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of childhood: clinical and neuroradiological findings.

NEURORADIOLOGY 2013; 55: 1233-1239.

IF: 2.7

IF Ministeriale: 4

- 10. Agostinelli S., Accorsi P., Beccaria F., Belcastro V., Canevini MP., Minetti Carlo, Nicita F., Parisi P., Pavone P., Pezzella M., Sesta M., Spalice A., Striano S., Tozzi E., Traverso Monica, Vari S., Vignoli A., Zamponi N., Zara Federico, Striano Pasquale, Verrotti A.**
Clinical dissection of early onset absence epilepsy in children and prognostic implications.
EPILEPSIA 2013; 54: 1761-1779.

IF: 3.909

IF Ministeriale: 6

- 11. Siri L., Giordano L., Accorsi P., Cossu M., Pinelli L., Tassi L., Striano Pasquale.**
Clinical features of Sturge-Weber syndrome without facial nevus: five novel cases.
EUR J PAEDIATR NEURO 2013; 17: 91-96.

IF: 1.982

IF Ministeriale: 4

- 12. Parisi P., Oliva A., Coll Vidal M., Partemi S., Campuzano O., Iglesias A., Pisani D., Pascali VL., Paolino MC., Villa MP., Zara Federico, Tassinari CA., Striano Pasquale, Brugada R.**

Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation.

EPILEPSY RES 2013; 105: 415-418.

IF: 2.241

IF Ministeriale: 2

- 13. Ferraris A., Bernardini L., Avramovska VS., Zanni G., Loddo S., Sukarova-Angelovska E., Parisi V., Capalbo A., Tumini S., Travaglini L., Mancini F., Duma F., Barresi S., Novelli A., Mercuri E., Tarani L., for the Italian CBCD Study Group, Biancheri Roberta, Rossi Andrea, et al.**

Dandy-Walker malformation and Wisconsin syndrome: novel cases add further insight into the genotype-phenotype correlations of 3q23q25 deletions.

ORPHANET J RARE DIS 2013; 8: 75.

IF: 4.315

IF Ministeriale: 1.2

- 14. Suls A., Jaehn JA., Kecskes A., Weber Y., Weckhuysen S., Craiu DC., Siekierska A., Djemie T., Afrikanova T., Gormley P., Striano Pasquale, Zara Federico, et al.**

De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome.

Am J Hum Genet. 2013; 93: 967-975.

IF: 11.202

IF Ministeriale: 4

- 15. Coppola A., Bagnasco I., Traverso Monica, Brusco A., Di Gregorio E., Del Gaudio L., Santulli L., Caccavale C., Vigliano P., Minetti Carlo, Striano S., Zara Federico, Striano Pasquale.**

Different electroclinical picture of generalized epilepsy in two families with 15q13.3 microdeletion.

Epilepsia. 2013; 54(5): e69-e73.

IF: 3.909

IF Ministeriale: 6

- 16. Poretti A., Meoded A., Rossi Andrea, Raybaud C., Huisman TAGM.**
Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations.
PEDIATR RADIOL 2013; 43: 28-54.

IF: 1.565

IF Ministeriale: 2

- 17. Falace A., Vanni Nicola Augusto, Mallamaci A., Striano Pasquale, Zara Federico.**
Do regulatory regions matter in FOXG1 duplications?

Eur J Hum Genet. 2013; 21: 365-366.

IF: 4.319

IF Ministeriale: 3

18. **Bandettini di Poggio M., Nesti C., Bruno Claudio, Meschini MC., Schenone A., Santorelli FM.**
Dopamine-agonist responsive Parkinsonism in a patient with the SANDO syndrome caused by PLOG mutation.
BMC Med Genet. 2013; 14: 105.
IF: 2.536 IF Ministeriale: 2
19. **Pane M., Messina S., Bruno Claudio, D'Amico A., Villanova M., Brancalion B., Sivo S., Bianco F., Striano Pasquale, Battaglia D., et al.**
Duchenne muscular dystrophy and epilepsy.
Neuromuscul Disord. 2013; 23: 313-315.
IF: 3.464 IF Ministeriale: 3
20. **Giordano L., Vignoli A., Cusmai R., Parisi P., Mastrangelo M., Coppola G., Cordelli DM., Accorsi P., Milito G., Darra F., Pruna D., Belcastro V., Verrotti A., Striano Pasquale.**
Early onset absence epilepsy with onset in the first year of life: a multicenter cohort study.
Epilepsia 2013; 54(Suppl.7): 66-69.
IF: 3.909 IF Ministeriale: 6
21. **Verrotti A., Striano Pasquale, Agostinelli S.**
Early onset absence epilepsy: what changes using Panayiotopoulos's criteria?
Epilepsia. 2013; 54: 765-766.
IF: 3.909 IF Ministeriale: 3
22. **Belcastro V., Horacio Caraballo R., Romeo A., Striano Pasquale.**
Early-onset absence epilepsy aggravated by valproic acid: a video-EEG report.
Epileptic Disord. 2013; 15: 440-443.
IF: 1.165 IF Ministeriale: 1
23. **Agostinelli S., Traverso M., Accorsi P., Beccaria F., Belcastro V., Capovilla G., Cappanera S., Coppola A., Dalla Bernardina B., Darra F., Ferretti M., Minetti Carlo, Zara Federico, Striano Pasquale, Verrotti A.**
Early-onset absence epilepsy: SLC2A1 gene analysis and treatment evolution.
Eur J Neurol. 2013; 20: 856-859.
IF: 4.162 IF Ministeriale: 6].
24. **Verrotti A., Cusmai R., Nicita F., Pizzolorusso A., Elia M., Zamponi N., Cesaroni E., Granata T., De Giorgi I., Giordano L., Grosso S., Pavone P., Striano Pasquale, et al.**
Electronical features and long-term outcome of cryptogenica epilepsy in children with Down syndrome.
J Pediatr. 2013; 163: 1754-1758.
IF: 4.035 IF Ministeriale: 3
25. **Camfield CS., Striano Pasquale, Camfield PR.**
Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy.
EPILEPSY BEHAV 2013; 28: S15-S17.
IF: 1.844 IF Ministeriale: 2
26. **Verrotti A., Agostinelli S., Prezioso G., Coppola G., Capovilla G., Romeo A., Striano Pasquale, Parisi P., Grosso S., et al.**
Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: A clinical series.
SEIZURE-EUR J EPILEP 2013; 22: 356-359.
IF: 2.004 IF Ministeriale: 2
27. **Kasperaviciute D., Catarino CB., Matarin M., Leu C., Novy J., Tostevin A., Leal B., Robbiano Angela, Paravidino Roberta, Zara Federico, et al.**

Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A.

Brain 2013; 136: 3140-3150.

IF: 9.915

IF Ministeriale: 8

28. Striano Pasquale, Capovilla G.

Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep.

CURR NEUROL NEUROSCI 2013; 13: 360.

IF: 3.783

IF Ministeriale: 6

29. Moller RS., Weber YG., Klitten LL., for the EPICURE Consortium, Zara Federico, Striano Pasquale.

Exon-disrupting deletions of NRXN1 in idiopathic generalized epilepsy.

EPILEPSIA 2013; 54(2): 256-164.

IF: 3.909

IF Ministeriale: 1.2

30. Biancheri Roberta, Cassandrini D., Pinto F., Trovato R., Di Rocco Maja, Mirabelli Badenier Marisol Elena, Pedemonte Marina, Panicucci C., Trucks H., Sander T., Zara Federico, Rossi Andrea, Striano Pasquale, Minetti Carlo, Santorelli FM.

EXOSC3 mutations in isolated cerebellar hypoplasia and spinal anterior horn involvement.

J NEUROL 2013; 260: 1866-1870.

IF: 3.578

IF Ministeriale: 6

31. Biancheri Roberta, Rosano C., Denegri L., Lamantea E., Pinto F., Lanza Federica, Severino Mariasavina, Filocamo Mirella.

Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: Literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form.

EUR J HUM GENET 2013; 21: 34-39.

IF: 4.319

IF Ministeriale: 6

32. Weckhusen S., Ivanovic V., Hendrickx R., Van Coster R., Hjalgrim H., Moller RS., Gronborg S., Schoonjans AS., Ceulemans B., Heavin SB., Eltze C., Striano Pasquale, et al.

Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum. Clinical and neuroimaging findings in 17 patients.

Neurology. 2013; 81: 1697-1703.

IF: 8.249

IF Ministeriale: 4

33. Garavelli L., Simonte G., Rosato S., Wischmeijer A., Albertini E., Guareschi E., Longo C., Albertini G., Gelmini C., Greco C., Errico S., Savino G., Pavanella Marco, et al.

Focal dermal hypoplasia (Goltz-Gorlin syndrome): a new case with a novel variant in the PORCN gene and unusual spinal anomaly.

AM J MED GENET A 2013; 161A: 1750-1754.

IF: 2.304

IF Ministeriale: 1

34. Belcastro V., Striano Pasquale, Parisi P.

From migralepsy to ictal epileptic headache: the story so far.

Neurol Sci. 2013; 34: 1805-1807.

IF: 1.412

IF Ministeriale: 2

35. De Marco Patrizia, Merello Elisa, Consales Alessandro, Piatelli Gianluca, Cama Armando, Kibar Z., Capra Valeria.

Genetic analysis of Disheveled 2 and Disheveled 3 in human neural tube defects.

J MOL NEUROSCI 2013; 49: 582-588.

IF: 2.891

IF Ministeriale: 4

36. **Zara Federico, Specchio N., Striano Pasquale, Robbiano Angela, Gennaro E., Paravidino R., Vanni Nicola Augusto., Minetti Carlo.**
Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: Clinical and diagnostic significance
EPILEPSIA 2013; 54(3): 425-436.
IF: 3.909 IF Ministeriale: 6
37. **Consales Alessandro, Striano Pasquale, Nozza Paolo, Morana Giovanni, Ravegnani Giuseppe Marcello, Piatelli Gianluca, Pavanello Marco, Zoli ML., Baglietto Maria Giuseppina, Cama Armando.**
Glioneuronal tumors and epilepsy in children: seizure outcome related to lesionectomy.
Minerva Pediatr. 2013; 65: 609-616.
IF: 0.638 IF Ministeriale: 1
38. **Traverso Monica, Yuregir OO., Mimouni-Bloch A., Rossi Andrea, Aslan H., Gazzerro Elisabetta, Baldassari S., Fruscione Floriana, Minetti Carlo, Zara Federico, Biancheri Roberta.**
Hypomyelination and congenital cataract: identification of novel mutations in two unrelated families.
EUR J PAEDIATR NEURO 2013; 17: 108-111.
IF: 1.982 IF Ministeriale: 4
39. **Partemi S., Vidal MC., Campuzano O., Pezzella M., Paravidino R., Pascali VL., Tassinari CA., Striano S., Zara Federico, Brugada R., Striano Pasquale, Oliva A.**
Importance of post-mortem genetic testing in SUDEP patients.
2013; 4: e354-e355.
IF: 1.113 IF Ministeriale: 1
40. **Belcastro V., Striano Pasquale, Parisi P.**
Interictal and periictal headache in patients with epilepsy: migraine-triggered seizures or epilepsy-triggered headache?
EUR J NEUROL 2013; 20: 1333-1334.
IF: 4.162 IF Ministeriale: 6
41. **Belcastro V., Vidale S., Pierguidi L., Sironi L., Tancredi L., Striano Pasquale, Tadorelli A., Arnaboldi M.**
Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study.
Seizure. 2013; 22: 905-907.
IF: 2.004 IF Ministeriale: 2
42. **Belcastro V., Striano Pasquale, Parisi P.**
Is it migralepsy? No evidence yet.
NEUROL SCI 2013; 34: 1837-1838.
IF: 1.412 IF Ministeriale: 2].
43. **De Grandis Elisa, Stagnaro M., Biancheri Roberta, Giannotta M., Gobbi G., Traverso Monica, Veneselli Edvige, Zara Federico.**
Lack of SLC2A1 (Glucose Transporter 1) mutations in 30 Italian patients with alternating hemiplegia of childhood.
J CHILD NEUROL 2013; 28(7): 863-866.
IF: 1.385 IF Ministeriale: 4
44. **Verrotti A., Loiacono G., Pizzolorusso A., Parisi P., Bruni O., Luchetti A., Zamponi N., Cappanera S., Grosso S., Striano Pasquale, et al.**
Lacosamide in pediatric and adult patients: Comparison of efficacy and safety.

SEIZURE-EUR J EPILEP 2013; 22: 210-216.

IF: 2.004

IF Ministeriale: 2

- 45. Tasca G., Moro F., Aiello C., Cassandrini D., Fiorillo C., Bertini E., Bruno Claudio, Santorelli FM., Ricci E.**

Limb-Girdle muscular dystrophy with alpha-dystroglycan deficiency and mutations in the ISPD gene

NEUROLOGY 2013; 80: 963-965.

IF: 8.249

IF Ministeriale: 4

- 46. Partemi S., Cestè S., Pezzella M., Campuzano O., Paravidino R., Pascali VL., Zara Federico, Tassinari CA., Striano S., Oliva A., Brugada R., Mantegazza M., Striano Pasquale.**

Loss-of-function KCNH2 mutation in a family with long QT syndrome, epilepsy, and sudden death.

EPILEPSIA 2013; 54(8): e112-e116.

IF: 3.909

IF Ministeriale: 6

- 47. Michelucci R., Pasini E., Malacrida S., Striano Pasquale, Di Bonaventura C., Pulitano P., Bisulli F., et al.**

Low penetrance of autosomal dominant lateral temporal epilepsy in Italian families without LGII mutations.

EPILEPSIA 2013; 54(7): 1288-1297.

IF: 3.909

IF Ministeriale: 3

- 48. Biancheri Roberta, Rossi Andrea, Ceccherini Isabella, Pezzella M., Prato G., Striano Pasquale, Minetti Carlo.**

Magnetic resonance imaging "tigroid pattern" in Alexander disease.

NEUROPEDIATRICS 2013; 44: 174-176.

IF: 1.192

IF Ministeriale: 2

- 49. Rossi Andrea, Biancheri Roberta.**

Magnetic resonance spectroscopy in metabolic disorders.

NEUROIMAG CLIN N AM 2013; 23: 425-448.

IF: 1.204

IF Ministeriale: 2

- 50. Belcastro V., D'Egidio C., Striano Pasquale, Verrotti A.**

Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment.

Epilepsy Res. 2013; 107: 1-8.

IF: 2.241

IF Ministeriale: 2

- 51. Natali A., Gastaldelli A., Camastra S., Baldi S., Quagliarini S., Minicocci I., Bruno Claudio, Pennisi E., Arca M.**

Metabolic consequences of adipose triglyceride lipase deficiency in humans: an in vivo study in patients with neutral lipid storage disease with myopathy.

J CLIN ENDOCR METAB 2013; 98: E1540-E1548.

IF: 6.43

IF Ministeriale: 3

- 52. Belcastro V., Striano Pasquale, Parisi P.**

Migraine and epilepsy terminology and classification: opening Pandora's box.

EPILEPTIC DISORD 2013; 15: 216-217.

IF: 1.165

IF Ministeriale: 0.5

- 53. Garone C., Donati MA., Sacchini M., Garcia-Diaz B., Bruno Claudio, Calvo S., Mootha VK., DiMauro S.**

Mitochondrial encephalomyopathy due to a novel mutation in ACAD9.

JAMA Neurol. 2013; 70: 1.

IF: 7.685

IF Ministeriale: 4

54. **Mascelli Samantha, Barla A., Raso Alessandro, Mosci S., Nozza Paolo, Biassoni Roberto, Morana Giovanni, Huber M., Mircean C., Fasulo D., Noy K., Wittenberg G., Pignatelli S., Piatelli Gianluca, Cama Armando, Garre' Maria Luisa, Capra Valeria, Verri A.**
Molecular fingerprinting reflects different histotypes and brain region in low grade gliomas.
BMC CANCER 2013; 13: 387.
IF: 3.333 IF Ministeriale: 4
55. **Morana Giovanni, Piccardo A., Garre' Maria Luisa, Nozza Paolo, Consales Alessandro, Rossi Andrea.**
Multimodal magnetic resonance imaging and 18F-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in early characterization of pseudoresponse and nonenhancing tumor progression in a pediatric patient with malignant transformation of ganglioglioma treatate
J CLIN ONCOL 2013; 31: e1-e4.
IF: 18.038 IF Ministeriale: 15
56. **Secci F., Consales Alessandro, Meriadri P., Ravegnani Giuseppe Marcello, Piatelli Gianluca, Pavanello Marco, Cama Armando.**
Naso-ethmoidal encephalocele with bilateral orbital extension: report of a case in a western country.
CHILD NERV SYST 2013; 29: 1947-1952.
IF: 1.241 IF Ministeriale: 2
57. **Coppola A., Ruosi P., Santulli L., Striano S., Zara Federico, Striano Pasquale, Sisodiya SM.**
Neurological features and long-term follow-up in 15q11.2-13.1 duplication.
Eur J Med Genet.2013; 56: 614-618.
IF: 1.685 IF Ministeriale: 1
58. **Pappalardo A., Pitto L., Fiorillo C., Donati MA., Bruno Claudio, Santorelli FM.**
Neuromuscular disorders in zebrafish: State of the art and future perspectives.
NEUROMOL MED 2013; 15: 405-419.
IF: 4.492 IF Ministeriale: 3
59. **Gazzerro Elisabetta, Andreu AL., Bruno Claudio.**
Neuromuscular disorders of glycogen metabolism.
CURR NEUROL NEUROSCI 2013; 13: 333.
IF: 3.783 IF Ministeriale: 6
60. **Parisi P., Striano Pasquale, Belcastro V.**
New terminology for headache/migraine as the sole ictal epileptic manifestation: The down-sides. Reply to Cianchetti et al.
SEIZURE-EUR J EPILEP 2013; 22: 798-799.
IF: 2.004 IF Ministeriale: 2.
61. **Milh M., Falace A., Villeneuve N., Vanni Nicola Augusto, Cacciagli P., Assereto S., Nabbout R., Benfenati F., Zara Federico, et al.**
Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy.
Hum Mutat. 2013; 34: 869-872.
IF: 5.213 IF Ministeriale: 3
62. **Traverso Monica, Assereto S., Gazzerro Elisabetta, Savasta S., Abdalla EM., Rossi Andrea, Baldassarri S., Fruscione Floriana, Ruffinazzi G., Fassad MR., El Beheiry A., Minetti Carlo, Zara Federico, Biancheri Roberta.**

Novel FAM126A mutations in hypomyelination and congenital caract disease.
BIOCHEM BIOPH RES CO 2013; 439: 369-372.

IF: 2.406

IF Ministeriale: 4

- 63. Merello Elisa, De Marco Patrizia, Ravegnani Giuseppe Marcello, Riccipetitoni G., Cama Armando, Capra Valeria.**

Novel MNX1 mutations and clinical analysis of familial and sporadic Currarino cases.

Eur J Med Genet. 2013; 56: 648-654.

IF: 1.685

IF Ministeriale: 2

- 64. Fiorillo C., Moro F., Astrea G., Morales MA., Baldacci J., Marchese M., Scapolan Sara, Bruno Claudio, Battini R., Santorelli FM.**

Novel mutations in the fukutin gene in a boy with asymptomatic hyperCKemia.

Neuromuscul Disord. 2013; 23: 1010-1015.

IF: 3.464

IF Ministeriale: 3

- 65. Capra Valeria, Mascelli Samantha, Garre' Maria Luisa, Nozza Paolo, Vaccari C., Bricco L., Sloan-Bèna F., Gimelli S., Cuoco Cristina, Gimelli Giorgio, Tassano Elisa.**

Parental Imbalances Involving Chromosomes 15q and 22q May Predispose to the Formation of De Novo Pathogenic Microdeletions and Microduplications in the Offspring.

PLOS ONE 2013; 8: e57910.

IF: 3.73

IF Ministeriale: 6

- 66. Conti V., Carabalona A., Pallesi-Pocachard E., Parrini E., Leventer RJ., Buhler E., McGillivray G., Michel FJ., Striano Pasquale, et al.**

Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene.

Brain.2013; 136: 3378-3394.

IF: 9.915

IF Ministeriale: 4

- 67. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., Bertini E., Carelli V., Comi PC., Minetti Carlo, Moggio M., Mongini T., Servidei S.O, Tonin P., Toscano A., Uziel G., Bruno Claudio, et al.**

Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation.

NEUROLOGY 2013; 80: 2049-2054.

IF: 8.249

IF Ministeriale: 4

- 68. Travaglini L., Brancati F., Silhavy J., Iannicelli M., Nickerson E., for the International JSRD Study Group, Biancheri Roberta, Caridi Gianluca, Divizia Maria Teresa, Ghiggeri Gian Marco, Mirabelli Badenier Marisol Elena.**

Phenotypic spectrum and prevalence of INPP5E mutations in Joubert syndrome and related disorders.

Eur J Hum Genet. 2013; 21: 1074-1078.

IF: 4.319

IF Ministeriale: 1.2

- 69. Cassandrini D., Cilio MR., Bianchi M., Doimo M., Blestri M., Tessa A., Rizza T., Sartori G., Meschini MC., Nesti C., Tozzi G., Petruzzella V., Piemonte F., Bisceglia L., Bruno Claudio, Dionisi-Vici C., D'Amico A., Fattori F., Carrozzo R., Salviati L., Santorelli FM., Bertini E.**

Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in RARS2: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients.

J INHERIT METAB DIS 2013; 36: 43-53.

IF: 4.07

IF Ministeriale: 3

- 70. Specchio N., Terracciano A., Trivisano M., Cappelletti S., Claps D., Travaglini L., Cusmai R., Marras CE., Zara Federico, Fusco L., Bertini E., Vigeveno F.**

PRRT2 is mutated in familial and non-familial benign infantile seizures.

EUR J PAEDIATR NEURO 2013; 17: 77-81.

IF: 1.982

IF Ministeriale: 2

- 71. Becker F., Schubert J., Striano Pasquale, Anttonen AK., Zara Federico, Lerche H., Weber YG.**

PRRT2-related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature.

J NEUROL 2013; 260: 1234-1244.

IF: 3.578

IF Ministeriale: 3

- 72. Merello Elisa, Kibar Z., Allache R., Piatelli Gianluca, Cama Armando, Capra Valeria, De Marco Patrizia.**

Rare missense variants in DVL1, one of the human counterparts of the Drosophila dishelled gene, do not confer increased risk for neural tube defects.

BIRTH DEFECTS RES A 2013; 97: 452-455.

IF: 3.146

IF Ministeriale: 4

- 73. Verrotti A., Matricardi S., Capovilla G., D'Egidio C., Cusmai R., Romeo A., Pruna D., Pavone P., Cappanera S., Granata T., Gobbi G., Striano Pasquale, et al.**

Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a multicenter clinical study.

EPILEPSY RES 2013; 103: 237-244.

IF: 2.241

IF Ministeriale: 2

- 74. Fiorillo C., Brisca G., Cassandrini D., Scapolan Sara, Astrea G., Valle Maura, Scuderi F., Trucco F., Natali A., Magnano Gian Michele, Gazzoletto Elisabetta, Minetti Carlo, Arca M., Santorelli FM., Bruno Claudio.**

Subclinical myopathy in a child with neutral lipid storage disease and mutations in the PNPLA2 gene.

BIOCHEM BIOPH RES CO 2013; 430: 241-244.

IF: 2.406

IF Ministeriale: 4

- 75. Marti-Masso JF., Bergareche A., Makaraov V., Ruiz-Martinez J., Gorostidi A., Lopez de Munain A., Poza JJ., Striano Pasquale, Buxbaum JD., Paisan-Ruiz C.**

The ACMSD gene, involved in tryptophan metabolism, is mutated in a family with cortical myoclonus, epilepsy, and parkinsonism.

J Mol Med (Berl). 2013; 91: 1399-1406.

IF: 4.768

IF Ministeriale: 3

- 76. Parisi P., Striano Pasquale, Belcastro V.**

The crossover between headache and epilepsy.

Expert Rev Neurother. 2013; 13: 231-233.

IF: 2.955

IF Ministeriale: 4

- 77. Rossi Andrea.**

The European Diploma in Pediatric Neuroradiology sees the light of day.

Neuroradiology. 2013; 55: 1429-1430.

IF: 2.7

IF Ministeriale: 4

- 78. Striano Pasquale, Belcastro V.**

Treating myoclonic epilepsy in children: State-of-the-art.

EXPERT OPIN PHARMACO 2013; 14(10): 1355-1361.

IF: 2.86

IF Ministeriale: 4

- 79. Ramachandran N., Munteanu I., Wang P., Ruggieri A., Rilstone JJ., Israelian N., Naranian T., Paroutis P., Guo R., Ren ZP., Nishino I., Chabrol B., Pellissier JF., Minetti Carlo, Udd B., Fardeau M.O, Tailor CS., Mahuran DJ., Kissel JT., Kalimo H., Levy N., Manolson MF., Ackerley CA., Minassian BA.**

VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy.

ACTA NEUROPATHOL 2013; 125: 439-457.

IF: 9.734

IF Ministeriale: 4

80. Parisi P., Striano Pasquale, Verrotti A., Villa MP., Belcastro V.

What have we learned about ictal epileptic headache? A review of well-documented cases.

SEIZURE-EUR J EPILEP 2013; 22: 253-258.

IF: 2.004

IF Ministeriale: 4

Ricerche e trials clinici anno 2013

U.O.	Titolo	Anno approvazione
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	LCH III: protocollo terapeutico per il III studio internazionale sull'istiocitosi a cellule di Langerhans	2001
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Primo studio cooperativo europeo per il neuroblastoma ad alto rischio	2001
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Registro internazionale delle neutropenie croniche gravi	2003
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	A randomized fase III study on the treatment of children and adolescent with refractory or relapsed acute myeloid leukemia.	2004
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Neuroblastoma ad alto rischio refrattario alla terapia o ricaduto dopo autotrapianto: studio pilota sulla tossicità ed attività antitumorale dell'allotrapianto da donatore familiare compatibile o aploidentico	2004
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Tumore di Wilms 2003-11-13. Protocollo diagnostico-terapeutico.	2004
Pediatria II - Reumatologia	Istituzione di Biobanca per pazienti affetti da malattie reumatiche dell'età pediatrica.	2004
Chirurgia	Inoculazione di tossina botulinica per il trattamento dell'acalasia dello sfintere anale interno.	2005
Clinica pediatrica	The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS)	2005
Laboratorio di Oncologia	Studio dell'espressione di IL-12, IL-23, IL-27 e dei loro recettori in leucemie e linfomi pediatrici.	2005
Neurochirurgia	Cooperative multi center study for children and adolescents with low grade gliomas.	2005
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo per i pazienti con rabdomiosarcoma non metastatico in età pediatrica.	2005
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo per il sarcoma dei tessuti molli non-rabdoidei localizzati.	2005
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Impiego di materiale cellulare proveniente da tessuti umani delle vie aeree per lo studio delle diverse attività biologiche delle cellule delle vie aeree	2005
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Studio trasversale e longitudinale della reattività bronchiale in bambini e adolescenti asmatici che praticano o cominciano a praticare nuoto	2005
Clinica Pediatrica	Studio sulla storia naturale dello sviluppo del diabete di tipo 1	2006
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	AIEOP LLA REC 2003: trattamento della recidiva di Leucemia Linfoblastica acuta	2006
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo terapeutico AIEOP-LH 2004	2006

Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Uso del filgrastim peghilato nelle neutropenie croniche severe	2006
Pediatria II Reumatologia	Studio di fase III nella dermatomiosite giovanile all'esordio: prednisone verso prednisone più ciclosporina verso prednisone più metotrexate	2006
Laboratorio di Biologia Molecolare	Valutazione dei cambiamenti dell'espressione genica e individuazione di eventuali alterazioni metaboliche nel tessuto cardiaco durante la circolazione extracorporea e il clampaggio aortico in una popolazione di pazienti con cardiopatie congenite.	2007
Clinica Pediatrica	Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antitumorale in età pediatrica	2007
Clinica pediatrica	Geni modificatori in pazienti con Fibrosi Cistica ed epatopatia correlata.	2007
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Analisi proteomica degli effluenti peritoneali in pazienti trattati con dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD).	2007
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	L'associazione ipratropio bromuro-salbutamolo vs salbutamolo per inalazione in pazienti con asma bronchiale associato a reflusso gastro-esofageo	2007
Pediatria II Reumatologia	Studio osservazionale multicentrico, a lungo termine, sulla sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi di tipo II) - HOS - Hunter Outcome Survey.	2007
Laboratorio di Biologia Molecolare	Impiego del materiale della BIT - Biobanca Integrata Tessuto-genomica - dell'Istituto G. Gaslini per diagnosi e ricerca.	2008
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	A multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome and apnoea in infants.	2008
Clinica Pediatrica	Ipogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale	2008
Clinica pediatrica	Studio di sorveglianza post vaccinazione anti pseudomonas, in soggetti affetti da Fibrosi Cistica (FC), che hanno effettuato almeno una vaccinazione; include un braccio di controllo.	2008
Direzione Scientifica	La sperimentazione clinica: la consapevolezza del minore.	2008
Epidemiologia, Biostatistica e Comitati	Progetto Pensiero: centralizzazione istologica ed attivazione del Registro nazionale dei Tumori del Sistema nervoso Centrale.	2008
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	A prospective registry study observing the safety and patterns of use of Darbepoetin Alpha in EU pediatric chronic kidney disease patients receiving or not receiving dialysis.	2008

Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Efficacia di anticorpi monoclonali anti-CD20 in pazienti con Sindrome Nefrosica resistente alla terapia combinata con steroidi ed inibitori delle calcineurine.	2008
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Disegno attivo di studio in due fasi, multicentrico, randomizzato, in aperto sull'associazione di bevacizumab con chemioterapia convenzionale, in pazienti minorenni, affetti da rabdiosarcoma, sarcoma dei tessuti molli non-rabdomiosarcoma o sarcoma di Ewing/tumori neuroectodermici primitivi dei tessuti molli di tipo metastatico	2008
Neurochirurgia	Disegno attivo di studio in due fasi, multicentrico, randomizzato, in aperto sull'associazione di bevacizumab con chemioterapia convenzionale, in pazienti minorenni, affetti da rabdiosarcoma, sarcoma dei tessuti molli nonrabdomiosarcoma o sarcoma di Ewing/tumori neuroectodermici primitivi dei tessuti molli di tipo metastatico.	2008
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Interfant 2006 per il trattamento dei bambini di età inferiore ad 1 anno affetti da leucemia linfoblastica acuta	2008
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Norme per la gestione del materiale biologico e per il suo impiego a scopo diagnostico e di ricerca nel neuroblastoma.	2008
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo di salvataggio associazione Clofarabina con Vepeside e Ciclofosfamide (CLOVE) per il trattamento delle leucemie acute resistenti o in seconda recidiva dell'età pediatrica	2008
Pediatria II Reumatologia	Studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato placebo, a gruppi paralleli, a 2 bracci di trattamento per valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab in pazienti con artrite giovanile idiomatica sistemica (sJIA) attiva, con un periodo di estensione di 92 settimane, in aperto, a singolo braccio per esaminare l'utilizzo a lungo termine del tocilizumab	2008
Pediatria II Reumatologia	Studio randomizzato e controllato per valutare efficacia e tollerabilità delle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi in monoterapia o in associazione con il methotrexate nell'artrite idiopatica giovanile	2008
Cardiochirurgia	Efficacia del fenoldopam mesilate nel controllo dell'ischemia splancnica durante circolazione extracorporea nei pazienti pediatrici.	2009

Clinica pediatrica	Autoimmunità anti surrene in soggetti pediatrici affetti da diabete mellito di tipo 1 e/o celiachia.	2009
Clinica pediatrica	Densità di massa ossea, composizione corporea, omeostasi glucidica in nati pretermine.	2009
Malattie infettive	Studio internazionale osservazionale sulle micosi in età pediatrica ("International Pediatric Fungal Network").	2009
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Pediatric chronic kidney disease and cardiovascular complications.	2009
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Studio di fase II/III, multicentrico, controllato intrapaziente (retrospettivo-prospettico), in aperto della durata di 12 mesi per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica del cinacalcet cloridrato nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in soggetti di età pediatrica affetti da insufficienza renale cronica in dialisi, con estensione a ulteriori 6 mesi di osservazione	2009
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Trattamento del bambino con pregressa pielonefrite acuta o infezioni ricorrenti delle vie urinarie e prevenzione del danno renale: studio clinico prospettico randomizzato.	2009
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Anticorpo monoclonale anti TNF (Etanercept) per il trattamento della GvHD acuta refrattaria alla terapia steroidea di prima linea.	2009
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio europeo osservazionale prospettico per la valutazione della "qualità della vita" in relazione allo stato di salute e per individuare le situazioni e gli eventi che hanno impatto sulla qualità di vita nei pazienti affetti da Emofilia A moderata o grave trattati con Helixate NexGen	2009
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Terapia Immunosoppressiva con siero antilinfocitario, anti TNF alfa e ciclosporina per Anemia Aplastica Acquisita (AAA)	2009
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Treatment study for children and adolescents with acute Promyelocytic Leukemia	2009
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Valutazione preclinica di piccole molecole come potenziali agenti terapeutici in Anemia di Fanconi	2009
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Il reflusso gastroesofageo acido e non acido ed i disturbi respiratori in età pediatrica	2009
Pediatria II Reumatologia	EUROFEVER. La Rete Europea EULAR/PreS per la creazione di un registro relativo alla classificazione delle malattie auto infiammatorie in età pediatrica.	2009
Pediatria II Reumatologia	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo sulla prevenzione delle riacutizzazioni con canakinumab (ACZ885) in	2009

	pazienti con artrite idiopatica sistemica giovanile (SJIA) con manifestazioni sistemiche attive	
Pediatria II Reumatologia	Valutazione ultrastrutturale della cartilagine articolare mediante risonanza magnetica in soggetti con articolazioni indenni da noxae patogene e confronto con soggetti affetti da artrite idiopatica giovanile	2009
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Confronto tra stereofundin (e glucosio 1%) e soluzione fisiologica (e glucosio 1%) per la fluido terapia di mantenimento intraoperatoria in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore e media di età inferiore a 36 anni	2010
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	European network for central hypoventilation syndromes: optimizing health care to patients.	2010
Clinica Pediatrica	Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry	2010
Clinica pediatrica	Multicenter prospective randomized open with a blinded end point (PROBE) parallel-group study on treatment with biphasic insulin BIAsp70/30 and short-acting insulin or rapid-acting analogue plus glargine in comparison with short-acting insulin or rapid-acting analogue plus glargine to evaluate the metabolic control and quality of life in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus over 12 months.	2010
Clinica Pediatrica	Prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti fuori terapia dopo tumore pediatrico. Analisi dei fattori di rischio e dei marcatori biochimici della sindrome	2010
Clinica Pediatrica	Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterine	2010
Genetica Medica	Studio dei sistemi di trasporto ionico nell'epitelio bronchiale umano.	2010
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Terapia della recidiva di sindrome nefrosica post-Rituximab in pazienti 'Short-Mid and Lasting Remittent'. Comparazione di differenti schemi terapeutici	2010
Neuropsichiatria Infantile	Efficacia e sicurezza di Eslicarbazepina Acetato (BIA 2-093) quale terapia aggiuntiva delle crisi epilettiche parziali refrattarie nei bambini: studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato rispetto a placebo, a gruppi paralleli, multicentrico	2010
Neuropsichiatria Infantile	Metallotioneine nella sindrome di Rett	2010

Neuropsichiatria Infantile	Ruolo proinfiammatorio delle CC chemochine nella fisiopatologia della sindrome di West e altre encefalopatie epilettiche	2010
Neuropsichiatria infantile	Studio clinico, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli sugli effetti di eslicarbazepina acetato (BIA 2-093) come terapia aggiuntiva sulla funzione cognitiva in bambini con epilessia refrattaria parziale.	2010
Neuropsichiatria Infantile	La tossina Botulinica A (BT-A) nel trattamento della spasticità in età evolutiva	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Raccolta di dati clinici nell'ambito di diagnostica comprensiva di Anemia di Fanconi: creazione di un database clinico-biologico	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Registro Europeo di Evotra (Clofarabina)	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Ricerca del glucano nel liquor in una popolazione di soggetti in trattamento per leucemia linfoblastica acuta/linfoma non Hodgkin	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Single-dose pilot study of oral rivaroxaban in pediatric subjects with venous Thromboembolism	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio combinato di fase 1/2 di definizione della dose e comparativo, randomizzato, in aperto per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di plerixafor in aggiunta ai regimi terapeutici standard di mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico e la successiva raccolta mediante aferesi, rispetto ai soli regimi terapeutici standard di mobilizzazione in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni, affetti da tumori solidi e idonei ai trapianti autologhi	2010
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio multicentrico in aperto, sulla sicurezza e farmacocinetica di dosi progressive di una proteina di fusione albumina - fattore IX di coagulazione ricombinante (rIX-FP) in soggetti con Emofilia B	2010
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Applicabilità del "Visual Analogic Scale" ad una popolazione pediatrica asmatica e/o rinitica come strumento di screening per la valutazione della funzionalità respiratoria.	2010
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Livelli ematici di vitamina D ed infezioni respiratorie del bambino in età prescolare	2010

Pediatria II Reumatologia	A long term, multi-center, longitudinal post-marketing, observational registry to assess long term safety and effectiveness of HUMIRA (Adalimumab) in children with moderate to severe active polyartricular or polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (JIA)- STRIVE.	2010
Pediatria II Reumatologia	An open-label, multicenter, efficacy and safety study of 4-month canakinumab treatment with 6-month follow-up in patients with active recurrent or chronic TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS).	2010
Pediatria II Reumatologia	Sviluppo dei criteri diagnostici per la sindrome di attivazione macrofagica (MAS) nell'artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico (SJIA).	2010
Pediatria II Reumatologia	Valutazione mediante risonanza magnetica nucleare del danno precoce a carico della cartilagine articolare in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile	2010
Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva	A multicentre, prospective, long-term, registry of pediatric patients with Crohns disease.	2010
Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatria	Trial controllato randomizzato multicentrico di valutazione comparativa dell'ondansetron verso domperidone per il trattamento sintomatico del vomito acuto da gastroenterite nel bambino	2010
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Studio multicentrico regionale sul rischio di ospedalizzazione da infezioni delle basse vie respiratorie da virus respiratorio sinciziale (VRS) in nati prematuri: incidenza e fattori di rischio.	2011
Cardiologia	An open label, long term extension study for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years who have participated in AMB112529 and in whom continued treatment with ambrisentan is desired.	2011
Clinica Pediatrica	A randomized double-blind, placebo-controlled parallel group dose-finding study of linagliptin (1mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 17 years of age, with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite with diet and exercise alone.	2011
Clinica Pediatrica	Database del forum europeo sulla crescita increlex® (iniezione di mecasermin [origine rdna]): registro europeo per monitorare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di increlex®	2011
Clinica Pediatrica	Influenza dell'allenamento aerobico vs interval training nell'attività di enzimi antiossidanti e nei	2011

	parametri glico-metabolici in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1	
Clinica Pediatrica	Partecipazione del Centro Fibrosi Cistica di Genova al Registro Italiano di Fibrosi Cistica presso l'Istituto Superiore di Sanità.	2011
Clinica Pediatrica	Studio epidemiologico descrittivo, sull'identificazione dello stato di metilazione del genoma in bambini con bassa statura idiopatica	2011
Clinica Pediatrica	Studio osservazionale, multicentrico, nazionale per valutare l'aderenza e gli esiti a lungo termine della terapia in soggetti pediatrici che utilizzano EasypodTM, dispositivo elettromeccanico per la somministrazione dell'ormone della crescita	2011
Clinica pediatrica	Studio radiologico delle anomalie del sistema riproduttivo maschile in Fibrosi Cistica.	2011
Clinica Pediatrica	Uso della metformina in pazienti pediatrici obesi	2011
Clinica Pediatrica	Valutazione del profilo rischio-beneficio a lungo termine della terapia con levotiroxina in bambini con ipotiroidismo congenito: influenza della dose iniziale di levotiroxina su sviluppo neurologico, crescita, apparato cardiovascolare e scheletrico	2011
Clinica pediatrica	Valutazione dell'aderenza alla terapia antibiotica per via aerosolica con Promixin e I-neb in pazienti con Fibrosi Cistica: studio osservazionale multicentrico italiano.	2011
Clinica pediatrica	Valutazione dell'effetto della diagnosi di fibrosi cistica per screening neonatale sul rapporto comunicativo tra madre-figlio e possibili conseguenze sul comportamento alimentare e/o sulla crescita nei primi cinque anni di vita.	2011
Genetica Medica	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene RET.	2011
Laboratorio di Oncologia	Validazione, caratterizzazione e bersagliamento selettivo di nuovi marcatori tumorali in pazienti affetti da neuroblastoma	2011
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, della durata di 12 mesi per valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della somministrazione precoce di everolimus in associazione a dose ridotta di inibitore della calcineurina (CNI) ed alla eliminazione precoce di steroide in confronto alla terapia con dose standard di CNI, micofenolato mofetile e steroide in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene, con un ulteriore follow-up di sicurezza a 24 mesi	2011
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Validazione del dosaggio di anticorpi circolanti verso neo-autoantigeni glomerulari (SOD2, AR, PLA2r) come biomarker surrogato della evoluzione della glomerulo nefrite membranosa.	2011

Neuropsichiatria	Studio in aperto, multicentrico, ad accesso allargato, con RAD001 in pazienti con astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC).	2011
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio farmacogenetico nelle epilessie focali e generalizzate: criteri predittivi di farmacoresistenza clinici e ricerca di fattori genetici predisponenti.	2011
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per la valutazione della sicurezza ed efficacia di Midazolam intranasale (USL261) nel trattamento delle crisi epilettiche a grappolo in pazienti ambulatoriali-ARTEMIS1.	2011
Neurologia pediatrica e Malattie Muscolari	Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, adattivo, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di olesoxime (TR019622) in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) tra i 3 ed i 25 anni	2011
Neuropsichiatria Infantile	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate AFQ056 in adult patients with Fragile X Syndrome.	2011
Neuropsichiatria Infantile	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of AFQ056 in adolescent patients with Fragile X Syndrome.	2011
Neuropsichiatria Infantile	Studio in aperto per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine di AFQ056 in pazienti adulti con Sindrome dell'X Fragile	2011
Neuropsichiatria Infantile	Studio in aperto, multicentrico, ad accesso allargato, con RAD001 in pazienti con astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC)	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	A SIOPEX Study - Studio di fase I-II per dose e schedula dell'anticorpo monoclonale anti GD2 ch14.18/CHO in infusione continua associato a Aldesleuchina (IL2) in pazienti con neuroblastoma refrattario o recidivato. Studio della Società Internazionale Oncologica Pediatrica Europea Neuroblastoma (SIOPEX).	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of RO5185426 in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations.	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Espressione di ABCB1/P-glycoprotein come fattore per la stratificazione biologica dellosteosarcoma non metastatico delle estremità: studio prospettico.	2011

Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Follow-up dei pazienti a rischio per bronchiolite obliterante dopo trapianto di cellule staminali allogeniche	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo collaborativo internazionale per il trattamento di bambini ed adolescenti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Registro pediatrico multicentrico nella trombocitemia essenziale (TE).	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio di Fase III, Randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo di confronto, condotto in condizioni di cieco interne, per valutare efficacia e sicurezza di Aprepitant nella prevenzione di Nausea e Vomito indotti da Chemioterapia (CINV) in pazienti pediatrici	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio farmacocinetico, multicentrico, in aperto su nilotinib orale in pazienti pediatrici con fase cronica (FC) o fase accelerata (FA) di LMC Ph+ resistente/intollerante al Gleevec (imatinib) o con LLA Ph+ refrattaria/recidivante	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio internazionale multicentrico randomizzato di fase II sulla combinazione di Vincristina e Irinotecan, con o senza Temozolomide, in pazienti affetti da rhabdomyosarcoma refrattario o recidivato	2011
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Valutazione del profilo metabolomico in siero e urina di pazienti con Anemia di Fanconi	2011
Patologia neonatale	SLI study: assistenza respiratoria in sala parto con sustained lung inflation nel neonato estremamente pretermine a rischio di rds. studio randomizzato controllato.	2011
Patologia Neonatale	Validazione dello strumento "champs" per la valutazione del rischio di caduta del minore ricoverato in ospedale pediatrico.	2011
Pediatria II Reumatologia	Adattamento cross-culturale e validazione della versione del genitore e del paziente del Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR).	2011
Pediatria II Reumatologia	Farmacovigilanza in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (Pharmachild). Un registro di PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) e PRES (Pediatric Rheumatology European Society)	2011
Pediatria II Reumatologia	Programma internazionale, osservazionale, non interventistico, volontario sulle Malattie da accumulo lisosomiale	2011
Pediatria II Reumatologia	Registry for patients with Niemann-Pick Type C Disease	2011

Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Monitoraggio della sindrome di astinenza in TIP tramite utilizzo della scala WAT1	2012
Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Studio internazionale di prevalenza puntuale sulla pratica del reintegro volêmico con manovra rianimatoria in pazienti pediatrici in terapia intensiva	2012
Cardiologia	Effetti emodinamici della ventilazione meccanica e della nCPAP sul neonato pretermine	2012
Clinica Pediatrica	A single arm, open-label, multicenter, Phase IV trial to assess long term safety of tobramycin inhalation powder (TIP) in patients with Cystic Fibrosis.	2012
Clinica Pediatrica	Glycemic control and quality of life in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus described in a world-wide cross-sectional study in 2012: Impact of age-patient-related, treatment-related, behaviour and structure of care-related variables - studio TEENS	2012
Clinica Pediatrica	Sindrome da colonizzazione batterica dell'intestino tenue in fibrosi cistica: epidemiologia, impetto clinico e sperimentazione di un protocollo terapeutico	2012
Clinica Pediatrica	Studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e metformina per valutare la sicurezza e l'efficacia di sitagliptin in pazienti pediatrici affetti da diabete mellito di tipo II scarsamente compensati	2012
Clinica pediatrica	Studio europeo geni modificatori in fibrosi cistica. Network italiano.	2012
Clinica pediatrica	Investigation of cystic fibrosis airway microbiome in patients showing a severe decline in lung function and not responding to conventional antimicrobial therapy	2012
Laboratorio di Genetica Molecolare e Servizio di Citogenetica	Identificazione delle basi genetiche dell'Anomalia di Poland.	2012
Laboratorio di Genetica Molecolare e Servizio di Citogenetica	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene PHOX2B	2012
Laboratorio di Oncologia	Studio del ruolo di IL-27 nella progressione delle leucemie e nella regolazione del compartimento staminale emopoietico normale e leucemico.	2012
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	International Pediatric Peritoneal Biopsy Study in Children.	2012

Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Protocollo prospettico di studio del parenchima renale con sequenza DWI-MR nelle infezioni alte delle vie urinarie per la ricerca di focolai parenchimali	2012
Neurochirurgia	Sequenziamento dell'intero genoma e/o esoma in casi familiari e sporadici di Difetti del Tubo Neurale mediante sequenziamento massivo di nuova generazione (NGS)	2012
Neurologia pediatrica e Malattie Muscolari	Valutazione della funzione degli arti superiori in pazienti non deambulanti affetti da distrofia muscolare di Duchenne.	2012
Neuropsichiatria Infantile	Studio in aperto per valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di AFQ056 in pazienti adolescenti affetti dalla Sindrome X-Fragile	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	European low and intermediate risk neuroblastoma - SIOPEX study	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Protocollo di reinduzione per pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio in prima recidiva	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio clinico di fase II, multicentrico, controllato verso i dati storici, con Dasatinib aggiunto alla chemioterapia standard in bambini e adolescenti con nuova diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta Philadelphia positiva (Ph+ ALL)	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio multicentrico di fase II per valutare l'attività e la tossicità della Citarabina Liposomiale nel trattamento di bambini ed adolescenti con leucemia acuta linfoblastica e localizzazione meningeale resistente o in ricaduta dopo trattamento sistemico e intrarachideo	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio pilota, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, per esplorare la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di somministrazioni intravenose multiple di NI-0501, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN γ), in pazienti pediatrici con Linfocitocitosi Emofagocitica primaria (HLH) riattivata	2012
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Trial internazionale per bambini e adolescenti con LNH a cellule B o LLA-B: valutazione dell'efficacia e della sicurezza del Rituximab nei pazienti ad alto rischio	2012
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Prevalenza della resistenza ai macrolidi in Mycoplasma pneumoniae in una popolazione pediatrica affetta da infezioni delle vie aeree inferiori	2012
Pediatria II Reumatologia	A long-term, open-label follow-up study of CP-690,550 for treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA)	2012

Pediatria II Reumatologia	An open-label multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of CP-690,550 in pediatric patients from 2 to less than 18 years of age with juvenile idiopathic arthritis (JIA)	2012
Pediatria II Reumatologia	Standardizzazione dell'esame ecografico articolare nei pazienti con artrite idiopatica giovanile	2012
Pediatria II Reumatologia	Studio di fase IIa, internazionale, multicentrico, in aperto, non controllato per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di 4 infuzioni per via endovenosa di rituximab da 375 mg/m2 ciascuna in pazienti pediatrici affetti da grave granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica	2012
Pediatria II Reumatologia	Studio di fase IV per valutare la riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA) che manifestano anomalie nei parametri di laboratorio durante il trattamento con tocilizumab	2012
Pediatria II Reumatologia	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLys, in aggiunta alla terapia standard in pazienti pediatrici con Lupus Eritematoso Sistemico (LES)	2012
Pediatria II Reumatologia	Validazione del questionario multidimensionale per la dermatomiosite giovanile Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report (JDMAR)	2012
Pediatria II Reumatologia	Valutazione ultrastrutturale della cartilagine articolare mediante risonanza magnetica nei pazienti affetti da criopirinopatie	2012
Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatria	Sorveglianza della sicurezza e valutazione dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici nei bambini con broncopolmonite, faringotonsillite e otite media acuta della Regione Liguria	2012
S.O. Chirurgia	Confronto tra saturazione sensoriale e glucosio orale durante puntura lombare per l'anestesia sub arachnoidea nel neonato. Studio randomizzato, controllato, aperto	2012
Cardiologia	'Indagine retrospettiva sull'incidenza di patologie respiratorie durante i primi due anni di vita in bambini con cardiopatie congenite emodinamicamente significative: l'esperienza italiana (SINERGY)	2013
Cardiologia	Studio in doppio cieco su efficacia e sicurezza dell'inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 tadalafil in pazienti pediatrici con ipertensione arteriosa	2013

	polmonare	
Clinica Pediatrica	'A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR Mutation"	2013
Clinica pediatrica	'La qualità della vita nei giovani di bassa statura	2013
Dermatologia	Studio osservazionale sull'approccio terapeutico alla dermatite atopica e sul ruolo della "corticofobia" nel determinare la compliance al trattamento	2013
Malattie infettive	Dosaggio plasmatico di Cotrimossazolo in pazienti pediatrici	2013
Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Studio prospettico e randomizzato per ottimizzare la terapia con prednisone nelle recidive della sindrome nefrosica idiopatica dei bambini (Studio PROPINE)	2013
Neurologia pediatrica e Malattie Muscolari	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, sull'impiego di tadalafil nella distrofia muscolare di Duchenne.	2013
Neuropsichiatria Infantile	A three-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of two trough-ranges of everolimus as adjunctive therapy in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) who have refractory partial-onset seizures	2013
Neuropsichiatria Infantile	Ruolo dell'attaccamento come fattore di protezione nei disturbi somatoformi e da comportamento dirompente: uno studio clinico	2013
Neuropsichiatria Infantile	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di una dose di aripiprazolo somministrato una volta al giorno per via orale in bambini e adolescenti affetti da sindrome di Tourette.	2013
Neuropsichiatria Infantile	Trattamento con BOTOX in pazienti pediatrici affetti da spasticità dell'arto inferiore: studio in doppio cieco	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Efficacia diagnostica e implicazioni prognostiche della metodica 18F-DOPAPET/CT nello studio del neuroblastoma ad alto rischio: confronto con la scintigrafia con I-123-MIBG	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	MD-Paedigree - Integrazione di dati e processi nell'artrite idiopatica giovanile	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Multinational European Trial Children with Opsoclonus Myoclonus Syndrome/ Dancing Eye Syndrome	2013

Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio controllato comparativo attivo, randomizzato, parzialmente in cieco, di fase IIb per valutare farmacocinetica/farmacodinamica, sicurezza e tollerabilità di fosaprepitant in pazienti pediatrici per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia emetogena	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio di fase I/II, multicentrico, in aperto, di definizione della dose, per una valutazione della sicurezza e della tollerabilità e una valutazione preliminare dell'efficacia di nab-paclitaxel in soggetti in età pediatrica con tumori solidi recidivati o refrattari.	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio di fase II, multicentrico, a braccio singolo di Moxetumomab Pasudotox in soggetti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta pediatrica recidivante o refrattaria o da linfoma linfoblastico originato da cellule B	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio di fase II, multicentrico, non controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib per via orale in pazienti pediatrici affetti da leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi o da leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica o accelerata resistente o intollerante a imatinib o dasatinib	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Studio multicentrico per il monitoraggio a lungo termine dei pazienti affetti da HLH che hanno ricevuto un trattamento con NI-0501, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN γ)	2013
Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo	Utilizzo della ciclofosfamide dopo trapianto aploidentico di cellule staminali aploidentico midollari emopoietiche non t depletato	2013
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Allergia agli acari della polvere e infezioni virali respiratorie in età pediatrica	2013
Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico	Definizione di nuovi marcatori infiammatori di gravità e di eziologia nel bambino con plomonte di comunità (CAP) e loro correlazione con i parametri clinici ed ecografici polmonari	2013
Pediatria II Reumatologia	An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis	2013
Pediatria II Reumatologia	Comparazione tra esame ecografico e risonanza magnetica nei pazienti con artrite idiopatica giovanile	2013
Pediatria II Reumatologia	Immunizzazione anti-biofarmaceutici: predittori e analisi della rilevanza clinica per minimizzare il rischio di immunizzazione nell'artrite reumatoide e nell'artrite idiopatica giovanile" (sottostudio di Pharmachild -Farmacovigilanza in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile)	2013

Pediatria II Reumatologia	Studio di fase Ib, in aperto, multicentrico, per la valutazione della farmacocinetica, della farmacodinamica e della sicurezza di tocilizumab somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica	2013
Pediatria II Reumatologia	Studio di fase Ib, in aperto, multicentrico, per la valutazione della farmacocinetica, della farmacodinamica e della sicurezza di tocilizumab somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare	2013
Pediatria II Reumatologia	Studio in aperto, multinazionale, multicentrico per valutare la sicurezza, efficacia e farmacocinetica dell'asfotase alfa (proteina di fusione fosfatasi alcalina non tessuto-specifica umana ricombinante) nei neonati e nei bambini di età uguale o inferiore a 5 anni affetti da ipofosfatasia (HPP)	2013
Pediatria II Reumatologia	Studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, di SBC-102 in pazienti con carenza di lipasi acida lisosomiale	2013
Pediatria II Reumatologia	Trattamento della pericardite ricorrente idiopatica con anakinra	2013

Seminari 2013

DATA	SERVIZIO PROPONENTE	NOME RELATORE	TITOLO
31/01/13	Biblioteca Scientifica	Fabio Di Bello	Presentazione nuove risorse bibliografiche
15/02/13	Direzione Scientifica	Giuseppe Poli	Lipidi ossidati nel corso dello sviluppo della malattia di Alzheimer
21/02/13	Direzione Scientifica	Leticia Huergo	Epithelial-mesenchymal transition induces an anti-tumor immune response mediated by NKG2D receptor
18/02/13	Team Vie Aeree	Philippe Monnier	1) Stenosi esofagee e laringee da caustici: aspetti clinici e ricostruttivi; 2) Tracheotomia: tecniche, vantaggi, svantaggi
26/02/13	Laboratorio Oncologia	Elena Adinolfi	P2X7 receptor as new oncogene and potential target in neuroblastoma
01/03/13	AAD Alta Intensità di Cure e Percorso Nascita	Rinaldo Zanini Danilo Celleno	Evidence Based Medicine of clinical risk management in delivery room: a research analysis of recent outcomes
14/03/13	Direzione Scientifica O.S.D. Malattie Rare U.O.C. Genetica Medica	Maja Di Rocco Roberto Ravazzolo	LA RICERCA AL GASLINI 1) Problemi clinici aperti nella fibrodisplasia ossificante progressiva; 2) Fibrodisplasia ossificante progressiva: aspetti di genetica molecolare e studi sulla regolazione dell'espressione del gene ACVR1
15/03/13	Direzione Scientifica	Daniel Olive	Interaction of BTLA-HVEM in the regulation of Vg9Vd2 T cells in lymphoma
03/04/13	Direzione Scientifica U.O.S.D. Emat. Clin. U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale	Concetta Micalizzi Stefania Mercenaro	LA RICERCA AL GASLINI Istiocitosi Emofagocitica: Un "challenge" per il clinico ed il laboratorista
22/04/13	Direzione Scientifica	Claudio Lunardi	Ruolo dell'Endotelina-1 nella patogenesi della Sclerosi Sistemica (e delle sue complicanze)
24/04/13	Direzione Scientifica U.O.C. Malattie Muscolari	Federico Zara Pasquale Striano	LA RICERCA AL GASLINI Da Ippocrate all'era del "next generation sequencing": successi della genetica e impatto sulla pratica clinica

08/05/13	U.O.C. Genetica Medica	Giambattista Bonanno Giorgio Casari	1) Group I metabotropic glutamate receptors, abnormal glutamate release and excitotoxicity: role in amniotrophic lateral sclerosis 2) Spinocerebellar ataxia type 28, from molecular hypothesis to preclinical treatment
10/05/13	Direzione Scientifica U.O.C. Neurochirurgia	Valeria Capra Patrizia De Marco	LA RICERCA AL GASLINI Aggiornamenti nella genetica dei Difetti del Tubo Neurale
17/05/13	Laboratorio Genetica Molecolare	Andres Stutzin	TRPM4, hydrogen peroxide and necrotic cell death
22/05/13	Centro Traslazionale di Miologia e Patologie Neurodegenerative	Ester Zito	Scurvy is the cost to pay for a defective oxidative protein folding
22/05/13	Direzione Scientifica U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto	Gian Marco Ghiggeri Maurizio Bruschi	LA RICERCA AL GASLINI: Nefropatie autoimmuni: dalla ricerca di base alla diagnostica di tutti i giorni
23/05/13	Direzione Scientifica	Alberto Diaspro	Breaking news in imaging - Talking about superresolution
28/05/13	Direzione Scientifica	Francesco Di Virgilio	The split personality of adenosine triphosphate (ATP): an energy currency as well as a signal of danger
30/05/13	Direzione Scientifica	Claudio Ortolani	Citometria e statistica: luci ed ombre di un matrimonio per amore
06/05/13	Direzione Scientifica	Franco Locatelli	L'oncoematologia pediatrica, un modello per la ricerca clinica traslazionale
07/06/13	Direzione Scientifica Centro Fibrosi Cistica – U.O.C. Clinica Pediatrica - U.O.C. Genetica Medica	Laura Minicucci Luis Galletta	LA RICERCA AL GASLINI Fibrosi cistica: dall'identificazione del gene alla correzione del difetto di base
10/06/13	Direzione Scientifica	Roberto M. Lemoli	Bone marrow stem cells detect danger through purinergic signaling
19/06/13	Direzione Scientifica U.O.C. Genetica Medica U.O.C. Pediatria II, Reumatologia	Isabella Ceccherini Marco Gattorno	LA RICERCA AL GASLINI: Quando l'infiammazione si accende da sola: luci ed ombre della next generation sequencing nelle sindromi autoinfiammatorie
04/07/13	Direzione Scientifica U.O.S.D. Oncologia Clinica e Sperimentale U.O.C. Laboratorio Oncologia	Alberto Garaventa Ignazia Progone	LA RICERCA AL GASLINI Studi immunologici e immunoterapia nel neuroblastoma

08/07/13	U.O.C. Neuroradiologia U.O.C. Neurochirurgia	Martin Catala	Gastrulation and neurulation: the actual facts and a need for a new classification of spinal cord malformations
09/07/13	Direzione Scientifica	Gioacchino Natoli	Macrophage specialization and plasticity: what can we learn from genomic approaches
10/07/13	U.O.C. Pediatria II	Pierre Miossec	Cytokine interactions in chronic joint inflammation
18/07/13	U.O.C. Genetica Medica	Alessio Accardi	Trasporto di ioni e lipidi in un canale ionico della famiglia TMEM16
13/09/13	Direzione Scientifica	Stefano Papa	Studio della comunicazione cellulare in citometria a flusso
09/10/13	Direzione Scientifica Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova	Cristina Bottino Roberta Castriconi	LA RICERCA AL GASLINI Pregi e difetti del sistema immunitario
23/10/13	Direzione Scientifica	Max D. Cooper	A Darwinian View of Adaptive Immunity
05/11/13	Direzione Scientifica Laboratorio di Biologia Molecolare U.O.S.D. Oncologia Clinica	Luigi Varesio Massimo Conte	LA RICERCA AL GASLINI I fattori di rischio del neuroblastoma: dalla biologia alla terapia
21/11/13	Direzione Scientifica U.O.S.D. Ematologia Clinica e Sperimentale	Carlo Dufour Johanna Svahn	LA RICERCA AL GASLINI Anemia di Fanconi. Chiari e scuri di una malattia rara pre-neoplastica
26/11/13	Laboratorio Core Facilities	Jörg Schlegel	Amnis quantitative imaging flow cytometry: statistical microscopy of thousands of cells in flow for science-driven conclusions backed up by statistics
04/12/13	Direzione Scientifica Core Facilities, Laboratorio di Spettrometria di Massa e Proteomica U.O.C. Laboratorio di Oncologia	Andrea Petretto Lizzia Raffaghello	LA RICERCA AL GASLINI La proteomica come strumento per lo studio del metabolismo tumorale
05/12/13	U.O.C. Emato-Oncologia	Roberto Maggi	Ottenimento di cancer stem cells da una linea di neuroblastoma umano (SK-N-AS)

Finanziamenti per progetti di ricerca in corso nel 2013

FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA OTTENUTI DAL MINISTERO DELLA SALUTE

“Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick type C disease: a possible therapeutic target”.

In collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria “Santa Maria della Misericordia” di Udine.

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Mirella Filocamo.

Finanziamento: € 42.500,00

“Search for novel genes involved in heterogeneous Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)- like autoinflammatory disorders”.

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Silvia Borghini

Finanziamento: € 281.800,00

“Interleukin-27 in the control of pediatric acute leukemia cell growth in NOD/SCID/IL2rg-/-mice with human immune system”.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Irma Airoidi

Finanziamento: € 274.840,00

“Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): definition of genetic and structural backgrounds based on high through-put innovative approaches”.

Responsabile Scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 244.100,00

“Identification of genes for rare developmental disorders by next generation sequencing”.

Responsabile Scientifico: Dott. Federico Zara

Finanziamento: € 451.500,00

“Childhood Histiocytoses: getting deeper in pathogenesis and exploring novel therapeutic approaches”.

In collaborazione con “A.O.U. Meyer” di Firenze.

Responsabile Scientifico: Prof. Lorenzo Moretta

Finanziamento: € 60.000,00

“Optimization of alloreactive natural killer (NK) cell-and invariant NKT (iNKT) cell-mediated anti-leukemia effect in children with hematological malignancies given a T-cell depleted hematopoietic stem celltransplantation (HSCT) from an HLA-disparate relative”.

In collaborazione con l'IRCCS Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma.

Responsabile Scientifico: Prof. Lorenzo Moretta

Finanziamento: € 75.000,00

“Congenital Myopathies: genetic screening starting from a new diagnostic algorithm”.

In collaborazione con l'IRCCS Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma.

Responsabile Scientifico: Dott. Claudio Bruno

Finanziamento: € 26.400,00

“Definition of mechanisms controlling processing and secretion of IL-1beta in health and autoinflammatory diseases, search for novel therapeutic strategies”.

In collaborazione con A.O.U. IRCCS “San Martino/IST” di Genova.

Responsabile scientifico : Dott.ssa Sabrina Chiesa

Finanziamento: € 190.700,00

“A multidisciplinary study to investigate the molecular bases of hereditary tubulointestinal nephritis”. In collaborazione con l’I.R.C.C.S. “Ospedale San Raffaele S.r.l.” di Milano.

Responsabile scientifico : Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 25.500,00

“Creazione di un database di studi RM in soggetti in età pediatrica normali ed affetti da malattie neurologiche rare”. In collaborazione con l’I.R.C.C.S. “Associazione La Nostra Famiglia – Eugenio Medea” di Milano.

Responsabile scientifico: Dott. Andrea Rossi

Finanziamento: € 30.000,00

“Implementation and optimization of T-cell therapy for EBV related tumors”. In Collaborazione con “IRCCS Policlinico San Matteo” di Pavia.

Responsabile scientifico : Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 45.000,00

Ricerca Corrente 2013. Finanziamento: € 5.006.999,24

Cinque per Mille 2011 (redditi 2010). Finanziamento: € 3.204.692,17

Finanziamento Conto Capitale Ministero della Salute Anno 2011- cofinanziamento Regione Liguria. Progetto **“Analisi di cellule linfoidi con funzione effettrice o regolatoria in pazienti pediatrici con tumori solidi o leucemie ad alto rischio”.**

Responsabile Scientifico: Prof. Lorenzo Moretta

Finanziamento: € 540.000,00

Finanziamento Conto Capitale Ministero della Salute Anno 2011- cofinanziamento Regione Liguria. Progetto **“Acquisizione ed implementazione di un tomografo per Risonanza magnetica (RM) ad intensità di campo 3 Tesla”**

Responsabile Scientifico: Dott. Andrea Rossi

Finanziamento: € 1.360.000,00

Finanziamento in Conto Capitale Ministero della Salute Anno 2012. Progetto **“Sistema integrato di immagini biologiche”**

Responsabile Scientifico: Dott. Gino Tripodi

Finanziamento: € 400.000,00

FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA OTTENUTI DALL’UNIONE EUROPEA

“Model Driven European Digital Repository – MD PAEDIGREE”.

In collaborazione con l’IRCCS Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma.

Responsabile Scientifico: Dott. Alberto Martini

Finanziamento: € 307.960,00

“European registry of patients with McArdle disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) with exercise intolerance and the major symptom (PR-MDMGD) – EUROMAC”. In collaborazione con “Fundacio’ Hospital Universitari Vall d’Hebron – Institut de Recerca”.

Responsabile Scientifico: Dott. Claudio Bruno

Finanziamento: € 39.945,00

“PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to Improve Quality of life after cancer during Childhood, Adolescence and Young Adulthood. PanCare LIFE”. In collaborazione con “Universitaetsmedizin der Johannes Gutenberg – Universitat Mainz”.

Responsabile Scientifico: Dott. Riccardo Haupt
Finanziamento: € 200.819,00

“GAbapentin in Paediatric Pain. GAPP”. In collaborazione con il “Consorzio Per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche” di Bari.

Responsabile Scientifico: Dott. Luca Manfredini
Finanziamento: € 148.791,25

FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA OTTENUTI DALL'ASSOCIAZIONE PER LA RICERCA SUL CANCRO (AIRC)

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

II annualità. Responsabile scientifico: Dott.ssa Isabella Ceccherini
Finanziamento: € 65.000,00

“PH0X2B overexpression and pathogenetic interactions as targets for a pharmacological approach to Neuroblastoma”. III annualità.

Responsabile scientifico: dr.ssa Tiziana Bachetti
Finanziamento: € 50.000,00

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

Responsabile scientifico: Dott.ssa Irma Airoidi
Finanziamento: € 140.000,00

“MicroRNA replacement and RNAi-mediated silencing of ALK as combined targeted therapies for Neuroblastoma”. II annualità.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Patrizia Perri
Finanziamento: € 55.000,00

“NK cell subsets in germinal center B cell lymphoma microenvironment: cellular and molecular characterization”. II annualità.

Responsabile scientifico: Dott. Vito Pistoia
Finanziamento: € 90.000,00

FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA OTTENUTI DA ENTI PRIVATI

“Sax 2012, Lm Int. Leibniz Research Cluster Immunomemory”. In collaborazione con Deutsches Rheuma Forschungszentrum Berlin.

Responsabile scientifico: Prof. Lorenzo Moretta
Finanziamento: € 5.480,53

“Definizione di pannelli per la diagnostica allergologica con l'utilizzo di marcatori allergologici molecolari. Analisi costo/beneficio del loro utilizzo nella routine quotidiana”.

Progetto finanziato dalla ditta Thermo fischer
Responsabile scientifico: Prof. Giovanni Melioli
Finanziamento: € 20.000,00

“Caratterizzazione ed isolamento di cellule endoteliali umane di derivazione tumorale nel neuroblastoma: implicazioni per la farmaco-resistenza e l'immunoterapia”.

Progetto finanziato dalla “Fondazione Maria Piaggio Casarsa”.
Responsabile scientifico: dott.ssa Annalisa Pezzolo
Finanziamento: € 17.500,00

“Dietary Restriction, GH/IGF-I & Mechanisms of Differential Cellular Protection.” II annualità. Progetto finanziato dalla “University of Southern California”.

Responsabili scientifici: Dott. Vito Pistoia, Dott.ssa Lizzia Raffaghello
Finanziamento: € 40.420,03

Contributo liberale a sostegno dell'Attività di Ricerca nell'area delle malattie lisosomiali e dello studio funzionale in pazienti affetti da malattia di Gaucher. Progetto finanziato dalla ditta Sanofi-Aventis S.p.A.

Responsabile scientifico: Dott.ssa Mirella Filocamo
Finanziamento: € 15.000,00

Progetto internazionale di validazione dei criteri per determinare il miglioramento clinico nella dermatomiosite giovanile e nella polimiosite. Progetto finanziato dalla "European League Against Rheumatism (EULAR)" di Zurigo.

Responsabile scientifico: Dott. Alberto Martini
Finanziamento: € 20.895,00

Contributo per svolgimento progetto Europeo **"Eurofever Project"** da parte della casa farmaceutica "Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI)" di Stoccolma.

Responsabile scientifico: Dott. Alberto Martini
Finanziamento: € 14.000,00

"Role of the novel presynaptic protein PRRT in neuronal physiology and in the pathogenesis of paroxysmal neurological disorders". Progetto finanziato dalla Fondazione Telethon.

Responsabile scientifico: Dott. Federico Zara
Finanziamento: € 136.000,00

Contributo liberale da parte della casa farmaceutica ChanTest Corporation di Cleveland, USA; per acquisizione di strumentazione da utilizzare per progetti di ricerca.

Responsabile scientifico: Dott. Luis Galiotta
Finanziamento: € 12.000,00

Contributo da parte della "Fondazione Umberto Veronesi" finalizzato al co-finanziamento di contratto di eccellenza della Dott.ssa Tiziana Bachetti per la collaborazione al progetto di ricerca: **"Approcci high throughput drugs screening per identificare molecole in grado di contrastare gli effetti patogenetici dell'over-espressione di PHOX2B nel Neuroblastoma".**

Finanziamento: € 27.000,00

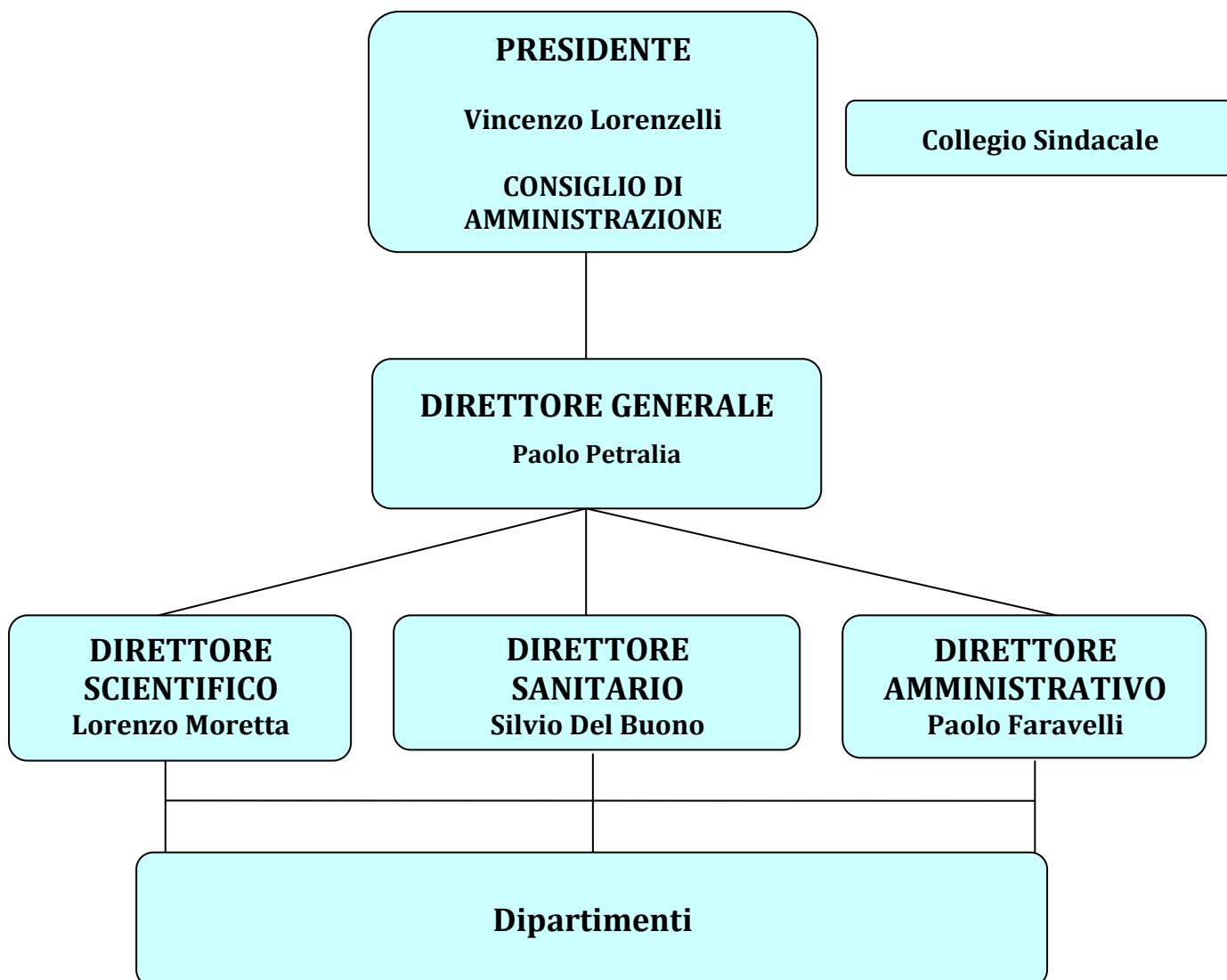
FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA OTTENUTI DA ALTRI ENTI PUBBLICI

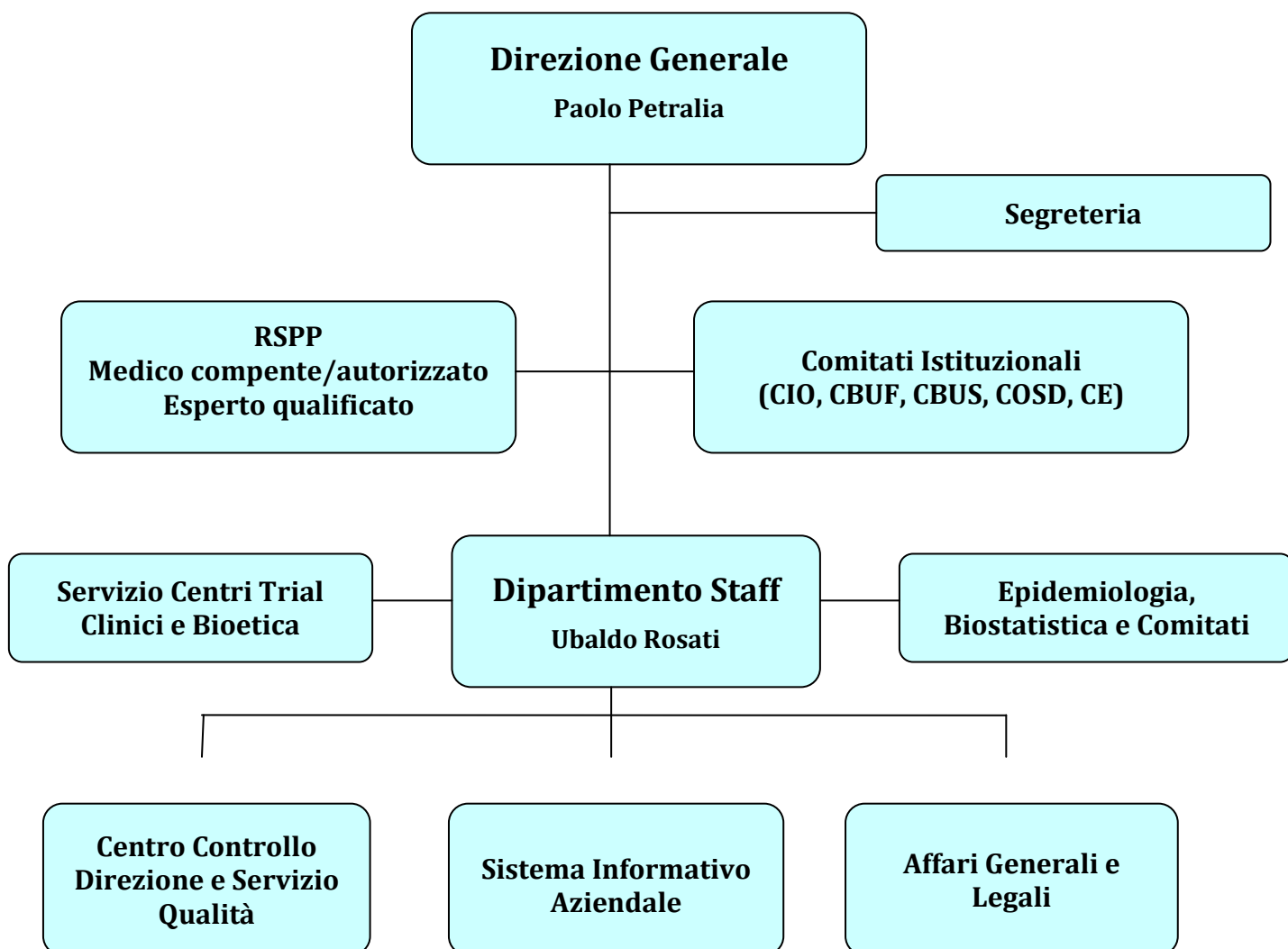
"Studio randomizzato per l'ottimizzazione del trattamento steroideo della sindrome nefrosica idiopatica cortico-sensibile (PROPINE Study), finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco". In collaborazione con l'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Responsabile scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri
Finanziamento: € 3.300,00

"Twenty four month, multi center, prospective, randomized, double-blind, placebo controller, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and cost-effectiveness of allergen specific sublingual immunotherapy (SLIT) in combination with standard of care (SoC) in pediatric allergic asthma" finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con l'Associazione per la Ricerca sull'Allergia e l'Amsa Infantili - ALLEGRIA Onlus".

Responsabile scientifico: Dott. ssa Mariangela Tosca
Finanziamento: € 98.500,00





Centro Controllo Direzione e Servizio Qualità

Director: Dr. Ubaldo Rosati

Staff

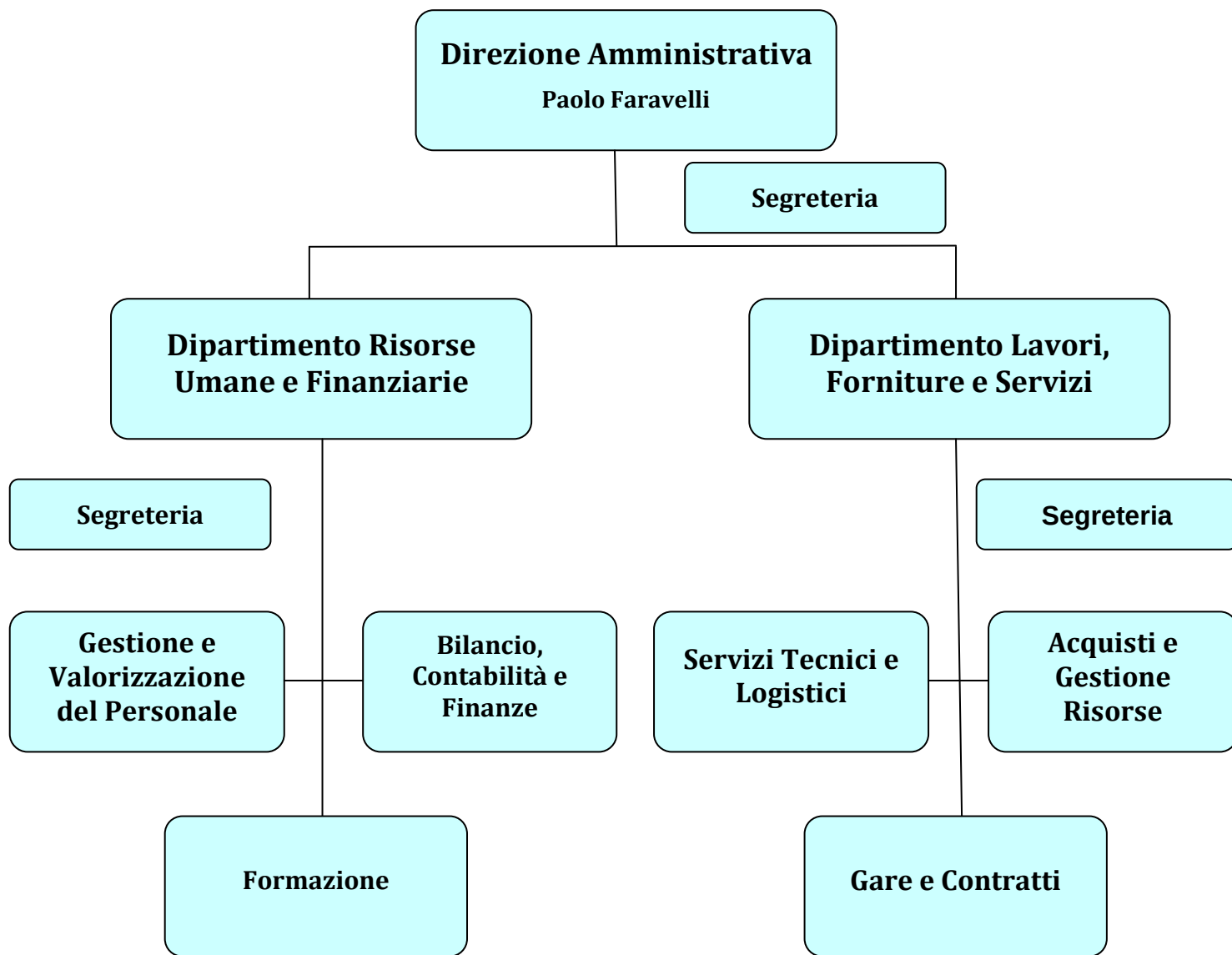
Elena Battistini

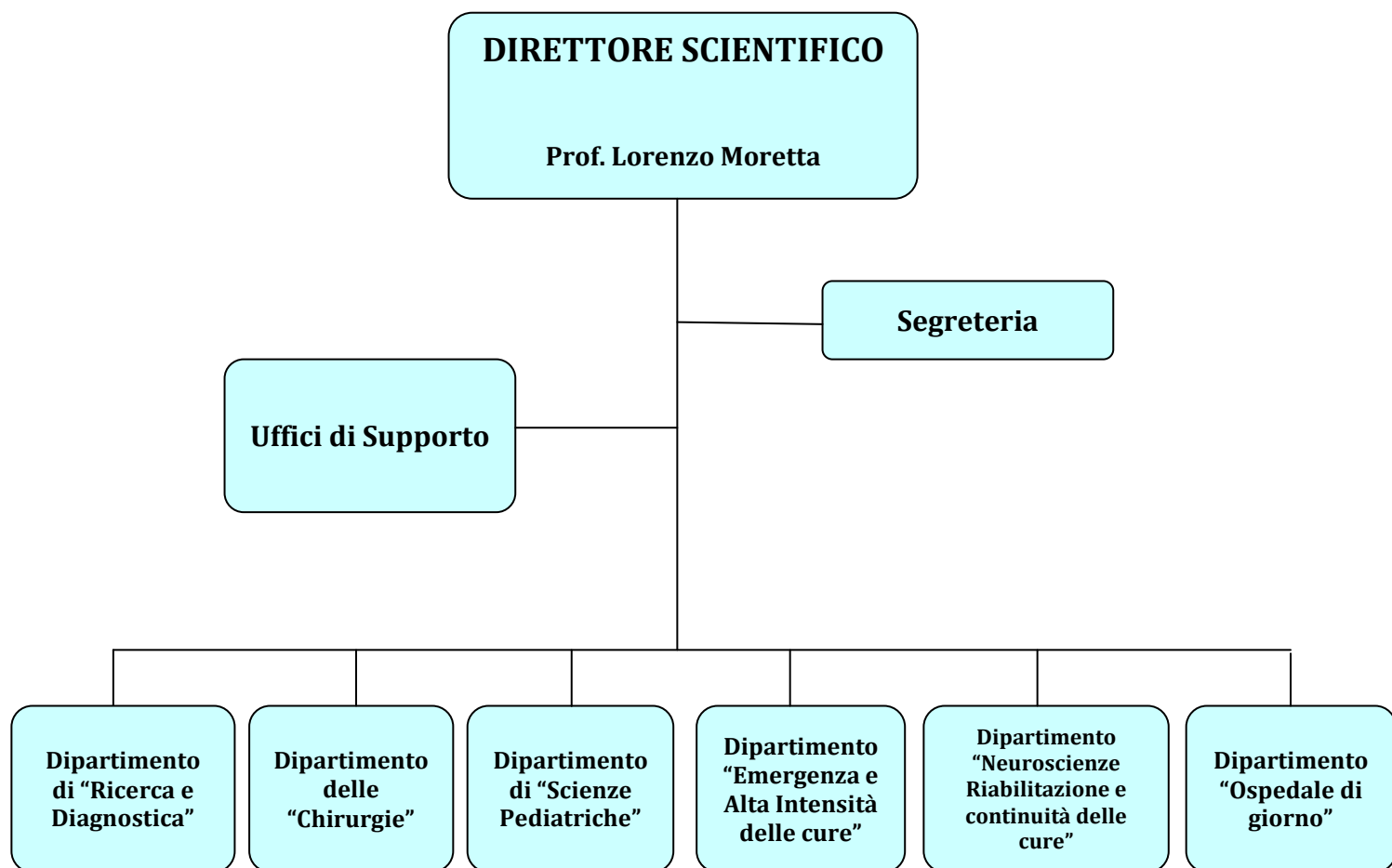
Fulvia Cavanenghi

Chiara Giuliano

Pierina Santini

Progetto multicentrico per la gestione del rischio clinico in pediatria **Obiettivo:** 1) Effettuazione di analisi di benchmark rispetto a strutture del National Health Service (UK) 2) Focalizzazione sulle problematiche del rischio legate all'area urgenza emergenza 3) Individuazione degli strumenti 4) Formazione del personale **Descrizione:** A. elaborare il modello metodologico da adottare per il miglioramento della sicurezza in età pediatrica e proporre le azioni da intraprendere in relazione alla loro efficacia, sulla base delle evidenze disponibili in letteratura, ai risultati della rilevazione, nel rispetto dei principi etici sanciti da organismi nazionali ed internazionali; B. definire e sperimentare una metodologia di valutazione delle attività intraprese per la riduzione del rischio clinico in età pediatrica.





Curriculum Vitae et Studiorum del Professor Lorenzo Moretta

Prof. Lorenzo Moretta Nato a Genova il 26/09/1948 Coniugato, due figli		
	1972	Laurea in Medicina e Chirurgia cum laude, Università di Genova
Specializzazioni:		Microbiologia Medica (1974); Immunologia Clinica ed Allergologia (1982)
Incarichi professionali	1972-1980	Assistente presso l'Istituto di Microbiologia, Università di Genova
	1976-1977	"Visiting Scientist" presso il Dept. of Pediatrics and Microbiology, Cancer Center, University of Alabama, Birmingham, USA
	1980-1984	Direttore dei laboratori di "Clinical Immunology" del Ludwig Institute for Cancer Research di Losanna, Svizzera
	1984-1990	Professore associato di Immunopatologia, Università di Genova e Direttore dei laboratori di Immunopatologia dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova
	1990-1991	Professore Straordinario di Patologia Generale, Università di L'Aquila
	1991-1994	Professore Straordinario di Immunologia, Università di Torino, Sede di Novara
	1994-oggi	Professore Ordinario, Cattedra di Patologia Generale, Università di Genova.
	1994-2000	Direttore dei laboratori di Immunopatologia dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro presso il Centro di Biotecnologie Avanzate, Genova
	1996-1997	Presidente, Società Italiana di Immunologia e Immunopatologia
	1998-2000	Vice Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
	Dal 1-11-2000 - oggi	Direttore Scientifico dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova
	2009-2012	President Elect, European Federation of Immunological
	2012 - oggi	President, European Federation of Immunological Societies (EFIS)
Premi	1989	Lyon's Prize per il miglior contributo italiano all'Immunologia/Oncologia (insieme a R. Foà)
	1998	Cancer Research Institute W.B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology (insieme a K. Kärre e a R. Steinman) (New York)
	1998	Biotec Award per l'eccellente contributo alla ricerca italiana nell'ambito delle biotecnologie (insieme a A. Mantovani e E. Pinna) (Siena)

	1999	The IInd PISO International Prize for Research (insieme a A.S. Fauci) (Cagliari)
	2000	Premio Invernizzi per la Medicina (Milano)
	2000	Premio San Salvatore 2000 (Lugano)
	2001	Yvette Mayent Prize, Institut Curie (insieme a K. Karre e A. Moretta) (Paris)
	2001	Novartis Award for Basic Immunology (insieme a K. Kärre e W. Yokoyama) (Stockholm)
	2001	Premio Regionale Ligure (Genova)
	2002	Premio Galeno (Milano)
	2003	Medaglia "Cristoforo Colombo" per Meriti Scientifici (Genova)
	2004	Riconoscimento quale "Eminente Studioso italiano" Università di Genova (highly cited scientist, ISI) (Genova)
	2006	Premio "Guido Venosta" (FIRC/AIRC) per l'eccellenza nella ricerca sul cancro (Roma)
	2011	Premio "Delfini d'Argento" (Cascina)
	2013	Premio "Maria Vilma e Bianca Querci"
Principali memberships su invito / cooptazioni:		2000 Accademia Europea
		2003 European Molecular Biology Organization (EMBO)
		2003 Gruppo 2003 (highly cited scientists)
		2009 Accademia dei Lincei
Onorificenze	2006	Commendatore della Repubblica per alti meriti scientifici (Roma)
Pubblicazioni Internaz. in estenso		580
"Impact factor" Totale		Oltre 3500
N° totale di citazioni bibliografiche		Oltre 42.000 (è nell'elenco degli "Highly Cited Scientists" secondo ISI)
H-index		112 (Google scholar)

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

Il Prof. Moretta ha compiuto studi che vengono ritenuti fondamentali in Immunologia e nella terapia di tumori e leucemie. Sua é stata la prima definizione delle sottopopolazioni di linfociti T nell'uomo. Questi studi hanno fornito la base per la comprensione di malattie che coinvolgono il sistema immunitario quali immunodeficienze e malattie autoimmuni. La pubblicazione relativa é stata identificata come **"Citation Classic"** dai Current Contents Life Science (vol.28, n.50, 16 dicembre 1985) essendo stata citata oltre 1300 volte in un periodo di soli 7 anni. Il Prof. Moretta é Autore di oltre **580** pubblicazioni in estenso su riviste e libri internazionali di notevole prestigio ed é stato in assoluto **il ricercatore italiano più citato** nella letteratura scientifica **in un periodo di 10 anni** (1977-87, come riportato dalla rivista "THE SCIENTIST", Current Contents, February 19, 1990).

Ad oggi, il numero di citazioni bibliografiche totali riferite alle sue pubblicazioni è di oltre **42.000**. Il Prof. Moretta risulta tra gli "Highly Cited Scientists" dell'Institute of Scientific Information (ISI), lista di cui fa parte un numero limitato di ricercatori italiani. Il suo **h-index** è **112**. Inoltre, in una recente analisi di Via Academy, il Prof. Moretta è stato individuato tra i 200 autori (su un totale di oltre 3 milioni di autori in tutte le discipline) con un H-index ≥100.

Questi dati rappresentano un importante indicatore di come le ricerche compiute dal Prof. Moretta e dai suoi collaboratori abbiano un notevole impatto sulla ricerca biomedica internazionale.

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

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

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

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

Un contributo fondamentale del laboratorio diretto dal Prof. Moretta in stretta collaborazione con il Laboratorio diretto dal Prof. Alessandro Moretta, Professore Ordinario di Istologia presso l'Università di Genova, é rappresentato dalla definizione dei meccanismi alla base della funzione NK (uccisione di cellule tumorali) con la scoperta di una serie di nuovi recettori inibitori specifici per molecole HLA di classe I (denominati KIR) e dei recettori responsabili dell'attivazione delle cellule NK e dell'induzione dei processi di uccisione delle cellule tumorali. I geni che codificano per questi recettori sono stati clonati nel laboratorio del Prof. Moretta. Nel complesso oltre 15 nuove molecole recettoriali sono state identificate e clonate dal gruppo del Prof. Moretta. Le conoscenze acquisite sulle cellule NK e sui loro recettori sono alla base di importanti risultati nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio basati sull'identificazione di "mismatches" tra recettori KIR delle cellule NK del donatore e alleli HLA di classe I del paziente (tipicamente, nel trapianto aploidentico da genitore). Questi studi sono stati realizzati con notevole successo in pazienti pediatriche con leucemie acute ad alto rischio dal Prof. Lorenzo Moretta in collaborazione con i Proff. Alessandro Moretta e Franco Locatelli. In genere, le scoperte compiute dal Prof. Moretta e dai suoi collaboratori hanno avuto un notevole impatto sulla ricerca biomedica anche per le applicazioni all'immunoterapia dei tumori solidi e delle leucemie e alle immunodeficienze e hanno valso al Prof. Moretta premi e riconoscimenti internazionali di notevole prestigio (vedi elenco nella tabella).

Staff

Segretaria Direttore Scientifico

Cinzia Miriello (Università)

Segreteria ed editoria del Direttore

Stefano Canu

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

Segreteria Direzione Scientifica

Roberta Fossati

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

Segreteria Scientifica

Laura Diamanti

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

Segreteria Seminari Scientifici

Orietta Poggi

Gestione amministrativa e logistica dei Seminari scientifici e di attività.

Segreteria Amministrativa

Maria Gabriella Marinari

Giuseppina Fabbri

Giorgio Sangalli

Anna Cesarini

Vincenza Nalbone

Eva Canepa

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

Sezione Grafica

Anna Cesarini

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

Predispose ed elabora immagini e tabelle per pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e nazionali.

Elaborazione grafico-contabile delle rendicontazioni intermedie e finali dei progetti di ricerche correnti e finalizzate, ministeriali e regionali e di Enti vari per l'erogazione dei relativi fondi. Gestisce i vari indirizzi per l'inoltro della corrispondenza della Direzione Scientifica.

Biblioteca

Angela Carbonaro

Orietta Poggi

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

Traduzioni e Consulenza Linguistica

Anna Capurro

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

Relazioni Scientifiche e Brevetti

Rosa Bellomo

Vincenza Nalbone

Mantiene i rapporti tra la Direzione Scientifica e il Ministero della Salute, la Regione Liguria ed altri Enti o Istituzioni pubbliche e private Nazionali che finanziano la ricerca. Assiste il

Direttore Scientifico e i Ricercatori dell'Istituto alla progettazione, gestione e rendicontazione scientifica della Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente.

Coordina la redazione della Relazione Scientifica annuale ministeriale.

Composizione e revisione tipografica del Report Scientifico Annuale.

Referente Sistema di Gestione per la Qualità della Direzione Scientifica.

Progetti e attività di ricerca internazionali

Thomas Wiley

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

Ufficio Sperimentazioni Cliniche Applicate alla Pediatria (USCP)

Ornella Della Casa Alberighi

Gli obiettivi dell'USCP sono:

Fornire un servizio altamente qualificato volto a supportare la preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica e di piani di sviluppo clinico di farmaci e di farmacovigilanza applicati alla Pediatria.

Progettare e condurre studi clinici collaborativi in Pediatria (da studi di Fase 1 a studi di Fase 4 -farmacovigilanza), con reti specialistiche di Istituti Pediatrici di eccellenza, con istituzioni nazionali (Istituto Superiore di Sanità) ed internazionali (Comunità Europea, Orphanet), con enti regolatori (EMA ed FDA, AIFA) ed aziende farmaceutiche nazionali ed internazionali.

Svolgere specifiche attività di formazione continua del personale sanitario che effettua la sperimentazione clinica in Pediatria.

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

Responsabile: Dottor Riccardo Haupt

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Riccardo Haupt	Direttore medico	Ruolo
Angela Pistorio	Dirigente sanitario medico, biostatistico	Ruolo
Maria Grazia Calevo	Dirigente sanitario analista	Ruolo
Silvia Caruso	Collaboratore sanitario data monitor	Contrattista
Francesca Bagnasco	Collaboratore sanitario biostatistico	Contrattista
Giovanni Erminio	Collaboratore sanitario data manager	Contrattista
Annarita Gigliotti	Medico	Contrattista
Vera Morsellino	Medico	Contrattista
Laura Crescini	Collaboratore amministrativo	Ruolo
Stefania Gamba	Collaboratore farmacista	Contrattista
Serena Puiè	Collaboratore amministrativo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Sotto l'aspetto epidemiologico, si è ulteriormente aumentata la visibilità internazionale dell'Istituto grazie alla partecipazione attiva ai progetti Europei attualmente in corso (PanCareSurFup ed ENCCA) e a quelli approvati quest'anno dalla Commissione Europea (PanCareLIFE e ExPO-r-NeT). L'ambito di riferimento è il follow-up a distanza dei soggetti lungo-sopravviventi da tumore pediatrico con particolare riguardo alla mortalità tardiva, i secondi tumori e gli eventi cardi-circolatori gravi. Si è anche sviluppato un prototipo del cosiddetto "Passaporto della guarigione". Inoltre sono stati utilizzati dati dei registri di patologia dei quali siamo responsabili per l'analisi di casistiche con particolare riferimento al neuroblastoma, alle infezioni in soggetti oncologici e ai pazienti fuori terapia da tumore pediatrico.

Sotto l'aspetto biostatistico si sono effettuate analisi di dati di studi sperimentali in particolar modo studi con disegno longitudinale prospettico a) per la valutazione di nuovi trattamenti in campo reumatologico (Dermatomiosite giovanile, Artrite idiopatica giovanile e Lupus Eritematoso Sistemico); b) per la validazione di strumenti diagnostici standardizzati clinici e/o radiologico/ecografici per la valutazione dell'attività e del danno articolare/muscolare; c) per lo sviluppo di nuovi sistemi classificativi per la diagnosi e di nuovi criteri standardizzati per la valutazione dell'outcome.

Continua inoltre la collaborazione con il centro Cochrane International per la revisione sistematica di argomenti neonatologici e allergologici. In questo contesto sono state effettuate 4 giornate per la formazione del personale dipendente ed esterno miranti a presentare le tecniche per l'effettuazione e la lettura delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

Clinica Pediatrica dell'università di Milano-Bicocca;
CINECA (centro interuniversitario per il calcolo automatico);
PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization);
Cochrane Italia,

National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS-NIH),
Network europei PanCare, PanCareSurFup, ENCCA, ExPO-r-NeT

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Metodologie statistico-epidemiologiche per analisi di dati clinici e laboratoristici

Obiettivo: Applicare metodologie statistico-epidemiologiche per gestione ed analisi di dati clinici e laboratoristici provenienti da: i) registri di patologia; ii) farmacovigilanza, iii) trials clinici; iv) validazione di strumenti standardizzati per la diagnostica e di criteri classificativi; v) progettazione e sviluppo di revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi. Coordinare l'attività delle segreterie della sezione pediatrica del Comitato Etico Regionale.

Descrizione: Le metodiche di cui sopra verranno applicate prevalentemente alla casistica istituzionale, nazionale o internazionale prevalentemente di area reumatologica, oncologica, neonatologica, infettivologica e delle malattie endocrine e del metabolismo.

Le revisioni sistematiche riguarderanno anche la produzione di linee guida in area neonatale e oncologica. Continuerà l'attività all'interno dei progetti epidemiologici internazionali con particolare riguardo all'analisi di mortalità e al rischio di seconde neoplasie maligne, di complicanze cardio-vascolari, o di insufficienza ovarica prematura

Nei soggetti lungo-sopravviventi da tumore pediatrico.

Continuerà il supporto metodologico per la preparazione e presentazione al comitato etico dei progetti di ricerca istituzionali "no profit"

Collaborazioni IGG: Le principali U.O con le quali si collaborerà sono:

AAD Ematologia ed Oncologia Pediatrica

UOC Malattie Infettive

II Clinica Pediatrica Università di Genova – Reumatologia

Collaborazioni Esterne:

CINECA (Centro interuniversitario per il calcolo automatico)

Cochrane Italia (Bologna),

Network europei: PanCare, PanCareSurFup, ENCCA, PanCareLIFE, Ex

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Pimentel A, Haupt R, Sihelnik SA, Kimmel WB, Swierczynski SL. Focal Langerhans cell histiocytosis (LCH) coexisting with renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2011;29(5):e107-9. [IF: 18,970]
2. Malattia C, Damasio MB, Pistorio A, Ioseliani M, Vilca I, Valle M, Ruperto N, Viola S, Buoncompagni A, Magnano GM, Ravelli A, Tomà P, Martini A. Development and preliminary validation of a paediatric-targeted MRI scoring system for the assessment of disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70(3):440-6. [IF: 9,082]
3. Pivetta E, Maule MM, Pisani P, Zugna D, Haupt R, Jankovic M, Aricò M, Casale F, Clerico A, Cordero di Montezemolo L, Kiren V, Locatelli F, Palumbo G, Pession A, Pilon M, Santoro N, Terenziani M, Valsecchi MG, Dama E, Magnani C, Merletti F, Pastore G; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. Haematologica 2011;96(5):744-51. [IF: 6,532]
4. Puliti A, Rossi PI, Caridi G, Corbelli A, Ikehata M, Armelloni S, Li M, Zennaro C, Conti V, Vaccari CM, Cassanello M, Calevo MG, Emionite L, Ravazzolo R, Rastaldi MP. Albuminuria and glomerular damage in mice lacking the metabotropic glutamate receptor 1. Am J Pathol 2011;178(3):1257-69. [IF: 5,224]

5. Pezzolo A, Parodi F, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Mosconi M, Gambini C, Cilli M, Deaglio S, Malavasi F, Pistoia V. Oct-4+/Tenascin C+ neuroblastoma cells serve as progenitors of tumor-derived endothelial cells. *Cell Res* 2011;21(10):1470-86. [IF: 9,417]
6. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Di Iorgi N, Bader-Meunier B, Da Silva C, Roldan-Molina R, Barash J, Dracou C, Laloum SG, Jarosova K, Deslandre CJ, Koné-Paut I, Garofalo F, Press J, Sengler C, Tauber T, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):511-7. [IF: 8,727]
7. Morandi F, Scaruffi P, Gallo F, Stigliani S, Moretti S, Bonassi S, Gambini C, Mazzocco K, Fardin P, Haupt R, Arcamone G; Italian Cooperative Group for Neuroblastoma, Pistoia V, Tonini GP, Corrias MV. Bone marrow-infiltrating human neuroblastoma cells express high levels of calprotectin and HLA-G proteins. *PLoS One* 2012;7(1):e29922. [IF: 4,092]
8. Baban A, Torre M, Costanzo S, Gimelli S, Bianca S, Divizia MT, S  n  s FM, Garavelli L, Rivieri F, Lerone M, Valle M, Ravazzolo R, Calevo MG. Familial Poland anomaly revisited. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):140-9. [IF: 2,505]
9. Miettunen PM, Pistorio A, Palmisani E, Ravelli A, Silverman E, Oliveira S, Alessio M, Cuttica R, Mihaylova D, Espada G, Pasic S, Insalaco A, Ozen S, Porras O, Sztajnbock F, Lazarevic D, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1503-9. [IF: 9,111]
10. Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV, Garaventa A. Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma. *Ann Oncol* 2013;24(5):1406-13. [IF: 7,384].

Comitato Scientifico Internazionale

Anthony S. **Fauci** (Chairman)

Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Max D. **Cooper**

Howard Hughes Medical Institute Research Laboratories, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Alain **Fischer**

Groupe Hospitalier Necker- Enfants Malades, Parigi, Francia

Sergio **Romagnani**

Istituto di Clinica Medica III, Servizio di Immuno - Allergologia, Università di Firenze

Comitato Etico Regione Liguria Sezione III (pediatrica) dal 23/09/2013

Componenti obbligatori ai fini del quorum:

Direttore scientifico	Lorenzo Moretta
Direttore sanitario	Silvio del Buono
n. 3 clinici	Vincenzo Jasonni (titolare)
	Giorgio Dini (titolare)
	Angelo Ravelli (titolare)
	Vito Pistoia (sostituto)
n. 1 MMG	Maria A.Dufour (titolare)
	Paola Maria Bini (sostituto)
n. 1 pediatra	Federico Freschi (titolare)
	Aldo Iester (sostituto)
n. 1 biostatistico	Riccardo Haupt (titolare)
	Maria Grazia Calevo (sostituto)
n. 1 farmacologo	Giovan B.Bonanno (titolare)
	Ornella Dellacasa (sostituto)
n. 1 farmacista SSR	Paola Barabino (titolare)
	Chiara Intra (sostituto)
n. 1 esperto in materia giuridico e assicurativa o un medico legale	Francesco De Stefano (titolare) Presidente
	Anna Banchemo (sostituto)
n. 1 esperto di bioetica	Adele Comelli (titolare)
	Paola Oreste (sostituto)
n.1 rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione	Marina Picconi (titolare)
	Ivana Carpanelli (sostituto)
n. 1 rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	Rino Tortorelli (titolare)
	Giovanni Foti (sostituto)
n. 1 esperto in dispositivi medici	Maurizio Marasini (titolare)
	Carlo Gandolfo (sostituto)

Componenti in relazione alla specifica professionalità:

1 Ingegnere clinico in relazione
area medico-chirurgica del DM

Gino Spada (titolare)
Franca Foppiano (sostituto)

1 esperto in nutrizione in relazione
studio prodotto alimentari

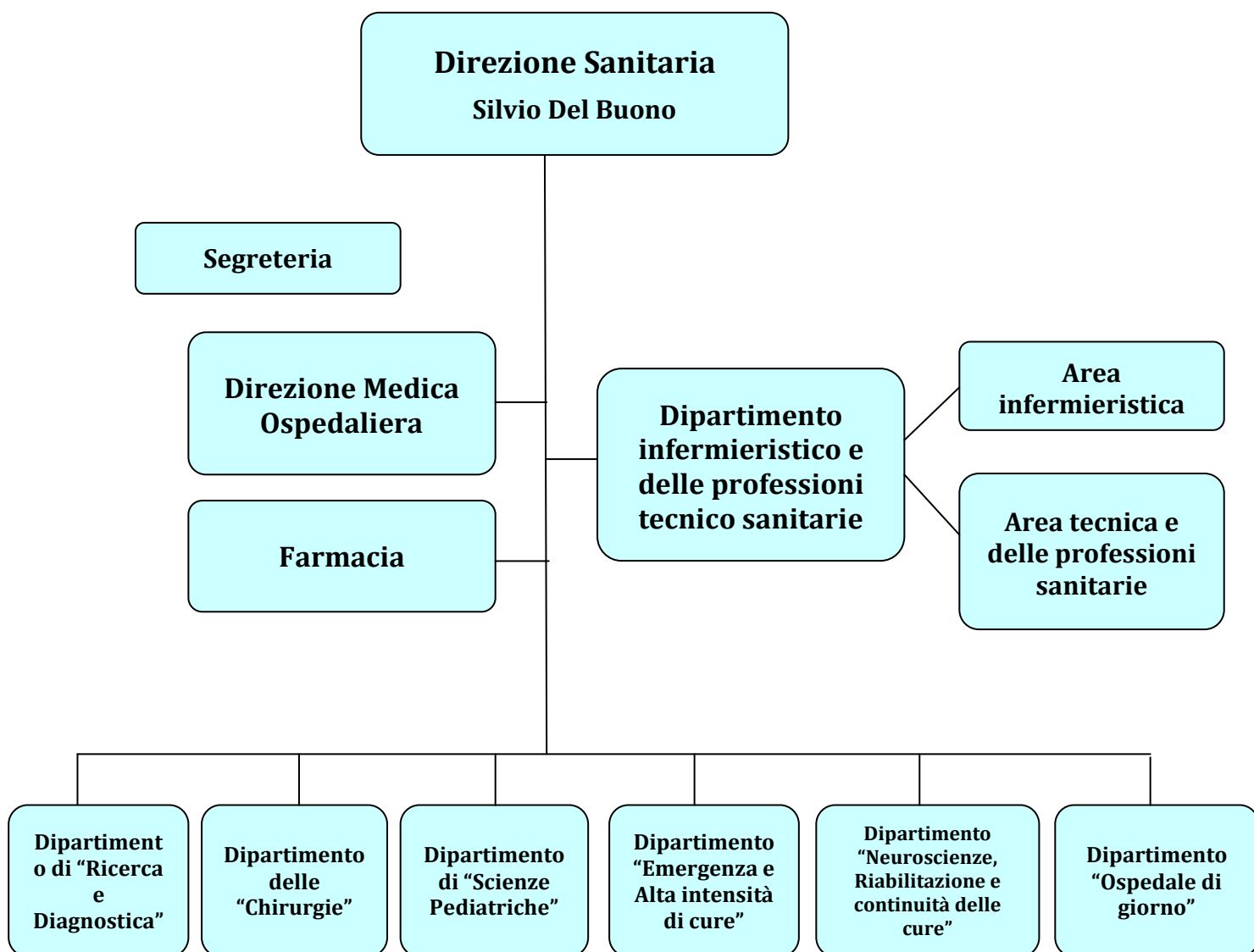
Paolo Fiore (titolare)
Fabrizio Gallo (sostituto)

1 esperto clinico del settore per
nuove procedure tecniche
diagnostiche terapeutiche

Giovanni Melioli (titolare)
Gino Tripodi (sostituto)

1 esperto in genetica per
studi di genetica

Roberto Ravazzolo (titolare)
Emilio Di Maria (sostituto)



U.O.C. Farmacia

Direttore f.f.:Dottoressa Paola Barabino

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Tullia Emanuelli	Dirigente Farmacista	Ruolo
Chiara Intra	Dirigente Farmacista	Ruolo
Ines Lorenzi	Dirigente Farmacista	Ruolo
Federica Morotti	Dirigente Farmacista	Incarico a tempo
Eleonora Panetta	Dirigente Farmacista	Ruolo
Laura Riceputi	Farmacista	Specializzando
Valentina Iurilli	Farmacista	Specializzando
Antonella Missi	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
De Franceschi Elisabetta	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Alessia Agazzi	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Matteo Maria Di Stefano	Collaboratore sanitario tecnico	Contrattista
Lucio Frondana	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Giovanna Repetto	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Encarnation Pardo	Operatore tecnico	Ruolo
Gian Marco Puppo	Operatore tecnico	Ruolo
Germano Fasce	Operatore tecnico	Ruolo
Maria Serafina Mammoliti	Operatore tecnico	Ruolo
Carmela Quaranta	Operatore tecnico	Ruolo
Alessandro Grieco	Operatore tecnico	Ruolo
Fabio Sanci	Operatore tecnico	Ruolo
Salvatore Rizzo	Operatore tecnico	Ruolo
Davide Ibba	Operatore tecnico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

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

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

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

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

Complessivamente, nel periodo 01/09/2012 al 23/09/2013, sono stati arruolati 131 pazienti. Di questi, 84 bambini sono stati esposti a farmaci nelle tre settimane precedenti il ricovero. Nel gruppo delle patologie neurologiche, quelle più rappresentate sono state: episodi di sincope e iporeattività, epilessia, ed ALTE nei pazienti più piccoli.

Le patologie muco-cutanee più rappresentate sono state le vasculiti, la porpora e sindromi di Schoenlein-Henock. E' stato rilevato un caso di sindrome di Steven- Johnson.

Negli ultimi due anni, il gruppo multicentrico ha condotto uno studio della sicurezza e dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria. Le stagioni prese in esame sono state la stagione influenzale 2011-2012 e la stagione 2012-2013. La prima fase è servita da "studio pilota" che ha permesso di ridisegnare e definire i criteri dello studio nella successiva stagione. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a tampone orofaringeo al fine di verificare la positività per l'influenza A o B. Su tutti i tamponi positivi, è stata effettuata la tipizzazione del sottotipo virale.

Complessivamente sono stati arruolati 773 pazienti, tra i quali il 4% ha effettuato la vaccinazione antinfluenzale. Nonostante il basso livello di vaccinazione in età pediatrica, lo studio ha permesso di concludere che il vaccino è moderatamente efficace nell'età pediatrica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

- Istituto Superiore di Sanità
- Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera dell'Università degli Studi di Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

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

Obiettivo: Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastinopenie, lesioni esofago-gastroduodenali, problemi neurologici, malattie mucocutanee non infettive e vasculiti

Stimare l'efficacia del vaccino stagionale nel prevenire episodi di ospedalizzazione per l'influenza confermata da test di laboratorio

Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini.

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

Il principale punto di forza è quello di recuperare tutti gli eventi che si verificano durante il periodo di osservazione e di superare in questo modo il principale limite delle segnalazioni spontanee, rappresentato da una possibile sottonotifica differenziale tra farmaci a confronto.

Collaborazioni IGG:

Gruppo multicentrico costituito dai 10 centri pediatrici afferenti allo studio

Collaborazioni Esterne:

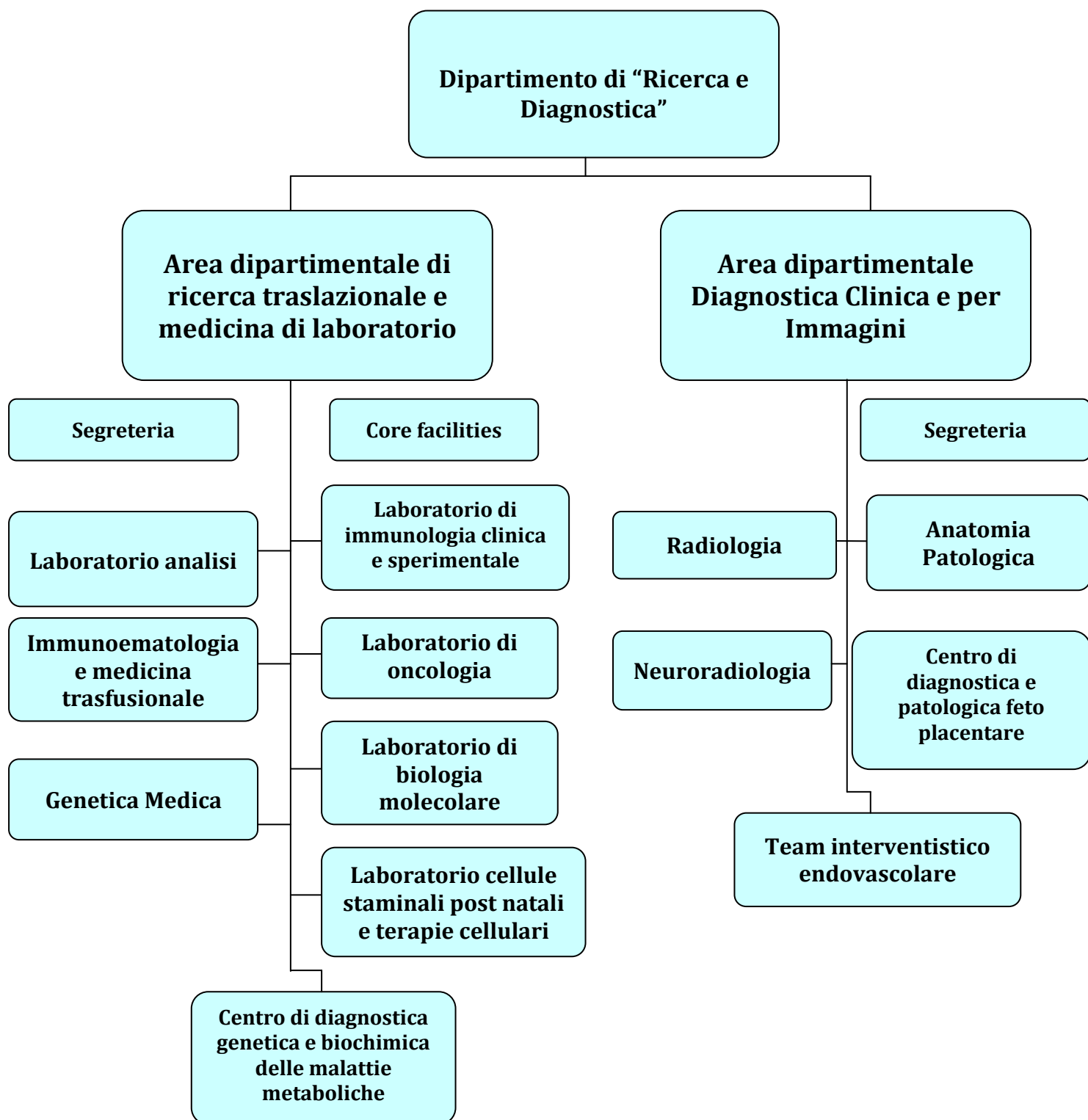
Istituto Superiore di Sanità

Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera dell'Università degli Studi di Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, Reale A, Pirozzi N, Menni Ippolito F, Traversa G; Italian Multicenter Study Group For Vaccine Safety In Drug At Children. Stevens-johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: case-control study. PLoS One. 2013 Jul 16, 8, 7
2. Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, Gabiano C, Tovo PA, Sollai S, de Martino M, Mannelli F, Tipo V, Da Cas R, Traversa G, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. Arch Dis Child. 2013, 98, 3, 218-21.

3. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2013, 18, 3, 263-78.
4. Battaglia T, De Grandis E, Mirabelli-Badenier M, Boeri L, Morcaldi G, Barabino P, Intra C, Naselli F, Pistoia V, Veneselli E, Conte M. Response to rituximab in 3 children with opsoclonus-myoclonus syndrome resistant to conventional treatments. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16, 2, 192-5.
5. Mehta PA, Svahn J, Davies SM, Pang Q, Harris R, Ghezzi P, Lanza T, Ferretti E, Barabino P, Mueller R, Dufour C. Etanercept treatment in Fanconi anaemia; combined US and Italian experience. *Br J Haematol*, 2012, 158, 6, 809-11.



Laboratorio di immunologia clinica e sperimentale

Direttore: Cristina Bottino

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Antonio Puccetti	Prof. Associato, Dir. medico conv.	Ruolo
Michela Falco	Dirigente sanitario	Ruolo
Claudia Cantoni	Ricercatore univ., Dir. sanitario conv.	Ruolo
Stefano Regis	Dirigente sanitario	Ruolo
Stefania Marcenaro	Dirigente sanitario TD	Ruolo TD
Grazia M. Spaggiari	Ricercatore univ.	Ruolo
Laura Chiossone	Ricercatore	Contrattista Univ.
Claudia Alicata	Ricercatore	Dottoranda Univ.
Fabrizio Loiacono	Ricercatore	Contrattista IGG
Silvia Gaggero	Tesista	C.d.L Biotechnologie, Univ

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatori aploidentici (haplo-HSCT) in pazienti leucemici: identificazione del donatore ottimale di HSC tramite analisi del genotipo/fenotipo KIR e HLA di classe I nei potenziali donatori e nel ricevente.

Trans-endotelizzazione dei monociti: Identificazione del ruolo inibitorio di CD300a.

Caratterizzazione delle cellule dendritiche che migrano agli organi linfoidi secondari.

Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS): Identificazione di varianti rare del gene UNC13D quali fattori di rischio per lo sviluppo di ALPS.

Leucodistrofia di Pelizaeus-Merzbacher: correzione in vitro tramite oligonucleotidi anti-senso del difetto di splicing di PLP1.

Analisi degli effetti immunoregolatori delle cellule staminali mesenchimali.

Origine delle cellule NK della decidua: dimostrazione nel modello murino della migrazione di precursori emopoietici nell'utero e nella decidua e del loro differenziamento a cellule NK.

Ruolo delle infezioni nella patogenesi del diabete di tipo I: in soggetti geneticamente predisposti, l'infezione da virus coxsackie B4 induce la produzione di autoanticorpi che inducono apoptosi delle cellule beta pancreatiche.

Malattia celiaca: Abbiamo messo a punto un test in grado di predire il rischio di malattia celiaca mediante il dosaggio di anticorpi diretti contro la proteina Vp7 del Rotavirus.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

UOC Oncologia, Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche e Ematologia, Istituto G. Gaslini; Di.Me.S università di Genova; IRCCS AOU San Martino-IST Genova; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma; Ospedale Pediatrico Meyer Firenze; Università of Piemonte Est Novara; Università di Verona; Institute of Medical Biochemistry, Muenster, Germany

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Ruolo delle cellule del sistema immunitario in fisiologia e patologia

Obiettivo: Caratterizzare i meccanismi molecolari responsabili della risposta immunitaria nell'uomo e delle interazioni tra le varie sottopopolazioni di cellule del sistema immunitario con particolare riguardo a patologie quali tumori ematologici e non-ematologici, immunodeficienze e malattie autoimmuni.

Descrizione: Cellule Natural Killer: analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo e maturazione delle NK dopo trapianto aplo-identico, nel riconoscimento delle cellule neoplastiche e infettate da virus, nelle interazioni con altre cellule del sistema immunitario e caratterizzazione dei fattori del microambiente infiammatorio che potrebbero influenzare la funzione in situ delle NK.

Immunodeficienze: Analisi della funzione delle NK nella sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (*XLP*, sindrome di Duncan).

Malattie autoimmuni sistemiche: Individuazione di marcatori molecolari di danno in malattie quali la sindrome di Behçet, la Granulomatosi di Wegener e l'arterite di Horton.

Collaborazioni IGG:

UOC Oncologia, Ematologia, Core facilities

Collaborazioni Esterne:

Di.Me.S università di Genova; IRCCS AOU San Martino-IST Genova; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma; Ospedale Pediatrico Meyer e Istituto toscano tumori Firenze; Università of Piemonte Est Novara; Università di Verona; Università di Milano e Istituto clinico Humanitas; Università di Brescia; Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge UK.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Falco, M. Moretta, L. Moretta, A. Bottino, C. KIR and KIR ligand polymorphism: a new area for clinical applications? *Tissue Antigens* 2013. 82:363-73.
2. Castriconi R, Dondero A, Bellora F, Moretta L, Castellano A, Locatelli F, Corrias MV, Moretta A, Bottino C. Neuroblastoma-derived TGF- β 1 modulates the chemokine receptor repertoire of human resting NK cells. *J Immunol.* 2013. 190(10):5321-8.
3. Ghavampour S, Lange C, Bottino C, Gerke V. Transcriptional Profiling of Human Monocytes Identifies the Inhibitory Receptor CD300a as Regulator of Transendothelial Migration. *PLoS One.* 2013 Sep 18;8(9):e73981.
4. Morandi B, Bonaccorsi I, Mesiti M, Conte R, Carrega P, Costa G, Iemmo R, Martini S, Ferrone S, Cantoni C, Mingari MC, Moretta L, Ferlazzo G. Characterization of human afferent lymph dendritic cells from seroma fluids. *J Immunol.* 2013. 91(9):4858-66.
5. Aricò M, Boggio E, Cetica V, Melensi M, Orilieri E, Clemente N, Cappellano G, Buttini S, Soluri MF, Comi C, Dufour C, Pende D, Dianzani I, Ellis SR, Pagliano S, Marcenaro S, Ramenghi U, Chiochetti A, Dianzani U. Variations of the UNC13D gene in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *PLoS One.* 2013 Jul 1;8(7):e68045.
6. Regis S, Corsolini F, Grossi S, Tappino B, Cooper DN, Filocamo M. Restoration of the normal splicing pattern of the PLP1 gene by means of an antisense oligonucleotide directed against an exonic mutation. *PLoS One.* 2013 Sep 3;8(9):e73633.
7. Spaggiari GM, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. *Immunol Cell Biol.* 91(1):27-31. 2013
8. Chiossone L, Vacca P, Orecchia P, Croxatto D, Damonte P, Astigiano S, Barbieri O, Bottino C, Moretta L, Mingari MC. In vivo generation of decidual Natural Killer cells from resident hematopoietic progenitors. *Haematologica.* 2013 Oct 31. [Epub ahead of print]
9. Dolcino M, Zanoni G, Bason C, Tinazzi E, Boccola E, Valletta E, Contreas G, Lunardi C, Puccetti A. A subset of anti-rotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease and induces typical features of the disease in the intestinal epithelial cell line T84. *Immunol Res.* 2013 Jul;56(2-3):465-76.
10. Bason C, Lorini R, Lunardi C, Dolcino M, Giannattasio A, d'Annunzio G, Rigo A, Pedemonte N, Corrocher R, Puccetti A. In type 1 diabetes a subset of anti-coxsackievirus B4 antibodies recognize autoantigens and induce apoptosis of pancreatic beta cells. *PLoS One.* 2013;8(2):e57729.

Laboratorio di Oncologia

Direttore: Vito Pistoia

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Vito Pistoia	Direttore	Ruolo
Irma Airoidi	Dirigente biologo	Ruolo
Anna Corcione	Dirigente biologo	Ruolo
Maria Valeria	Dirigente biologo	Ruolo
Annalisa Pezzolo	Dirigente biologo	Ruolo
Mirco Ponzoni	Dirigente biologo	Ruolo
Ignazia Prigione	Dirigente biologo	Ruolo
Paola Bocca	Coll. San. Tecnico San. Laboratorio Biomedico	Ruolo
Danilo Marimpietri	Coll. San. Tecnico San. Laboratorio Biomedico	Ruolo
Pier Giorgio Riva	Operatore tecnico	Ruolo
Giulia Barbarito	Biologo	Contrattista
Giovanna Bianchi	Biologo	Contrattista
Chiara Brignole	Biologo	Contrattista
Barbara Carlini	Tecnico sanitario Laboratorio Biomedico	Contrattista
Claudia Cocco	Biologo	Contrattista
Annarita Di Fiore	Chimico	Contrattista
Daniela Di Paolo	Biologo	Borsista
Elisa Ferretti	Biologo	Borsista
Monica Loi	Biotechnologo	Borsista
Roberto Martella	Biologo	Contrattista
Fabio Morandi	Biologo	Contrattista
Gabriella Pagnan	Biologo	Contrattista
Fabio Pastorino	Biologo	Contrattista
Patrizia Perri	Biologo	Contrattista
Lizzia Raffaghello	Biologo	Tempo determinato
Marzia Rossi	Biotechnologo	Contrattista
Elisa Ventura	Biologo	Borsista
Alessia Zorzoli	Biologo	Borsista
Camilla Valentino	Amministrativo	Tempo determinato
Guendalina Zuccari	Biologo	Frequentatore

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Sono stati sviluppati due nuovi approcci di targeting terapeutico del neuroblastoma umano a livello pre-clinico, entrambi basati sull'utilizzo di liposomi.

Il primo studio ha portato all'identificazione di cinque peptidi fagici capaci di reagire ex vivo con neuroblastomi primari; gli stessi peptidi, legati a liposomi, si sono dimostrati capaci di legare sia le cellule tumorali che i microvasi in un modello pre-clinico di neuroblastoma, veicolando il chemioterapico doxorubicina nella sede del tumore ed inibendone significativamente la crescita. Nel secondo studio è stata sviluppata una nuova formulazione liposomiale della fenretinide, un retinoide sintetico dotato di attività anti-tumorale ed anti-angiogenica ma scarsamente idrosolubile e rapidamente metabolizzato. Grazie a questa nuova formulazione, in cui i liposomi contenenti fenretinide sono stati rivestiti con peptidi NGR capaci di legarsi ad amino peptidasi N espressa dai vasi tumorali, è stato possibile inibire significativamente la crescita in vivo del neuroblastoma umano tramite meccanismi anti-angiogenici ed anti-tumorali.

E' stato messo a punto un nuovo protocollo pre-clinico di immunoterapia del neuroblastoma con linfociti T $\gamma\delta$ attivati da acido zoledronico (ZOL). ZOL è un aminobisfosfonato utilizzato nella terapia dell'osteoporosi e delle metastasi ossee che possiede la proprietà di stimolare selettivamente la proliferazione dei linfociti T V γ 9 δ 2 e sensibilizzare le cellule tumorali all'attività citotossica di tali linfociti. L'infusione in vivo di linfociti T V γ 9 δ 2 con ZOL ha inibito significativamente la crescita del neuroblastoma con una combinazione di effetti anti-tumorali e anti-angiogenici di cui sono stati svelati i meccanismi.

E' stato scoperto il ruolo di BAFF, una molecola essenziale per la sopravvivenza e la differenziazione dei linfociti B, nella neogenesi linfoide caratteristica, anche se non esclusiva, di quei casi di neuroblastoma localizzato associati alla sindrome opsoclono-mioclono (OMS), una rara ed invalidante sindrome paraneoplastica.

E' stato infine caratterizzato per la prima volta il proteoma degli esosomi, nanovesicicole derivate da corpi multi vescicolari e secrete nell'ambiente extracellulare, isolati da alcune linee di neuroblastoma, identificando molecole come CD133, CD147, e CD276 coinvolte nella crescita e progressione neoplastica.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

Prof. Francesco Di Virgilio, Università di Ferrara

Prof. Valter Longo, University of Southern California, Los Angeles, USA

Prof. Domenico Ribatti, Università di Bari

Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti

Prof. Guido Kroemer, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France

Dr. Roberto Luksch, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori, Milano

Prof. Franco Locatelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof. Renata Pasqualini, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

Prof. Holger Lode, University of Greisswald, Germania

Dr. Angelo Corti, Istituto S. Raffaele, Milano

ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Studio del microambiente e targeting terapeutico nei tumori pediatrici

Obiettivo: Il progetto si propone 1) di analizzare in dettaglio il microambiente dei tumori pediatrici con particolare enfasi sul neuroblastoma e, in minor misura, sui linfomi, e 2) di mettere a punto protocolli pre-clinici di "targeting" tumorale selettivo basati sulla veicolazione di farmaci anti-neoplastici o anti-angiogenici nel sito del tumore mediante nanoparticelle o su modalità innovative di immunoterapia.

Descrizione: Il microambiente tumorale è caratterizzato dalla produzione di diverse famiglie di molecole immunosoppressive che spesso "paralizzano" le risposte immunitarie dirette

contro le cellule neoplastiche. In questo progetto ci proponiamo di analizzare il contributo di alcune popolazioni cellulari infiltranti il tumore alla produzione di fattori solubili immunosoppressivi focalizzandoci in particolare su i) cellule stromali mesenchimali (MSC), e 2) cellule soppressive mieloidi (MDSC) e 3) cellule natural killer (NK). Particolare attenzione verrà rivolta alla famiglia degli ectoenzimi (CD38, CD39 e CD73) espressi sulla superficie cellulare e capaci di generare adenosina, una potente molecola immunosoppressiva. Verranno eseguiti in vitro studi con popolazioni cellulari purificate da neuroblastoma o linfomi B pediatrici e trattate con diversi stimoli e/o inibitori per identificare mediante dosaggi biochimici i meccanismi di produzione di molecole immunosoppressive. Gli studi di targeting tumorale saranno condotti utilizzando liposomi capaci di veicolare selettivamente al tumore o ai microvasi tumorali molecole capaci di inibire la crescita neoplastica. In particolare si utilizzeranno siRNA che studi del nostro laboratorio hanno già dimostrato essere efficaci nell'inibire la crescita del neuroblastoma in vivo in modelli pre-clinici. Verranno utilizzati modelli animali per validare i risultati in vitro.

Collaborazioni IGG

Dr. Alberto Garaventa, UOSD Oncologia Clinica e Sperimentale

Dr.ssa Angela Sementa, UOC Anatomia Patologica

Dr. Andrea Petretto, Core Facilities

Prof. Cristina Bottino, UOC Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale

Collaborazioni Esterne

Prof. Fabio Malavasi, Università di Torino

Prof. Francesco Di Virgilio, Università di Ferrara

Prof. Renata Pasqualini, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

Dr. Maurilio Ponzoni, Istituto S. Raffaele, Milano

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

- 1) Loi M, Di Paolo D, Soster M, Brignole C, Bartolini A, Emionite L, Sun J, Becherini P, Curnis F, Petretto A, Sani M, Gori A, Milanese M, Gambini C, Longhi R, Cilli M, Allen TM, Bussolino F, Arap W, Pasqualini R, Corti A, Ponzoni M, Marchiò S, Pastorino F. Novel phage display-derived neuroblastoma-targeting peptides potentiate the effect of drug nanocarriers in preclinical settings. *J Control Release*. 2013 Sep 10;170(2):233-41.
- 2) Di Paolo D, Pastorino F, Zuccari G, Caffa I, Loi M, Marimpietri D, Brignole C, Perri P, Cilli M, Nico B, Ribatti D, Pistoia V, Ponzoni M, Pagnan G. Enhanced anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of a novel liposomal fenretinide on human neuroblastoma. *J Control Release*. 2013 Sep 28;170(3):445-51.
- 3) Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV, Garaventa A. Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1406-13.
- 4) Di Carlo E, Bocca P, Emionite L, Cilli M, Cipollone G, Morandi F, Raffaghello L, Pistoia V, Prigione I. Mechanisms of the antitumor activity of human Vγ9Vδ2 T cells in combination with zoledronic acid in a preclinical model of neuroblastoma. *Mol Ther*. 2013 May;21(5):1034-43. doi: 10.1038/mt.2013.38
- 5) Expression of P2X7 receptor increases in vivo tumor growth. Adinolfi E, Raffaghello L, Giuliani AL, Cavazzini L, Capece M, Chiozzi P, Bianchi G, Kroemer G, Pistoia V, Di Virgilio F. Expression of P2X7 receptor increases in vivo tumor growth. *Cancer Res*. 2012 Jun 15;72(12):2957-69.

- 6) Cocco C, Di Carlo E, Zupo S, Canale S, Zorzoli A, Ribatti D, Morandi F, Ognio E, Airolidi I. Complementary IL-23 and IL-27 anti-tumor activities cause strong inhibition of human follicular and diffuse large B-cell lymphoma growth in vivo. *Leukemia*. 2012 Jun;26(6):1365-74.
- 7) Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, de Cabo R, Longo VD. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 7;4(124):124ra27.
- 8) Pezzolo A, Parodi F, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Mosconi M, Gambini C, Cilli M, Deaglio S, Malavasi F, Pistoia V. Oct-4+/Tenascin C+ neuroblastoma cells serve as progenitors of tumor-derived endothelial cells. *Cell Res*. 2011 Oct;21(10):1470-86.
- 9) Ferretti E, Montagna D, Di Carlo E, Cocco C, Ribatti D, Ognio E, Sorrentino C, Lisini D, Bertaina A, Locatelli F, Pistoia V, Airolidi I. Absence of IL-12R β 2 in CD33(+)CD38(+) pediatric acute myeloid leukemia cells favours progression in NOD/SCID/IL2R γ C-deficient mice. *Leukemia*. 2012 Feb;26(2):225-35.
- 10) Morandi F, Ferretti E, Castriconi R, Dondero A, Petretto A, Bottino C, Pistoia V.) Soluble HLA-G dampens CD94/NKG2A expression and function and differentially modulates chemotaxis and cytokine and chemokine secretion in CD56bright and CD56dim NK cells. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5840-50

Laboratorio di biologia molecolare

Direttore: Dr. Luigi Varesio

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Alessandra Eva	Dirigente biologo	Ruolo
Cristina Vanni	Ricercatore	Contrattista
Roberta Resaz	Ricercatore	Contrattista
Daniela Segalerba	Collaboratore sanitario tecnico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Ci siamo occupati di caratterizzare un nuovo modello murino di glicogenosi 1a che abbiamo generato recentemente in cui il gene glucoso-6-fosfatasi è stato inattivato soltanto nel fegato alla nascita. La caratteristica di questi topi è quella di sopravvivere anche senza supplemento di glucosio, permettendo di focalizzare l'attenzione solo su uno degli organi principalmente colpiti dalla malattia, cioè il fegato, e di valutare le conseguenze a lungo termine della malattia epatica. Abbiamo caratterizzato questo modello murino valutando i parametri epatici degli animali utilizzando tecniche di istochimica e test di funzionalità della G6Pasi su microsomi, abbiamo effettuato test metabolici per quantificare colesterolo, trigliceridi, glicemia a digiuno e non, e analisi istologiche per la valutazione del danno epatico. Abbiamo dimostrato che questi topi manifestano tutte le caratteristiche patologiche epatiche della glicogenosi 1a, tra cui epatomegalia, accumulo epatico di glicogeno, ipoglicemia da digiuno, steatosi e infiammazione. Inoltre, dall'età di 10 mesi, sviluppano adenomi epatici e, dai 18 mesi, epatocarcinomi. Questo modello permetterà di cominciare a studiare selettivamente le alterazioni del tessuto epatico, il possibile trattamento delle disfunzioni epatiche e gli effetti del trapianto di cellule staminali. A questo proposito abbiamo ottenuto in coltura epatociti funzionanti da cellule staminali pluripotenti derivate da cellule staminali spermatogoniali isolate da topi normali. Inoltre abbiamo stabilito le condizioni sperimentali per infettare con lentivirus ricombinante cellule mielomonocitiche isolate dal midollo osseo di topi sani. Entrambi questi tipi cellulari saranno inoculati nei topi per valutare il loro effetto terapeutico a lungo termine nel nuovo modello murino di glicogenosi 1a che abbiamo generato.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

Collaborazioni IGG

Dr. Maja Di Rocco, Unità di Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Istituto G. Gaslini : glicogenosi, diagnosi

Dr. Angela Rita Sementa, Dipartimento di Patologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini: Analisi istopatologiche

Collaborazioni Esterne

Prof. Fiorella Altruda, Dip. Genetica, Biologia e Chimica Medica, Università di Torino: Cellule staminali

Dr. Luca Mastracci, Anatomia Patologica, IRCCS-San Martino, Genova: Analisi istopatologiche

Dr. Federica Grillo, Anatomia Patologica IRCCS-San Martino, Genova: Analisi istopatologiche

Dr. Ottavia Barbieri, DIMES, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova: stabulario

Dr. Janice Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA: glicogenosi di tipo 1a, terapia genica

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Nuove strategie per il trattamento e la cura della Glicogenosi 1 a: dal laboratorio alla clinica

Obiettivo: Questo progetto si propone di studiare l'uso di cellule staminali per rigenerare i tessuti malati e di identificare nuovi bersagli farmacologici delle vie metaboliche alterate per migliorare e prolungare la vita dei pazienti affetti da glicogenosi 1a.

Descrizione: Svilupperemo l'approccio terapeutico basato sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche, derivate dal midollo osseo, e spermatogoniali, derivate dal testicolo, per ottenere l'espressione permanente del gene normale della G6Pasi negli organi danneggiati dalla malattia. Valuteremo le condizioni ottimali di trapianto atte a garantire una buona localizzazione e funzionalità delle cellule 'terapeutiche' nel fegato utilizzando il modello animale per la GSD1a che abbiamo generato. In collaborazione con la Dott.ssa M. Di Rocco dell'Unità Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, che tratta la GSD1a all'Istituto G. Gaslini, raccoglieremo il plasma dei pazienti che si sottopongono alle visite periodiche. Da questi campioni purificheremo i miRNA, piccoli RNA che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano, per poi valutare l'insorgenza delle complicazioni a lungo termine che colpiscono i pazienti affetti dalla malattia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Bosco MC, Pierobon D., Blengio F., Raggi F., Vanni C., Gattorno M., Eva A., Novelli F., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Hypoxia modulates the gene expression profile of immunoregulatory receptors in human mature dendritic cells: identification of TREM-1 as a novel hypoxic marker in vitro and in vivo. *Blood*. 2011 Mar 3;117(9):2625-39.
2. Ognibene M., Barbieri O., Vanni C., Mastracci L., Astigiano S., Emionite L., Salani B., Fedele M., Resaz R., Tenca C., Fais F., Sabatini F., De Santanna A., Altruda F., Varesio L., Hirsch E., Eva A. High frequency of development of B cell lymphoproliferation and diffuse large B cell lymphoma in Dbl knock-in mice. *J Mol Med (Berl)*. 2011 May;89(5):493-504.
3. Ognibene M., Vanni C., Segalerba D., Mancini P., Merello E., Torrisi MR., Bosco MC., Varesio L., Eva A. The tumor suppressor hamartin enhances Dbl protein transforming activity through interaction with ezrin. *J Biol Chem*. 2011 Aug 26;286(34):29973-83. .
4. Cornero A., Acquaviva M., Fardin P., Versteeg R., Schramm A., Eva A., Bosco MC., Blengio F., Barzaghi S., Varesio L.. Design of a multi-signature ensemble classifier predicting neuroblastoma patients' outcome. *BMC Bioinformatics*. 2012 Mar 28;13 Suppl 4:S13.
5. Blengio F, Raggi F, Pierobon D, Cappello P, Eva A, Giovarelli M, Varesio L, Bosco MC. The hypoxic environment reprograms the cytokine/chemokine expression profile of human mature dendritic cells. *Immunobiology*. 2013 Jan;218(1):76-89.
6. Pierobon D., Bosco MC., Blengio F., Raggi F., Eva A., Filippi M., Musso T., Novelli F., Cappello P., Varesio L., Giovarelli M. Chronic hypoxia reprograms human immature dendritic cells by inducing a proinflammatory phenotype and TREM-1 expression. *Eur J Immunol*. 2013 Apr 43(4):949-66.
7. Sabatini F., Luppi F., Petecchia L., Stefano AD., Longo AM., Eva A., Vanni C., Hiemstra PS., Sterk PJ., Sorbello V., Fabbri LM., Rossi GA., Ricciardolo FL.. Bradykinin-induced asthmatic fibroblast/myofibroblast activities via bradykinin B2 receptor and different MAPK pathways. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jun 15;710(1-3):100-9.
8. Cangelosi D., Blengio F., Versteeg R., Eggert A., Garaventa A., Gambini C., Conte M., Eva A., Muselli M., Varesio L. Logic Learning Machine creates explicit and stable rules stratifying neuroblastoma patients. *BMC Bioinformatics*. 2013;14 Suppl 7:S12.
9. Raggi F, Blengio F, Eva A, Pende D, Varesio L, Bosco MC. Identification of CD300a as a new hypoxia-inducible gene and a regulator of CCL20 and VEGF production by human monocytes and macrophages. *Innate Immun*. 2013 Oct 16.

Laboratorio cellule staminali post natali e terapie cellulari

Direttore: Prof. Francesco Frassoni

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
M. Podestà	Dir. San. Biologo	Ruolo
D. Di Martino	Dir. San. Biologo	Ruolo
F. Sabatini	Ricercatore	Contrattista
C. Cossu	Ricercatore	Contrattista
I. Azzari	Tecnico San. Biom.	Contrattista
M. Dagnino	Tecnico San. Biom.	Ruolo tempo det.

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

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 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) indicano che questa espansione forzata porta ad una ricostituzione limitata della riserva staminale. Poiché il trapianto comunque porta 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 avvengano nelle cellule delle modifiche nella loro espressione genica a supporto di tale fenomeno. Scopo dello studio è individuare i geni coinvolti, quali modifiche e per quanto tempo siano avvenute, se esse vengano influenzate dal tessuto trapiantato (i.e. CB o BM) e/o dall'età del ricevente; infine se le Cellule Staminali Emopoietiche invecchino dopo trapianto.

L'espressione genica basale è stata 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 nostri 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). 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 CD34+ colorate con gli 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.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2014

D Cilloni Torino

F Bonifazi Bologna

L Ramenghi Gaslini
G Candiano Gaslini
F Locatelli (OBG) Roma
E Lanino Gaslini
F Fagioli OIRM Torino
GQ Daley (Harvard) USA

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014-2016

- 1) **Titolo:** 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.
Andremo quindi a fare le seguenti valutazioni:
 - a) confermare i dati includendo anche nuovi geni importanti per la funzione self-renewal.
 - b) Valutare se la lunghezza dei telomeri è correlata con i dati ottenuti.
 - c) Fare una valutazione comparativa con cellule iPS ottenute da cellule diverse
 - d) Valutare se le CD34+ di cordone dopo trapianto possano essere indotte a diventare iPS in vitro.
- 2) Valutazione Progenitori ematopoietici e mesenchimali nel sangue cordonale di neonati a termine e pretermine.
Caratterizzazione progenitori ematopoietici ed endoteliali. Fenotipo e potenziale differenziativo e microvescicole delle cellule staminali mesenchimali.
- 3) EphA3 Receptor: un nuovo marcatore di malignità per leucemie e tumori solidi.
 - C1. Indagine nel mieloma multiplo e nella vasculogenesi del mieloma
 - C2. Indagine nelle leucemie acute dell'adulto e del bambino
 - C3. Indagine nelle Malattie Proliferative.Indagini quantitative in vitro ed in vivo (modello NOD/SCID) di espressione del recettore (EphA3R). Potenziale target terapeutico: valutazione della efficacia terapeutica di un MoAb sviluppato ad hoc.

Collaborazioni IGG:

L Ramenghi Gaslini
G Candiano Gaslini
E Lanino Gaslini

Collaborazioni Esterne:

D Cilloni Torino
F Bonifazi Bologna
F Locatelli (OBG) Roma
F Fagioli OIRM Torino
GQ Daley (Harvard) USA

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

- 1) Della Chiesa M, Falco M, Podestà M, Locatelli F, Moretta L, Frassoni F, Moretta A
Phenotypic and functional heterogeneity of human NK cells developing after umbilical cord blood transplantation: a role for human cytomegalovirus ? Blood. 2012 Jan 12;119(2):399-410. Epub 2011 Nov 17.

- 2) Sambuceti G, Massollo M, Marini C, Podestà M, Cassanelli C, Morbelli S, Fiz F, Buschiazzo A, Capitanio S, Augeri C, Curti G, Piana M, Frassoni F. Trafficking and homing of systemically administered stem cells: the need for appropriate analysis tools of radionuclide images. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;57(2):207-15.
- 3) Rocha V, Labopin M, Ruggeri A, Podestà M, Gallamini A, Bonifazi F, Sanchez-Guijo FM, Rovira M, Socie G, Baltadakis I, Michallet M, Deconinck E, Bacigalupo A, Mohty M, Gluckman E, Frassoni F. Unrelated cord blood transplantation: outcomes after single-unit intrabone injection compared with double-unit intravenous injection in patients with hematological malignancies. *Transplantation*. 2013 May 27;95(10):1284-91.
- 4) Forni GL, Podestà M, Musso M, Piaggio G, Musallam KM, Balocco M, Pozzi S, Rosa A, Frassoni F. Differential effects of the type of iron chelator on the absolute number of hematopoietic peripheral progenitors in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):555-9.
- 5) Marini C, Podestà M, Massollo M, Capitanio S, Fiz F, Morbelli S, Brignone M, Bacigalupo A, Piana M, Frassoni F, Sambuceti G. Intrabone transplant of cord blood stem cells establishes a local engraftment store: a functional PET/FDG study. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:767369. doi: 10.1155/2012/767369. Epub 2012 Oct 2.
- 6) Chiesa S, Morbelli S, Morando S, Massollo M, Marini C, Bertoni A, Frassoni F, Bartolomé ST, Sambuceti G, Traggiai E, Uccelli A. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 18;108(42):17384-9.
- 7) Sambuceti G, Brignone M, Marini C, Massollo M, Fiz F, Morbelli S, Buschiazzo A, Campi C, Piva R, Massone AM, Piana M, Frassoni F. Estimating the whole bone-marrow asset in humans by a computational approach to integrated PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Aug;39(8):1326-38.
- 8) Giebel S, Labopin M, Mohty M, Mufti GJ, Niederwieser D, Cornelissen JJ, Janssen JJ, Milpied N, Vindelov L, Petersen E, Arnold R, Bacigalupo A, Blaise D, Craddock C, Nagler A, Frassoni F, Sados-Wojciechowska M, Rocha V. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb;48(2):238-42.
- 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, Saglio G. Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2013 May;37(5):520-30. doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.014.
- 10) Bracco E, Rosso V, Serra A, Carnuccio F, Gaidano V, Nicoli P, Musto P, Saglio G, Frassoni F, Cilloni D. Design and application of a novel PNA probe for the detection at single cell level of JAK2V617F mutation in Myeloproliferative Neoplasms. *BMC Cancer*. 2013 Jul 18;13:348.

U.O.C. Laboratorio Analisi

Direttore: Professor Giovanni Melioli/Dottor Gino Tripodi

STAFF

NOME E COGNOME	QUALIFICA	POSIZIONE
Roberto Bandettini	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Raffaella Cozzani	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Fabio Facco	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Salvatore Mangraviti	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Angelo Claudio Molinari	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Montaldo	Medico	Tempo Pieno di ruolo
Maura Aquila	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Biassoni	Chimico	Tempo Pieno di ruolo
Maria Patrizia Bicocchi	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Carmela Cirillo	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Eddi Di Marco	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Candida Palmero	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Perutelli	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Luisa Pescetto	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Anna Maria Rabagliati	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Luigia Ricagni	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Rosella Ricci	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Elisabetta Ugolotti	Biologo	Tempo Pieno di ruolo
Ofelia Iovovich	Biologo	Contrattista
Patrizia Morelli	Biologo	Contrattista
Sebastiano Barco	Chimico	Contrattista
Giuliana Cangemi	Biologo	Contrattista
Irene Vanni	Biologo	Contrattista
Emanuela Grisanti	Biologo	Specializzando
Raffaele Lobello	Biologo	Specializzando/Contrattista
Alessio Chiarugi	Biologo	Specializzando/Contrattista
Iulian Gennai	Medico	Specializzando
Giovanni Liggieri	Medico	Specializzando
Dora Mangraviti	Biologo	frequentatore volontario
Rodolfo Pessina	Tecnico Collaboratore F.O.	Tempo Pieno di ruolo
Stefano Amato	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Bagnasco	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Gyada Bazurro	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Massimo Benvenuti	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Roberto Bologna	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Paola Bonifazio	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Angela Cacciani	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Antonella Casalaro	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Emilio Facco	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Manuela Filippetti	Tecnico Coordinatore	Part Time di ruolo
Domenico Gaggero	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo

Gianna Galeazzi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Calogero Afflitto Gallo	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Marco Garaventa	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Vanda Maffei	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Fernando Marotta	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Anselmo Orsi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Giorgio Parodi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Anna Pellettieri	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Angela Enrica Scarfo'	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Fosca Truzzi	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Vittorio Valente	Tecnico Coordinatore	Tempo Pieno di ruolo
Gian Franco Bacchiddu	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Laura Barbagallo	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Federico Bottini	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Daniela Bugnone	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Giovanni Di Maira	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Paolo Fazzini	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Maria Laura Fenu	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Antonella Formiga	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Elisabetta Fraternale	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Carla Cinzia Gatti	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Fabrizio Guidi	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Angelo Maffia	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Laura Marcomini	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Emilio Pasquarella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Erika Rela	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Mauro Stella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Marina Talio	Tecnico Collaboratore	Part Time di ruolo
Daniele Vailati	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Valter Ventrella	Tecnico Collaboratore	Tempo Pieno di ruolo
Chiara Bernardini	Amministrativo	Tempo Pieno di ruolo
Margarita Pastoriza	Amministrativo	Tempo Pieno di ruolo
Rosella Vagheggi	Amministrativo/distaccamento prov.	Tempo Pieno di ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Nel corso del 2013, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha continuato l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la medicina molecolare, la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione al trattamento delle malattie infettive.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, sono stati implementati due nuovi strumenti da Next Generation Sequencing, che a breve scadenza porteranno a risultati estremamente significativi nel campo della genetica e della microbiologia molecolare. Nel settore dell'analisi della risposta immune a livello molecolare, il laboratorio ha raggiunto un livello significativo in ambito internazionale nel settore dello studio dei profili IgE in pazienti allergici.

La diagnostica microbiologica si è potenziata con nuovi strumenti molecolari, in grado di

ridurre in maniera drammatica i tempi di risposta e, in questa maniera, affrontare con determinazione il problema della resistenza agli antibiotici. Anche per questo settore, strettamente legato alla farmacologia clinica ed al “therapeutic drug monitoring”, il laboratorio ha fatto progressi estremamente significativi, al punto da poter essere considerato un esempio di efficienza almeno a livello nazionale. Infine, nel settore dei nuovi biomarcatori, la ricerca si è focalizzata sullo studio delle ricadute di queste molecole in pediatria e sulla definizione dei valori di riferimento per l'età pediatrica. Proprio in questo settore sono stati definiti standard del tutto innovativi, utilizzando l'età come variabile continua per la previsione del range di riferimento dei biomarcatori, superando, in questa maniera, l'obsoleta classificazione in classi di età.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stem cells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Clinica per Malattie Respiratorie Università di Genova (Allergologia)
- Laboratorio di Genetica, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Laboratorio di Core Facilities, Istituto G. Gaslini
- UOC Malattie Infettive, Istituto G. Gaslini
- UOC Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo, Istituto G. Gaslini

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: TMD (Therapeutic Drug Monitoring): Sviluppo e validazione di metodiche di dosaggio serico di antibiotici mediante cromatografia liquida/tandem spettrometria di massa.

Obiettivo: La possibilità di monitorare la concentrazione plasmatica di agenti antimicrobici mediante test riproducibili, rapidi e a basso costo è di fondamentale importanza per permettere di individualizzare la terapia migliorando l'efficacia e riducendo i rischi di insorgenza di ceppi farmacoresistenti. In questo senso risulta di particolare importanza sviluppare sistemi di dosaggio di più farmaci su singolo piccolo campione adatto anche a pazienti di basso o bassissimo peso.

Descrizione: La necessità di verificare in modo preciso e rapido la concentrazione di antibiotici è sicuramente una delle maggiori problematiche inerenti le infezioni presenti all'Istituto Gaslini. Viene progettata una procedura di dosaggio ad ampio range di concentrazione dei farmaci maggiormente utilizzati in Istituto (inizialmente Piperacillina, Tazobactam, Meropenem, Ceftazidime e Linezolid, con possibilità di estendere la metodica ad altri farmaci) su piccoli campioni di plasma (50-100 µL) utilizzando cromatografia liquida/tandem spettrometria di massa dopo precipitazione proteica rapida. Viene previsto di utilizzare campioni biologici da pazienti pediatrici sottoposti a terapia antibiotica in regime di ricovero misurando specificità, precisione e accuratezza del dosaggio in singola sessione (simultaneo).

Il metodo verrà valutato utilizzando protocolli di validazione basati su linee guida internazionali allo scopo di inserirlo tra le metodiche di rapida applicazione nella diagnostica di Istituto.

Collaborazioni IGG:

- Laboratorio di Genetica, Istituto G. Gaslini

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

Collaborazioni Esterne:

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, Triggiani M, Nettis E, Rossi RE, Vacca A, Canonica GW; Italian ISAC Study Group. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy*. 2013 Aug;68(8):1029-33.
2. Cangemi G, Barco S, Reggiardo G, Viscardi E, Di Cataldo A, Garaventa A, Melioli G, Conte M. Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):E170-2.
3. Ricci R, Palmero C, Bazurro G, Riccio AM, Garelli V, Di Marco E, Cirillo C, Braido F, Canonica GW, Melioli G. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Jun 21, Epub ahead of print.
4. 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.
5. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Aquila M, Bicocchi MP, Gastaldi R, Riccardi F, Gatti C, Fioredda F, Calvillo M, Melioli G, Martini A, Dufour C. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):323-30.
6. Cangemi G, Barco S, Verrina EE, Scurati S, Melioli G, Della Casa Alberighi O. Micromethod for quantification of cinacalcet in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a stable isotope-labeled internal standard. *Ther Drug Monit*. 2013 Feb;35(1):112-7.
7. Cangemi G, Di Iorgi N, Barco S, Reggiardo G, Maghnie M, Melioli G. Plasma total adiponectin levels in pediatrics: reference intervals calculated as a continuous variable of age. *Clin Biochem*. 2012 Dec;45(18):1703-5.
8. Scapolla C, Cangemi G, Barco S, Barbagallo L, Bugnone D, Maffia A, Melioli G, Profumo A, Benatti U, Damonte G. Identification and structural characterization by LC-ESI-IONTRAP and LC-ESI-TOF of some metabolic conjugation products of homovanillic acid in urine of neuroblastoma patients. *J Mass Spectrom*. 2012 Jul;47(7):816-24.
9. Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi GA, Minale P, Rossi R, Reggiardo G, Canonica GW, Passalacqua G. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23(5):433-40.
10. Ugolotti E, Bandettini R, Marchese A, Gualco L, Vanni I, Borzi L, Di Marco E, Castagnola E, Melioli G, Biassoni R. Molecular characterization of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in pediatric outbreaks using variable tandem repeat analysis with spa and ClfB typing. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Feb;69(2):213-7.

U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Direttore: Dottor Gino Tripodi

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Marco Riso	Dirigente medico (RUOS Terapie aferetiche)	Ruolo
Marina Martinengo	Dirigente medico	Ruolo
Mariapina Montera	Dirigente medico	Ruolo
Francesca Cottalasso	Dirigente medico	Ruolo
Cinzia Lo Giudice	Dirigente biologo	Ruolo
Fulvia Sindaco	Dirigente biologo	Ruolo
Angelo Arleo	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Cecilia Brighenti	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Simonetta Bosio	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Silvia Cecchini	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Nadia Fornaro	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Pietrina Mangiavillano	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Lucia Noviello	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Cinzia Nuara	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Loredana Tenerini	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Olga Schenone	Collaboratore sanitario infermiere	Ruolo
Massimo Solari	Coord. Tecnico	Ruolo
Diego Fabio Ardenghi	Coord. Tecnico RSQ	Ruolo
Daniela Bisi	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Laura Bocciardo	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Claudio Cermelli	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Fabio Gallino	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Mario Iannachino	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Cristina Malavasi	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Piero Messana	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Mario Marcello	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Maurizio Meta	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Giuseppe Molè	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Paola Nardi	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Paola Petrone	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Paolo Pietrasanta	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Simona Rastelli	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Corrado Schiazza	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo
Patrizia Toselli	Collaboratore sanitario tecnico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

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 (transfusion-related immunomodulation - TRIM) se trasfusi/infusi per via endovenosa. Esistono significative differenze nell'entità e nella tipologia della TRIM documentabile in pazienti dopo infusione di elevate quantità di sHLA-I. La molecola CD8

solubile (sCD8) è in grado di legarsi alle membrane biologiche e alle molecole sHLA-I ed è quindi possibile svolga un ruolo nel modulare la TRIM mediata da sHLA-I.

Materiali e metodi: sono stati confrontati i livelli di sCD8 nel plasma di pazienti omogenei per patologia di base ma trasfusi regolarmente con due diversi emocomponenti (concentrati eritrocitari leucodepleti pre e post-storage non lavati con livelli di concentrazione di sHLA-I rispettivamente bassi ed elevate). Sono state, inoltre, studiate le concentrazioni di sFasL and sHLA-I nei concentrati piastrinici autologhi (preparati per uso topico con tre diverse modalità) al fine di verificare se fossero in grado di indurre TRIM via sHLA-I.

Risultati: nel plasma di pazienti trasfusi con concentrati eritrocitari leucodepleti post-storage non lavati (contenenti livelli significativamente più elevati di sHLA-I) sono stati misurati livelli di sCD8 circolanti significativamente più elevati.

Nei concentrati piastrinici autologhi da tre modalità di preparazione diverse i livelli di sFasL e sHLA-I rilevati risultano molto bassi, molto al di sotto di quelli rilevabili in tutti gli emoderivati disponibili.

Conclusioni. Pur con i limiti di una evidenza indiretta, i nostri risultati descrivono un nuovo ruolo delle molecole sCD8 quale possibile attore nella TRIM mediata da sHLA-I.

Inoltre, lo studio delle concentrazioni di sFasL e sHLA-I nei concentrati piastrinici autologhi per uso topico sembra escludere che questi emocomponente possano indurre TRIM.

Principali Collaborazioni anno 2013:

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Cattedra di Immunologia Clinica Università degli Studi di Genova

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

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

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

Descrizione: La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Esistono significative differenze nell'entità e nella tipologia delle modificazioni biologiche osservare in pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie rispetto a soggetti sani quali i donatori di plasma e piastrine. In ogni caso si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto. In questo studio si intende valutare, analogamente a quanto studiato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, il ruolo del CD8 solubile (sCD8) attraverso la misurazione della concentrazione su singoli campioni e l'eventuale correlazione con gli incrementi noti di sHLA-I.

Collaborazioni:

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Cattedra di Immunologia Clinica Università degli Studi di Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Ratto GB, Costa R, Maineri P, Alloisio A, Piras MT, Agostino A, Tripodi G, Rivabella L, Dozin B, Bruzzi P, Melioli G. Neo-adjuvant chemo/immunotherapy in the treatment of stage III (N2) non-small cell lung cancer: a phase I/II pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct;24(4):1005-1016.
2. Corrias MV, Haupt R, Carlini B, Cappelli E, Giardino S, Tripodi G, Tonini GP, Garaventa A, Pistoia V, Pistorio A. Multiple target molecular monitoring of bone marrow and peripheral blood samples from patients with localized neuroblastoma and healthy donors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):43-9. doi: 10.1002/pbc.22960. Epub 2011 Jan 19.
3. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, Olivieri A, Risso M, Salvaneschi L, Bosi A; for Società Italiana Di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012 Apr;52(4):893-905.
4. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus*. 2012 Dec 21:1-4. doi: 10.2450/2012.0199-12.
5. Ghio M, Contini P, Ansaldi F, Ubezio G, Setti M, Risso M, Tripodi G. A possibile role of soluble HLA-I molecule in the immunomodulatory effects of therapeutic apheresis. *Blood Transfus*. 2013 Apr 18:1-3. doi: 10.2450/2013.0026-13.
6. Ubezio G, Ghio M, Contini P, Bertorello R, Marino G, Tomasini A, Tripodi G. Bio-modulators in platelet-rich plasma: a comparison of the amounts in products from healthy donors and patients produced with three different techniques. *Blood Transfus*. 2013 Jan 23:1-8. doi: 10.2450/2012.0128-12.
7. Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Mazzoni A, Carlier P, Perotti C, Salvaneschi L, Risso M, Fanin R, Olivieri A, Accorsi P, Locatelli F, Bacigalupo A, Pierelli L, Bosi A. Best practice recommendations in: (1) Peripheral blood stem cell mobilization and collection and (2) acute and chronic GvHD treatment using extracorporeal photopheresis. A joint effort from SIDEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). *Transfus Apher Sci*. 2013 Apr;48(2):195-6. doi: 10.1016/j.transci.2013.02.034.
8. Montaldo E, Vitale C, Cottalasso F, Conte R, Glatzer T, Ambrosini P, Moretta L, Mingari MC. Human NK cells at early stages of differentiation produce CXCL8 and express CD161 molecule that functions as an activating receptor. *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3987-96. doi: 10.1182/blood-2011-09-379693.

U.O.C. Genetica Medica

Direttore: Professor Roberto Ravazzolo

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Margherita Lerone	Dirigente medico	Ruolo
Isabella Ceccherini	Dirigente biologo	Ruolo
Angela E. Covone	Dirigente biologo	Ruolo
Luis V Galietta	Dirigente biologo	Ruolo
Nicoletta Pedemonte	Dirigente biologo	Ruolo
Renata Bocciardi	Biologo	Ricercatore universitario
Aldamaria Puliti	Biologo	Ricercatore universitario
Cristina Cuoco	Dirigente biologo	Ruolo
Patrizia Fiorio	Dirigente biologo	Ruolo
Simona Porta	Dirigente biologo	Ruolo
Patrizia Ronchetto	Dirigente biologo	Ruolo
Ivana Matera	Capo tecnico di laboratorio	Ruolo
Francesco Caroli	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Giuseppe Santamaria	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Marco Bertorello	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Corrado Torello	Tecnico di laboratorio	Ruolo
Loredana Velo	Assistente amministrativo	Ruolo
Massimo Acquaviva	Biologo (bioinformatico)	Assegnista di ricerca
Tiziana Bachetti	Biologo	Contrattista
Silvia Borghini	Biologo	Contrattista
Emanuela Caci	Biologo	Contrattista
Serena Cappato	Biologo	Dottorando
Valeria Capurro	Biotechnologo	Dottorando
Maria Teresa Divizia	Medico	Contrattista
Eleonora Di Zanni	Biotechnologo	Contrattista
Loretta Ferrera	Biologo	Contrattista
Denise Ferrera	Biologo	Contrattista
Francesca Giacomelli	Biologo	Assegnista di ricerca
Ambra Gianotti	Biologo	Dottorando
Paola Griseri	Biologo	Contrattista
Alessandra Lo Sardo	Biologo	Contrattista
Monica Marini	Biologo	Contrattista
Ilaria Musante	Biologo	Dottorando
Emanuela Pesce	Biologo	Contrattista
Marta Rusmini	Biotechnologo	Borsista
Paolo Scudieri	Biologo	Borsista
Elvira Sondo	Biologo	Borsista
Elisa Tassani	Biologo	Contrattista
Elisa Tavella	Biologo	Contrattista
Laura Tonachini	Biologo	Assegnista di ricerca
Carlotta Vaccari	Medico	Dottorando
Olga Zegarra Moran	Medico/Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

L'U.O.C. di Genetica Medica ha effettuato studi su varie malattie genetiche rare, seguendo una strategia di ricerca che si fonda sulla caratterizzazione di geni responsabili per malattie ereditarie monogeniche. In particolare vengono approfonditi i meccanismi patogenetici delle malattie, le inter-relazioni tra geni malattia e pathway funzionali con metodologie di genomica funzionale, gli effetti di anomalie citogenetiche e di sbilanciamenti genomici. Questi studi ci hanno permesso di acquisire nuove conoscenze utili per la messa a punto di nuovi strumenti diagnostici anche mediante tecnologia di Next Generation Sequencing e di approcci terapeutici innovativi per malattie genetiche rare.

Tra i risultati ottenuti nell'anno 2013 si mettono in evidenza i seguenti:

- Geni e meccanismi associati alla patogenesi della Mal. di Hirschsprung riportati e descritti anche come risultati delle ricerche svolte nell'ambito dell'International Consortium for Hirschsprung disease
- Geni e meccanismi implicati nelle malattie autoinfiammatorie con descrizione di nuove forme e nuovi geni responsabili.
- Geni e meccanismi implicati nella Malattia di Alexander e nella Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita.
- Ulteriori caratterizzazioni dei geni codificanti per le proteine della famiglia TMEM16: TMEM16A, TMEM16B e TMEM16E.
- Avanzamenti nelle strategie di terapia farmacologica della Fibrosi Cistica.
- Modello animale per una terapia farmacologica dell'Atassia Spinocerebellare di tipo 1.
- Meccanismi di regolazione del gene ACVR1 applicabili a ricerca di composti chimici con potenziale efficacia terapeutica per la Fibrodysplasia Ossificante Progressiva.
- Geni e meccanismi implicati nelle Sindromi EEC e ADULT e in malformazioni scheletriche con iperaccrescimento.
- Riarrangiamenti genomici in diverse regioni dei cromosomi 3, 2,14,15 e 22 che includono geni associabili a sindromi neuro-psichiatriche e a malformazioni congenite.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Prof. Ferdinando Nicoletti, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy: modelli animali per la cura di malattie neurologiche.
- International Consortium on Hirschsprung Disease: stabilito nel 2004 tra gruppi a Baltimora, Pargi, Groningen, Hong Kong, Siviglia e Genova (Genetica Medica, Gaslini)
- Fred Kaplan e Eileen Shore, The University of Pennsylvania, School of Medicine: Meccanismi patogenetici della Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.
- Seconda Divisione Pediatrica e Laboratorio di Immunologia di Malattie Reumatiche, Istituto G. Gaslini: Aspetti genetici e diagnosi molecolare di malattie autoinfiammatorie.
- Dott. Franco Pagani, Human Molecular Genetics, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste, Italy: splicing alternativi e isoforme del TMEM16A.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Geni, meccanismi e approcci terapeutici per malattie genetiche rare.

Obiettivo: Lo studio di geni e dei processi biologici implicati nei meccanismi di malattia rappresenta la base per mettere a punto: A) nuovi metodi di diagnosi; B) individuazione di bersagli biologici per nuove terapie farmacologiche. Il Laboratorio si propone di raggiungere gli obiettivi sopra indicati con l'uso di nuove tecnologie di sequenziamento (Next Generation Sequencing) e con metodi di high throughput screening di composti chimici.

Descrizione: Le nuove tecnologie di sequenziamento (Next Generation Sequencing) disponibili presso l'Istituto G. Gaslini saranno utilizzate per: A) Studio di casistiche per la ricerca di nuovi geni responsabili di malattie genetiche per le quali non è conosciuto alcun gene causativo mediante l'analisi dell'esoma: applicata allo studio di malformazioni di strutture della linea cerebrale mediana con difetti endocrini, di Sindromi Autoinfiammatorie/Autoimmuni, della Sindrome di Poland. B) Messa a punto del sequenziamento del gene CFTR per la diagnostica della Fibrosi Cistica. C) Validazione del metodo di diagnosi per Sindromi con febbri ricorrenti mediante sequenziamento di un pannello di 11 geni candidati.

I metodi di High Throughput Screening di composti chimici saranno utilizzati per: A) Fibrosi Cistica con lo screening di una nuova libreria di 30.000 composti. B) Fibrodiplosia Ossificante Progressiva con lo screening di 1.200 composti già approvati per l'impiego in terapia e lo screening di nuovi composti. C) Neuroblastoma, con lo screening di composti già approvati per l'impiego in terapia. Saranno inoltre messi a punto metodi di screening con una nuova tecnologia recentemente acquisita dall'Istituto di High Content Imaging, con la quale l'analisi di immagine è automatizzata e realizzata su colture cellulari in piastre a pozzetti multipli.

Collaborazioni IGG:

- Seconda Divisione Pediatrica e Laboratorio di Immunologia di Malattie Reumatiche, Istituto G. Gaslini: Aspetti genetici e diagnosi molecolare di malattie autoinfiammatorie.
- Clinica Pediatrica, Unità di Endocrinologia: malformazioni di strutture della linea cerebrale mediana
- UOC Chirurgia Pediatrica: Sindrome di Poland e Malattia di Hirschsprung

Collaborazioni Esterne:

- Fred Kaplan e Eileen Shore, The University of Pennsylvania, School of Medicine: Fibrodiplosia Ossificante Progressiva
- International Consortium on Hirschsprung Disease: Malattia di Hirschsprung
- M. Pacifici, Division of Orthopedic Surgery, The Children's Hospital of Philadelphia, USA: meccanismi e approcci terapeutici per il controllo dell'ossificazione ectopica

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Scudieri P, Sondo E, Caci E, Ravazzolo R, Galletta LJ. TMEM16A-TMEM16B chimaeras to investigate the structure-function relationship of calcium-activated chloride channels. *Biochem J*. 2013 Jun 15;452(3):443-55.
2. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, D'Ossualdo A, Fraldi A, Ballabio A, Ravazzolo R, Martini A, Gattorno M, Ceccherini I. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1044-52.
3. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, Choi M, Bodria M, Liu Y, et al., Ravazzolo R, Kiryluk K, Al-Awqati Q, D'Agati VD, Drummond IA, Tasic V, Lifton RP, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):621-9
4. Giacomelli F, Cappato S, Tonachini L, Mura M, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Boccardi R. Identification and characterization of regulatory elements in the promoter of ACVR1, the gene mutated in Fibrodiplosia Ossificante Progressiva. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 18;8(1):145.

5. Buzio R, Repetto L, Giacomelli F, Ravazzolo R, Valbusa U. Label-free, atomic force microscopy-based mapping of DNA intrinsic curvature for the nanoscale comparative analysis of bent duplexes. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jun;40(11):e84.
6. Scudieri P, Caci E, Bruno S, Ferrera L, Schiavon M, Sondo E, Tomati V, Gianotti A, Zegarra-Moran O, Pedemonte N, Rea F, Ravazzolo R, Galiotta LJ. Association of TMEM16A chloride channel overexpression with airway goblet cell metaplasia. *J Physiol.* 2012 Dec 1;590(Pt 23):6141-55.
7. Di Zanni E, Bachetti T, Parodi S, Bocca P, Prigione I, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I. In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):508-18.
8. Sondo E, Tomati V, Caci E, Esposito AI, Pfeffer U, Pedemonte N, Galiotta LJ. Rescue of the mutant CFTR chloride channel by pharmacological correctors and low temperature analyzed by gene expression profiling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011 Oct;301(4):C872-85.
9. Puliti A, Rossi PI, Caridi G, Corbelli A, Ikehata M, Armelloni S, Li M, Zennaro C, Conti V, Vaccari CM, Cassanello M, Calevo MG, Emionite L, Ravazzolo R, Rastaldi MP. Albuminuria and glomerular damage in mice lacking the metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Pathol.* 2011 Mar;178(3):1257-69.
10. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, et al. Gimelli G, et al. Ravazzolo R, et al. Stefansson K, Blakemore AI, Beckmann JS, Froguel P.: Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature.* 2011 Aug 31;478(7367):97-102.

**U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica
delle malattie metaboliche**

Direttore: Dottoressa Mirella Filocamo

STAFF

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Gli interessi di ricerca del Centro riguardano lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali (ML) e di alcuni disordini della sostanza bianca. Attività di ricerca parallele sono sia quelle legate alla biobanca genetica (BG), situata presso il centro, sia quelle relative alla regolamentazione del "biobanking". Quest'ultima attività è svolta nell'ambito di gruppi di lavoro nazionali e internazionali.

Tra le ML, la malattia di Gaucher (GD), da difetto di glucocerebrosidasi (GBA), è stata oggetto di studio di vari progetti. In particolare, in collaborazione con il Dipartimento di "Cell Research and Immunology" dell'Università di Tel Aviv sono stati condotti 2 studi paralleli: a) è stata dimostrata sia nei fibroblasti dei pazienti GD che nel modello animale *Drosophila* l'attivazione dell' UPR (Unfolded protein response) in presenza di alleli mutanti GD questo stesso meccanismo è stato inoltre ipotizzato come corresponsabile assieme all' ERAD (ER associated degradation) responsabile dell'insorgenza del Parkinson in GD; b) dimostrazione in vitro dell'efficacia di Ambroxol, usato come pharmacological chaperone farmacologico, nell'aumentare i livelli di dell'enzima mancante in un pannello di fibroblasti, caratterizzati in precedenza a livello molecolare.

Relativamente al secondo filone di ricerca il Centro ha supportato con i servizi della biobanca genetica (conservazione e distribuzione) progetti di ricerca interni all'Istituto Gaslini ed esterni (nazionali e internazionali) e ha continuato l'attività di coordinamento di 10 biobanche italiane (Progetto Telethon). Inoltre ha costantemente messo a disposizione di gruppi di lavoro nazionali (ERIC-BBMRI; Requisiti Certificazione-SIGU) e internazionali (Bioresource Research Impact Factor-GEN2PHEN) le specifiche competenze acquisite nel campo degli aspetti organizzativi, legali ed etici legati al "biobanking". In particolare, nell'ambito di BBMRI-IT ha attivamente partecipato alla stesura del questionario di valutazione per il censimento delle biobanche che faranno parte del nodo italiano. Infine ha proseguito con il monitoraggio degli indicatori specifici dei disciplinari delle Biobanche e parallelamente ha coordinato un gruppo di lavoro SIGU (Società Italiana Genetica Umana) per la stesura finale del "Sistema di Gestione per la Qualità nelle Biobanche Genetiche". Per facilitare l'integrazione con i sistemi di gestione qualità, ambiente, sicurezza, attività di laboratorio, tale Standard è stato sviluppato per essere compatibile con le norme ISO 9001, SO14001, OHSAS 18001, SA8000, ISO15189, ISO17025.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Levanon St, Ramat Aviv 69978, Israel
- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Dipartimento di scienze biomediche – Università di Padova
- NEST, Istituto Nanoscienze-CNR, Pisa
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale INSERM, Paris, France
- IRCCS Bambino Gesù, Roma
- Dipartimento di scienze per la salute della donna e del bambino, Università di Firenze

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

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

Obiettivo: La biobanca, istituita nel 1976, attualmente conserva quasi 10.000 campioni (linee cellulari e acidi nucleici) appartenenti a più di 8000 pazienti con malattie genetiche, da rare a rarissime. Circa il 40% di questi pazienti tuttavia sono ancora in attesa di una diagnosi definitiva. Scopo del progetto è quello di sottoporre alle nuove tecnologie di sequenziamento (Next Generation System) coorti di pazienti selezionati con lo scopo di diagnosi “a posteriori”.

Descrizione: Il progetto riguarderà in particolare campioni di pazienti inviati negli anni al Centro per attività di diagnostica e con richiesta di conservazione nella Biobanca Genetica. In particolare sarà volto a 2 gruppi di pazienti: 1) un gruppo comprenderà pazienti con fenotipo suggestivo di accumulo lisosomiale e in cui sono state esclusi finora i difetti noti; l'altro gruppo sarà costituito da pazienti con difetti ancora sconosciuti che causano ipomielinizzazione. I campioni verranno selezionati sulla base di specifici protocolli (basato su dati clinici, paraclinici e strumentali) e si avvarrà delle specifiche competenze presenti nell'istituto Gaslini.

Parallelamente, verrà portata avanti l'attività legata alla regolamentazione e certificazione delle Biobanche

Collaborazioni IGG:

- U.O. Neuropsichiatria Infantile
- Servizio di Neuroradiologia Pediatrica
- UOSD Malattie Rare
- Laboratorio Patologia Muscolare

Collaborazioni Esterne:

- Istituto Telethon di genetica e medicina (TIGEM), Napoli
- Department of Cell Research and Immunology, Tel Aviv University, Ramat Aviv 69978, Israel
- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, A.O. Universitaria “Santa Maria della Misericordia”, Udine
- Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK
- Epidémiologie et analyses en santé publique, Faculté de médecine, UMR1027 INSERM- Université de Toulouse III, 37 allées Jules Guesde, Toulouse

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

- 1 Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tylki-Szymanska A, n Tüysüz B, Gabrielli O, Grossi S, Scarpa M, Parenti G, Antuzzi D, Dalmau J, Di Rocco M, Dionisi Vici C, Okur I, Rosell J, Rovelli A, Furlan F, Rigoldi M, Biondi A, Cooper D, Parini R. IDUA Mutational Profiling of a Cohort of 102 European Patients with Mucopolysaccharidosis type I: Identification and Characterization of 35 Novel alpha-L-iduronidase (IDUA) Alleles. *Hum Mutat*, 2011;32:E2189-210.
- 2 the BRIF workshop group, Cambon-Thomsen A, Thorisson GA; Named collaborators, Andrieu S, Bertier G, Boeckhout M, Cambon-Thomsen A, Carpenter J, Dagher G, Dalgleish R, Deschênes M, di Donato JH, Filocamo M, Goldberg M, Hewitt R, Hofman P, Kauffmann F, Leitsalu L, Lomba I, Mabile L, Melegh B, Metspalu A, Miranda L, Napolitani F, Oestergaard MZ, Parodi B, Pasterk M, Reiche A, Rial-Sebbag E, Rivalle G, Rochaix P, Susbielle G, Tarasova L, Thomsen M, Thorisson GA, Zawati MH, Zins M, Mabile L. The role of a bioresource research impact factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet*. 2011;43:503-504.
- 3 Grossi S, Regis S, Biancheri R, Mort M, Lualdi S, Bertini E, Uziel G, Boespflug-Tanguy O, Simonati A, Corsolini F, Demir E, Marchiani V, Percesepe A, Stanzial F, Rossi A, Vaurs-Barriere C, Cooper DN, Filocamo M. Molecular Genetic Analysis of the PLP1 Gene in 38 Families with PLP1-related disorders: Identification and Functional Characterization of 11 Novel PLP1 Mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:40.
- 4 Chiefari E, Tanyolaç S, Paonessa F, Pullinger CR, Capula C, Iiritano S, Mazza T, Forlin M, Fusco A, Durlach V, Durlach A, Malloy MJ, Kane JP, Heiner SW, Filocamo M, Foti DP, Goldfine ID, Brunetti A. Functional variants of the HMGA1 gene and type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2011 2;305:903-12.
- 5 Aureli M, Bassi R, Loberto N, Regis S, Prinetti A, Chigorno V, Aerts JM, Rolf G, Boot RG, Filocamo M and Sandro Sonnino S Cell surface associated glycohydrolases in normal and Gaucher disease fibroblasts. *J Inherit Metab Dis*. 2012, 35:1081-1091.
- 6 Zampieri S, Cattarossi S, Oller Ramirez AM, Rosano C, Marques Lourenco M, Passon N, Moroni I, Uziel G, Pettinari A, Stanzial F, Dodelson de Kremer R, Azar NB, Filocamo M, Bembi B, Dardis A. Sequence and copy number analyses of HEXB gene in patients affected by Sandhoff disease: functional characterization of 9 novel sequence variants. *Plos one*, 2012;7(7):e41516.
- 7 Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, Severino M, Filocamo M. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. *EJHG* 2013;21(1):34-9.
- 8 Gali M, Filocamo M, Horowitz M. Itch Regulates Degradation of Mutant Glucocerebrosidase: Implications to Gaucher Disease. *Hum Mol Genet*. 2013 Apr 1;22(7):1316-27.
- 9 Filocamo M, Baldo C, Goldwurm S, Renieri A, Angelini C, Moggio M, Mora M, Merla G, Politano L, Garavaglia B, Casareto L, Dagna Bricarelli F for Telethon Network of Genetic Biobanks Staff. Telethon Network of Genetic Biobanks: a Key Service for Diagnosis and Research on Rare Diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8:129.
- 10 Regis S, Corsolini F, Grossi S, Tappino B, Cooper DN and Filocamo M. Restoration of the normal splicing pattern of the PLP1 gene by means of an antisense oligonucleotide directed against an exonic mutation. *PlosOne*, 2013; 8:e73633.

U.O.C. Anatomia Patologica

Direttore: Dottor Claudio Gambini/Dottoressa Angela Rita Sementa f.f.

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Cristina Coccia	Dirigente Medico	Ruolo
Paolo Nozza	Dirigente Medico	Ruolo
Cesarina Savioli	Dirigente Medico	Ruolo
Federico Comanducci	Coordinatore Tecnico	Ruolo
Marco Ciuferrì	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Daniela Campanella	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Barbara De Giovanni	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Davide Ircolo'	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Fabiana Malaguti	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Manuela Ferraro	Tecnico di laboratorio Biomedico	Ruolo
Daniele Murgia	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Contrattista IGG
Andrea Rossi	Tecnico di Laboratorio Biomedico	Contrattista Fondazione NB
Francesca Negri	Biologo	Contrattista IGG
Katia Mazzocco	Biologo	Contrattista IGG
Raffaella Defferrari	Biologo	Contrattista IGG
Martina Verroca	Amministrativo	Contrattista IGG
Paola Ceriolo	Medico	Contrattista IGG

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2013 sono state completate o sono tuttora in corso. Tra i risultati scientifici conseguiti, segnatamente:

- Lo studio genetico molecolare dei tumori neuroblastici in adolescenti appartenenti alla casistica italiana derivata dal registro NB - in collaborazione con il Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica - ha avuto come risultato l'individuazione di peculiarità biomolecolari a carico di questo tipo di tumore nell'adolescenza, frutto di comunicazioni a congressi nazionali e internazionali e in corso di pubblicazione. Studio analogo su una casistica di neuroblastomi dell'età adulta - comprendente una popolazione di 21 pazienti adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura) - è esitato in un lavoro in corso di pubblicazione.
- Lo studio della casistica Gaslini dei tumori di Spitz atipici, comprendente caratteristiche biomolecolari e aspetti immunoistochimici, è confluito nell'analisi della casistica nazionale afferente al registro tumori rari pediatrici. Il lavoro che illustra i risultati di questo importante studio è in corso di pubblicazione.
- Lo studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia) mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche, ha fornito la base per uno studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel Neuroblastoma, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine è in corso di valutazione statistica.
- Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e campioni ottenuti alla chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici di pazienti afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

Principali collaborazioni anno 2013

SIOPEX-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 (D.ssa Parafioriti). King's College dell'Università di Londra (Prof. Knisely). St. John's Hospital, Dept. Dermatopathology, (prof. E.Calonje) Londra. Istituto Nazionale per i Tumori di Milano (d.ssa 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, Dept Pathology (Prof. Hiro Shimada, Coordinatore INPC -International Neuroblastoma Pathology Committee).

ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Studio istologico e biomolecolare dei neuroblastomi afferenti al registro Italiano.

Obiettivo: Approfondire il significato prognostico delle caratteristiche istologiche e biologiche del tumore primitivo e della malattia circolante alla diagnosi e in risposta alla terapia in tutti i casi di tumore neuroblastico periferico diagnosticati in Italia afferenti ai Centri di Oncologia Pediatrica Italiani (AIEOP). Obiettivo finale è individuare nuovi patterns immunoistochimici e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento.

Descrizione: Il neuroblastoma (NB), è il più frequente tumore solido pediatrico (in Italia circa 130-150 nuovi casi l'anno), fatale nel 40% dei casi. I principali fattori prognostici sono: età, estensione di malattia alla diagnosi, istologia e presenza di alcune alterazioni genetiche (amplificazione di *MYCN*, delezione 1p e 11q, duplicazione 17q). I fattori prognostici a oggi identificati non sono tuttavia sufficienti a definire con assoluta certezza la prognosi e il trattamento del singolo paziente: arrivare a una "signature" del singolo caso può costituire il razionale d'uso dei farmaci più moderni, il cui bersaglio viene indicato, in base alle alterazioni geniche. Lo studio delle caratteristiche istologiche e biomolecolari dei tumori neuroblastici periferici diagnosticati in Italia si fonda sulla *centralizzazione* all'IGG da 50 Centri di Oncologia Pediatrica che per ogni paziente diagnosticato inviano, sia all'esordio che durante il trattamento, campioni tumorali e biologici per la completa caratterizzazione della neoplasia. Una spinta ulteriore a questa ricerca è fornita dalla Biobanca Integrata Tessuto-Genomica (BIT) istituita presso l'IGG nel 2009, che cataloga i tumori e genera un data-base molecolare collegato al registro contenente dati clinici su oltre 3400 pazienti affetti da NB. Tale sistema è a disposizione dei ricercatori che ne facciano richiesta.

Collaborazioni IGG:

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

Collaborazioni Esterne:

Laboratorio Fondazione Neuroblastoma, Padova; U.O.C. Terapia Immunologica, IRCCS S.Martino-IST, Genova; U.O. di Anatomia Patologica e reparti di Oncologia Pediatrica AIEOP dei principali ospedali italiani; Laboratori di Biologia Molecolare europei afferenti al gruppo ENQUA (European Neuroblastoma Quality Assessment Group) per il controllo di qualità.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Miele E, Buttarelli FR, Arcella A, Begalli F, Garg N, Silvano M, Po A, Baldi C, Carissimo G, Antonelli M, Spinelli GP, Capalbo C, Donofrio V, Morra I, Nozza P, Gulino A, Giangaspero F, Ferretti E. High-throughput microRNA profiling of pediatric high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2013 Dec 4.
2. Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nozza P, Consales A, Rossi A. Multimodal magnetic resonance imaging and 18F-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in early characterization of pseudoresponse and nonenhancing tumor progression in a pediatric patient with malignant transformation of ganglioglioma treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1)
3. Raso A, Mascelli S, Biassoni R, Nozza P, Kool M, Pistorio A, Ugolotti E, Milanaccio C, Pignatelli S, Ferraro M, Pavanello M, Ravegnani M, Cama A, Garrè ML, Capra V. High levels of PROM1 (CD133) transcript are a potential predictor of poor prognosis in medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2011 May;13(5):500-8
4. Ginevri F, Nocera A, Comoli P, Innocente A, Cioni M, Parodi A, Fontana I, Magnasco A, Nocco A, Tagliamacco A, Sementa A, Ceriolo P, Ghio L, Zecca M, Cardillo M, garibotto G, Ghiggeri GM, Poli F. Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012 Dec; (12): 3355-62
5. Cattelani S, Ferrari-Amorotti G, Galavotti S, Defferrari R, Tanno B, Cialfi S, Vergalli J, Fragiasso V, Guerzoni C, Manzotti G, Soliera AR, Menin C, Bertorelle R, McDowell HP, Inserra A, Belli ML, Varesio L, Tweddle D, Tonini GP, Altavista P, Dominici C, Raschellà G, Calabretta B. The p53 codon 72 Pro/Pro genotype identifies poor-prognosis neuroblastoma patients: correlation with reduced apoptosis and enhanced senescence by the p53-72P isoform. *Neoplasia.* 2012 Jul;14(7):634-43.
6. Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, Pierron G, Mosseri V, Rubie H, Munzer C, Bénard J, Auger N, Combaret V, Janoueix-Lerosey I, Pearson A, Tweddle DA, Bown N, Gerrard M, Wheeler K, Noguera R, Villamon E, Cañete A, Castel V, Marques B, de Lacerda A, Tonini GP, Mazzocco K, Defferrari R, de Bernardi B, di Cataldo A, van Roy N, Brichard B, Ladenstein R, Ambros I, Ambros P, Beiske K, Delattre O, Couturier J. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer.* 2011 Dec 6;105(12):1940-8.
7. Ambros IM, Brunner B, Aigner G, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Bown N, Combaret V, Couturier J, Defferrari R, Gross N, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson T, Mazzocco K, Noguera R, Schleiermacher G, Speleman F, Stallings R, Tonini GP, Tweddle DA, Valent A, Vicha A, Roy NV, Villamon E, Ziegler A, Preuner S, Drobits M, Ladenstein R, Amann G, Schuit RJ, Pötschger U, Ambros PF. A multilocus technique for risk evaluation of patients with neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2011 Feb 15;17(4):792-804
8. Kohler JA, Rubie H, Castel V, Beiske K, Holmes K, Gambini C, Casale F, Munzer C, Erminio G, Parodi S, Navarro S, Marquez C, Peuchmaur M, Cullinane C, Brock P, Valteau-Couanet D, Garaventa A, Haupt R. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer.* 2013 Nov; 49(17):3671-9.
9. Loi M, Di Paolo D, Soster M, Brignole C, Bartolini A, Emionite L, Sun J, Becherini P, Curnis F, Petretto A, Sani M, Gori A, Milanese M, Gambini C, Longhi R, Cilli M, Allen TM, Bussolino F, Arap W, Pasqualini R, Corti A, Ponzoni M, Marchiò S, Pastorino F. Novel phage display-derived neuroblastoma-targeting peptides potentiate the effect of drug nanocarriers in preclinical settings. *J Control Release.* 2013 Sep 10;170(2):233-41

10. Pezzolo A, Parodi F, Marimpietri D, Raffaghello L, Cocco C, Pistorio A, Mosconi M, Gambini C, Cilli M, Deaglio S, Malavasi F, Pistoia V. Oct-4+/Tenascin C+ neuroblastoma cells serve as progenitors of tumor-derived endothelial cells. *Cell Res.* 2011 Oct;21(10):1470-86.

U.O.C. Radiologia

Direttore: Dottor Gian Michele Magnano

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
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
Alessi Lucia	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Baghino Roberta	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Barbieri Gianluca	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Barbieri Luca	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Bozzini simona	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Chessa Gianluca	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Chiossone Paola	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Del Mirto Paolo	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Franceschi Stefano	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Gagliardi Luisa	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Imbergamo Marco	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Maiuri Francesca	Tecn.s.rad.medica coord	Ruolo tempo indeterminato
Marabello Maria Vittoria	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Morasso Stefano	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Musso Paola	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Passerini Marco	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Penzo Roberto	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Perotto Valerio	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Piroli Giovanna	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Rimassa Luana	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Scaranari Barbara	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Sorrentino Maria Chiara	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato

Tindiglia Chiara	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Trapanese Paola	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Vassallo Marco	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Vinelli Monica	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Zendrini Luca	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Razzetti Matteo	Tecn.s.rad.medica	Ruolo tempo indeterminato
Ciccone Marco Antonio	Coord tsrm posizione	Ruolo tempo indeterminato
Chessa Gian Piero	Coord tsrm posizione	Ruolo tempo indeterminato
Rollando Michela	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Massabò Patrizia	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Corallo Marina	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Drago Marina	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Roccia Marilena	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Talircio Raffaella	Infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato
Ricci Rlaudia	Coord infermiere pediatriche	Ruolo tempo indeterminato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Nuove tecniche d'imaging per la valutazione del bambino con patologia reumatica cronica.

Per le cartilagini articolari è stata fatta una ulteriore implementazione delle sequenze per il T2 mapping e il T1 mapping (dGEMRIC), con analisi quantitativa in vivo di collagene/proteoglicani, per dimostrare le alterazioni macromolecolari precoci (senza cioè corrispettivo morfologico). Abbiamo inoltre dimostrato che il CE sinoviale nella AIG può essere quantificato sia con valutazione semiquantitativa (synovitis scoring system) sia con calcolo del volume sinoviale e che può essere utilizzato per il monitoring di malattia. Per la Whole body RM nella patologia reumatica: definitiva validazione del suo impiego nella CRMO (diagnosi e monitoring di malattia) nella JDM (buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale muscolare).

Uro RM con valutazione anche funzionale dei reni nella patologia nefrourologica.

Nel corso del 2013 sono stati acquisiti circa 100 esami di URO RM completi anche di valutazione funzionale. Tutti gli esami sono stati discussi nelle riunioni del gruppo multidisciplinare uro-nefrologico.(URANO). Con l'Università di Rouen è in corso la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale . In collaborazione con il DISI UNIGE è in corso l'implementazione del software per la segmentazione automatica del volume renale sia per il calcolo del volume renale, sia per una analisi più raffinata delle curve di variazioni del mezzo di contrasto. RM con seq DWI nelle IVU attualmente in corso di arruolamento pazienti.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Prof A. Dacher, Department of Diagnostic Imaging Rouen University de France for MR Urography with functional evaluation
- ESPR Uroradiology Force (Coordinator Prof Michael Riccabona)
- European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR
- Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma (Coordinator Rutger J. Nievelstein, Utrecht, NL)

- SIOPEN commission (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma) dedicated to Neuroblastoma Diagnostic Imaging Guidelines
- ESPR (European Society of Pediatric Radiology) oncologic task force
- Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of GOSH , London
- AIFM (Associazione Italiana Fisica Medica) e Univ. Studi di Palermo (Cattedra di Radiologia) per la definizione di nuovi livelli dosimetrici di riferimento nazionali per l'utilizzo della TC nel bambino.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: nuovo Imaging nefrourologico, reumatologico, cardio-vascolare e oncologico pediatrico con contenimento/alternativa all'esposizione radiante.

Obiettivo: Imaging diagnostico sia quantitativo sia funzionale a bassa dose

Descrizione: Per il seguente progetto sono previste le seguenti attività:

1. Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie e oncologiche;
2. MD Paedegree: studio multicentrico europeo per costruire modelli computerizzati di malattie pediatriche e in particolare l'AIG; come predittori di outcome
3. URO RM funzionale come alternativa alla Scintigrafia sequenziale, come diagnostica "all in one" senza energia radiante nella patologia nefrourologica
4. RM con seq. DWI, nelle infezioni delle vie urinarie per selezionare popolazione a > rischio di sviluppare recidive e/o complicanze per prevenire l'IR
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) come centro pilota SIRM

Collaborazioni IGG:

- U.O.C. Nefrologia Resp.Dott Ghiggeri
- U.O.C. Reumatologia Resp. Prof Martini
- U.O.C. Chirurghi Resp. Dott Buffa
- U.O.S.D. Chirurgia minivasiva Resp. Prof Mattioli
- Gruppo URANO

Collaborazioni Esterne:

- Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France per la fRM
- ESPR Uroradiology Force (Prof Michael Riccabona) per fRM e studio DWI IVU
- European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR
- Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma (Coordinator Rutger J. Nievelstein, Utrecht, NL)
- Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH) , London per la RM CV

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Lambot K, Boavida P, Damasio MB, Tanturri de Horatio L, Desgranges M, Malattia C, Barbuti D, Bracaglia C, Müller LS, Elie C, Bader-Meunier B, Quartier P, Rosendahl K, Brunelle F. MRI assessment of tenosynovitis in children with juvenile idiopathic arthritis: inter- and intra-observer variability. *Pediatr Radiol.* 2013 Jul;43(7):796-802. doi: 10.1007/s00247-012-2613-x. Epub 2013 Feb 5. PubMed PMID: 23381299.
2. Damasio MB, Darge K, Riccabona M. Multi-detector CT in the paediatric urinary tract. *Eur J Radiol.* 2013 Jul;82(7):1118-25. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.005. Epub 2012 Jul 2. PubMed PMID: 22762970.

3. Damasio MB, Costanzo S, Podestà E, Ghiggeri G, Piaggio G, Faranda F, Degl'innocenti ML, Jasonni V, Magnano GM, Buffa P, Montobbio G, Mattioli G. Magnetic resonance urography and laparoscopy in paediatric urology: a case series. *Pediatr Radiol*. 2013 Nov;43(11):1516-27. doi: 10.1007/s00247-013-2724-z. Epub 2013 Jul 31. PubMed PMID: 23900764.
4. Damasio MB, de Horatio LT, Boavida P, Lambot-Juhan K, Rosendahl K, Tomà P, Muller LO. Imaging in juvenile idiopathic arthritis (JIA): an update with particular emphasis on MRI. *Acta Radiol*. 2013 Nov 1;54(9):1015-23. doi: 10.1177/0284185113493777. Epub 2013 Jul 19. PubMed PMID: 23873885.
5. 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*. 2013 May 1. [Epub ahead of print].
6. Granata C, Magnano G. Computerized tomography in pediatric oncology. *Eur J Radiol*. 2013 Jul;82(7):1098-107. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.008. Epub 2011 Dec 29.
7. Dalmonte P, Granata C, Fulcheri E, Vercellino N, Gregorio S, Magnano G. Intra-articular venous malformations of the knee. *J Pediatr Orthop*. 2012 Jun;32(4):394-8. doi: 10.1097/BPO.0b013e31824b29ef. PMID: 22584841 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. Riccabona M, Avni FE, Damasio MB, Ording-Müller LS, Blickman JG, Darge K, Lobo ML, Papadopoulou F, Vivier PH, Willi U. ESPR Uroradiology Task Force and ESUR Paediatric Working Group--Imaging recommendations in paediatric uroradiology, part V: childhood cystic kidney disease, childhood renal transplantation and contrast-enhanced ultrasonography in children. *Pediatr Radiol*. 2012 Oct;42(10):1275-83. doi: 10.1007/s00247-012-2436-9. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23001574 [PubMed - indexed for MEDLINE]
9. Damasio MB, Malattia C, Tanturri de Horatio L, Mattiuz C, Pistorio A, Bracaglia C, Barbuti D, Boavida P, Juhan KL, Ording LS, Rosendahl K, Martini A, Magnano G, Tomà P. MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: proposal of a paediatric synovitis score by a consensus of an international working group. Results of a multicentre reliability study. *Pediatr Radiol*. 2012 Sep;42(9):1047-55. doi: 10.1007/s00247-012-2392-4. Epub 2012 Jul 26. Erratum in: *Pediatr Radiol*. 2013 Jan;43(1):124.
10. Malattia C, Damasio MB, Basso C, Santoro M, Verri A, Pederzoli S, Mattiuz C, Viola S, Buoncompagni A, Madeo A, Mazzoni M, Rosendahl K, Lambot-Juhan K, Tanturri de Horatio L, Magnano GM, Ravelli A, Martini A. Novel automated system for magnetic resonance imaging quantification of the inflamed synovial membrane volume in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1657-64. doi: 10.1002/acr.21739.

U.O.C. Neuroradiologia

Direttore: Dottor Andrea Rossi

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Gandolfo	Dirigente Medico	Ruolo
Giovanni Morana	Dirigente Medico	Ruolo
Mariasavina Severino	Dirigente Medico	Tempo determinato
Piero Sorrentino	Capotecnico	Ruolo
Claudia Ricci	Caposala	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Il progetto in corso ha avuto come obiettivo combinare le informazioni di diagnostica recolta da 18F-DOPA PET e risonanza magnetica, con lo scopo di valutare il loro ruolo diagnostico sinergico e l'impatto clinico in pazienti pediatrici con tumori cerebrali. Specifici campi di ricerca hanno riguardato la valutazione pre e post-trattamento dei gliomi diffusamente infiltranti di basso e alto grado.

Trenta pazienti pediatrici sono stati finora studiati, e l'analisi dei dati di risonanza magnetica funzionale è attualmente in fase di valutazione. E' stato completato come primo step il confronto e la fusione della DOPA PET con i dati MRI convenzionali per scopi diagnostici, terapeutici e prognostici, con risultati pubblicati su Journal of Nuclear Medicine (IF: 5,77). E' anche in corso di pubblicazione un capitolo di libro sul ruolo della DOPA PET nei tumori cerebrali pediatrici. Infine, i risultati della nostra ricerca sono stati presentati come comunicazione orale in occasione del XXXVII Congresso della Società Europea di Neuroradiologia.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

- UOC Medicina Nucleare, Ospedali Galliera, Genova (Dott. A. Piccardo): esecuzione degli esami DOPA-PET cerebrali, fusione PET-RM.
- DINOEMI Università di Genova (Dott.ssa Bonzano, Dott. Roccatagliata): rielaborazione bioingegneristica di fMRI e DTI.
- Progetto Starting Grant, finanziato dall'European Research Council, "Understanding the basis of cerebellar and brainstem congenital defects: from clinical and molecular characterization to the development of a novel neuroembryonic in vitro model" (Prof. E.M. Valente, IRCCS Istituto Mendel, Roma).
- Children's Hospital of Philadelphia Department of Neuroradiology (Prof. R.A. Zimmerman): stages di formazione neuroradiologica avanzata.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Imaging avanzato con Risonanza Magnetica (RM) nei tumori cerebrali pediatrici

Obiettivo:

- Effettuare una valutazione dei tumori cerebrali pediatrici acquisendo un insieme integrato di informazioni morfofunzionali, ottenute in maniera non invasiva con metodiche RM avanzate (diffusione, trattografia, perfusione, spettroscopia, fMRI).
- Traslare i dati nel management neurochirurgico e neurooncologico, valutandone l'impatto diagnostico globale e l'influenza sulle decisioni terapeutiche.

Descrizione: Tutti i pazienti pediatrici afferenti all'Istituto Giannina Gaslini affetti da patologia neoplastica cerebrale e trattato con chirurgia e/o protocolli chemio-radioterapici saranno eleggibili per l'inclusione nello studio.

I pazienti verranno sottoposti ad esame RM comprendente sequenze avanzate in diffusione, tensore della diffusione/DTI, perfusione e spettroscopia; su indicazione clinica in pazienti collaboranti verrà effettuato un esame fMRI per attivazione corticale. I dati verranno valutati alla luce delle risultanze istopatologiche e chirurgiche per definirne il contributo alla definizione diagnostica prechirurgica, al planning chirurgico e alla sorveglianza durante terapia adiuvante.

Collaborazioni IGG:

UOC Neurochirurgia, UOSD Neurooncologia, UOC Anatomia Patologica: valutazione multidisciplinare dei pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale

UOC Radiologia: condivisione di apparecchiature diagnostiche e di personale tecnico-infermieristico.

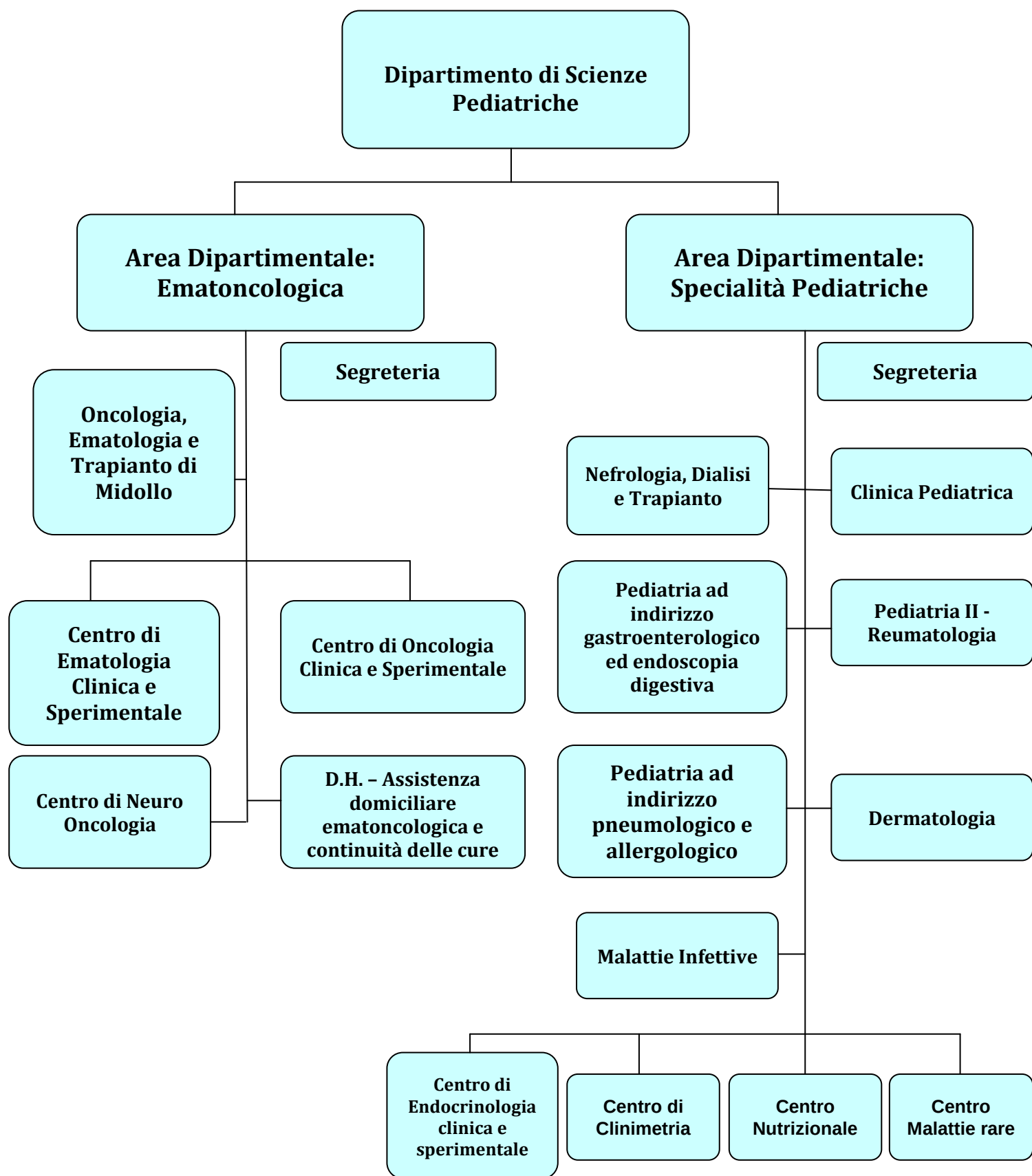
Collaborazioni Esterne:

- UOC Medicina Nucleare, Ospedali Galliera, Genova (Dott. A. Piccardo): esecuzione degli esami DOPA-PET cerebrali, fusione PET-RM.
- DINOEMI Università di Genova (Dott.ssa Bonzano, Dott. Roccatagliata): rielaborazione bioingegneristica di fMRI e DTI.
- Progetto Starting Grant, finanziato dall'European Research Council, "Understanding the basis of cerebellar and brainstem congenital defects: from clinical and molecular characterization to the development of a novel neuroembryonic in vitro model" (Prof. E.M. Valente, IRCCS Istituto Mendel, Roma).
- Children's Hospital of Philadelphia Department of Neuroradiology (Prof. R.A. Zimmerman): stages di formazione neuroradiologica avanzata.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Morana G et al, Value of 18F-DOPA PET/MRI fusion in pediatric supratentorial infiltrative astrocytomas. A prospective pilot study J Nucl Med 2014, in press
2. Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nozza P, Consales A, Rossi A. Multimodal Magnetic Resonance Imaging and 18F-L-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography in Early Characterization of Pseudoresponse and Nonenhancing Tumor Progression in a Pediatric Patient With Malignant Transformation of Ganglioglioma Treated With Bevacizumab. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):e1-5.
3. De Marco P, Merello E, Rossi A, Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. FZD6 is a novel gene for human Neural Tube Defects. Hum Mutat. 2012 Feb;33(2):384-90.
4. Fruehwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, Garre ML, Cama A, Koelblinger C, Osborn AG, Thurnher MM. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. Neuroradiology. 2011 Jun;53(6):387-96.
5. Rossi DP, Doria Lamba L, Pistorio A, Pedemonte M, Veneselli E, Rossi A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of childhood: clinical and neuroradiological findings. Neuroradiology. 2013 Oct;55(10):1233-9.
6. Rossi A, Biancheri R. Magnetic resonance spectroscopy in metabolic disorders. Neuroimaging Clin N Am. 2013 Aug;23(3):425-48.
7. Biancheri R, Zara F, Rossi A, Mathot M, Nassogne MC, Yalcinkaya C, Erturk O, Tuysuz B, Di Rocco M, Gazzero E, Bugiani M, van Spaendonk R, Sistermans EA, Minetti C, van der Knaap MS, Wolf NI. Hypomyelination and congenital cataract: broadening the clinical phenotype. Arch Neurol. 2011 Sep;68(9):1191-4.
8. Feraco P, Mirabelli-Badenier M, Severino M, Alpighiani MG, Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Dec;33(11):2062-7.

9. De Marco P, Merello E, Rossi A, Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. FZD6 is a novel gene for human Neural Tube Defects. *Hum Mutat.* 2012 Feb;33(2):384-90.
10. Biancheri R, Zara F, Rossi A, Mathot M, Nassogne MC, Yalcinkaya C, Erturk O, Tuysuz B, Di Rocco M, Gazzero E, Bugiani M, van Spaendonk R, Sistermans EA, Minetti C, van der Knaap MS, Wolf NI. Hypomyelination and congenital cataract: broadening the clinical phenotype. *Arch Neurol.* 2011 Sep;68(9):1191-4.



U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo

Direttore: Dottor Giorgio Dini/Dottor Francesco Frassoni

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Francesco Frassoni	Responsabile FF UOC	Ruolo
Edoardo Lanino	Dirigente medico Responsabile UOS-TCSE	Ruolo
Maura Faraci	Dirigente medico	Ruolo
Giuseppe Morreale	Dirigente medico	Ruolo
Stefano Giardino	Dirigente medico	Contrattista
Paola Terranova	Dirigente biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

- Abbiamo proseguito il reclutamento dei pazienti candidati e quindi sottoposti a TCSE allogenico da donatore volontario (n totale=260) e dei pazienti affetti di neoplasia solida (neuroblastoma, n=404; tumori cerebrali, n=195). E' analogamente proseguito il reclutamento nel programma di trapianto dei pazienti affetti da malattie non neoplastiche (Anemia Fanconi=27, Aplasia midollare severa=42, Errori congeniti e talassemie= 84). I pazienti affetti da Graft versus Host Disease acuta refrattaria alla terapia di prima linea sono stati trattati secondo protocolli terapeutici prospettici con utilizzo di anticorpi monoclonali (anti rTNF α ; 20 pazienti reclutati nello studio), linfototografia.
- Stiamo portando avanti, nel gruppo di alcuni pazienti eleggibili al TCSE aploidentico, un progetto che utilizza la piattaforma con la ciclofosfamide post TCSE (in assenza di manipolazione cellulare)(pazienti eseguiti =5).
- Abbiamo superato con successo nel 2013 l'audit interinale per la conferma dell'accreditamento JACIE conseguito per il Programma Trapianto del nostro centro nel 2011.
- Completato lo studio europeo per la profilassi della malattia veno-occlusiva nei pazienti pediatrici a maggior rischio di questa complicanza.
- Completato, in collaborazione con la UOC di Malattie Infettive, alcuni studi relativi alle complicanze infettive nei soggetti sottoposti a TCSE.
- Abbiamo partecipato e promosso studi clinici italiani ed europei relativi ad alcune complicanze acute e tardive nei pazienti sottoposti a TCSE e partecipato a linee guida per la preservazione della fertilità.
- Abbiamo promosso e gestito iniziative di aggiornamento interno al nostro Istituto relative alle principali criticità del paziente emato-oncologico e sottoposto a TCSE.

Principali collaborazioni anno 2013

- UOSD Ematologia, UOSD Oncologia e UOSD neuro-oncologia IGG.
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia pediatrica (AIEOP).
- Gruppo Europeo Trapianto di Midollo Osseo (EBMT) con partecipazione all'interno del Working party Pediatrico e complicanze Tardive e Qualità di Vita.
- Formalizzato progetto di collaborazione con l'onco-ematologia pediatrica CHU Marrakech
- UOS Radioterapia Ospedale San Martino-IST, Genova.
- Flow Cytometry Unit Tettamanti Research Center - Pediatric Clinic University of Milano Bicocca Technical Director/Qualified Person - Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri Azienda Ospedaliera San Gerardo.

- UO Medicina Nucleare Ospedale Galliera di Genova.
- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale – Ospedale Galliera, Genova.
- Fondazione Livio Sciutto Ricerca Biomedica in Ortopedia Onlus, Pietra Ligure.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Realizzazione di nuove piattaforme relative al TCSE con particolare riferimento al donatore alternativo.

Obiettivo: miglioramento dell'outcome dei pazienti sottoposti a TCSE allogenico e riduzione delle principali complicanze correlate al TCSE (GvHD, infezioni virali) mediante lo sviluppo di strategie farmacologiche e/o cellulari indirizzate al trattamento delle principali complicanze post TCSE.

Descrizione: Utilizzo di strategie terapeutiche cellulari (CTL patogeno specifici) per il trattamento di riattivazioni virali (CMV, EBV, Adenovirus, BK virus). Utilizzo di cellule mesenchimali stromali nel trattamento della GVHD acuta resistente alla terapia di prima linea. Utilizzo di nuovi farmaci per il trattamento della GVHD acuta e cronica.

Collaborazioni IGG:

Laboratorio terapie cellulari, Centro Trasfusionale, Laboratorio di biologia molecolare.

Collaborazioni Esterne:

- Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale San Gerardo di Monza.
- Flow Cytometry Unit Tettamanti Research Center - Pediatric Clinic University of Milano Bicocca Technical Director/Qualified Person - Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri Azienda Ospedaliera San Gerardo.
- Emato-Oncologia Pediatrica di Padova.
- Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale San Matteo, Pavia.
- Ospedale Bambino Gesù, Roma.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. 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*. 2013 Oct 31.
2. 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*. 2013 Nov 23.
3. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, Omar H, Martino R, Halkes C, Faraci M, Theunissen K, Kalwak K, Hubacek P, Sica S, Nozzoli C, Fagioli F, Matthes S, Diaz MA, Migliavacca M, Balduzzi A, Tomaszewska A, Camara Rde L, van Biezen A, Hoek J, Iacobelli S, Einsele H, Cesaro S; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in epstein barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(6):794-802.

4. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, Crotta A, Abinun M, Hussein AA, Carlson K, Cornillon J, Diez-Martin JL, Gandemer V, Faraci M, Lindemans C, O'Meara A, Mialou V, Renard M, Sedlacek P, Sirvent A, Socié G, Sora F, Varotto S, Sanz J, Voswinkel J, Vora A, Yesilipek MA, Herr AL, Gluckman E, Farge D, Rocha V. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013 Feb 7;121(6):1059-64.
5. Faraci M, Caviglia I, Biral E, Morreale G, Giardino S, Garbarino L, Castagnola E, Dini G, Lanino E. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012 Dec;16(8):887-93.
6. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Müller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Führer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Körholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Apr 7;379(9823):1301-9.
7. Rego I, Severino M, Micalizzi C, Faraci M, Pende D, Dufour C, Aricò M, Rossi A. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):810-4.
8. Faraci M, Morana G, Bagnasco F, Barra S, Polo P, Hanau G, Fioredda F, Caruso S, Rossi A, Spaziante R, Haupt R. Magnetic resonance imaging in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy: a cross sectional, single center study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug;57(2):240-6.
9. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, Messina C, Favre C, Foà R, Ripaldi M, Rutella S, Basso G, Prete A, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):1273-81.
10. Fagioli F, Zecca M, Rognoni C, Lanino E, Balduzzi A, Berger M, Messina C, Favre C, Rabusin M, Lo Nigro L, Masetti R, Prete A, Locatelli F; AIEOP-HSCT Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a retrospective multicenter study of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jun;18(6):852-60.

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

Direttore: Dottor Carlo Dufour

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Cetti Micalizzi	Dirigente medico	Ruolo
Francesca Fiorredda	Dirigente medico	Ruolo
Maurizio Milano	Dirigente medico	Ruolo
Joahanna Svahn	Dirigente medico	Ruolo
Micahela Calvillo	Dirigente medico	Ruolo
Marina Lanciotti	Dirigente Biologo	Ruolo
Enrico Cappelli	Biologo	Contrattista
Tiziana Lanza	Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Proseguito lo studio degli inibitori di p38MAPK sul danno midollare in pazienti con Anemia di Fanconi.

Proseguito lo studio degli effetti degli antiossidanti sulle cellule Fanconi.

Completato lo studio genetico dei pazienti italiani affetti da anemia di Fanconi.

Completato lo studio sull'inclusione virale nel genoma di pazienti affetti da Anemia di Fanconi.

Implementato il registro Italiano neutropenie che ha sede presso la nostra UOSD.

Completato lo studio di outcome dei pazienti italiani affetti da neutropenia genetica.

Completato lo studio di outcome su 537 pazienti adolescenti affetti da aplasia midollare acquisita in collaborazione con l'EBMT.

Implementato l'arruolamento di pazienti con Leucemia acuta resistente in protocolli clinici sperimentali (Midostaurina, Clofarabina).

Principali collaborazioni anno 2013:

- Oregon Health and Science University (OHSU). Portland, Oregon, USA.
- Children's Hospital Cincinnati OH, USA.
- Sick Children Hospital, Toronto, ON, CANADA.
- Harvard Medical School, Boston, MA, USA.
- Indiana University, Indianapolis, Indianapolis, IN, USA.
- University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA.
- La Jolla University, San Diego, CA, USA.
- Lund University Medical School (LUMC) Leiden, Olanda.
- Hopital St Louis, Parigi, Francia.
- Registro Francese Neutropenie.
- Severe Congenital Neutropenia International Registry (SCNIR).
- Fanconi Anemia Gene Therapy International Working Group.
- University of Dusseldorf.
- University of Aachen.
- Gruppo Europeo per il Trapianto di Midollo Osseo (EBMT).
- Società Europea di Ematologia (EHA).

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Insufficienze midollari e leucemie ad alto rischio

Obiettivo: Implementare i registri di patologia attualmente coordinati dalla nostra UOSD, perfezionare il modello assistenziale organizzativo di clinica delle insufficienze midollari. , proseguire lo studio dei mediatori di danno midollare nelle insufficienze midollari, implementare gli studi clinici sperimentali su nuovi agenti terapeutici nelle leucemie acute resistenti

Descrizione: Verranno aggiornati i Registri Neutropenie ed Anemia di Fanconi.

Un medico di ruolo farà uno stage di 9 mesi al Children's Hospital di Cincinnati (OH) per perfezionare il modello clinico e di ricerca delle insufficienze midollari.

Verranno testate nuove molecole sia attivatorie sia inibitorie del pathway di p 38 MAPK nell'anemia di Fanconi.

Verranno reclutati nuovi pazienti eligibili per gli studi clinici sperimentali sulle leucemie resistenti.

Collaborazioni IGG:

- U.O.S. Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche
- U.O.C. Laboratorio Cellule staminali
- U.O.C. Genetica
- U.O.S.D. Epidemiologia

Collaborazioni Esterne:

- Children's Hospital Cincinnati OH, USA
- Children's Hospital Cincinnati OH, USA
- La Jolla University, Dan Diego, CA, USA.
- Indiana University, Indianapolis, IN, USA
- EHA
- EBMT
- Centri Aieop

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socie G, Dufour C; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party and the Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood. 2013 Dec 19;122(26):4279-86. doi: 10.1182/blood-2013-01-479733. Epub 2013 Oct 21. IF 9.02.
2. Cappelli E, Ravera S, Vaccaro D, Cuccarolo P, Bartolucci M, Panfoli I, Dufour C, Degan P. Mitochondrial respiratory complex I defects in Fanconi anemia. Trends Mol Med. 2013 Sep;19(9):513-4. IF 9.57.
3. Manara E, Bisio V, Masetti R, Beqiri V, Rondelli R, Menna G, Micalizzi C, Santoro N, Locatelli F, Basso G, Pigazzi M. Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations. Leukemia. 2013 Nov 14. IF.10.16.
4. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, Luciani M, Lo Nigro L, Menna G, Micalizzi C, Santoro N, Testi AM, Zecca M, Biondi A, Pigazzi M, Rutella S, Rondelli R, Basso G, Locatelli F; AIEOP AML Study Group. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. Blood. 2013 Jul 11;122(2):170-8 IF 9.02

5. Galbiati M, Lettieri A, Micalizzi C, Songia S, Morerio C, Biondi A, Dufour C, Cazzaniga G. Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1778-81 IF 10.16.
6. Lo Nigro L, Mirabile E, Tumino M, Caserta C, Cazzaniga G, Rizzari C, Silvestri D, Buldini B, Barisone E, Casale F, Luciani M, Locatelli F, Messina C, Micalizzi C, Pession A, Parasole R, Santoro N, Masera G, Basso G, Aricò M, Valsecchi M, Biondi A, Conter V. Validation of flow cytometric phospho-STAT5 as a diagnostic tool for juvenile myelomonocytic Detection of PICALM-MLLT10 (CALM-AF10) and outcome in children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Dec;27(12):2419-21 IF 10.16.
7. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, Killick SB, Warren AJ, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani HA, Höchsmann B, Schafhausen P, Roth A, Franzke A, Brummendorf TH, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute MO, Mufti GJ, Socie G; European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5391-6. IF 9.02.
8. Anur P, Yates J, Garbati MR, Vanderwerf S, Keeble W, Rathbun K, Hays LE, Tyner JW, Svahn J, Cappelli E, Dufour C, Bagby GC. p38 MAPK inhibition suppresses the TLR-hypersensitive phenotype in FANCC- and FANCA-deficient mononuclear phagocytes. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1992-2002. doi: 10.1182/blood-2011-06-354647. Epub 2012 Jan 10. IF 9.02.
9. Puga I, Cols M, Barra CM, He B, Cassis L, Gentile M, Comerma L, Chorny A, Shan M, Xu W, Magri G, Knowles DM, Tam W, Chiu A, Bussel JB, Serrano S, Lorente JA, Bellosillo B, Lloreta J, Juanpere N, Alameda F, Baró T, de Heredia CD, Torán N, Català A, Torrebadell M, Fortuny C, Cusí V, Carreras C, Diaz GA, Blander JM, Farber CM, Silvestri G, Cunningham-Rundles C, Calvillo M, Dufour C, Notarangelo LD, Lougaris V, Plebani A, Casanova JL, Ganai SC, Diefenbach A, Aróstegui JI, Juan M, Yagüe J, Mahlaoui N, Donadieu J, Chen K, Cerutti A. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat Immunol*. 2011 Dec 25;13(2):170-80. doi: 10.1038/ni.2194. IF 26.19.
10. European Blood and Marrow Transplant Group, Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Lancet*. Rabbit ATG for aplastic anaemia treatment: a backward step? 2011 Nov 26;378(9806):1831-3. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60817-9. Epub 2011 Jul 5. IF 39.06.

U.O.S.D. Oncologia Clinica

Direttore: Alberto Garaventa

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Massimo Conte	Dirigente Medico	Ruolo
Loredana Amoroso	Dirigente Medico	Ruolo
Carla Manzitti	Dirigente Medico	Ruolo
Marilina Nantron	Dirigente Medico	Ruolo

Sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'anno 2013

Completato lo studio europeo per il trattamento del neuroblastoma inoperabile. Completato lo studio della casistica italiana del neuroblastoma in età adulta e sulla casistica di compressioni spinali. Completato lo studio sui marcatori urinari su singola minzione per la diagnosi di neuroblastoma.

Abbiamo partecipato 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, tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell'area dipartimentale di emato-oncologia pediatrica.

Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità terapeutiche innovative e svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali in oncologia pediatrica.

Programma di ricerca per l'anno 2014

Proseguire gli studi presentati nella sezione precedente e inoltre :

1. Realizzare linee guida per la prevenzione e diagnosi precoce di effetti tardivi in pazienti trattati per neoplasia in età pediatrica in particolare per ciò che riguarda la conservazione della fertilità
2. Valutare il peso prognostico di signature geniche e della malattia circolante nel neuroblastoma in collaborazione con il servizio di anatomia patologica, i laboratori di biologia molecolare e di oncologia sperimentale dell'IGG e i centri di oncologia pediatrica italiana.
3. In collaborazione con centri italiani ed europei proseguire gli studi di fase I-II e di fase III per valutare tossicità e attività di diversi schemi di immunoterapia nel Neuroblastoma.
4. In collaborazione con il consorzio ITCC proseguire gli studi di fase I-II con farmaci antitumorali in diversi tumori dell'età pediatrica.

Attuali principali collaborazioni nazionali:

- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)
- Dipartimento Ematologia e Oncologia Pediatrica Ospedale Pausilipon – Napoli.
- Divisione di Ortopedia Chirurgica Ospedale Careggi di Firenze.
- Laboratorio Fondazione Neuroblastoma Padova.
- U.O. Chirurgia Tiroidea dell'Ospedale Galliera, Genova.
- U.O. Medicina Nucleare dell'Ospedale Galliera di Genova.
- U.O.S. Radioterapia pediatrica, USMI, Genova.

Attuali principali collaborazioni internazionali:

- Commissione Europea, Contratto QLRT-2001-01768, SIOPEN-R-NET.

- Gruppo Cooperativo Europeo Neuroblastoma (E.S.I.O.P.- NB).
- Consorzio ITCC (Innovative therapy in children with cancer).

Migliori pubblicazioni scientifiche (2009-2013)

1. Vermeulen J, De Preter K, Naranjo A, Vercruysse L, Van Roy N, Hellemans J, Swerts K, Bravo S, Scaruffi P, Tonini GP, De Bernardi B, Noguera R, Piqueras M, Cañete A, Castel V, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Michon J, Combaret V, Fischer M, Oberthuer A, Ambros PF, Beiske K, Bénard J, Marques B, Rubie H, Kohler J, Pötschger U, Ladenstein R, Hogarty MD, McGrady P, London WB, Laureys G, Speleman F, Vandesompele J. Predicting outcomes for children with neuroblastoma using a multigene-expression signature: a retrospective SIOPEN/COG/GPOH study. *Lancet Oncol.* 2009 Jul;10(7):663-71. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70154-8. Epub 2009 Jun 8
2. Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES, Conter V, Piglione M, Lo Nigro L, Garaventa A, Buffardi S, Aricò M, Rosolen A. Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1779-84. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8161. Epub 2011 Mar 21.
3. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, Canete A, Ladenstein R, Couturier J, Ambros P, Munzer C, Pearson AD, Garaventa A, Brock P, Castel V, Valteau-Couanet D, Holmes K, Di Cataldo A, Brichard B, Mosseri V, Marquez C, Plantaz D, Boni L, Michon J. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):449-55. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5196. Epub 2010 Dec 20.
4. Ladenstein R, Pötschger U, Siabalis D, Garaventa A, Bergeron C, Lewis IJ, Stein J, Kohler J, Shaw PJ, Holter W, Pistoia V, Michon J. Dose finding study for the use of subcutaneous recombinant interleukin-2 to augment natural killer cell numbers in an outpatient setting for stage 4 neuroblastoma after megatherapy and autologous stem-cell reinfusion. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):441-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5465. Epub 2010 Dec 13.
5. Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, Pierron G, Mosseri V, Rubie H, Munzer C, Bénard J, Auger N, Combaret V, Janoueix-Lerosey I, Pearson A, Tweddle DA, Bown N, Gerrard M, Wheeler K, Noguera R, Villamon E, Cañete A, Castel V, Marques B, de Lacerda A, Tonini GP, Mazzocco K, Defferrari R, de Bernardi B, di Cataldo A, van Roy N, Brichard B, Ladenstein R, Ambros I, Ambros P, Beiske K, Delattre O, Couturier J. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer.* 2011 Dec 6;105(12):1940-8. doi: 10.1038/bjc.2011.472. Epub 2011 Nov 10.
6. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, DuBois SG, Monclair TF, Nakagawara A, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Matthay KK. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4358-64. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9570. Epub 2011 Oct 3.
7. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Garaventa A, Pession A, Cistaro A, Chiti A, Villavecchia G, Fanti S. 18F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med.* 2012 Apr;37(4):e73-8. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182485172.
8. Bisogno G, Compustella A, Ferrari A, Pastore G, Cecchetto G, Garaventa A, Indolfi P, De Sio L, Carli M. Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer.* 2012 Feb 1;118(3):821-7. doi: 10.1002/cncr.26355. Epub 2011 Jul 12.

9. Kohler JA, Rubie H, Castel V, Beiske K, Holmes K, Gambini C, Casale F, Munzer C, Erminio G, Parodi S, Navarro S, Marquez C, Peuchmaur M, Cullinane C, Brock P, Valteau-Couanet D, Garaventa A, Haupt R. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(17):3671-9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.002. Epub 2013 Jul 29.
10. Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, Luksch R, Zanazzo G, Castellano A, Podda M, Dominici C, Haupt R, Corrias MV, Garaventa A. Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1406-13. doi: 10.1093/annonc/mds648. Epub 2013 Feb 7.

**U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto e
Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia**

Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giovanni Candiano	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Armando Di Donato	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Alba Maria Carrea	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Roberta Bertelli	Dirigente Sanitario Biologo	Ruolo
Marco Di Duca	Tecnico Laboratorio Biomedico	Ruolo
Gianluca Caridi	Tecnico Laboratorio Biomedico	Ruolo
Monica Dagnino	Ricercatore Biologo	Borsista
Michela Cioni	Ricercatore Biologo	Borsista
Maurizio Bruschi	Ricercatore Biologo	Borsista
Laura Santucci	Ricercatore Biologo	Borsista
Francesca Lugani	Ricercatore Medico	Contrattista
Alice Bonanni	Ricercatore Medico	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

L'attività scientifica del Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia è storicamente suddivisa in tre aree principali di ricerca.

Area genetica relativa alle malattie renali congenite:

Nell'anno in corso abbiamo ottenuto diversi risultati quali:

- identificazione di un nuovo gene per la nefronoftisi associata a bronchiectasia in un caso familiare seguito presso la nostra U.O.C.
- Identificazioni di nuove mutazioni in geni associati sindrome nefrosica steroide-resistente grazie a screening genetico di pazienti con nell'ambito di un network europeo dedicato.
- Correlazioni geno-fenotipo in pazienti con sindrome di Alport e validazione di test diagnostici basati su Next Generation Sequencing.
- Identificazione del difetto genetico responsabile del modello murino spontaneo di malformazione renale e regressione caudale (*Danforth's short tail*).
- Identificazione e caratterizzazione di nuove mutazione del gene *ALB* associate ad analbuminemia congenita.
- Identificazione del primo gene associato a ipoplasia renale e malformazione del tratto urinario.

Area proteomica:

- sviluppi tecnologici relativi all'analisi di proteine/peptidi a bassa espressione nei liquidi biologici tramite sistemi di cattura per biglie e resine.

Area Biochimica:

- Sviluppi relativi alla struttura e funzione dell'Albumina nei liquidi biologici.

Principali collaborazioni anno 2013

Spettrometria di massa e analisi peptidica

Andrea Petretto, Proteomic Core Facilities, Istituto G. Gaslini Genova.

Genetica delle malformazione renali

Ali Gharavi & Simone Sanna-Cherchi. Dep. Nephrology. Columbia University NY USA.

Nefropatie iperuricemiche e fibrosi tubulo interstiziali.

Luca Rampoldi, Dulbecco Telethon Institute, Ospedale San Raffaele Milano

Francesco Scolari. Cattedra di Nefrologia. Università di Brescia.

Antonio Amoroso. Cattedra di Genetica. Università di Torino

Genetica delle analbuminemie congenite

Lorenzo Minchiotti – Dip. Biochimica, Università di Pavia.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Fattori genetici, immunologici ed ambientali come elementi predisponenti e causativi delle glomerulonefriti umane e sperimentali.

Obiettivo:

1. Screening molecolari tramite Next Generation Sequencing nell'ambito di patologie glomerulari e tubulo-interstiziali renali.
2. Analisi di marcatori bio-umoral di attività immunologica associati allo sviluppo di glomerulonefriti nell'uomo.
3. Caratterizzazione di meccanismi legati ad immunità innata ed adattativa in modelli animali di glomerulo-sclerosi.

Descrizione:

Punto 1.

Utilizzo della piattaforma IonTorrent per l'analisi sistematica di 30 geni associati a sindrome nefrosica steroide resistente e sviluppo di nuovo sistema per le fibrosi tubulo interstiziali.

Punto 2.

Saranno sviluppati test che possano permettere l'identificazione di biomarcatori immunologici nell'ambito di pazienti con glomerulo nefrite autoimmune e glomerulo sclerosi focale. Tale approccio sarà condotto in connessione con il punto 3 della presente proposta.

Punto 3

Analisi dei meccanismi implicati nei modelli animali delle malattie di cui sopra. Saranno, in particolare, presi in esame meccanismi causativi della nefropatia sperimentale da LPS.

Collaborazioni IGG:

Laboratorio di Genetica Molecolare.

Dipartimento di Medicina Traslazionale e Core Facilities

Collaborazioni Esterne

Ali Gharavi & Simone Sanna-Cherchi. Dep. Nephrology. Columbia University NY USA.

Luca Rampoldi, Dulbecco Telethon Institute, Ospedale San Raffaele Milano.

Francesco Scolari. Cattedra di Nefrologia. Università di Brescia.

Antonio Amoroso. Cattedra di Genetica. Università di Torino.

Lorenzo Minchiotti – Dip. Biochimica, Università di Pavia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, Yamada H, Halbritter J, Seki G, Konishi M, Zhou W, Yamane T, Murakami S, Caridi G, Ghiggeri G, Abe T, Hildebrandt F. Mutation of the Mg²⁺ transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. J Am Soc Nephrol. 2013 May;24(6):967-77.
2. Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A, Balat A, Gellermann J, Trautmann A, Erdogan O, Saeed B, Emre S, Bogdanovic R, Azocar M, Balasz-Chmielewska I, Benetti E, Caliskan S, Mir S, Melk A, Ertan P, Baskin E, Jardim H, Davitaia T, Wasilewska A, Drozd D, Szczepanska M, Jankauskiene A, Higuera LM, Ardissino G, Ozkaya O, Kuzma-Mroczkowska E, Soylemezoglu O, Ranchin B, Medynska A, Tkaczyk M,

- Peco-Antic A, Akil I, Jarmolinski T, Firszt-Adamczyk A, Dusek J, Simonetti GD, Gok F, Gheissari A, Emma F, Krmar RT, Fischbach M, Printza N, Simkova E, Mele C, Ghiggeri GM, Schaefer F; PodoNet Consortium. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):206-13.
3. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, Clementi M, La Manna A, Miglietti N, Mancini R, Mandrile G, Ghiggeri G, Piaggio G, Brancati F, Diano L, Frate E, Pinciaroli A, Giani M, Castorina P, Bresin E, Giachino D, De Marchi M, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Ariani F. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* 2013 Sep 4. doi: 10.1111/cge.12258.
 4. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, Choi M, Bodria M, Liu Y, Weng PL, Lozanovski VJ, Verbitsky M, Lugani F, Sterken R, Paragas N, Caridi G, Carrea A, Dagnino M, Materna-Kiryluk A, Santamaria G, Murtas C, Ristoska-Bojkovska N, Izzi C, Kacak N, Bianco B, Giberti S, Gigante M, Piaggio G, Gesualdo L, Kosuljandic Vukic D, Vukojevic K, Saraga-Babic M, Saraga M, Gucev Z, Allegri L, Latos-Bielenska A, Casu D, State M, Scolari F, Ravazzolo R, Kiryluk K, Al-Awqati Q, D'Agati VD, Drummond IA, Tasic V, Lifton RP, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Mutations in *DSTYK* and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med.* 2013 Aug 15;369(7):621-9.
 5. Lugani F, Arora R, Papeta N, Patel A, Zheng Z, Sterken R, Singer RA, Caridi G, Mendelsohn C, Sussel L, Papaioannou VE, Gharavi AG. A retrotransposon insertion in the 5' regulatory domain of *Ptf1a* results in ectopic gene expression and multiple congenital defects in Danforth's short tail mouse. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003206.
 6. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistroni R, Magnano A, Bruno F, Radice A, Furci L, Argentiero L, Carnevali ML, Messa P, Scolari F, Sinico RA, Gesualdo L, Fervenza FC, Allegri L, Ravani P, Ghiggeri GM. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep;7(9):1394-400.
 7. Santucci L, Candiano G, Bruschi M, D'Ambrosio C, Petretto A, Scaloni A, Urbani A, Righetti PG, Ghiggeri GM. Combinatorial peptide ligand libraries for the analysis of low-expression proteins: Validation for normal urine and definition of a first protein MAP. *Proteomics.* 2012 Feb;12(4-5):509-15.
 8. Schaeffer C, Cattaneo A, Trudu M, Santambrogio S, Bernascone I, Giachino D, Caridi G, Campo A, Murtas C, Benoni S, Izzi C, De Marchi M, Amoroso A, Ghiggeri GM, Scolari F, Bachi A, Rampoldi L. Urinary secretion and extracellular aggregation of mutant uromodulin isoforms. *Kidney Int.* 2012 Apr;81(8):769-78.
 9. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, Nees SN, Verbitsky M, Perry BJ, Sterken R, Lozanovski VJ, Materna-Kiryluk A, Barlassina C, Kini A, Corbani V, Carrea A, Somenzi D, Murtas C, Ristoska-Bojkovska N, Izzi C, Bianco B, Zaniew M, Flogelova H, Weng PL, Kacak N, Giberti S, Gigante M, Arapovic A, Drnasin K, Caridi G, Curioni S, Allegri F, Ammenti A, Ferretti S, Goj V, Bernardo L, Jobanputra V, Chung WK, Lifton RP, Sanders S, State M, Clark LN, Saraga M, Padmanabhan S, Dominiczak AF, Foroud T, Gesualdo L, Gucev Z, Allegri L, Latos-Bielenska A, Cusi D, Scolari F, Tasic V, Hakonarson H, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012 Dec 7;91(6):987-97.
 10. Gigante M, Caridi G, Montemurno E, Soccio M, d'Apolito M, Cerullo G, Aucella F, Schirinzi A, Emma F, Massella L, Messina G, De Palo T, Ranieri E, Ghiggeri GM, Gesualdo L. TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1626-34.

U.O.C. Clinica Pediatrica

Direttore: Professoressa Renata Lorini

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giuseppe d'Annunzio	Dirigente medico	Ruolo
Sara Bolloli	Medico	Borsista
Sara Gialetti	Psicologa	Borsista
Antonia Gigante	Project Manager	Borsista
Nicola Minuto	Dirigente medico	Ruolo
Alessandro Salina	Biologo	Dottorando
Concetta Aloï	Biologo	Assegnista
Francesca Lugani	Dirigente medico	Borsista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Diagnosi differenziale delle forme di diabete mellito non autoimmune

Nell'ambito del suddetto progetto, presso il Laboratorio di Diabetologia della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2013 è stata incrementata l'attività di diagnosi molecolare delle forme di diabete mellito non autoimmune, oltre allo studio di geni implicati in altre patologie del metabolismo glucidico.

In particolare è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 80 soggetti che previa valutazione dei dati anamnestici, clinici e glicometabolici presentavano una diagnosi clinica di iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale non ad eziologia autoimmune (documentata assenza di marker immunologici di diabete mellito tipo 1). Sono stati valutati pazienti con diagnosi clinica di MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) per i geni *GCK/MODY2*, *HNF1a/MODY3*, *HNF1b/MODY5*, *HNF4a/MODY1*, di Sindrome di Wolfram 1 e 2 (gene *WFS1* e gene *ZCD2*), di diabete neonatale (geni *GCK/MODY2*, *KCNJ11*, *KIR6.2* *ABCC8*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affette da diabete gestazionale (gene *GCK/MODY2*), bambini con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*, *ABCC8*, *HNF4a*). Degli 80 pazienti analizzati, 32 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 48 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato.

Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 26 casi, 14 risultati mutati. Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 4 soggetti e quello del gene *HNF1b* in 2 casi: nessun paziente è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *KCNJ11* è stato effettuato in 6 casi, 1 è risultato mutato. Il sequenziamento del gene *SLC5A2* è stato effettuato in 2 casi, entrambi mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato effettuato per 22 casi; 2 pazienti erano portatori di una mutazione in omozigosi/eterozigosi composta e 13 parenti sono risultati portatori di mutazioni in eterozigosi. Il sequenziamento del gene *ZCD2* è stato effettuato in 4 casi; 1 presentava una delezione in omozigosi, tutti gli altri sono risultati portatori. Il sequenziamento del gene *ABCC8* è stato effettuato in 11 casi, 5 risultati mutati. Il sequenziamento del gene *HNF4a* è stato eseguito in 2 casi, nessuno risultato mutato. Il sequenziamento del gene *INS* è stato effettuato in 1 caso, non mutato.

Principali collaborazioni anno 2013

- Ospedale Maggiore di Novara.
- Servizio Sanitario Nazionale Regione Sardegna.

- Servizio Sanitario Nazionale Regione Campania.
- Azienda Ospedaliera Università Federico II Napoli.
- Azienda Ospedaliera Carlo Poma Mantova.
- Servizio Sanitario Regionale Piemonte.
- Servizio Sanitario Nazionale Regione Lombardia.
- Servizio Sanitario Nazionale regione Puglia.
- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.
- Servizio sanitario Regionale Emilia Romagna.

Studio multicentrico prospettico in parallelo, in aperto, randomizzato a grappolo sul trattamento con insulina bifasica BIAsp 70/30 e insulina a breve durata d'azione o analogo ad azione rapida più glargine a confronto con insulina a breve durata d'azione o analogo ad azione rapida più glargine per valutare il controllo metabolico e la qualità della vita (QoL) in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1 da più di 12 mesi (STUDIO AIFA FARM8MR2J7).

Sono state completate le pratiche burocratiche per consentire ai vari Centri partecipanti di procedere con l'arruolamento dei pazienti, arruolamento sinora avvenuto presso il Centro Coordinatore che ha inserito nello studio 7 bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 e le caratteristiche cliniche indicate nella feasibility survey. E' stato prodotto il documento su IMP, finalizzato a uniformare la gestione del farmaco sperimentale nei vari Centri/Cluster e per avere costante tracciabilità di ogni operazione relativa all'IMP. In merito all'adattamento culturale e validazione in lingua italiana dei questionari sulla qualità di vita, modulo specifico per il Diabete (PedsQoL TM 3.0- Diabetes Module), è stata effettuata la valutazione psicometrica e l'analisi statistica dei questionari, sia per i moduli relativi ai bambini e adolescenti, sia per i genitori. È stato prodotto un report con le analisi statistiche su una popolazione di 169 bambini (fascia d'età 5/18) e 100 genitori, afferenti a 6 dei centri partecipanti allo studio (Catania, Firenze, Genova, Napoli, Roma, Torino). È stato redatto un articolo scientifico, in corso di invio ad una rivista scientifica con IF. I risultati dello studio di validazione sono stati presentati a Congressi Scientifici nazionali (SIEDP) e internazionali (ESPE) come poster e comunicazione orale, rispettivamente.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Centro di Diabetologia, Clinica Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino.
- Clinica Pediatrica, Università Piemonte Orientale, Novara.
- U.O.S.D. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze.
- U.O.C. Diabetologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Ancona.
- U.O.C. Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambin Gesù, Roma.
- Centro di Diabetologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli.
- Centro di Diabetologia Pediatrica, II Università di Napoli.
- U.O. Pediatrica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Fg).
- Clinica Pediatrica, Centro di Diabetologia Pediatrica, Università di Catania.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Cause genetiche del diabete mellito e delle anomalie del metabolismo glucidico.

Obiettivo: Lo studio si propone di definire la diagnosi genetica delle forme di diabete mellito e di altre anomalie del metabolismo glucidico in neonati, lattanti bambini, adolescenti giovani adulti e gestanti con iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale, con ipoglicemie da iperinsulinismo o con glicosuria renale senza documentate alterazioni del metabolismo glucidico.

Descrizione: Verranno valutati i pazienti preventivamente sottoposti ad anamnesi personale e familiare, screening metabolico del metabolismo glucidico ed dei marker immunologici di diabete mellito tipo 1, al fine di orientare l'inquadramento diagnostico verso diabete mellito ad eziologia non autoimmune. Per le pazienti in gravidanza sarà indispensabile la diagnosi di diabete gestazionale secondo le recenti Linee Guida. In base ai risultati della raccolta dei dati clinici si procederà all'analisi genetica mediante sequenziamento diretto per i geni associati al diabete mellito non autoimmune. In particolare verranno ricercate mutazioni dei geni per MODY (geni *GCK/MODY2*, *HNF1a/MODY3*, *HNF1b/MODY5*, *HNF4a/MODY1*), per Sindrome di Wolfram 1 e 2 (geni *WFS1* e *ZCD2*), per diabete neonatale (geni *GCK/MODY2*, *KCNJ11*, *KIR6.2*, *ABCC8*). Nelle pazienti con diabete gestazionale e familiarità per iperglicemia verranno ricercate mutazioni del gene *GCK/MODY2*, e nei bambini con glicosuria renale familiare mutazioni del gene *SLC5A2*, nei neonati con iperinsulinismo congenito mutazioni dei geni *INS*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *HNF4a*. L'analisi genetica permetterà un corretto inquadramento diagnostico, l'appropriatezza del trattamento, la definizione della storia naturale delle singole patologie e la comunicazione di diagnosi con supporto psicologico nonché il counseling genetico con per i familiari.

Collaborazioni IGG:

- U.O. Nefrologia e Dialisi, Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia.
- U.O. Neonatologia e Patologia neonatale.
- U.O. Rianimazione Pediatrica.
- U.O. Ostetricia e Ginecologia.
- U.O. Neuroradiologia, Oculistica, Radiologia.

Collaborazioni Esterne:

- U.O. Ostetrica e Ginecologia, H San Marino, Genova.
- Rete diabetologica pediatrica ligure.
- Centri di Diabetologia Pediatrica e dell'Adulto nazionali che inviano i pazienti o il materiale biologico per diagnosi genetica.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, d'Annunzio G, Frongia AP, Lombardo F, Monciotti AC, Rabbone I, Schiaffini R, Toni S, Zucchini S, Frontino G, Iafusco D; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol.* 2013 Oct 27. [Epub ahead of print] IF 4.63
2. Piccinno E, Ortolani F, Vendemiale M, Tummolo A, Masciopinto M, Natale M, De Luca A, Agolini E, Aloï C, Salina A, D'Annunzio G, Fischetto R, Papadia F. Novel homozygous mutation in exon 5 of *WFS1* gene in an Apulian family with mild phenotypic expression of Wolfram syndrome. *Clin Genet.* 2013 Oct 3. doi: 10.1111/cge.12260. IF 4.24
3. Bason C, Lorini R, Lunardi C, Dolcino M, Giannattasio A, d'Annunzio G, Rigo A, Pedemonte N, Corrocher R, Puccetti A. In type 1 diabetes a subset of anti-coxsackievirus B4 antibodies recognize autoantigens and induce apoptosis of pancreatic beta cells. *PLoS One.* 2013;8(2):e57729 IF 3.73
4. d'Annunzio G, Marchi M, Aloï C, Salina A, Lugani F, Lorini R. Hyperglycaemia and β -cell antibodies: is it always pre-type 1 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:e20-2 IF 2.74

5. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G, Calcaterra V, Maffei C. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol.* 2012;10;168(1):107-11 IF 3.42
6. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, D'Annunzio G, Pistorio A, Lorini R, Ciprandi G, Rossi GA. Allergic sensitization and symptoms, body mass index, and respiratory function in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:128-9 IF 2.83
7. Aloï C, Salina A, Pasquali L, Lugani F, Perri K, Russo C, Tallone R, Ghiggeri GM, Lorini R, d'Annunzio G. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. *PLoS One.* 2012;7(1):e29150 IF 4.09
8. Salina A, Aloï C, Pasquali L, Mascagni A, Cassanello M, Tallone R, Lugani F, Lorini R, d'Annunzio G. Comment on: Clinical application of best practice guidelines for genetic diagnosis of MODY2. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:e29-30 IF 2.75
9. Russo C, Salina A, Aloï C, Iafusco D, Lorini R, d'Annunzio G. Mother and daughter carrying the same KCNJ11 mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:e50-2 IF 2.13
10. Tosca MA, Ciprandi G, Silvestri M, D'Annunzio G, Lorini R, Rossi GA. T1 diabetes and allergic diseases in children: correspondence to the paper of Thomsen et al., *Allergy* 2011; 66: 645-647. *Allergy.* 2011;66:1612-3 IF 6.29

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

Direttore: Professor Mohamad Maghnie

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto Gastaldi	Medico	Dirigente I Livello /IAS
Natascia Di Iorgi	Ricercatore	Dirigente I Livello
Flavia Napoli	Medico	Dirigente I Livello
Anna Elsa Allegri	Medico	Assegnista
Annalisa Calcagno	Medico	Dottorando/Assegnista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

L'attività di ricerca ha interessato alcuni aspetti specifici che riguardano le malattie endocrine in età pediatrica ed in particolare:

Lo studio di fattori prognostici associati all'ipertiroidismo ha permesso di identificare che l'assenza di gozzo, un basso valore di anticorpi anti recettore del TSH (TRAb) alla diagnosi, la loro normalizzazione e la velocità di normalizzazione dei TRAb stessi durante la terapia medica erano associati ad esito favorevole.

Un'altro aspetto importante riguarda la diagnosi eziologica del diabete insipido centrale . in particolare la ricerca ha permesso di effettuare una diagnosi differenziale nel 96% dei casi nonché di identificare marcatori di outcomes a lungo termine

Principali collaborazioni anno 2013:

- Collaborazione multicentrica Italiana (Bambin Gesù, Roma, Microcitemico, Cagliari, Federico II, Napoli) : Progetto diagnosis di difetto di GH in età di transizione
- Luca Persani Istituto Auxologico Milano. Studio genetico nell'ipogonadismo ipogonadotropo
- Mehul Dattani Great Ormond Street, Londra (OTX2 gene in pituitary development)

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Next generation sequencing nell'ipopituitarismo congenito e anomalie della linea mediana

Descrizione: Saranno arruolati pazienti con diagnosis di difetti ipofisari combinati o multipli con anomalie della linea mediana che includono malformazioni strutturali della regione ipotalamo-ipofisaria con o senza anomalie cerebrali extraipofisarie

L'analisi exome sarà effettuata nei casi familiari e nei casi con malattia de novo nel "Trios" /Padre, madre e probando.

La prima analisi escluderà i geni noti alla base della condizione e nei casi negativi si procederà allo studio exome. Si utilizzerà l'equipment disponibile all'IGG rappresentato dall'Ion proton.

Obiettivi: Scoprire nuovi geni implicati nello sviluppo precoce delle strutture cerebrali mediane e nell'organogenesi ipofisaria in modo da garantire una diagnosi genetica di malattie ereditarie utilizzando la metodica del Next Generation sequencing.

Stabilire una rapida diagnosi di mutazioni di geni noti (HESX1, LHX3, LHX4, PROP-1, POU1F1, SOX2, SOX3, OTX2, GLI2, GLI3, SHH, FGF8, FGFR1, CDH7, PROKR2)

Garantire un counselling genetico per future gravidanze

Collaborazioni IGG:

- Roberto Ravazzolo, Angela Covone Molecular Genetics and Cytogenetics, Istituto Giannina Gaslini

- **Mirella Filocamo** Coordinator, Telethon Network of Genetic Biobanks
<http://www.biobanknetwork.com/>, Istituto Giannina Gaslini

Collaborazioni esterne:

- Ospedale bambin Gesù
- Ospedale Regina Margherita Torino
- Istituto S raffaele, Milano
- S Orsola Bologna

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Libri DV, Kleinau G, Vezzoli V, Busnelli M, Guizzardi F, Sinisi AA, Pincelli AI, Mancini A, Russo G, Beck-Peccoz P, Loche S, Crivellaro C, Maghnie M, Krausz C, Persani L, Bonomi M; on behalf of the Italian study group on Idiopathic Central Hypogonadism (ICH). Germline prokineticin receptor 2 (prokr2) variants associated with central hypogonadism cause differential modulation of distinct intracellular pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]
2. Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, Vannati M, Rossi A, Bagnasco F, Haupt R, Maghnie M. Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults: Etiological Diagnosis and Long - Term Outcome of Idiopathic Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]
3. Street ME, Smerieri A, Montanini L, Predieri B, Iughetti L, Valenzise M, De Luca F, Vigone M, Weber G, Maghnie M, Bernasconi S. Interactions among pro-inflammatory cytokines, IGF system and thyroid function in pre-pubertal obese subjects. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Jan-Mar;27(1):259-66.
4. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013 Jan 17;168(2):211-7. doi: 10.1530/EJE-12-0801. Print 2013 Feb.
5. Cangemi G, Di Iorgi N, Barco S, Reggiardo G, Maghnie M, Melioli G. Plasma total adiponectin levels in pediatrics: reference intervals calculated as a continuous variable of age. *Clin Biochem.* 2012 Dec;45(18):1703-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.08.001. Epub 2012 Aug 10.
6. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Iorgi N, Pedicelli S, Peschiaroli E, Melioli G, Muraca M, Cappa M, Cianfarani S. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012 Jun-Aug;22(3-4):134-8. doi: 10.1016/j.ghir.2012.04.005. Epub 2012 May 14.
7. Gana S, Veggiotti P, Sciacca G, Fedeli C, Bersano A, Micieli G, Maghnie M, Ciccone R, Rossi E, Plunkett K, Bi W, Sutton VR, Zuffardi O. 19q13.11 cryptic deletion: description of two new cases and indication for a role of WTIP haploinsufficiency in hypospadias. *Eur J Hum Genet.* 2012 Aug;20(8):852-6. doi: 10.1038/ejhg.2012.19. Epub 2012 Feb 29.
8. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Di Iorgi N, Bader-Meunier B, Da Silva C, Roldan-Molina R, Barash J, Dracou C, Laloum SG, Jarosova K, Deslandre CJ, Koné-Paut I, Garofalo F, Press J, Sengler C, Tauber T, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71(4):511-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200106. Epub 2011 Oct 13.
9. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A, Maghnie M. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Feb;76(2):161-76. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04238.x. Review. Erratum in:

Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Apr;76(4):607. Iorgi, Natascia D [corrected to Di Iorgi, Natascia].

10. Secco A, Allegri AE, di Iorgi N, Napoli F, Calcagno A, Bertelli E, Olivieri I, Pala G, Parodi S, Gastaldi R, Rossi A, Maghnie M. Posterior pituitary (PP) evaluation in patients with anterior pituitary defect associated with ectopic PP and septo-optic dysplasia. Eur J Endocrinol. 2011 Sep;165(3):411-20. doi: 10.1530/EJE-11-0437. Epub 2011 Jul 12.

**U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico
con endoscopia digestiva**

Direttore: Dottor Arrigo Barabino

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Paolo Gandullia	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Angela Calvi	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Silvia Vignola	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Lia Giovannini	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Serena Arrigo	Dirigente sanitario medico	Ruolo
Monica Franzì	Caposala	Ruolo
Cristina Pacetti	VI	Ruolo
Monica Mantero	VI	Ruolo
Annamaria Salvi	VI	Ruolo
Silvia Dapelo	VI	Ruolo
Annamaria Giammona	VI	Ruolo
Amalia Cirillo	VI	Ruolo
Alessandra Conte	VI	Ruolo
Miriam Beveggi	VI	Ruolo
Tamara Pedemonte	VI	Ruolo
Tiziana Spagnoli	VI	Ruolo
Stefania Muneghina	VI	Ruolo
Piera Anfoso	VI	Ruolo
Barbara Longo	VI	Ruolo
Daniela Torre	VI	Ruolo
Rosaria Grammegna	OSS	Ruolo
Sonia Rabissoni	OSS	Ruolo
Antonietta Lama	OTA	
Andrea Bruno	amministrativo	contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Trattamento multicentrico italiano delle varici esofagee in Pediatria (in via di pubblicazione): terapia medica ed endoscopica (legatura vs sclerosi:complicazioni,recidive) da cui si evince una migliore evoluzione con la legatura. Uso del breath test al glucosio per la diagnosi e trattamento della CIBO nella fibrosi cistica (in collaborazione con la clinica pediatrica IGG): diagnosi possibile nel 70%, con trattamento mirato si determina miglioramento GI e respiratorio. Diagnosi, trattamento ed outcome del cavernoma portale (studio multicentrico italiano) con dati in via di elaborazione. Trattamento dietetico dell'intestino corto (con IRCCS OPBG)con varie miscele semi-elementari ed elementari da cui si evince la non superiorità di una formula in particolare di quelle testate nell'outcome dei pazienti

Studio multicentrico italiano (coordinato dalla ns UOC) sull'evoluzione delle stenosi esofagee in base al trattamento (dilatazioni con palloncino vs savary :complicanze, recidive) da cui si evince una sostanziale eguaglianza delle due metodiche. Studio osservazionale multicentrico dei bambini affetti da m di Crohn soprattutto in relazione all'assunzione o meno di anti-TNFα:

non si hanno ancora dati al proposito in quanto lo studio è a lunghissimo termine (20anni). Studio multicentrico sull'appropriatezza della colonscopia coordinato dal Dr Lombardi di Pescara in via di elaborazione statistica. Studio multicentrico sulle "early IBD" insorte al di sotto dei 5 anni di vita, con dati desunti dal nuovo registro on line (coordinato dalla Sapienza, in via di pubblicazione) da cui si desume che questo tipo di IBD ha un fenotipo da RCU, è più severo clinicamente e può richiedere una colectomia precoce. Elaborazione statistica dell'uso sulla sicurezza ed efficacia della CyA nell'attacco severo refrattario al cortisone (nostro studio a cui si sono aggiunti i dati del Mayer di Firenze) in cui la CyA evita la colectomia d'urgenza in circa il 65% dei casi e mantiene il colon a lungo termine (3 anni) in un terzo dei casi. Studio sull'espressione dell'eotassina-2 nei linfociti intraepiteliali e sulla degranolazione perineurale delle mast cells nell'ottica di differenziare le coliti allergiche dalle forme classiche di IBD. Le coliti allergiche condividono spazialmente l'eotassina ed l'IL5 con le terminazioni nervose coinvolgendone la motilità e potendo essere la causa dei disturbi clinici quali diarrea, stipsi o dolori addominali.

Principali collaborazioni anno 2013:

IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, IRCSS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Università La Sapienza Roma UOC di Gastroenterologia Pediatrica

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Mantenimento della remissione nella retto colite ulcerosa in età pediatrica: nuove strategie terapeutiche (finanziato AIFA).

Obiettivo: valutare in doppio cieco se l'introduzione precoce di azatioprina possa modificare la storia naturale della malattia.

Descrizione: prospettico, multicentrico, doppio cieco, placebo controllato, sarà condotto in 130 pazienti di età pediatrica affetti da nuova diagnosi di RCU da moderata a grave definita dalla presenza di un indice clinico di malattia (PUCAI) > o uguale a 35 che necessitano di una terapia con steroidi per indurre la remissione della malattia. In maniera random la metà assumerà l'azatioprina d'emblée + mesalazina e l'altra metà il placebo + melasazina. Dimensione dello studio sarà calcolata sulla percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'esito primario a 18 mesi (remissione mucosale, definita con endoscopia).

Collaborazioni IGG:

- Laboratorio Centrale d'analisi per analisi routinarie.
- Laboratorio di genetica molecolare per la determinazione molecolare del gene TPMT coinvolto nel metabolismo delle tiopurine.

Collaborazioni Esterne:

- Coordinatore Anna Maria Staiano Professore straordinario presso dipartimento di Pediatria Università Federico II.
- Prof S.Cucchiara U.O.C. Gastroenterologie ed Epatologia, Università La Sapienza, Roma.
- Dr R.Francavilla, Dipartimento di Pediatria, Università di Bari.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2164-73. doi: 10.1001/jama.2013.280777. PMID: 24281461.

2. Barabino A, Nardi F, Arrigo S, Gandullia P, Vignola S, Muraca M, Montobbio G, Pini-Prato A. Tubular Esophageal Duplication In A Boy: Further Evidence of A Possible Endoscopic Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug 7. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 22874428.
3. Cangemi G, Barabino A, Barco S, Parodi A, Arrigo S, Melioli G. A validated HPLC method for the monitoring of thiopurine metabolites in whole blood in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012 Apr-Jun;25(2):435-44. PMID: 22697075.
4. Romeo E, Jasonni V, Caldaro T, Barabino A, Mattioli G, Vignola S, di Abriola GF, De Angelis P, Pane A, Torroni F, Rea F, Dall'Oglio L. Strictureplasty and intestinal resection: different options in complicated pediatric-onset Crohn disease. *J Pediatr Surg.* 2012 May;47(5):944-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.01.054. PMID: 22595578.
5. Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Vignola S. Duodenal web: complications and failure of endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 2012 May;75(5):1123-4. doi: 10.1016/j.gie.2011.12.036. No abstract available. PMID: 22520887.
6. Mattioli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran AG, Jasonni V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatr Surg Int.* 2012 Apr;28(4):351-6. doi: 10.1007/s00383-011-3030-1. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22127486.
7. Barabino AV, Gandullia P, Calvi A, Vignola S, Arrigo S, Marco RD. Sudden blindness in a child with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011 Oct 14;17(38):4344-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i38.4344. PMID: 22090792.
8. Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, Avanzini S, Mattioli G, Sanfilippo F, Michelazzi A, Borghini S, Disma N, Montobbio G, Barabino A, Nozza P, Ceccherini I, Gimelli S, Jasonni V. Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am J Med Genet A.* 2011 Aug;155A(8):1798-802. doi: 10.1002/ajmg.a.34119. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21739599.
9. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, Pio L, Disma N, Mameli L, Mirta DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int.* 2011 Aug;27(8):839-46. doi: 10.1007/s00383-011-2885-5. Epub 2011 Mar 27. PMID: 21442425.
10. Barabino A, Gandullia P, Arrigo S, Vignola S, Mattioli G, Grattarola C. Successful endoscopic treatment of a double duodenal web in an infant. *Gastrointest Endosc.* 2011 Feb;73(2):401-3. doi: 10.1016/j.gie.2010.06.052. Epub 2010 Sep 24. No abstract available. PMID: 20869053.

U.O. Pediatria II, Reumatologia

Direttore: Professor Alberto Martini

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Antonella Buoncompagni	Dirigente medico	Personale di ruolo
Maja Di Rocco	Dirigente medico	Personale di ruolo
Marco Gattorno	Dirigente medico	Personale di ruolo
Angelo Ravelli	Dirigente medico	Personale di ruolo
Paolo Picco	Dirigente medico	Personale di ruolo
Nicolino Ruperto	Dirigente medico	Personale di ruolo
Stefania Viola	Dirigente medico	Personale di ruolo
Clara Malattia	Dirigente medico	Personale di ruolo
Simona Angioloni	Collaboratore amministrativo	Personale di ruolo
Alessandra Rebolino	Collaboratore amministrativo	Personale di ruolo
Luca Villa	Collaboratore amministrativo	Personale non di ruolo
Alessandro Consolaro	Ricercatore	Contrattista
Federica Penco	Ricercatore	Dottorando
Francesca Schena	Collaboratore tecnico biologo	Contrattista
Arinna Bertoni	Collaboratore tecnico biologo	Contrattista
Claudia Pastorino	Collaboratore tecnico biologo	Contrattista
Chiesa Sabrina	Collaboratore tecnico biologo	Contrattista
Francesca Bovis	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Laura Carenini	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Elisa Patrone	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Giuseppe Silvestri	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Mariangela Rinaldi	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Chiara Pallotti	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Irene Gregorini	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Eugenia Mosci	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Marco Garrone	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Silvia Scala	Collaboratore amministrativo	Contrattista
Stefano Lanni	Ricercatore	Dottorando
Slvia Pederzoli	Ricercatore	Dottorando

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

La Pediatria 2, grazie alla collaborazione dei centri di reumatologia pediatrica appartenenti alla rete del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (www.printo.it), nel corso del 2013 ha portato avanti diversi progetti di ricerca accademici e con sponsor esterni (case farmaceutiche o enti governativi).

In particolare nel corso del 2013 PRINTO si è occupato dell'implementazione e gestione di un progetto di farmacovigilanza (Pharmachild) per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) (finanziamento dall'Unione Europea) con oltre 3000 pazienti raccolti, oltre che della gestione di diverse sperimentazioni di fase III con farmaci biologici (tocilizumab, canakinumab, golimumab) in collaborazione con case farmaceutiche e del rinnovo di un sito web diretto alle famiglie e contenente in oltre 50 lingue informazioni sulle malattie reumatiche.

Nel 2013 la nostra Unità Operativa si è poi occupata dello sviluppo e della validazione di nuovi parametri di valutazione quantitativa dell'attività di malattia, dell'abilità funzionale, del danno clinico, del dolore e della qualità di vita dei bambini affetti da malattie reumatiche con oltre 9000 soggetti raccolti.

L'unità operativa si è occupata poi della standardizzazione dei metodi di valutazione quantitativa della radiologia convenzionale, della risonanza magnetica e dell'ecografia nelle malattie reumatiche.

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

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove inoltre dal 2009 un progetto dell'Unione Europea (Eurofever) il cui obiettivo è lo sviluppo di un registro delle malattie auto infiammatorie. Da marzo del 2009 ad oggi sono stati raccolti campioni e informazioni cliniche di circa 3000 pazienti con malattie autoinfiammatorie. Le attività di laboratorio si sono invece concentrate nel 2013 soprattutto sulla patogenesi delle malattie legate al CIAS1 e alle sindromi periodiche legate ai recettori TNF (TRAPS).

Principali collaborazioni anno 2013:

- Collaborazione con i centri del Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) il cui centro di coordinamento è presso l'Istituto. PRINTO è un network di ricerca no profit che raggruppa circa 60 paesi in tutto il mondo con oltre 400 centri di reumatologia pediatrica.
- Collaborazione con la Histiocyte Society, Childhood Arthritis & **Rheumatology** Research Alliance (CARRA) e Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) per la messa a punto dei nuovi criteri diagnostici della sindrome da attivazione macrofagica.
- Collaborazione con la Childhood Arthritis & **Rheumatology** Research Alliance (CARRA) per lo studio di future applicazioni cliniche del Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)
- Collaborazioni con il Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova.
- Collaborazione con ESAOTE S.p.a e la società CAMELOT Biomedical Systems S.r.l. (CAMELOT) nell'ambito del progetto europeo del 7° Programma Quadro denominato EUTRAIN (*EUropean TRanslational training for Autoimmunity and Immune manipulation Network*) – Grant Agreement Number 289903
- Collaborazione con il Department of Mechanical Engineering dell'Università di Sheffield. E con il Department of Cognitive Computing & Medical Imaging di Fraunhofer nell'ambito del progetto Europeo FP7-ICT-2011-9, MD-PAEDEGREE (*Model-Driven European Paediatric Digital Repository*), Grant agreement no: 600932.

- OMERACT (Outcome Measure Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) Juvenile Idiopathic Arthritis-MRI Special Interest Group.
- EULAR-PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni inerenti all'uso delle metodiche di imaging per la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Elenco dei principali progetti di ricerca

- Studio multinazionale sulla epidemiologia, trattamento ed evoluzione a lungo-termine dell'artrite idiopatica giovanile.
- Messa a punto dei nuovi criteri diagnostici della sindrome da attivazione macrofagica nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.
- Studio terapeutico di comparazione dell'efficacia delle iniezioni intra-articolari di steroidi con o senza methotrexate nell'artrite idiopatica giovanile (Il progetto è finanziato dall'AIFA).
- Messa a punto di nuove misure cliniche per la valutazione dello stato di malattia nei bambini con dermatomiosite giovanile.
- Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept (il progetto è finanziato dall'azienda farmaceutica Pfizer).
- Iridociclite nell'artrite idiopatica giovanile (AIG): identificazione dei fattori di rischio e definizione del programma ottimale di screening.
- Definizione preliminare dei cutoffs del Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) per elevata attività di malattia nell'artrite idiopatica giovanile (AIG)
- Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients (pharmachild) treated with biologic agents and/or methotrexate (ente finanziatore Unione Europea FP7, progetto 260353)
- Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk (ABIRISK). (Ente finanziatore Unione Europea Innovative Medicine Initiative)
- Single HUB and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) (Ente finanziatore Unione Europea progetto numero **201112 02**)
- Sviluppo e validazione di un software per la lettura automatizzata della progressione del danno erosivo mediante RM nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.
- RM nell'artrite idiopatica giovanile (AIG): relazione tra l'edema intraspongioso dell'osso e la progressione del danno strutturale
- Valutazione mediante risonanza magnetica nucleare del danno precoce a carico della cartilagine articolare nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.
- Standardizzazione e quantificazione dell'attività di malattie e della progressione del danno strutturale mediante ecografia articolare nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (AIG).
- Analisi e sviluppo di strumenti software per la quantificazione dell'attività di malattia e progressione del danno strutturale mediante ecografia articolare nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (AIG)
- Studio dell'impatto delle alterazioni biomeccaniche a livello articolare nella progressione del danno strutturale nell'artrite idiopatica giovanile.
- Studio rapporto genotipo-fenotipo e meccanismi patogenetici della sindrome PAPA
- Impatto clinico della mutazione Q703K del gene NLRP3

- Valutazione casistica pazienti CAPS (in collaborazione Registro Eurofever) ed elaborazione di nuovi criteri diagnostici per le malattie auto infiammatorie

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Picco P, Naselli A, Pala G, Marsciani A, Buoncompagni A, Martini A. Recurrent pericarditis in Myhre syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 May;161A(5):1164-6.
2. Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1137-47.
3. Consolaro A, Ravelli A. It is worth including assessment of disease activity state in juvenile arthritis clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1207-10.
4. Consolaro A, Ravelli A. Paediatric rheumatology: Juvenile idiopathic arthritis--are biologic agents effective for pain? *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Aug;9(8):447-8.
5. Lanni S, Wood M, Ravelli A, Magni Manzoni S, Emery P, Wakefield RJ. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology, (Oxford)*. 2013 Mar;52(3):413-20.
6. Schena F, Volpi S, Faliti CE, Penco F, Santi S, Proietti M, Schenk U, Damonte G, Salis A, Bellotti M, Fais F, Tenca C, Gattorno M, Eibel H, Rizzi M, Warnatz K, Idzko M, Ayata CK, Rakhmanov M, Galli T, Martini A, Canossa M, Grassi F, Traggiai E. , Dependence of immunoglobulin class switch recombination in B cells on vesicular release of ATP and CD73 ectonucleotidase activity. *Cell Rep*. 2013 Jun 27;3(6):1824-31.
7. Di Rocco A, Loggini A, Di Rocco M, Di Rocco P, Rossi RP, Gimelli G, Bazil C. Paradoxical worsening of seizure activity with pregabalin in an adult with isodicentric 15 (IDIC-15) syndrome involving duplications of the GABRB3, GABRA5 and GABRG3 genes. *BMC Neurol*. 2013 May 10;13:43.
8. Erba PA, Minichilli F, Giona F, Linari S, Dambrosia J, Pierini A, Filocamo M, Di Rocco M, Buffoni F, Brady RO, Mariani G. 99mTc-Sestamibi Scintigraphy to Monitor the Long-Term Efficacy of Enzyme Replacement Therapy on Bone Marrow Infiltration in Patients with Gaucher Disease. *J Nucl Med*. 2013, Oct;54(10):1717-24.
9. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 26;15(1)
10. Schena F, Volpi S, Faliti CE, Penco F, Santi S, Proietti M, Schenk U, Damonte G, Salis A, Bellotti M, Fais F, Tenca C, Gattorno M, Eibel H, Rizzi M, Warnatz K, Idzko M, Ayata CK, Rakhmanov M, Galli T, Martini A, Canossa M, Grassi F, Traggiai E. Dependence of immunoglobulin class switch recombination in B cells on vesicular release of ATP and CD73 ectonucleotidase activity. *Cell Rep*. 2013 Jun 27;3(6):1824-31.
11. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nasu I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen IJ. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):447-58.
12. Consolaro A, Ravelli A. Paediatric rheumatology: Juvenile idiopathic arthritis--are biologic agents effective for pain? *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Aug;9(8):447-8.
13. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):351-62.
14. 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*. 2013 May 1.

15. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, Pistorio A, Viola S, Buoncompagni A, Gattorno M, Picco P, Ruperto N, Malattia C, Martini A, Ravelli A. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2):192-200.
16. Damasio MB, Malattia C, Tanturri de Horatio L, Mattiuz C, Pistorio A, Bracaglia C, Barbuti D, Boavida P, Juhan KL, Ording LS, Rosendahl K, Martini A, Magnano G, Tomà P. MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: proposal of a paediatric synovitis score by a consensus of an international working group. Results of a multicentre reliability study. *Pediatr Radiol*. 2012 Sep;42(9):1047-55. Erratum in: *Pediatr Radiol*. 2013;43(1):124.
17. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, Mattiuz C, Magnano GM, Viola S, Buoncompagni A, Palmisani E, Hasija R, Ruperto N, Ravelli A, Martini A. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):363-8.
18. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulffraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VP, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N; for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):686-93.

U.O.C. Pediatria ad Indirizzo Pneumologico ed Allergologico

Direttore: Professor Giovanni A. Rossi

STAFF

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Durante l'anno 2013 sono stati prevalentemente svolti studi inerenti gli argomenti de seguito riportati:

Vitamina D ed infezioni respiratorie in età pediatrica

E' ancora poco chiaro quali siano i livelli sierici di 25-idrossi vitaminaD (vitD) in corso di infezione respiratoria acuta e se tendano ad aumentare "spontaneamente" dopo la risoluzione.

E' stato pertanto valutato in modo prospettico l'andamento dei livelli sierici di vitD in bambini al momento del ricovero per infezioni respiratorie acute delle basse vie (IR) e dopo 30 giorni dalla dimissione (FollowUp=FU). In corso di infezione il 62% dei pazienti presentava livelli di

vitD <20 ng/ml (carenza vitaminica) e i livelli di VitD, che non correlavano con la severità della IR, aumentavano nel FU nel XX% dei pazienti, indipendentemente dai livelli osservati durante l'infezione. A nessun bambino è stata prescritta Vit.D alla dimissione o sono state date indicazioni per modificare la dieta. I bambini che mostravano un aumento di VitD nel FU avevano avuto più frequentemente febbre >38°C al ricovero, erano stati trattati più frequentemente con antibiotici per via endovenosa al ricovero, erano più frequentemente allergici, avevano più frequentemente positività per patogeni a livello di tampone faringeo e/o emocoltura. Pertanto, i livelli di VitD aumentano spontaneamente in alcuni pazienti, dopo un episodio acuto di IR. Indipendentemente dai valori basali, i soggetti che hanno evidenziato un aumento "naturale" dei valori di Vit D sono quelli che hanno avuto patologie più severe. Quindi: a) i livelli di vit D all'ingresso non correlano con la gravità dell'infezione; b) l'aumento spontaneo dei valori in FU nei bambini con patologia più grave sembra suggerire un "consumo" della vit. D nella fase acuta della malattia.

Resistenza ai macrolidi da parte del Mycoplasma pneumoniae

Per valutare la prevalenza e l'impatto clinico della resistenza ai macrolidi di Mycoplasma pneumoniae, abbiamo reclutato 54 bambini di età compresa tra i 17 mesi e i 17 anni, 27 maschi e 27 femmine, affetti da affetti da infezioni delle basse vie respiratorie, accertate sulla base di evidenze cliniche e radiologiche. Rispetto alla stima del campione previsto nel piano di analisi statistica, è stato raggiunto il 19% della casistica prevista (54 pazienti su 288 stimati). La ragione di questa limitata numerosità è da ricercarsi nella mancata epidemia di infezioni che si è registrata fino a questo momento. La prevalenza di infezione da micoplasma è stata del 15%. Al momento non sono state registrate 2 resistenze ai macrolidi con mutazioni già descritte in letteratura: la sequenza di DNA codificante per il dominio V di rRNS 23S ha rivelato la mutazione puntiforme A2064G. La ricerca continuerà anche nel 2014. La ricerca continuerà anche nel 2014.

Principali collaborazioni anno 2013

- Fabio LM. Ricciardolo, Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Torino.
- Andrew A. Colin. Division of Pediatric Pulmonology, University of Miami, FL, USA.
- Giorgio Ciprandi. Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.
- Andrew Bush. Department of Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London, UK.
- Franca Rusconi. Unità di Epidemiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedale Pediatrico Anna Meyer (Firenze).
- Angelo Barbato. Dipartimento di Pediatria, Università di Padova (Padova).
- Massimo Pifferi Clinica Pediatrica, Universitaria Pisana (Pisa).
- Anna Marchese. Sezione di Microbiologia, Università degli Studi di Genova
- Nicola Principi Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: "L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico".

Obiettivo: Migliorare la gestione dell'anafilassi, dal punto di vista terapeutico mediante il riconoscimento precoce dei casi ed un adeguato e rapido trattamento (appropriatezza d'uso dell'adrenalina) e diagnostico con l'individuazione della causa scatenante, mediante diagnostica allergologica di secondo e terzo livello.

Descrizione: Verranno valutati longitudinalmente tutti i pazienti afferenti all'U.O. di Pediatria ad ind. Pneumo-Allergologico già trattati in PS o giunti su indicazione del curante con sospetta anafilassi e/o grave allergia alimentare e/o sospetta anafilassi da imenotteri.

Analizzeremo i criteri per la definizione di anafilassi e l'appropriatezza del trattamento, e verranno definiti i livelli delle IgE sieriche per singolo allergene (ImmunoCAP) e il profilo molecolare delle singole sensibilizzazioni (test ISAC). Lo scopo è la gestione della anafilassi. Valuteremo inoltre se la diagnostica molecolare possa migliorare la diagnosi e la prognosi allergologica, stabilendo dei criteri di gravità clinica e caratterizzando il "fenotipo" del paziente a rischio di anafilassi e reazioni allergiche gravi, con un impatto sulle decisioni terapeutiche, dietetiche e preventive". Verificheremo nel tempo l'eventuale evoluzione verso la tolleranza spontanea, nel caso di allergie alimentari, o dopo immunoterapia specifica, nel caso di allergia al veleno di imenotteri anche mediante individuazione di biomarker predittivi di tolleranza alimentare (IgG4-IgA).

Collaborazioni IGG:

- U.O.C Statistica IGG
- U.O.C Pronto Soccorso e Osservazione
- Laboratorio di Analisi IGG

Collaborazioni Esterne:

- G. Ciprandi DIMI Ospedale San Martino, Genova

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, Pistorio A, Sacco O, Mattioli G, Jasonni V, Rossi GA. Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children. *Respir Med.* 2011;105(7):972-978.
2. Ciprandi, Signori, Tosca M.A., Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2011; 66:694–698.
3. Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, Rossi GA, Da Dalt L, Bona G, Pelucchi C, Schito GC, Principi N; Italian Pneumococcal CAP Group. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 705-710.
4. Quizon A, Colin AA, Pelosi U, Rossi GA. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anti-cholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 3061-3085.
5. Ricciardolo FL, Di Stefano A, Silvestri M, Van Schadewijk AM, Malerba M, Hiemstra PS, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide is related to bronchial eosinophilia and airway hyperresponsiveness to bradykinin in allergen-induced asthma exacerbation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25(1):175-182.
6. Petecchia L, Sabatini F, Usai C, Caci E, Varesio L, Rossi GA. Cytokines induce tight junction disassembly in airway cells via an EGFR-dependent MAPK/ERK1/2-pathway. *Lab Invest.* 2012; 1140-1148.
7. Michele Ghezzi, Edoardo Guida, Nicola Ullmann, Oliviero Sacco, Girolamo Mattioli, Vincenzo Jasonni, Giovanni A. Rossi and Michela Silvestri. Weakly Acidic Gastroesophageal Refluxes Are Frequently Triggers in Young Children With Chronic Cough. *Pediatric Pulmonology.* 2013; 48:295–302.
8. Silvestri M, Crimi E, Oliva S, Senarega D, Tosca MA, Rossi GA, Brusasco V. Pulmonary function and airway responsiveness in young competitive swimmers. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Jan;48(1):74-80.
9. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy.* 2013; 68(3):402-406.

10. Ricciardolo FL, Sorbello V, Silvestri M, Giacomelli M, Debenedetti VM, Malerba M, Ciprandi G, Rossi GA, Rossi A, Bontempelli M. TNF-alpha, IL-4R-alpha and IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):75-84.

U.O.C. Dermatologia

Direttore: Dottor Corrado Occella

STAFF

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

STUDIO DEL GENE ICOS E DELLA CITOKERATINA 17 NEI PAZIENTI AFFETTI DA ALOPECIA AREATA.

Recenti studi hanno mostrato il coinvolgimento dei linfociti T reg nello sviluppo dell'AA. In particolare è stato evidenziato un decremento nell'attività funzionale soppressoria di tali linfociti presenti nei pazienti affetti rispetto ai Treg dei soggetti sani. In questo contesto, polimorfismi nella regione UTR 3' di geni codificanti molecole strettamente coinvolte nella funzione dei Treg potrebbero alterare l'espressione genica, con un impatto sull'attività dei Treg.

I risultati dello studio dimostrano che: a) le varianti alleliche rs4404254 (C) e rs4675379 (C) del gene ICOS sono più frequenti nei pazienti affetti con AA che nei controlli sani; b) le varianti alleliche rs4404254 (C) e rs4675379 (C) sono associate con una ridotta espressione del gene ICOS; c) miR303 è maggiormente espresso nei PBMC dei pazienti, mentre miR27b e miR101 sono più espressi nei PBMC dei sani. Questi dati suggeriscono che una ridotta espressione di ICOS nei pazienti con AA, potrebbe indurre un deficit funzionale nei Treg favorendo l'insorgenza di una reazione autoimmune nei confronti di alcuni autoantigeni espressi a livello del bulbo pilifero e importanti per il ciclo di crescita del capello.

Questo dato potrebbe contribuire agli approcci terapeutici sviluppati negli ultimi anni, basati sulla terapia genica diretta verso le cellule del follicolo del capello. Diversi oligonucleotidi come oligo antisenso, e small interfering RNAs che mimano o interferiscono con la funzione dei microRNA sono stati proposti come farmaco per il trattamento di malattie legate al difetto nella crescita del bulbo del capello.

Principali collaborazioni anno 2013

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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

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

Obiettivo: reclutamento di nuovi paz per conferma risultati acquisiti e definire ruolo delle alterazioni citocherarine 17 nella patogenesi dell'alopecia areata

Descrizione:continuazione dello studio 2013

Collaborazioni Esterne:

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

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Vercellino N, Romanini MV, Pelegrini M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas. Int J Dermatol. 2013 Sep;52(9):1140-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05795.x. Epub 2013 Jul 8.

2. Occella C, Bleidl D, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Gimelli G, Gimelli S, Tassano E..Identification of an interstitial 18p11.32-p11.31 duplication including the EMILIN2 gene in a family with porokeratosis of Mibelli. PLoS One. 2013 Apr 10;8(4):e61311. doi: 10.1371/journal.pone.0061311. Print 2013.
3. Striano P, Consales A, Severino M, Prato G, Occella C, Rossi A, Cama A, Nozza P, Baglietto MG. A 3-year-old boy with drug-resistant complex partial seizures. Brain Pathol. 2012 Sep;22(5):725-8.
4. Alpigiani MG, Salvati P, Schiaffino MC, Occella C, Castiglia D, Covaciu C, Lorini R. A new SPINK5 mutation in a patient with Netherton syndrome: a case report. Pediatr Dermatol. 2012 Jul-Aug;29(4):521-2.

U.O.C. Malattie Infettive

Direttore ff: Dottor Elio Castagnola

STAFF

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

È stato completato ed analizzato lo studio epidemiologico sulle batteriemie e le micosi invasive nei bambini sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico che ha evidenziato come la malattia da trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD, equivalente al rigetto di un organo) sia un fattore determinante per lo sviluppo di micosi invasive. Infatti, quanto più grave è risultata questa complicanza tanto maggiore è stata l'incidenza di infezioni micotiche. Questo dato è stato confermato anche in uno studio prospettico cooperativo del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) a cui l'Istituto ha partecipato (U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Emato-Oncologia, U.O.S. Unità di Trapianto di Midollo Osseo). Per quanto riguarda le batteriemie, invece, i dati dell'Istituto G. Gaslini hanno dimostrato che nel TMO una minor compatibilità donatore-ricevente è associata ad una maggiore incidenza di batteriemie, mentre l'aGvHD non avrebbe un ruolo importante nello sviluppo di questa complicanza. Questi dati hanno ricadute importanti per decidere strategie di profilassi, diagnostica e/o terapia nei pazienti trapiantati di midollo osseo.

Sono proseguiti gli studi epidemiologici sulla sensibilità agli antibiotici di ceppi batterici isolati da emocoltura in pazienti pediatrici a rischio. L'analisi delle sensibilità a diversi farmaci effettuata sugli stafilococchi meticillino-resistenti isolati dal sangue in pazienti emato-oncologici, chirurgici, in terapia intensiva pediatrica o neonatale e o ricoverati in Malattie Infettive ha dimostrato una tendenza all'aumento dei ceppi con ridotta sensibilità alla vancomicina. L'analisi di efficacia di altri farmaci alternativi ha dimostrato che una percentuale non trascurabile di questi ceppi presenta ridotta sensibilità anche a farmaci alternativi quali daptomicina e linezolid. Questo dato è importante per la definizione di strategie terapeutiche.

Sono infine proseguite le raccolte dati riguardanti la sensibilità agli antibiotici dei batteri Gram-negativi isolati in urinocoltura e sull'eziologia e le localizzazioni delle infezioni da lieviti, nei pazienti ricoverati all'Istituto G. Gaslini. Sono inoltre proseguiti gli studi osservazionali sulle micosi invasive sia in collaborazione con l'associazione di emato-oncologia pediatrica italiana (AIEOP), sia con il gruppo internazionale di studio sulle micosi (Pediatric Fungal Network, PFN). È verosimile che l'analisi di queste casistiche, una volta raccolto un numero adeguato di soggetti, possa portare a risultati importanti per la gestione clinica dei pazienti.

Principali collaborazioni anno 2013

- 1) Pediatric Fungal Network (PFN): raccolta internazionale di dati su micosi invasive in età pediatrica;

- 2) European Conference on Infections in Leukemia (ECIL): stesura linee guida/raccomandazioni;
- 3) European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Invasive Fungal Infections Group (IFIG): stesura linee guida/raccomandazioni;
- 4) Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO): raccolta dati su infezioni batteriche da Gram-negativi resistenti, stesura linee guida/raccomandazioni sulle micosi

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Epidemiologia e terapia delle batteriemie e micosi invasive in pazienti pediatrici critici

Obiettivo: Descrivere l'eziologia delle batteriemie e delle micosi invasive in età pediatrica, anche in termini di sensibilità ai farmaci, e valutare la risposta clinico-microbiologica alle terapie in base a parametri di farmacocinetica e farmacodinamica

Descrizione: Verrà proseguita la raccolta dati riguardanti eziologia e sensibilità agli antibiotici dei ceppi causa di batteriemia in pazienti emato-oncologici e quella delle micosi invasive in tutti i pazienti dell'Istituto. Parallelamente verrà iniziata una raccolta dati sul monitoraggio dei livelli ematici di farmaci anti-infettivi per valutare i parametri di cinetica in età pediatrica e le possibili correlazioni con l'efficacia clinica.

Collaborazioni IGG:

- Unità operative degenziali (in linea prioritaria Emato-oncologia, Terapia Intensiva Pediatrica e Patologia Neonatale);
- Laboratorio analisi (Microbiologia e Chimica Clinica);
- Servizio di Epidemiologia e Biostatistica.

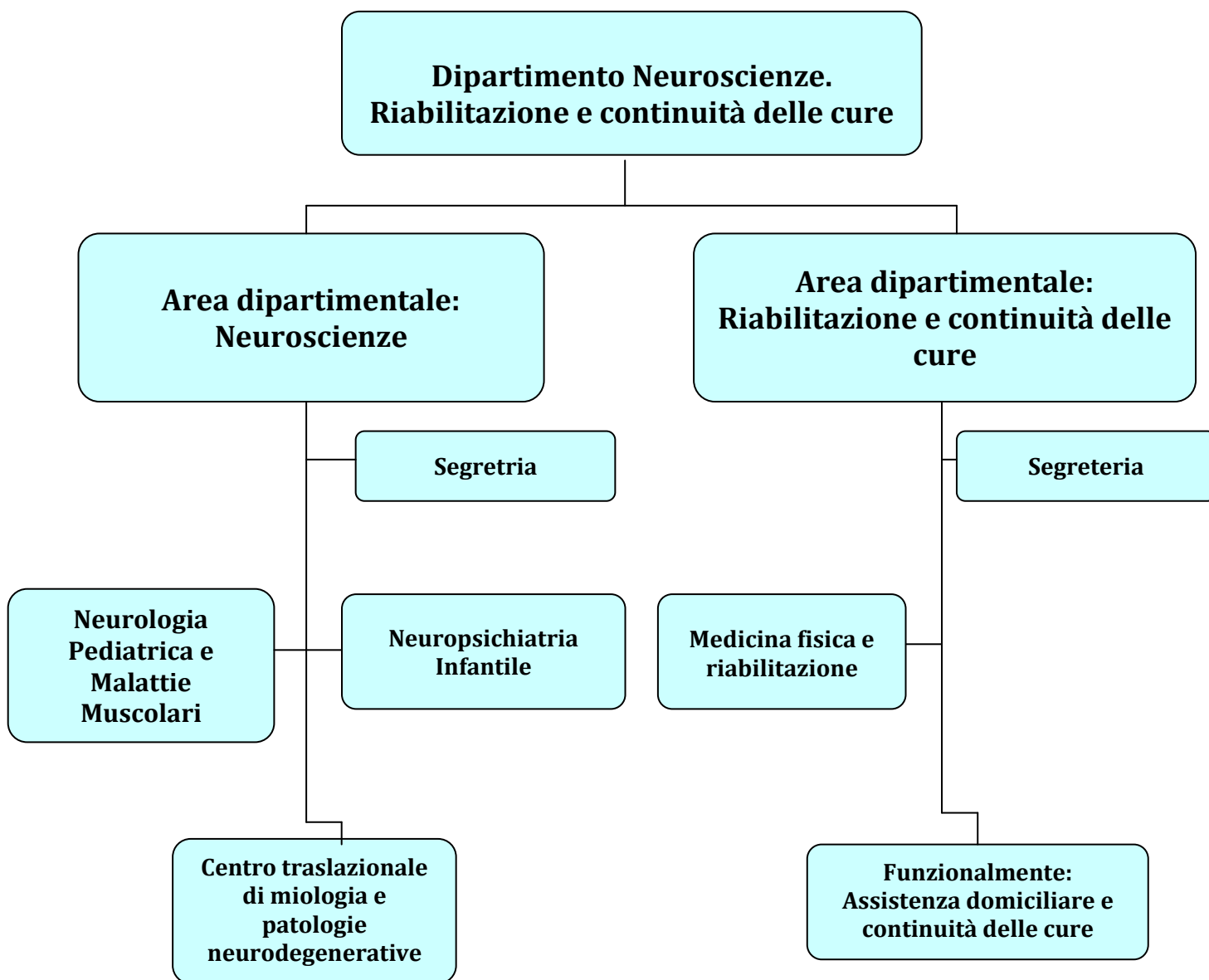
Collaborazioni Esterne:

- Istituto di Farmacologia Università di Genova;
- Centri afferenti all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP);
- Pediatric Fungal Network;
- Gruppo Italiano Trapianti di Midollo;
- Clinica Malattie Infettive Università di Genova.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Garazzino S, Krzysztofiak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, Cellini M, Lipreri R, Scolfaro C, Bertaina C, Calitri C, Bozzola E, Lancella L, Quondamcarlo A, Bosis S, Pugni L, Losurdo G, Soresina A, De Gaudio M, Mariotti I, Mancini L, Gabiano C, Tovo PA. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. J Antimicrob Chemother. 2011 Oct;66(10):2393-7.
2. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O; Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis. 2012 Mar 1;54(5):633-43.
3. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA; PICNICC Collaboration. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol). Syst Rev. 2012 Feb 9;1:8.

4. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, Palazzi DL, Castagnola E, Halasa N, Velegraki A, Dvorak CC, Charkabarti A, Sung L, Danziger-Isakov L, Lachenauer C, Arrieta A, Knapp K, Abzug MJ, Ziebold C, Lehrnbecher T, Klingspor L, Warris A, Leckerman K, Martling T, Walsh TJ, Benjamin DK Jr, Zaoutis TE; International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Dec;31(12):1252-7.
5. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4427-38.
6. Fioredda F, Calvillo M, Burlando O, Riccardi F, Caviglia I, Tucci F, Bonanomi S, Ghilardi R, Martire B, Farruggia P, Mastrodicasa E, Barone A, Castagnola E, Dufour C. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr;32(4):410-2.
7. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Herbrecht R, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:38-52.
8. Castagnola E, Ginocchio F. Rescue therapy of difficult-to-treat indwelling central venous catheter-related bacteremias in cancer patients: a review for practical purposes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Feb;11(2):179-86.
9. Phillips B, Ranasinghe N, Stewart LA; PICNICC Collaboration. Ethical and regulatory considerations in the use of individual participant data for studies of disease prediction. *Arch Dis Child*. 2013 Jul;98(7):567-8.
10. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013 Sep;18(3):263-78.



U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Direttore: Professor Carlo Minetti

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Claudio Bruno	Dirigente Medico I livello	Responsabile UOSD "Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative"
Marina Pedemonte	Dirigente Medico I livello	Dirigente Medico
Daniela Massocco	Dirigente Medico I livello	Dirigente Medico
Pasquale Striano	Dirigente Medico I livello	Ricercatore Universitario
Eugenio Bonioli	Professore Associato	Consulente interdipartimentale
Chiara Fiorillo	Medico	Assegnista Universitario
Marianna Pezzella	Medico	Assegnista Universitario
Guido Morcaldi	Medico	Assegnista Universitario
Maria Stella Vari	Medico	Assegnista Universitario
Giovanna Giudizioso	Tecnico Neurofisiologo	Contrattista
Federico Zara	Dirigente Sanitario-Biologo	Dirigente Sanitario-Biologo
Francesca Madia	Dirigente Sanitario-Biologo	Dirigente Sanitario-Biologo
Paolo Broda	Tecnico di Laboratorio	Tecnico di Laboratorio
Fabrizio Giusquiami	Tecnico di Laboratorio	Tecnico di Laboratorio
Giuseppe Minniti	Tecnico di Laboratorio	Tecnico Universitario
Angela Robbiano	Biologo, Collaboratore Sanitario Tecnico	Collaboratore Sanitario Tecnico
Elisabetta Gazzerro	Medico	Contrattista di Eccellenza
Floriana Fruscione	Biologo	Contrattista
Stefania Assereto	Biologo	Contrattista
Monica Traverso	Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Studio dei meccanismi molecolari funzionali nella patogenesi delle malattie neuromuscolari e neurogenetiche: prospettive di nuovi indirizzi terapeutici

L'obiettivo generale della ricerca è l'avanzamento delle conoscenze nel settore delle neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica (con particolare riferimento alle epilessie idiopatiche), attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi e li coniughi con gli aspetti di ricerca applicata in tali settori realizzate a livello laboratoristico, anche avvalendosi di modelli sperimentali cellulari ed in vivo.

L'indirizzo della ricerca è quello di uno studio eziopatogenetico di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientato verso una ricaduta traslationale di natura diagnostico-assistenziale e terapeutica, anche attraverso l'identificazione e caratterizzazione funzionale di geni per malattie rare del neuro-sviluppo mediante tecniche di sequenziamento di nuova generazione. A tale scopo abbiamo selezionato 21 famiglie affette da malattie recessive non diagnosticate o non classificate e le abbiamo tipizzate con il vetrino AXION 587k. Abbiamo inoltre analizzato un modello murino di delezione del gene iccina, la proteina identificata nel nostro laboratorio e coinvolta nel disordine "Ipomielinizzazione e Cataratta Congenita".

Lo scopo finale della ricerca è quello 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 nostri piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

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

Principali collaborazioni anno 2013:

Partecipazione a Consorzi Europei ed Internazionali

- FUNCTIONAL GENOMICS AND NEUROBIOLOGY OF EPILEPSY: A BASIS FOR NEW THERAPEUTIC STRATEGIES (Studio EPICURE) nell'ambito del Consorzio Europeo supported by the Sixth Framework Programme
- EUROEPINOMICS consortium ('Studying genetic epilepsies through Next Generation sequencing techniques') in collaborazione con Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany and University of Helsinki, Finland
- Progetto CoGIE (Complex genetics of idiopathic epilepsies) in collaborazione con Università di Ulm, Germany (Prof. H. Lerche)
- Studio EpiPGX ("Epilepsy Pharmacogenomics: delivering biomarkers for clinical use"), funded by European Community, 7th Framework programme coordinato da University College London, UK
- ILAE Consortium on Complex Epilepsies, (coordinato da S. Berkovic, University of Melbourne, Australia)
- EUROMAC European Registry of patients with McArdle Disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) with exercise intolerance as the major symptom (PR-MDMGM), 7th Framework programme coordinato da Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Identificazione di geni per malattie neuropediatriche mediante tecniche di sequenziamento di nuova generazione.

Obiettivo: Identificare le basi genetiche di patologie neurologiche del bambino e stabilire correlazioni genotipo-fenotipo mediante le nuove tecniche di sequenziamento (NGS).

Descrizione:

Il progetto prevede diverse fasi:

- 1) selezione della casistica e raccolta dati clinici.

La casistica verrà suddivisa nelle seguenti categorie:

- casi familiari con ereditarietà mendeliana (AR o AD)
- casi sporadici

- 2) raccolta di materiale biologico. Per ogni soggetto e parente di 1° grado verrà raccolto il sangue per l'estrazione del DNA

- 3) sequenziamento NGS

Verrà eseguito il sequenziamento dell'esoma mediante piattaforma Illumina.

- 4) analisi dei dati NGS

I dati NGS verranno analizzati mediante la pipeline GATK per l'identificazione di variante rare non riportate nel database di popolazione.

5) correlazioni genotipo-fenotipo

Le varianti identificate verranno analizzate per da identificare geni comuni in coorti pazienti con patologie simili e/o per la cosegregazione all'interno di famiglie.

Collaborazioni IGG:

- Dott.ssa Roberta Biancheri, UOC Neuropsichiatria
- Dott. Mirella Filocamo UOSD Malattie Metaboliche
- Prof. Roberto Ravazzolo, UOC Genetica Medica

Collaborazioni Esterne:

- Dott. E. Bertini, IRCCS Ospedale Bambin Gesù, Roma
- Prof. G. Casari, Ospedale San Raffaele e Università Vita e Salute, Milano
- Dott. M. Elia, Istituto Oasi Maria SS, Troina (EN)
- Prof. R. Guerrini, Ospedale Meyer, Firenze
- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Dott.ssa E. Zito, Istituto Mario Negri, Milano
- Prof. Berkovic, University of Melbourne (AUS)
- Prof. S. DiMauro, Columbia University, New York (USA)
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona (SUI)
- Dr. AE Lehesjoki, Università di Helsinki (FIN)
- Prof. B. Minassian, The Hospital for Sick Children, Toronto (CAN)
- Dr. T. Sander, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin (GER)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Striano P, Paravidino R, Sicca F, Chiurazzi P, Gimelli S, Coppola A, Robbiano A, Traverso M, Pintaudi M, Giovannini S, Operto F, Vigliano P, Granata T, Coppola G, Romeo A, Specchio N, Giordano L, Osborne LR, Gimelli G, Minetti C, Zara F. West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1. *Neurology*. 2011; 76:1600-1602.
2. Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, Baulac S, Guerrero R, LeGuern E, Lehesjoki AE, Polvi A, Robbiano A, Serratosa JM, Guerrini R, Nürnberg P, Sander T, Zara F, Lerche H, Marini C; EPICURE Consortium. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2012 Feb 21;78(8):557-62.
3. EPICURE Consortium; EMINet Consortium, Steffens M, Leu C, Ruppert AK, Zara F, Striano P, Robbiano A, Capovilla G, Tinuper P, Gambardella A, Bianchi A, La Neve A, Crichton G, de Kovel CG, Kasteleijn-Nolst Trenité D, de Haan GJ, Lindhout D, Gaus V, Schmitz B, Janz D, Weber YG, Becker F, Lerche H, Steinhoff BJ, Kleefuß-Lie AA, Kunz WS, Surges R, Elger CE, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, Helbig I, Stephani U, Møller RS, Hjalgrim H, Dibbens LM, Bellows S, Oliver K, Mullen S, Scheffer IE, Berkovic SF, Everett KV, Gardiner MR, Marini C, Guerrini R, Lehesjoki AE, Siren A, Guipponi M, Malafosse A, Thomas P, Nabbout R, Baulac S, Leguern E, Guerrero R, Serratosa JM, Reif PS, Rosenow F, Mörzinger M, Feucht M, Zimprich F, Kapser C, Schankin CJ, Suls A, Smets K, De Jonghe P, Jordanova A, Caglayan H, Yapici Z, Yalcin DA, Baykan B, Bebek N, Ozbek U, Gieger C, Wichmann HE, Balschun T, Ellinghaus D, Franke A, Meesters C, Becker T, Wienker TF, Hempelmann A, Schulz H, Rüschenhoff F, Leber M, Pauck SM, Trucks H, Tolia MR, Nürnberg P, Avanzini G, Koeleman BP, Sander T. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet*. 2012; 21:5359-2372
4. Bello L, Piva L, Barp A, Taglia A, Picillo E, Vasco G, Pane M, Previtali SC, Torrente Y, Gazzarro E, Motta MC, Grieco GS, Napolitano S, Magri F, D'Amico A, Astrea G, Messina S, Sframeli M, Vita GL, Boffi P, Mongini T, Ferlini A, Gualandi F, Soraru' G, Ermani M, Vita G, Battini R, Bertini E,

- Comi GP, Berardinelli A, Minetti C, Bruno C, Mercuri E, Politano L, Angelini C, Hoffman EP, Pegoraro E. Importance of SPP1 genotype as a covariate in clinical trials in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2012; 79: 159-162.
5. Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E, Parrini E, Leventer RJ, Buhler E, McGillivray G, Michel FJ, Striano P, Mei D, Watrin F, Lise S, Pagnamenta AT, Taylor JC, Kini U, Clayton-Smith J, Novara F, Zuffardi O, Dobyns WB, Scheffer IE, Robertson SP, Berkovic SF, Represa A, Keays DA, Cardoso C, Guerrini R. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3378-94.
 6. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Bruno C, Caldarazzo Ienco E, Filosto M, Lamperti C, Martinelli D, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Santorelli FM, Sauchelli D, Scarpelli M, Scliacco M, Spinazzi M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2049-2054.
 7. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, Leal B, Hessel EV, Hallmann K, Hildebrand MS, Dahl HH, Ryten M, Trabzuni D, Ramasamy A, Alhusaini S, Doherty CP, Dorn T, Hansen J, Krämer G, Steinhoff BJ, Zumsteg D, Duncan S, Kälviäinen RK, Eriksson KJ, Kantanen AM, Pandolfo M, Gruber-Sedlmayr U, Schlachter K, Reinthaler EM, Stogmann E, Zimprich F, Th   tre E, Smith C, O'Brien
 8. TJ, Meng Tan K, Petrovski S, Robbiano A, Paravidino R, Zara F, Striano P, Sperling MR, Buono RJ, Hakonarson H, Chaves J, Costa PP, Silva BM, da Silva AM, de Graan PN, Koeleman BP, Becker A, Schoch S, von Lehe M, Reif PS, Rosenow F, Becker F, Weber Y, Lerche H, R  ssler K, Buchfelder M, Hamer HM, Kobow K, Coras R, Blumcke I, Scheffer IE, Berkovic SF, Weale ME; UK Brain Expression Consortium, Delanty N, Depondt C, Cavalleri GL, Kunz WS, Sisodiya SM. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013 Oct;136(Pt 10):3140-50.
 9. Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Ruggieri A, Rilstone JJ, Israelian N, Naranian T, Paroutis P, Guo R, Ren ZP, Nishino I, Chabrol B, Pellissier JF, Minetti C, Udd B, Fardeau M, Tailor CS, Mahuran DJ, Kissel JT, Kalimo H, Levy N, Manolson MF, Ackerley CA, Minassian BA. VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta Neuropathologica*. 2013 Mar;125(3):439-57.
 10. De Fusco M, Vago R, Striano P, Di Bonaventura C, Zara F, Mei D, Kim MS, Muallem S, Chen Y, Wang Q, Guerrini R, Casari G. The α_{2B} adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 2013 Oct 1. doi: 10.1002/ana.24028. [Epub ahead of print].
 11. Suls A, Jaehn JA, Kecsk  s A, Weber Y, Weckhuysen S, Craiu DC, Siekierska A, Dj  mi   T, Afrikanova T, Gormley P, von Spiczak S, Kluger G, Iliescu CM, Talvik T, Talvik I, Meral C, Caglayan HS, Giraldez BG, Serratosa J, Lemke JR, Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Barisic N, Komarek V, Hjalgrim H, M  ller RS, Linnankivi T, Dimova P, Striano P, Zara F, Marini C, Guerrini R, Depienne C, Baulac S, Kuhlenb  umer G, Crawford AD, Lehesjoki AE, de Witte PA, Palotie A, Lerche H, Esguerra CV, De Jonghe P, Helbig I; EuroEPINOMICS RES Consortium. De Novo Loss-of-Function Mutations in CHD2 Cause a Fever-Sensitive Myoclonic Epileptic Encephalopathy Sharing Features with Dravet Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 Nov 7;93(5):967-75

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

Direttore: Dottor Claudio Bruno

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Simona Baldassari	Biologa	Borsista Telethon

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

L'attività di ricerca è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Laboratorio di Patologia Muscolare-UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Prof. C. Minetti, Dott. F. Zara, Dott.ssa E. Gazzo) in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali:

Sono stati effettuati studi etiopatogenetici applicati alla clinica con lo scopo di migliorare la diagnosi e di fornire una precisa consulenza ed una efficace assistenza socio-sanitaria; in collaborazione con centri di ricerca nazionali ed internazionali sono in corso progetti di base mirati alla caratterizzazione di meccanismi fisiopatologici delle distrofie muscolari e di alcune miopatie metaboliche, utilizzando modelli murini e di zebrafish.

Nel corso dell'anno sono state elaborate i) misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e atrofia muscolare spinale, nell'ambito di network nazionali, ii) linee-guida in tema di Anestesia sicura nel paziente miopatico e in tema di IperCKemia, in collaborazione con l'Associazione Italiana di Miologia (AIM) e l'U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Istituto G. Gaslini.

Il dr. Bruno è responsabile progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare e atrofia muscolare spinale (“Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, adattativo, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di olesoxime (TRO19622) in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) tra i 3 ed i 35 anni”, “Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, sull'impiego di tadalafil nella distrofia muscolare di Duchenne”).

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

Principali collaborazioni anno 2013

- Dott. E. Bertini, IRCCS Ospedale Bambin Gesù, Roma
- Prof. E. Mercuri, Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Roma
- Prof.ssa E. Pegoraro, Università di Padova, Padova
- Dott. F.M. Santorelli, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
- Dott.ssa E. Zito, Istituto Mario Negri, Milano
- Prof. S. DiMauro, Columbia University, New York (USA)
- Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona (SUI)
- Associazione Italiana di Miologia

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Studio dei meccanismi patogenetici della distrofia muscolare dei cingoli da deficit di alfa-sarcoglicano (LGMD2A)

Obiettivo: Il progetto è finalizzato ad analizzare il ruolo dell'ATP extracellulare e della sua via di attivazione dei recettori purinergici nell'ambito del processo distrofico causato dal deficit di alfa-sarcoglicano (α -SG), responsabile di una grave distrofia muscolare dei cingoli. Inoltre, lo studio valuterà il potenziale terapeutico della modulazione di tale via di segnale tramite un antagonista del recettore purinergico P2.

Descrizione: L'ATP extracellulare (eATP), molecola coinvolta nello sviluppo della risposta immunitaria sia adattativa che innata, viene rilasciato dal citosol di cellule in degenerazione e, in una fase iniziale della risposta immunitaria, contribuisce all'attivazione delle cellule presentanti l'antigene e dei linfociti T, facilitando in seguito l'amplificazione della risposta immunitaria.

L'alfa-sarcoglicano (α -SG) presenta un sito di legame per ATP nella sua porzione extracellulare ed è caratterizzato da un'attività ecto-ATPasica che permette di controllare la concentrazione di eATP sulla superficie di cellule che esprimono recettori P2, attenuando così l'ampiezza e la durata dell'effetto di tale molecola.

L'assenza di α -SG e perciò la perdita di attività ecto-ATPasica sul sarcolemma muscolare potrebbe causare un persistente incremento della concentrazione di eATP, amplificandone gli effetti, e inducendo un sovraccarico di calcio intracellulare con conseguente morte delle miofibre.

Ipotizziamo quindi che la via purinergica/eATP possa essere alterata nelle cellule muscolari con deficit di α -DG e che l'inibizione del segnale utilizzando un'antagonista del recettore purinergico, l'oATP, possa migliorare il tessuto muscolare stesso, diminuendo la risposta infiammatoria e favorendo la rigenerazione della fibrocellula muscolare.

Lo studio verrà condotto su colture primarie di mioblasti isolati da campioni di muscolo scheletrico di pazienti e modelli murini affetti da deficit di α -SG e l'efficacia di un farmaco antagonista del recettore P2, l'oATP, verrà testata su un in un modello animale di deficit di α -SG.

Il nostro studio contribuirà a chiarire alcuni aspetti patogenetici della degenerazione muscolare in LGMD2D e faciliterà l'identificazione di una nuova strategia terapeutica finalizzata a migliorare l'infiammazione muscolare e l'omeostasi calcica in questa malattia.

Collaborazioni Esterne:

– Dr. F. Grassi, IRB, Bellinzona (SUI)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Gazzerri E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorder of Glycogen Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(3):333.
2. Garone C, Donati MA, Sacchini M, Garcia-Diaz B, Bruno C, Calvo S, Mootha V, Di Mauro S. Infantile mitochondrial encephalomyopathy due to a novel in ADAD9. *JAMA Neurol* 2013; 8:1-3.
3. Pappalardo A, Pitto L, Fiorillo C, Alice Donati M, Bruno C, Santorelli FM. Neuromuscular disorders in zebrafish: state of the art and future perspectives. *Neuromolecular Med* 2013;15(2):405-19.
4. Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Villanova M, Brancalione B, Sivo S, Bianco F, Striano P, Battaglia D, Lettori D, Vita GL, Bertini E, Gualandi F, Ricotti V, Ferlini A, Mercuri E. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromuscul Disord* 2013;23(4):313-5.
5. Tasca G, Moro F, Aiello C, Cassandrini D, Fiorillo C, Bertini E, Bruno C, Santorelli FM, Ricci E. Limb-Girdle Muscular Dystrophy with α -Dystroglycan Deficiency and Mutations in the ISPD gene. *Neurology* 2013;80(10):963-5.

6. Natali A, Gastaldelli A, Camastra S, Baldi S, Quagliarini F, Minicocci I, Bruno C, Pennisi E, Arca M. Metabolic consequences of adipose triglyceride lipase deficiency in humans: an in vivo study in patients with neutral lipid storage disease with myopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):E1540-8.
7. Fiorillo C, Brisca G, Cassandrini D, Scapolan S, Astrea G, Valle M, Scuderi F, Trucco F, Natali A, Magnano G, Gazzerro E, Minetti C, Arca M, Santorelli FM, Bruno C. Subclinical myopathy in a child with neutral lipid storage disease and mutations in the PNPLA2 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;430(1):241-4.
8. Erol I, Alehan F, Alkan O, Bruno C. Involvement of the globus pallidus in giant axonal neuropathy. *Pediatr Neurol* 2012;47(5):382-4.
9. Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Astrea G, Nesti C, Bálint Z, Olschewski A, Meschini MC, Guelly C, Auer-Grumbach M, Battini R, Pedemonte M, Romano A, Menchise V, Biancheri R, Santorelli FM, Bruno C. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy. *Neurogenetics* 2012;13(3):195-203.
10. Giribaldi G, Doria-Lamba L, Biancheri R, Severino M, Rossi A, Santorelli FM, Schiaffino C, Caruso U, Piemonte F, Bruno C. Intermittent-relapsing pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a case with clinical, biochemical, and neuroradiological reversibility. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(5):472-6.

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

Direttore: Professoressa Edvige Veneselli

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maria Giuseppina Baglietto	Ricercatore Universitario convenz.	Ruolo
Laura Doria-Lamba.	Dirigente Medico - 1°livello	Ruolo (terminato ott. 2013)
Roberta Biancheri	Dirigente Medico - 1°livello	
Fabia Brera	Dirigente Medico - 1°livello	
Maria Elena Celle	Dirigente Medico - 1°livello	
Maria Margherita Mancardi	Dirigente Medico - 1°livello	
Elisabetta Zanutto	Dirigente Medico - 1°livello	
Paola Lanteri	Dirigente Medico - 1°livello	
Daniela Paola Rossi	Contrattista Medico	
Margherita Savoini	Dirigente Psicologo	Ruolo
Lucia Sciarretta	Dirigente Psicologo	Ruolo
Francesca Maria Battaglia	Psicologo	Contrattista
Elisa De Grandis	Medico NPI - Ric Univ non convenz.	Ricercatore Universitario
Maria Pintaudi	Medico NPI	Assegnista di ricerca
Marisol Mirabelli Badenier	Medico NPI	Contrattista di ricerca
Michela Stagnaro	Medico NPI	Contrattista di ricerca AISEA
Giulia Prato	Medico NPI	Contrattista di ricerca
Alessandra Ploderl	Psicologo	Contrattista di ricerca

U.O.S. PSICOLOGIA CLINICA - aggregata

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

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in casistica di bambini con epilessia e tumori glioneurali; è stata studiata l'Encefalopatia epilettica con punte-onda continue nel sonno lento in una casistica di soggetti con Leucomalacia periventricolare; è stato descritto ...linfedema; si è collaborato allo studio internazionale "Exon-disrupting deletions of NRXN1" nell'Epilessia generalizzata idiopatica.

Neuroimmunologia: per l'Encefalite anti recettori N-metil-D-aspartato si sono descritti nuovi casi al fine di meglio definire l'iter investigativo e diagnostico e ottimizzare il management e il follow-up dei pazienti; abbiamo descritto l'aspetto neuroradiologico marker di attività nella Poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica e la sua utilità nel programma terapeutico. Quest'anno abbiamo inoltre organizzato il Congresso "Patologie infiammatorie ed immunomEDIATE in Neuropsichiatria Infantile" (Genova, 8.11.2013) con docenti e moderatori nazionali e internazionali.

Patologie della fossa cranica posteriore: sono stati riscontrati dati innovativi all'analisi molecolare in casistiche di Sindrome di Joubert e J.-like, Ipoplasia cerebellare congenita con compromissione delle corna spinali anteriori, Malformazione di Dandy-Walker e S. di Wisconsin (quest'ultimo in studio collaborativo internazionale); gli studi hanno incluso l'analisi retrospettiva e prospettica dei dati clinici e neuroradiologici e la correlazione con i dati genetici.

Disturbi dello Spettro Autistico: è in corso l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica di pazienti ai fini di valutarne il ruolo nella patogenesi e nel fenotipo clinico; si è descritto il riscontro non ancora riportato della delezione interstiziale 2q24.3 includente i geni SCN2A and SCN3A in un soggetto autistico non epilettico.

ADHD: è stato condotto uno studio in collaborazione con gli altri centri regionali di riferimento in Italia per avanzamenti nel percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti.

Malattie Rare neurologiche: sono inoltre proseguiti gli studi con avanzamenti nella definizione clinica, neuroradiologica e genetica e nella correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, tra cui alcune Leucoencefalopatie quali Hypomyelination and congenital cataract, Alexander disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease spectrum, ed alcune Polioidistrofie, come la Ceroidolipofusinosi infantili; non si è confermato il ruolo delle mutazioni di gene SLC2A1 (GLUT1) nei casi italiani di Emiplegia Alternante; Si sono descritti gli aspetti clinico-neuroradiologici nella Brown-Vialetto-Van Laere syndrome; si è sviluppato lo studio correlazione genotipo –fenotipo epilettico nella casistica di pazienti con

Principali collaborazioni anno 2013 - internazionali:

- Sclerosi Multipla, Encefaliti disimmuni, OMA ed altri disturbi neuroimmunologici: A Vincent, Nuffield Department of Clinical Neurosciences-J Radcliffe Hospital Oxford, B Hero, University of Cologne;
- Epilessia, Sclerosi tuberosa: DN Franz, Cincinnati Children's Hospital, USA;
- Leucoencefalopatie, Sindrome di Rett, S. dell'Emiplegia Alternante dell'Infanzia ed altre
- Malattie Rare Neurologiche: O Boepsflug-Tanguy CHU Clermont-Ferrand, MS Van Der Knapp University Medical Center Amsterdam, A. Clarke Inst Medical Genetics University Hospital of Wales, B Ben Zeev Safra Ped. Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat-Gan; MA Mikati Duke University, A Arzimanoglou CHU Lyon;
- PCI e altri Dis Movimento: J Campistol, H Sant Joan de Déu Barcelona; Autismo: G De Leo, Old Dominion University Norfolk, VA, USA.;
- Disturbi post-traumatici da stress in età evolutiva: V Ardino, London School of Economics and Political Science;
- Disturbi somatoformi e della condotta: Anna Freud Center, Londra.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Nuove acquisizioni nelle affezioni neuropsichiatriche infantili

Obiettivo: Avanzamento delle conoscenze degli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici e neuroradiologici nelle patologie neuropsichiatriche, allo scopo di migliorare l'iter diagnostico, il management, il trattamento ed il follow-up; nelle forme genetiche in particolare, maggior caratterizzazione dei fenotipi e loro correlazione genotipica, al fine di pervenire anche alla connotazione delle varianti e ad una loro maggior identificazione.

Descrizione: Si intendono proseguire ed ampliare gli studi, già parzialmente avviati nel 2013, concernenti: Epilessie dell'età evolutiva, in particolare studio dei pazienti operati per lesioni corticali epilettogene con un follow-up minimo di 2 anni; unitamente a studio genetico ed elettroclinico delle Encefalopatie epilettiche precoci;

Malattie rare neurologiche, con impegno specifico in studi internazionali inerenti Leucoencefalopatie, Neuropatie periferiche, Patologia cerebellare, Malformazioni cerebrali, Sindrome di Rett, Emiplegia alternante; Neuroimmunologia per protocolli diagnostici e terapeutici in rete nazionale ed internazionale nell'ambito di Sclerosi Multipla ed altre forme demielinizzanti, Encefaliti immunomediate, Opsoclono-mioclono-atassia, Poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica; Disabilità Complesse e Paralisi Cerebrali Infantili, in rete interna e in rete nazionale, con delineazione o aggiornamento dei percorsi diagnostico-terapeutici mirati in particolare alle manifestazioni accessuali intercorrenti, correlati a fattori biologici/psicologici; per l'Autismo, analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici nei pazienti finalizzata ad escludere forme sintomatiche con tecniche avanzate ed a definire il contributo biologico nel determinare il quadro comportamentale, correlazioni tra fenotipo clinico e profili neuropsicologico; nei Disturbi somatoformi e della condotta, valutazione del ruolo dell'attaccamento e della relazione emotiva.

Collaborazioni IGG:

Sono attive collaborazioni intra- ed inter-dipartimentali negli ambiti di:

- *Epilessie* con Laboratorio di Neurogenetica e UO Neurochirurgia;
- *Disabilità Complesse* con UO Medicina Fisica e Riabilitativa e UO Ortopedia;
- *Malattie Rare Neurologiche* con UUOO Neuroradiologia, Neurologia Pediatrica, Laboratorio M. Metaboliche, Clinica Pediatrica, Genetica;
- *Neuroimmunologia* con UUOO Pediatria II e IV e Labor. Biologia Molecolare.

Collaborazioni Esterne Italiane:

- *SM ed altri disturbi neuro immunologici*: Clinica Neurologica AOUSM;
- *Epilessia*: Centro C Munari O Niguarda Milano, Lab. Genetica EO Galliera, O Ped Meyer Firenze, AIST;
- *M. Rare*: Neuropsichiatria Infantile Verona, I Stella Maris Pisa, E. Bertini, O P Bambino Gesù Roma, AOU San Paolo Milano, Genetica Medica Policlinico Gemelli Roma; AISEA, A XFragile, AIR, I Auxologico It Milano, Neuropsichiatria Infantile e Genetica Medica AOU Senese, Dip Fisiologia e Biofisica Genova;
- *PCI e altri Dis Movimento*: Istituto Neurologico Besta Milano;
- *Autismo*: Scuola di Robotica di Genova;
- *Psicologia -Psichiatria*: Clinica Psichiatrica SPDC AOUSM, SISST Società Italiana per lo studio dello stress traumatico, Università La Sapienza Roma, Scuola di Scienze della Formazione Genova, SS in Psicoterapia, I di Psicologia e Terapia Cognitivo Comportamentale, Centro Genovese di Terapia della Famiglia, Il Ruolo Terapeutico di Genova; PsiBA Torino-Milano;
- *Neuropsicomotricità*: ANUPI, Coordinamento Nazionale CdS TNPEE, I N Mondino, Pavia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Biancheri R, Cassandrini D, Pinto F, Trovato R, Di Rocco M, Mirabelli-Badenier M, Pedemonte M, Panicucci C, Trucks H, Sander T, Zara F, Rossi A, Striano P, Minetti C, Santorelli FM. EXOSC3 mutations in isolated cerebellar hypoplasia and spinal anterior horn involvement. J Neurol. 2013 Apr 7
2. Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, Severino M, Filocamo M. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1):34-9.

3. Celle ME, Cuoco C, Porta S, Gimelli G, Tassano E. Interstitial 2q24.3 deletion including SCN2A and SCN3A genes in a patient with autistic features, psychomotor delay, microcephaly and no history of seizures. *Gene*. 2013 Dec 15;532(2):294-6. doi: 10.1016. Epub 2013 Sep 28.
4. De Grandis E, Stagnaro M, Biancheri R, Giannotta M, Gobbi G, Traverso M, Veneselli E, Zara F. Lack of SLC2A1 (glucose transporter 1) mutations in 30 Italian patients with alternating hemiplegia of childhood. *J Child Neurol*. 2013 Jul;28(7):863-6. doi: 10.1177/0883073812452789. Epub 2012 Aug 16
5. Mirabelli-Badenier M, Morana G, Pinto F, Uccelli A, Veneselli E, Battaglia FM, Biancheri R, Baglietto MG, Vincent A, Mancardi MM. Anti-glutamic acid decarboxylase limbic encephalitis without epilepsy evolving into dementia with cerebellar ataxia. *Arch Neurol - Chicago* 2012;69(8):1964-1066.
6. Prato G, Mancardi MM, Baglietto MG, Janis S, Vercellino N, Rossi A, Consales A, Raso A, Garrè ML. Congenital Segmental Lymphedema in Tuberous Sclerosis Complex With Associated Subependymal Giant Cell Astrocytomas Treated with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. *J Child Neurol*. 2013 Sep 20.
7. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, Nicole S, de Vries B, Tiziano FD, Fontaine B, Walley NM, Heavin S, Panagiotakaki E; European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium; Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante (I.B.AHC) Consortium; European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprises (SMEs) Consortium, Fiori S, Abiusi E, Di Pietro L, Sweney MT, Newcomb TM, Viollet L, Huff C, Jorde LB, Reyna SP, Murphy KJ, Shianna KV, Gumbs CE, Little L, Silver K, Ptáček LJ, Haan J, Ferrari MD, Bye AM, Herkes GK, Whitelaw CM, Webb D, Lynch BJ, Uldall P, King MD, Scheffer IE, Neri G, Arzimanoglou A, van den Maagdenberg AM, Sisodiya SM, Mikati MA, Goldstein DB. Nicole S, Gurrieri F, Neri G, de Vries B, Koelewijn S, Kamphorst J, Geilenkirchen M, Pelzer N, Laan L, Haan J, Ferrari M, van den Maagdenberg A, Zucca C, Bassi MT, Franchini F, Vavassori R, Giannotta M, Gobbi G, Granata T, Nardocci N, De Grandis E, Veneselli E, Stagnaro M, Gurrieri F, Neri G, Vigeveno F, Panagiotakaki E, Oechsler C, Arzimanoglou A, Nicole S, Giannotta M, Gobbi G, Ninan M, Neville B, Ebinger F, Fons C, Campistol J, Kemlink D, Nevsimalova S, Laan L, Peeters-Scholte C, van den Maagdenberg A, Casaer P, Casari G, Sange G, Spiel G, Martinelli Boneschi F, Zucca C, Teresa Bassi M, Schyns T, Crawley F, Poncelin D, Vavassori R. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet* 2012;44(9):1030-1033.
8. Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, Suppiej A, Bertini E, Claps D, Battini R, Biancheri R, Filocamo M, Pezzini F, Simonati A. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 2;8:19.
9. Ferraris A, Bernardini L, Sabolic Avramovska V, Zanni G, Loddo S, Sukarova-Angelovska E, Parisi V, Capalbo A, Tumini S, Travaglini L, Mancini F, Duma F, Barresi S, Novelli A, Mercuri E, Tarani L; Italian CBCD Study Group (Arrigoni F, Borgatti R, Romaniello R, Accorsi P, Fazzi E, Giordano L, Pinelli L, Biancheri R, Mirabelli Badenier M, Rossi A, Briguglio M, Tortorella G, Chiapparini L, D' Arrigo S, Moroni I, Pantaleoni C, Spaccini L, Uziel G, D' Amico A, Del Giudice E, Pichiecchio A, Signorini S, Battini R, Casarini M, Colafati S, Digilio MC, Leuzzi V, Micalizzi A, Romani M, Spalice A, Travaglini L, Vitiello G, Silengo M, Simonati A.) Bertini E, Dallapiccola B, Valente EM. Dandy-Walker malformation and Wisconsin syndrome: novel cases add further insight into the genotype-phenotype correlations of 3q23q25 deletions. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 May 16;8:75

10. Grillo E, Villard L, Clarke A, Ben Zeev B, Pineda M, Bahi-Buisson N, Hryniewiecka-Jaworska A, Bienvenu T, Armstrong J, Martinez AR, Mari F, Veneselli E, Russo S, Vignoli A, Pini G, Djuric M, Bisgaard AM, Mejaški Bošnjak V, Polgár N, Cogliati F, Ravn K, Pintaudi M, Melegh B, Craiu D, Djukic A, Renieri A. Rett networked database: an integrated clinical and genetic network of Rett syndrome databases. *Hum Mutat* 2012;33:1031-1036.

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

Direttore: Dottor Paolo Moretti

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Luca Doglio	Dirigente medico	Ruolo tempo indeterminato.
Chiara Tacchino	Dirigente medico	Ruolo tempo indeterminato.
Anna Ronchetti	Dirigente medico	Ruolo tempo determinato.
Carla Guenza	Coord. Sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Isa Bianchi	Coll. sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Paola Durand	Coll. sanitario tecnico TNPEE	Ruolo tempi indeterminato
Carla Ferrari	Coll sanitario tecnico fisioter	Ruolo tempo indeterminato
Antonietta Spanò	Coll. Sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Nicoletta Orsini	Coll. Sanitario tecnico fisioter	Ruolo tempo indeterminato
Daniela Spina	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Roberta Mantero	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Ottavia Melluso	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Christian Savio	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Cinzia Scano	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Carlo Gaccioli	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Enrica Pastorino	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo indeterminato
Carlotta Rossi	Coll sanitario tecnico logopedista	Ruolo tempo determinato
Federica Defranchis	Psicologo	Ruolo tempo determinato
Ludovica Primavera	Psicologo	Ruolo tempo determinato
Valentina Lanzillotta	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo determinato
Anna Provvidenti	Coll sanitario tecnico fisioter.	Ruolo tempo determinato
Riccarda Barbieri	Coll. Sanitario tecnico TNPEE	Ruolo tempo determinato
Federica Lencioni	Coll. Sanitario tecn. Ter. Occupaz.	Ruolo tempo determinato

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Studio pilota sull'efficacia dell'olesoxime e sui test e comparazione di due tipi di corsetto nella atrofia neurogena spinale e in attività di sviluppo e verifica di misure di "outcome" nella distrofia muscolare di Duchenne in collaborazione con il Dipartimento di Neurologia Pediatrica dell'Università Cattolica di Roma e l'U.O di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative della Clinica Pediatrica I dell'Istituto G.Gaslini

Avvio del progetto di impianto ed utilizzo di pompe di infusione per la somministrazione di baclofene intratecale in pazienti con spasticità generalizzata in collaborazione con la U.O. di Neurochirurgia dell'istituto Gaslini.

Avvio di studio sulla terapia con percezione d'azione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia.

Avvio di studio sull'analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O. di Patologia Neonatale e Neuroradiologia dell'Istituto G.Gaslini, con l'Istituto Italiano di Tecnologia e l'Università di Hiroshima.

Avvio di studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide giovanile in collaborazione con la Clinica Pediatrica II dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma.

Principali collaborazioni anno 2013

- Istituto Italiano di Tecnologia
- Dipartimento di Neurologia Pediatrica Università Cattolica Roma

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Azione e analisi del movimento nel recupero della disabilità senso-motoria.

Obiettivo: Sviluppo di sistemi affidabili e semplici di analisi dell'azione e del movimento al fine di migliorare l'individuazione precoce di condizioni potenzialmente disabilitanti e progettare e implementare programmi efficaci di trattamento ri-abilitativo.

Descrizione: I sistemi attuali di analisi del movimento sono complessi ed invasivi e sono perciò poco utilizzabili nella pratica clinico-riabilitativa. Per questo motivo abbiamo ideato una serie di studi con l'obiettivo di migliorare di strumenti oggettivi in grado di supportare l'intervento riabilitativo sia in termini di individuazione precoce di condizioni disabilitanti che di sostegno nella scelta e nell'implementazione del trattamento riabilitativo:

- Sviluppo di un sistema semplice e poco invasivo di analisi del movimento del neonato e nel bambino piccolo per favorire la precocità dell'intervento riabilitativo.
- Messa a punto di un protocollo di analisi del movimento combinato con l'esame RMN per lo studio del complesso caviglia-piede al fine di individuare precocemente alterazioni bio-meccaniche nell'artrite reumatoide giovanile e consentire l'avvio tempestivo dell'intervento riabilitativo.
- Studio sulla percezione di azione nelle paralisi cerebrali infantili con l'obiettivo di evidenziare l'attivazione del sistema "mirror" e sfruttarne al meglio la componente multisensoriale per favorire il recupero dell'arto superiore paretico.
- Sviluppo di ambienti interattivi e sensibili al movimento per favorire tramite feedback diretto interventi di recupero ecologici nel bambino disabile

Collaborazioni IGG:

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

Collaborazioni Esterne:

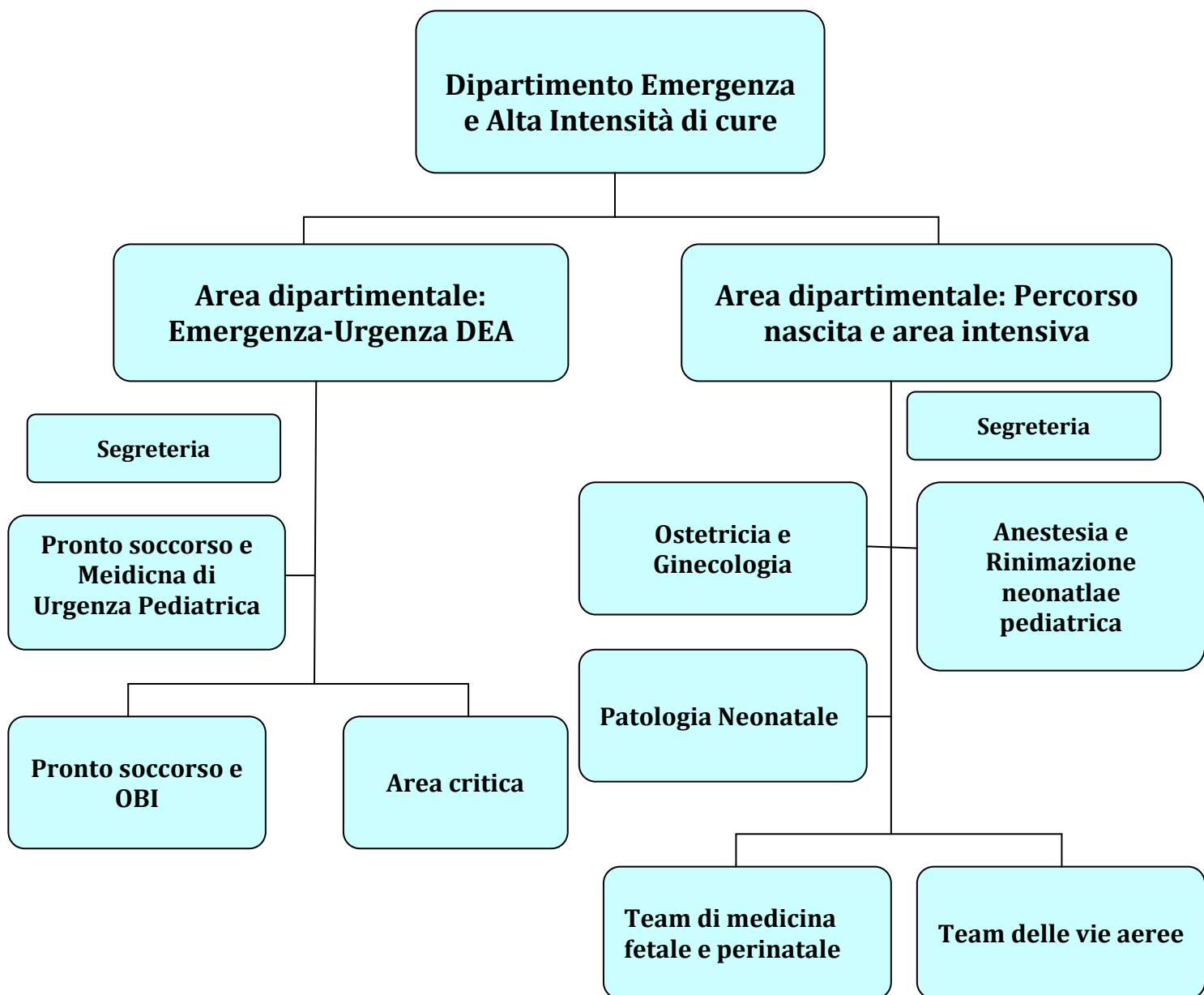
- Istituto Italiano di Tecnologia
- Università di Hiroshima
- DIBRIS Università di Genova
- Dipartimento Neurologia Pediatrica Università Cattolica Roma
- Ospedale pediatrico Bambin Gesù Roma

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. Correction: 24 Month Longitudinal Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One. 2013 Nov 11;8(11). doi:

10.1371/annotation/cbe611fe-cda9-4d98-9574-0ac18e109daa.

2. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(1):e52512. doi: 10.1371/journal.pone.0052512. Epub 2013 Jan 11.
3. Doglio L, Pavan E, Pernigotti I, Petralia P, Frigo C, Minetti C. 2011 Dec;47(4):587-94. Epub 2011 Sep 13. Early signs of gait deviation in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Phys Rehabil Med*.
4. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, Zucchini E, De Sanctis R, Scutifero M, Bianco F, Rossi F, Motta MC, Sacco A, Donati MA, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Pane M, Gasperini S, Previtali S, Napolitano S, Martinelli D, Bruno C, Vita G, Comi G, Bertini E, Mercuri E. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology*. 2011 Jul 19;77(3):250-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ab2e. Epub 2011 Jul 6.



U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica

Direttore: Professor Pasquale Di Pietro

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Salvatore Renna	Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico – Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianiorio	Dirigente Sanitario Medico – IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico -IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico – Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Donatella Passalacqua	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico PS - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

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

Principali collaborazioni anno 2013:

- Children's Hospital di Boston in merito a comuni aree di interesse: 1) sedazione e gestione del dolore nel Dipartimento di Emergenza (ED); 2) aspetti organizzativi relativi all'ED e Trauma Center; 3) nutrizione nel paziente critico; 4) programmi di teleconferenza in terapia intensiva pediatrica
- Istituto di Anatomia Patologica e Medicina Legale di Genova, ASR e Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria (SIDS)

- Dip. Genetica IGG, U.O. Neonatologia Osp. Pediatrico Meyer (FI), Clinica Pediatrica (VA), Centro SIDS Osp. Sant'Anna (TO), Dip. Genetica (PR), U.O. Pneumologia Osp. Pediatrico Bambin Gesù (RM) (ALTE-SIDS)
- Progetto di Simulazione Pediatrica Avanzata in collaborazione con l'Univ. Statale di Mosca e Univ. Sapienza - Roma su metodica di insegnamento tramite simulazione
- Studio multicentrico Progetto MAREA – Sorveglianza della sicurezza degli antibiotici nei bambini con broncopolmonite, faringotonsillite e otite media acuta della Regione Liguria – Farmacovigilanza in Pediatria Regione Liguria”
- SINIACA (sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti gli incidenti domestici) e DATIS (sistema di rilevazione dati epidemiologici su incidenti stradali) entrambi in collaborazione con l'ISS e Ministero Salute- gruppi multicentrici nazionali
- JAMIE: sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti tutti gli incidenti (traumi, intossicazioni, violenza) in collaborazione con l'ISS e Ministero della Salute – gruppo multicentrico Europeo
- PERN Study-Toxic surveillance international study: studio multicentrico internazionale di sorveglianza sulle intossicazioni – gruppo multicentrico a coinvolgimento intercontinentale
- Medicina d'Urgenza Ospedale di Toronto in merito a Patient Family Center Care

ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: valutazione efficacia della comunicazione prevenzione SIDS Regione Liguria

Obiettivo: l'osservazione, la prevenzione, l'assistenza e la gestione degli eventi SIDS unitamente all'assistenza ai pazienti colpiti da ALTE fa parte dell'attività di un Centro Regionale che la Regione Liguria ha assegnato al DEA – IGG. A tale proposito il progetto si propone di fare il punto sullo stato dell'arte della comunicazione nella prevenzione in Liguria partendo, dapprima, dalla realtà della nostra Città.

Descrizione: tale obiettivo rientra nei compiti di monitoraggio del Centro Regionale Sudden Infant Death Syndrom – Apparent Life Threatening Event (SIDS-ALTE) che ha anche funzioni di osservatorio epidemiologico. Per questo scopo il progetto consta nella creazione di un questionario ad hoc attraverso il quale verificare l'efficacia della campagna di prevenzione della SIDS nella popolazione genovese.

Si propone poi un passo successivo con la programmazione di un progetto di miglioramento della rete di formazione / informazione.

Collaborazioni esterne:

Pediatria di famiglia, Consultori, Società Italiana Neonatologia.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. S. Renna, L. Bergamino, D. Pirlo, A. Rossi, M. Furione, A. Piralla, M. Mascaretti, E. Cristina, M.G. Marazzi, P. Di Pietro. “A case of neonatal human parechovirus encephalitis with a favourable outcome” Brain Dev. 2013 Jan 21. pii: S0387-7604(12)00322-1. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.006. [Epub ahead of print]
2. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M, Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children (acknowledgments: Di Pietro P). “Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines”. Clin Ther. 2012 Jun; 34(6): 1442-1458.e2.
3. De Florentiis D, Parodi V, Orsi A, Rossi A, Altomonte F, Canepa P, Ceravolo A, Valle L, Zancolli M, Piccotti E, Renna S, Macrina G, Martini M, Durando P, Padrone D, Moscatelli P, Orengo G, Icardi G, Ansaldi F. “Impact of influenza during the post-pandemic season:

- epidemiological picture from syndromic and virological surveillance." J Prev Med Hyg. 2011 Sep;52(3):134-6
4. Ascone G., Bacigalupo A., Corsello G., Dallapiccola B., Di Pietro P., Fava A., et al. Quaderni del Ministero della Salute "Promozione e tutela della salute del bambino e dell'adolescente: criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale" ISS n. 16 luglio-agosto 2012
 5. Panatto D, Amicizia D, Giacchino R, Tacchella A, Natalizia AR, Melioli G, Bandettini R, Di Pietro P, Diana MC, Gasparini R. "Burden of rotavirus infections in Liguria, northern Italy: hospitalisation and potential saving by vaccination". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Aug; 30(8): 957-64
 6. Italian Multicenter Study Group and Vaccine Safety in Children (Di Pietro P. Renna S.). "Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study".
 7. Ansaldi F, de Florentis D, Canepa P, Bandettini R, Diana MC, Martini M, Durando P, Icardi G. "Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy. Perspective for new vaccines". Hum Vaccin. 2011 Jan-Feb; 7 Suppl: 7: 211-6. Review

U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza

Direttore: Dottor Salvatore Renna

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Emanuela Piccotti	Resp.le UOSD PS e OBI	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianorio	Dirigente Sanitario Medico - IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico - IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico - Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Donatella Passalacqua	Coordinatore Infermieristico Medicina d'Urgenza	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

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

E' nota la correlazione tra impiego cronico di FANS e sanguinamento del tratto gastroenterico: nello studio finanziato dall'AIFA, in ogni caso, la durata media dell'impiego di ibuprofene è risultata 4 giorni, così che è stato possibile documentare che UGIC possono verificarsi anche dopo una terapia di breve durata in età pediatrica. E' stato inoltre confermato il livello inferiore di gastrotossicità del paracetamolo (il farmaco più usato nella popolazione pediatrica italiana) rispetto agli altri FANS.

Ventinove bambini con diagnosi di SJS e 1362 con problemi neurologici sono stati ricoverati tra l'1/11/99 ed il 31/10/12 in 9 dei principali ospedali pediatrici italiani: gli anticomiziali si sono rivelati i farmaci con maggior OR (Odds Ratio: 26,8%), per gli antibiotici l'OR è risultata del 3,3%, anche se il limitato potere dello studio non ha consentito di stabilire differenze tra le 3 principali classi (penicilline, cefalosporine e macrolidi), per gli altri farmaci un rischio maggiore statisticamente rilevante è stato osservato per il paracetamolo ed i corticosteroidi, con OR compresi tra 3,2 e 4,2. Nessun incremento di rischio è stato riscontrato a seguito dell'impiego di vaccini.

Lo studio sull'impiego di antiemetici in età pediatrica, condotto nei DEA di 8 principali città italiane, ha evidenziato in almeno il 30% impiego di farmaci off-label (l'unico antiemetico utilizzabile è il domperidone, in quanto tanto la metoclopramide quanto l'ondansetron risultano off-label per fascia d'età ed indicazioni all'impiego). In accordo con la legislazione vigente i farmaci off-label dovrebbero essere prescritti solo in presenza di potenziali effetti benefici tali da prevalere rispetto a potenziali effetti tossici, con conseguente rischio sul piano legale per il medico prescrittore in caso di comparsa di effetti collaterali ed obbligo di richiesta di consenso informato alla famiglia. Di qui la necessità di avviare trial clinici e/o studi retrospettivi tali da definire un impiego appropriato degli antiemetici off-label.

Principali collaborazioni anno 2013:

- 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' DI RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: lo stroke in età pediatrica

Obiettivo: la peculiarità dello stroke in età pediatrica rende necessaria un'attenta osservazione del fenomeno con presa di coscienza che, pur nell'esiguità numerica dei casi, tale patologia richiede partecipazione articolata e sinergica di più figure professionali e provata competenza pediatrica. Obiettivo primario è la valutazione dell'incidenza nella popolazione pediatrica regionale e l'individuazione di fasce a rischio.

Descrizione: oltre alla raccolta dati (creazione di un osservatorio regionale epidemiologico in interazione con Registro Italiano Trombosi Infantile) il progetto si propone la revisione di protocolli di gestione in emergenza-urgenza dell'evento stroke a partire dal territorio fino al possibile trasferimento al centro di riferimento, in considerazione dell'opportunità di gestione clinica nelle varie realtà pediatriche della Regione Liguria.

Attraverso corsi di formazione sullo stroke in età pediatrica (quali il Corso "Stroke in età pediatrica" organizzato nel 2013, con il patrocinio di AINR – SIN – SIP – SIMEUP) ed approfondimenti specialistici con coinvolgimento di esperti del settore si mira a creare una sinergia ed omogeneità di comportamenti a livello di emergenza-urgenza con costituzione di una rete regionale che individua nel DEA IGG il proprio centro di riferimento.

Collaborazioni IGG:

Centro Malattie Emorragiche

Collaborazioni esterne:

- Centro Regionale Emofilia
- Medici e Pediatri di Famiglia
- 118 Liguria
- Gruppo Italiano Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Zanon D, Gallelli L, Rovere F, Paparazzo R, Maximova N, Lazzerini M, Reale A, Corsetti T, Renna S, Emanuelli T, Mannelli F, Manteghetti F, Da Dalt L, Palleria C, Banchieri N, Urbino A, Miglietta M, Cardoni G, Pompilio A, Arrighini A, Lazzari C, Messi G. "Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy". Eur J Pediatr. 2013; 172: 361-367.

2. M. Bianciotto, E. Chiappini, I. Raffaldi, C. Gabiano, PA. Tovo, S. Sollai, M. de Martino, F. Mannelli, V. Tipo, R. Da Cas, G. Traversa, F. Menniti-Ippolito, and the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. "Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study" *Arch Dis Child* 2013; 98:218-221.
3. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, Reale A, Pirozzi N, Menniti-Ippolito F, Traversa G, Italian Multicenter Study Group For Vaccine Safety In Drug and Children. "Stevens-Johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study". *PLOS One*. 2013 Jul 16;8(7):e68231.

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI

Direttore: Dottorssa Emanuela Piccotti

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pasquale Di Pietro	Direttore UOC	Ruolo
Salvatore Renna	Resp.le UOSD Area Critica della Medicina d'Urgenza	Ruolo
Ornella Bellagamba	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Simona Costabel	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Maria Cristina Diana	Dirigente Sanitario Medico - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo
Silvia Fontanazza	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Carla Debbia	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Piero Gianiorio	Dirigente Sanitario Medico - IAS Alti flussi e CPAP	Ruolo
Ilaria Negro	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Antonella Palmieri	Dirigente Sanitario Medico - IAS Centro SIDS-ALTE Regione Liguria	Ruolo
Daniela Pirlo	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Barbara Tubino	Dirigente Sanitario Medico - Referente per la qualità	Ruolo
Marta Vandone	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Giovanna Villa	Dirigente Sanitario Medico	Ruolo
Marta Costa	Coordinatore Infermieristico PS - Referente per le infezioni ospedaliere	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Particolare attenzione è stata posta nell'identificazione e correzione delle modalità di comunicazione tra operatori sanitari del Pronto Soccorso e del Servizio di Medicina d'Urgenza. Il processo di presa in carico del paziente in Pronto Soccorso è stato suddiviso in 5 fasi: arrivo del paziente; definizione dei bisogni del bambino e della sua famiglia; tracciabilità del paziente; trasferimento del paziente; dimissione del paziente. In uno studio prospettico condotto dall'aprile 2008 al maggio 2009 nel nostro Pronto Soccorso con coinvolgimento di 43 operatori sanitari (medici e infermieri) e analisi di 400 documentazioni di comunicazioni, i rischi maggiori per frequenza e possibilità di indurre danni sono risultati correlati ai problemi di comunicazione al momento del trasferimento o della dimissione del paziente. L'RPN (Risk Priority Number) medio è risultato pari a 182 (valori > 100 sono considerati significativi per messa in atto di azioni correttive).

La valutazione del dolore nel bambino in Pronto Soccorso ed il suo trattamento sono stati troppo a lungo trascurati. Un questionario inviato a 14 ospedali materno-infantili italiani ed a 5 ospedali generali con area dedicata a Pronto Soccorso pediatrico ha evidenziato che la valutazione routinaria del dolore al triage o in sala visita viene effettuata solo dal 26% dei centri intervistati. Circa 1/3 non impiega scale algometriche e circa la metà (47,4%) non dispone di protocolli locali per il trattamento del dolore. Solo in 3 centri si effettua rivalutazione del dolore dopo aver effettuato il trattamento e l'impiego di EMLA avviene in 2. Tutti i centri intervistati consentono la presenza dei genitori durante procedure dolorose, in 11 (57,9%) ai parenti è consentito tenere in braccio il proprio bambino durante un prelievo

ematico. Gli ospedali materno-infantili del nord Italia, dotati di un Dipartimento di Emergenza medico-chirurgico-traumatologico, di osservazione breve e di triage 24 ore su 24 sono risultati maggiormente in grado di riferire adeguate misure di gestione del dolore sia al momento del triage che in sala visite. In sintesi, nonostante la disponibilità di linee-guida nazionali ed internazionali, il controllo del dolore è ancora sub-ottimale nei Dipartimenti di Emergenza italiani. Strategie multiple, quali sviluppo di politiche locali, programmi educativi e coinvolgimento delle famiglie nella gestione del dolore dovrebbero essere messe in atto.

Principali collaborazioni anno 2013

- Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Progetto Protezione Infanzia (Ospedale Infantile Regina Margherita (TO), Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria, Direzione Politiche Sociali Comune di Genova)
- Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Boston Children Hospital
- Gruppo Ospedale Senza Dolore dell'Istituto - PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) group

ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: progetto multicentrico Abusive head trauma

Obiettivo: individuazione di indicatori di “evento non accidentale” nell’ambito delle lesioni craniche del bambino con età < 2a : indagine retrospettiva sugli accessi in PS pediatrico per trauma cranico ,con utilizzo di specifica griglia su supporto informatizzato, comprensiva di raccolta dati in merito all’iter diagnostico ed eventuale intervento neurochirurgico . Analisi ed elaborazione statistica dei dati. Stesura di protocollo diagnostico condiviso.

Descrizione: In USA l’abuso è la terza principale causa di tutte le lesioni craniche (Bishop 2006).

Stime dell’incidenza dell’abusive head trauma varia ma per lo più il range si colloca tra 20 e 30 casi per 100.000 bambini sotto l’anno di età (Keenan 2003, Leventhal 2008)

La percentuale di casi fatali per abusive head trauma è stata stimata intorno al 20% con esiti significativi per quasi i 2/3 dei sopravvissuti (Dubraine 2008 e 2009).

Scopo della ricerca è quello di raccogliere dati italiani significativi , di individuare indicatori di “evento non accidentale” nell’ambito delle lesioni craniche del bambino piccolo , di uniformare il protocollo diagnostico

Bibliografia Essenziale:

- Head Injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England, 2007
- Multidisciplinary Guidelines on the identification, investigation and management of Suspected Abusive Head Trauma. Canadian Paediatric Society, 2012

Collaborazioni IGG:

- Chirurgia
- Neurochirurgia
- Rianimazione ed Anestesia Terapia Intensiva

Collaborazioni esterne:

- PS/DEA Pediatrici Italiani (in cui siano presenti NCH pediatrico con Neuroradiologia, UTI pediatrica)
- Children’s Hospital di Boston

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Bagnasco A, Tubino B, Piccotti E, Rosa F, Aleo G, Di Pietro P, Sasso L, Donatella Passalacqua, Laura Gambino and all the nursing and medical staff of the Emergency and Urgency Department of the IRCCS Giannina Gaslini in Genova, Italy. "Identifying and correcting communication failures among health professionals working in the Emergency Department" *Int Emerg Nurs* (21) 2013:168-72.
2. Ferrante P, Cuttini M, Zangardi T, Tomasello C, Messi G, Pirozzi N, Losacco V, Piga S, Bernini F, for the PIPER Study Group. "Pain management policies and practices in pediatric emergency care: a nationwide survey of Italian hospitals". *BMC Pediatrics* 2013, 13: 139.

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

Direttore: Professor Giorgio Bentivoglio

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Pierangela De Biasio	Dirigente Medico	Ruolo
Marco Adriano	Dirigente Medico	Ruolo
Irina Bruzzzone	Dirigente Medico	Ruolo
Davide Buffi	Dirigente Medico	Ruolo
Massimo Foglia	Dirigente Medico	Ruolo
Gianmario Ginocchio	Dirigente Medico	Ruolo
Daniela Pastorino	Dirigente Medico	Ruolo
Patrizia Ponte	Dirigente Medico	Ruolo
Marco Tiesi	Dirigente Medico	Ruolo
Emanuele Raviola	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Vincelli	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Villa	Dirigente Medico	Ruolo
Rita Paoletti	Dirigente Medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario (v. pubblicazioni), continua la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale, e all'individuazione e terapia delle patologie fetali.

Principali collaborazioni anno 2013:

- U.O. Genetica Medica – Istituto G.Gaslini
- U.O. Encoematologia – Istituto G.Gaslini
- U.O.C. Patologia Neonatale – Istituto G.Gaslini
- Clinica Malattie Infettive – Ospedale IST S.Martino
- HIV – European Coll. Study

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: IMPIANTO, SVILUPPO E ADATTAMENTO DELLA PLACENTA DEL TERZO TRIMESTRE

Obiettivo: Definire il ruolo della proliferazione del trofoblasto extravillare al sito di impianto, caratterizzare la morfologia della parete dei vasi placentari di piccolo calibro. Caratterizzare le popolazioni trofoblastiche coinvolte nei meccanismi di replicazione cellulare dei villi proliferanti. Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici con i quadri clinici ed evolutivi dei neonati fortemente prematuri (< 32° GW).

Descrizione: Trattasi di una ricerca traslazionale rivolta allo studio del trofoblasto extravillare (EVT) e finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell' EVT di accrescersi e invadere la decidua; lo studio del EVT si sviluppa dunque sulla valutazione delle degli indici di proliferazione e dei fattori di crescita. Un altro aspetto riguarda invece le proprietà delle cellule trofoblastiche e della capacità di proliferare a cellule isolate, che infiltrano i tessuti deciduali o miometriali, dissociano con meccanismo di sostituzione progressiva le tonache dei vasi o si sostituiscono all'endotelio di essi. Le molecole di adesione cellulare costituiscono un settore rilevante per la comprensione di tali meccanismo. Un secondo braccio della ricerca riguarda le caratteristiche dell'albero villare: 1) valutazione della proliferazione villare, dello stato di maturità dei villi ed individuazione e caratterizzazione immunoistochimica dei villi immaturi proliferanti focali.

2) valutazione delle caratteristiche morfo-funzionali dei vasi placentari ed in particolare sulle componenti leiomuscolari delle pareti specie in condizioni patologiche o adattative nei villi intermedi e terminali. 3) valutazione dell'assetto fenotipico della placenta potenzialmente variabile per fenomeni di mosaicismo.

Collaborazioni IGG:

- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O. Patologia Neonatale
- U.O. Genetica Medica
- Laboratorio Citogenetica
- U.O. Oncoematologia

Collaborazioni Esterne:

- Clinica Malattie Infettive – Ospedale IST S. Martino
- HIV – European Coll. Study

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, Rudin C, Martinez de Tejada B, Bertisch B, Fehr J, Grawe C, Scheibner K, Rickenbach M, Hoesli I, Thorne C; European Collaborative Study in EuroCoord; Swiss Mother & Child HIV Cohort Study: Thorne C, Bailey H, Giaquinto C, Rampon O, Mazza A, De Rossi A, Wörner I, Mok J, de José MI, Martínez B, Peña J, Garcia J, Lopez JR, Rodriguez MC, Asensi-Botet F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Scherpbier HJ, Kreyenbroek M, Godfried MH, Nellen FJ, Boer K, Navér L, Bohlin AB, Lindgren S, Kaldma A, Belfrage E, Levy J, Barlow P, Manigart Y, Hainaut M, Goetghebuer T, Brichard B, De Camps J, Thiry N, Deboone G, Waterloos H, Viscoli C, De Maria A, Bentivoglio G, Ferrero S, Gotta C, Mûr A, Payà A, López-Vilchez MA, Carreras R, Valerius NH, Rosenfeldt V, Coll O, Suy A, Perez J, Fortuny C, Boguña J, Savasi V, Fiore S, Crivelli M, Viganò A, Giacomet V, Cerini C, Raimondi C, Zuccotti G, Alberico S, Maso G, Tropea M, Barresi V, Taylor G, Lyall EG, Penn Z, Buffolano W, Tiseo R, Martinelli P, Sansone M, Maruotti G, Agangi A, Tibaldi C, Marini S, Masuelli G, Benedetto C, Niemiec T, Marczyńska M, Dobosz S, Popielska J, Oldakowska A, Aubert V, Barth J, Battegay M, Bernasconi E, Böni J, Brazzola P, Bucher HC, Burton-Jeangros C, Calmy A, Cavassini M, Cheseaux JJ, Drack G, Duppenenthaler A, Egger M, Elzi L, Fehr J, Fellay J, Francini K, Furrer H, Fux CA, Gorgievski M, Grawe C, Günthard H, Haerry D, Hasse B, Hirsch HH, Hösli I, Kahlert C, Kaiser L, Keiser O, Klimkait T, Kovari H, Ledergerber B, Martinetti G, de Tejada B, Metzner K, Müller N, Nadal D, Pantaleo G, Polli Ch, Posfay-Barbe K, Rauch A, Regenass S, Rickenbach M, Rudin C, Schmid P, Scheibner K, Schultze D, Schöni-Affolter F, Schüpbach J, Speck R, Taffé P, Tarr P, Telenti A, Trkola A, Vernazza P, Weber R, Wyler CA, Yerly S. Missed opportunities among HIV-positive women to control viral replication during pregnancy and to have a vaginal delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Sep 1;64(1):58-65.doi: 10.1097/QAI.0b013e3182a334e3.
2. Bailey H¹, Townsend CL, Cortina-Borja M, Thorne C; European Collaborative Study in EuroCoord: Giaquinto C, Rampon O, Mazza A, De Rossi A, Grosch Wörner I, Mok J, de José MI, Larrú Martínez B, Peña JM, Gonzalez Garcia J, Arribas Lopez JR, Garcia Rodriguez MC, Asensi-Botet F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Scherpbier HJ, Kreyenbroek M, Godfried MH, Nellen FJ, Boer K, Navér L, Bohlin AB, Lindgren S, Kaldma A, Belfrage E, Levy J, Barlow P, Manigart Y, Hainaut M, Goetghebuer T, Brichard B, De Camps J, Thiry

- N, Deboone G, Waterloos H, Viscoli C, De Maria A, Bentivoglio G, Ferrero S, Gotta C, Mûr A, Payà A, López-Vilchez MA, Carreras R, Valerius H, Rosenfeldt V, Coll C, Suy A, Perez JM, Fortuny C, Boguña J, Savasi V, Fiore S, Crivelli M, Viganò A, Giacomet V, Cerini C, Raimondi C, Zuccotti G, Alberico S, Maso G, Airoud N, Taylor GP, Lyall EG, Penn Z, Buffolano W, Tiseo R, Martinelli P, Sansone M, Maruotti G, Agangi A, Tibaldi C, Marini S, Masuelli G, Benedetto C, Niemiec T, Marczyńska M, Dobosz S, Popielska J, Oldakowska A. Improvements in virological control among women conceiving on combination antiretroviral therapy in Western Europe *AIDS* 2013 Sep 10;27(14):2312-5.doi: 10.1097/qad.0b013e32883678e4.
3. Lotta LA, Wu HM, Cairo A, Bentivoglio G, Peyvandi F. Drop of residual plasmatic activity of ADAMTS13 to undetectable levels during acute disease in a patient with adult-onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Jan;50(1):59-60.doi: 10.1016/j.bcmd.2012.08.001. Epub 2012 Sep 11.No abstract available.
 4. Lambert-Messerlian G, Kloza EM, Williams J 3rd, Loucky J, O'Brien B, Wilkins-Haug L, Mahoney MJ, De Biasio P, Borrell A, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Palomaki GE. Maternal plasma DNA testing for aneuploidy in pregnancies achieved by assisted reproductive technologies. *Genetics in Medicine* 2013 Oct 3. doi: 10.1038/gim.2013.149.
 5. Morotti M¹, Podestà S, Musizzano Y, Venturini PL, Bentivoglio G, Fulcheri E, Ferrero S. Defective placental adhesion in voluntary termination of second-trimester pregnancy and risk of recurrence in subsequent pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr;25(4):339-42. doi: 10.3109/14767058.2011.576722. Epub 2011 May 24.
 6. Marras F, Bozzano F, Bentivoglio G, Ugolotti E, Biassoni R, Moretta L, De Maria A. Receptor modulation and functional activation of human CD34+ Lin- -derived immature NK cells in vitro by *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Eur J Immunol.* 2012 Sep;42(9):2459-70. doi: 10.1002/eji.201242375. Epub 2012 Jul 25
 7. De Marco P, Merello E, Calevo MG, Mascelli S, Pastorino D, Crocetti L, De Biasio P, Piatelli G, Cama A, Capra V. Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. 1. *Childs Nerv Syst.* 2011 Jul;27(7):1073-81. doi: 10.1007/s00381-010-1372-y. Epub 2011 Jan 5.

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

Direttore Dr Pietro Tuo

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Nicola Disma	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Giovanni Montobbio	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOS, RAQ
Leila Mameli	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Victoria Bosio	Dirigente Medico	Ruolo
Clelia Zanaboni	Dirigente Medico	Ruolo
Gabriele De Tonetti	Dirigente Medico	Ruolo, RAQ
Claudia Grattarola	Dirigente Medico	Ruolo
Silvia De Benedetto	Dirigente Medico	Ruolo
Mirta Della Rocca	Dirigente Medico	Ruolo
Caterina Forcheri	Dirigente Medico	Ruolo
Lara Petrucci	Dirigente Medico	Ruolo
Enrica Zamorani	Dirigente Medico	Ruolo
Francesca Catani	Dirigente Medico	Ruolo
Chiara Balzarini	Dirigente Medico	Ruolo
Svetlana Kotzeva	Dirigente Medico	Ruolo
Miriam Tumolo	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Elisabetta Lampugnani	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Franco Puncuh	Dirigente Medico	Ruolo, IAS
Gabriella Bottari	Dirigente Medico	Ruolo
Alessandro Simonini	Dirigente Medico	Ruolo
Alessia Franceschi	Dirigente Medico	Ruolo
Sara Frontalini	Dirigente Medico	Ruolo
Silvia Buratti	Dirigente Medico	Ruolo
Andrea Moscatelli	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOS, RAQ
Franco Lerzo	Dirigente Medico	Ruolo, Responsabile UOS, RAQ
Francesco Grasso	Dirigente Medico	Ruolo
Andrea Dato	Dirigente Medico	Contrattista
Gaia Giribaldi	Dirigente Medico	Borsista
Daniela Tronconi	Infermiera Professionale	Ruolo, Responsabile Follow-up
Daniela Spennato	Infermiera Professionale	Ruolo, Caposala, RAQ

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

“Multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome in infants - The GAS study” (Ricerca finalizzata 167/GR-2009-1476067). Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. I pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. I pazienti ricevono un follow-up a 2 e 5 anni di età per valutare se le diverse anestesi risultino in equivalente sviluppo neurocognitivo. Il follow-up neuro cognitivo a 2 anni di età corretta è effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up neuro cognitivo a 5 anni di età cronologica utilizza i seguenti strumenti: visita pediatrica, WPPSI-III Full Scale IQ (FSIQ),

NEPSY-II Selected Subtests, WIAT-II Screening Test, BRIEF-P Parent Questionnaire, ABAS Parent Questionnaire, CBCL Caregiver Questionnaire. In data 31 gennaio 2013 si è raggiunto il campione di 722 pazienti, nei 28 centri partecipanti. 167 pazienti sono stati reclutati nei tre centri italiani (Genova: 81; Bergamo: 38; Milano: 48), con un contributo finale pari al 23%. I dati relativi all'incidenza di apnea postanestesia e all'outcome postchirurgico sono in fase di analisi e saranno pronti per la pubblicazione entro la fine del 2013. I risultati raggiunti sono in linea con quanto previsto nel programma presentato per la RF.

Principali collaborazioni anno 2013

- Murdoch Research Children's Institute & Dept of Anesthesia and Pain Management Royal Melbourne Children's Hospital, Melbourne, Australia.
- Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA.
- Paediatric Anaesthesia Unit, Geneva Children's Hospital, University Hospitals of Geneva, Switzerland.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: PK/PD e Farmacogenomica dell'acido tranexamico nella craniostenosi pediatrica.

Obiettivo: Determinazione dell'efficacia clinica nel ridurre il sanguinamento durante correzione chirurgica di craniostenosi in età pediatrica, confrontando basse e alte dosi di acido tranexamico (TXA); determinazione della curva farmacocinetica per il TXA; Determinazione del polimorfismo nella popolazione pediatrica con lo studio del gene del PAI-1 e i livelli plasmatici di PAI-1.

Descrizione: 52 pazienti tra i 3 mesi e i 6 anni di età in attesa di intervento di craniostenosi saranno randomizzati in doppio cieco in 2 gruppi. Al primo gruppo verrà applicato il corrente protocollo di infusione endovena di TXA ad alte dosi (50 mg/kg/15minuti seguita da infusione continua a 5 mg/kg/h), mentre al secondo gruppo verrà somministrato TXA a basso dosaggio (10 mg/kg/15minuti seguita da infusione continua a 5 mg/kg/h).

Prelievi seriali per la misurazione dei livelli di TXA plasmatico e urinario serviranno per la determinazione della curva farmacocinetica (PK) dose/risposta nella popolazione pediatrica sottoposta a chirurgia cranio facciale, con basse e alte dosi di TXA. Inoltre sarà determinato come il polimorfismo genetico, nella regione del gene PAI-1 e conseguenti elevate concentrazioni plasmatiche di PAI-1, possa modificare la risposta terapeutica al TXA. In particolare, il polimorfismo del tipo inserzione/delezione -675 4G/5G, la presenza dell'allele 4G sembra essere associata a maggiori livelli plasmatici e maggiore attività di PAI-1. Questi soggetti potrebbero rispondere diversamente alla terapia con TXA.

Collaborazioni IGG:

- UOC Neurochirurgia Pediatrica (Dr Cama)
- UO Genetica clinica (Prof Ravazzolo)
- UOSD Ematologia (Dr Molinari)
- Laboratorio Analisi (Dr Tripodi)
- UO Farmacia (Dr Barabino)
- Farmacologia Clinica (Dr Della Casa)

Collaborazioni Esterne:

- Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Disma N, Frawley G, Mameli L, Pistorio A, Alberighi OD, Montobbio G, Tuo P. Effect of epidural clonidine on minimum local anesthetic concentration (ED50) of levobupivacaine for caudal block in children. *Paediatr Anaesth*. 2011 Feb;21(2):128-35.
2. Disma N, Mameli L, Pini-Prato A, Montobbio G. One lung ventilation with Arndt pediatric bronchial blocker for thoracoscopic surgery in children: a unicentric experience. *Paediatr Anaesth*. 2011 Apr;21(4):465-7.
3. Montobbio G, Pini-Prato A, Guida E, Disma N, Mameli L, Avanzini S, Scali R, Tuo P, Jasonni V, Mattioli G. Provisional unicentric experience with an electronic incident reporting form in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2012 Mar 16.
4. Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, Avanzini S, Mattioli G, Sanfilippo F, Michelazzi A, Borghini S, Disma N, Montobbio G, Barabino A, Nozza P, Ceccherini I, Gimelli S, Jasonni V. Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am J Med Genet A*. 2011 Aug;155A(8):1798-802.
5. Davidson A, MacCann ME, Morton N, Disma N *et al*. Protocol 09PRT/9078: A multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome and apnoea in infants: The GAS study (ACTRN12606000441516, NCT00756600). *The Lancet* 2012.

U.O.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale

Direttore: Dottor Luca Ramenghi

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Carlo Bellini	Dirigente Medico	U.O.S. Trasporto di Emergenza Neonatale Regionale
Matteo Bruschetti	Dirigente Medico	
Francesco Campone	Dirigente Medico	I.A.S. Medicina Perinatale
Maria Rita Caviglia	Dirigente Medico	
Sara Mangini	Dirigente Medico	
Alessandro Parodi	Dirigente Medico	
Francesco Risso	Dirigente Medico	
Andrea Sannia	Dirigente Medico	
Antonella Savelli	Medico	Borsista
Fabio Scopesi	Dirigente Medico	I.A.S. Patologie respiratorie e strategie ventilatorie del neonato
Cristina Traggiai	Dirigente Medico	Ref qualità
Lucia Trail	Dirigente Medico	
Teresa Asprea	Caposala	
Roberta Da Rin Della Mora	Caposala	
Simona Serveli	Caposala	

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Il fulcro della ricerca scientifica si è concentrata sulla neurologia perinatale. In particolare, sono stati descritti rilevanti aspetti dell'emorragia intracranica del neonato pretermine, comprese le emorragie della matrice germinativa, quelle intraventricolari e quello a carico del cervelletto. Sono stati studiati le potenzialità e i limiti dell'esame di ecografia transfontanellare e mastoidea, anche per le emorragie di grado basso. Sono stati messi in relazione il livello di prematurità con diversi rischi di danno cerebrale. Inoltre, sono stati messi in correlazione la presenza di lesione con eventuali esiti a distanza. È proseguita l'attività di diagnostica per immagini, raccogliendo dati di risonanza magnetica cerebrale su centinaia di neonati (questo ultimo dato non è ancora pubblicato).

Altri rami della ricerca scientifica hanno riguardato la ventilazione del nato pretermine (anche per mezzo di uno studio multicentrico che ha confrontato due diverse tecniche di rianimazione neonatale) e le caratteristiche di patologie fetali-neonatali come quelle del sistema linfatico, con numerose pubblicazioni nel 2013.

Infine, sono stati raccolti un centinaio di campioni per lo studio delle cellule ematopoietiche di alcune linee cellulari presenti nel sangue del cordone ombelicale: i risultati preliminari saranno presentati al congresso 2014 di *Pediatric American Societies*.

Principali collaborazioni anno 2013:

- PREVENTROP: Studio prevenzione della Retinopatia del prematuro – in collaborazione con la Università di Lund (Svezia) (o Goteborg)
- Risonanza magnetica cerebrale nei neonati di peso molto basso – in collaborazione con la Neuroradiologia diretta da Andrea Rossi
- “Valutazione fenotipica e funzionale dei progenitori emopoietici e non emopoietici nel sangue e nel funicolo cordonale di neonati a termine e pre-termine” - in collaborazione con

Lab. Cellule Staminali Post-Natali diretto dal prof. Frassoni. Un abstract con i risultati preliminari (metà dei 200 campioni previsti sono già stati raccolti) è stato inviato al congresso di *Pediatric American Societies* 2014

- Pubblicazione di revisioni sistematiche – in collaborazione con il *Cochrane Neonatal Review Group*

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Progetto prevenzione e studio emorragie cerebrali del pretermine di altro grado

Obiettivo: l'obiettivo principale è quello dello studio delle emorragie cerebellari, molto poco conosciute nei meccanismi più intimi di patogenesi, in analogia con quanto già noto con le emorragie da sanguinamento della matrice germinativa – intraventricolari del nato pretermine. Oltre alla diagnostica si darà particolare impulso agli aspetti di anatomia patologica ed alle correlazioni con la patologia placentare della prematurità

Descrizione: componente anatomopatologica – l'insorgenza della emorragia cerebellare, non è chiaro a che livello possa avvenire; sembrerebbe a carico del tessuto di granulazione esterna, ma la vascolarizzazione di questo e la probabile analogia con la il sanguinamento della matrice germinativa non è dimostrato, specie nella presunta genesi di carattere venoso, cioè nel circolo venoso. >Entrambe sono inversamente proporzionali, come rischio alla età gestazionale del pretermine. Neuroradiologia: la patologia cerebellare in genere, ed anche di più quella di lieve entità sono diagnosticabile esclusivamente mediante tecnica di ecografia cerebrale attraverso la fontanella mastoidea, e/o attraverso la più sensibile Risonanza Magnetica, nel nostro istituto utilizzata in questi nati altamente pretermine

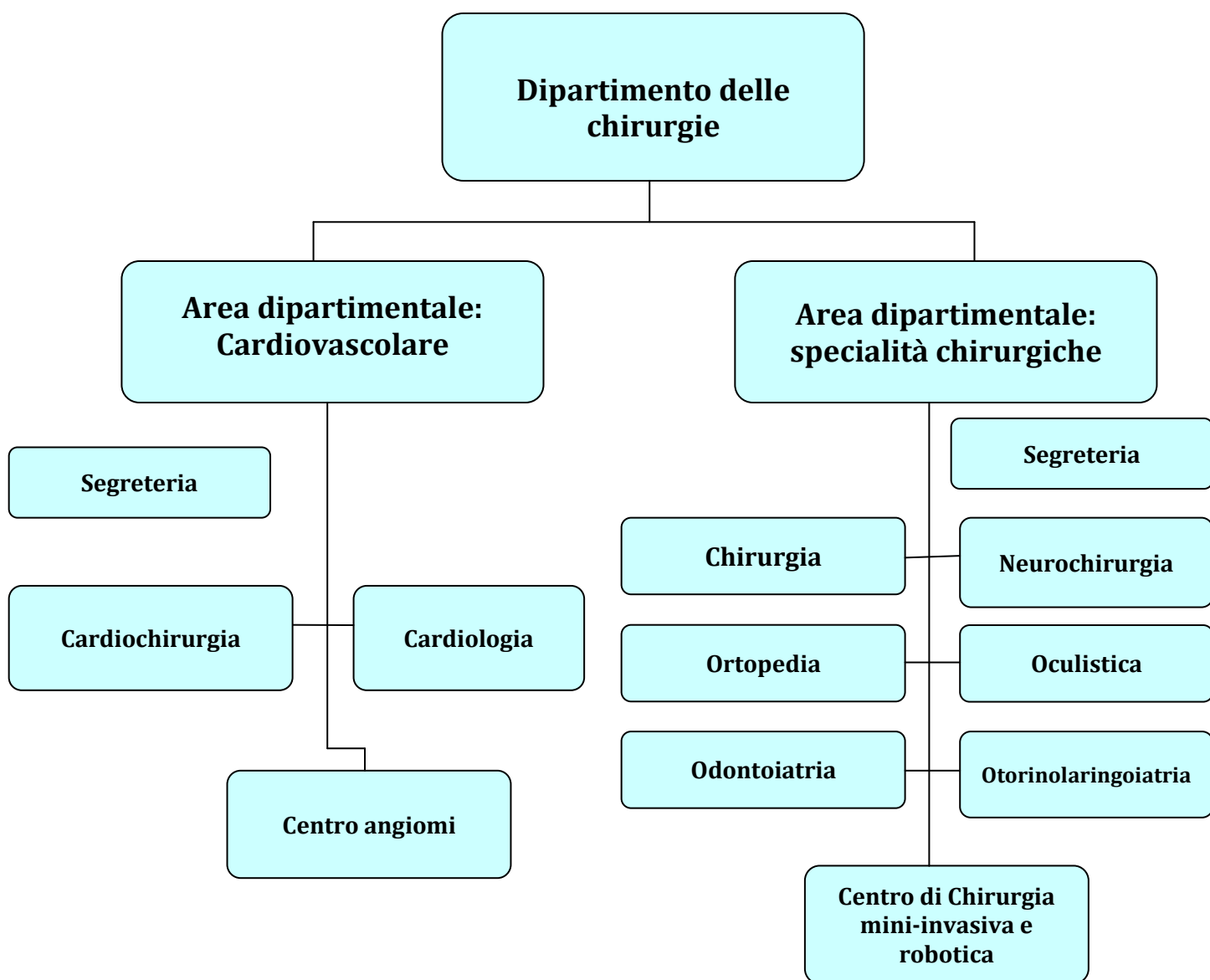
Collaborazioni IGG Una costante collaborazione avviene con il reparto di neuroradiologia che ci permette di studiare questi neonati altamente pretermine quando raggiungono il compimento dell'età corretta del termine. Inoltre la collaborazione è già attivata con il professor Fulcheri per le connessioni con la patologia placentare.

Collaborazioni Esterne Sono attivate già collaborazioni con l'istituto di neuroscienze di Rotterdam e con la neonatologia di Rotterdam per le medesime finalità appena esposte.

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Bellini C. Cited or read? Lancet 2012;379(9813):314-314. Impact Factor 39.1
2. Ramenghi LA, et al. Germinal matrix hemorrhage: intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants the independent role of inherited thrombophilia. Stroke 2011;42(7):1889-1893 Impact Factor 6.2
3. Van den Hove DL, Kenis G, Brass A, Opstelten R, Rutten BP, Bruschetti M, et al. Vulnerability versus resilience to prenatal stress in male and female rats; Implications from gene expression profiles in the hippocampus and frontal cortex. European neuropsychopharmacology 2013;23(10):1226-1246. Impact Factor 4.6.
4. Fumagalli M, Ramenghi LA, et al. Total body cooling: skin and renal complications. Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition 2011;96(5):F377-F377. Impact Factor 3.4.
5. Cavallaro G, Filippi L, Cristofori G, Colnaghi M, Ramenghi LA, et al. Does pulmonary function change during whole-body deep hypothermia? Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition 2011;96(5):F374-F377. Impact Factor 3.4.
6. Rutherford MA, Ramenghi LA, et al. Neonatal stroke. Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition 2012;97(5):F377-F384. Impact Factor 3.4.
7. Arrigoni F, Parazzini C, Righini A, Doneda C, Ramenghi LA, et al. Deep Medullary Vein Involvement in Neonates with Brain Damage: An MR Imaging Study. American journal of neuroradiology 2011;32(11):2030-2036 Impact Factor 3.2.

8. Cangemi G, Storti S, Cantinotti M, Fortunato A, Emdin M, Bruschettini M, et al. Reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in pediatric age measured with a fully automated chemiluminescent platform. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2013;51(5):1101-1105. Impact Factor 3.0.



U.O.C. Cardiochirurgia e Chirurgia Vascolare

Direttore: Dottor Lucio Zannini

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Giuseppe Cervo	Dirigente Medico	Ruolo
Elena Ribera	Dirigente Medico	Contrattista
Alfredo Virgone	Dirigente Medico	Ruolo
Giuseppe Panizzon	Dirigente Medico	Ruolo
Pietro Dalmonte	Dirigente Medico -Direttore U.O.S.D. Centro Angiomi	Ruolo
Nadia Vercellino	Dirigente Medico	Ruolo

Coordinatrice infermieristica e referente assicurazione qualità:

Lauralba Di Sabato

Coordinatrice infermieristica Degenza Dipartimentale e Day Hospital

Gabriella Magioncalda

Supporto Amministrativo

Daniela Leonardini

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Titolo: Profilo di espressione genica nello scompenso cardiaco avanzato: identificazione e validazione di nuovi biomarcatori.

Obiettivo: L'obiettivo del progetto è di scoprire nuovi biomarcatori partendo dall'analisi del profilo di espressione genica del muscolo cardiaco in pazienti pediatrici affetti da scompenso cardiaco in cardiopatie congenite e sottoposti ad intervento chirurgico presso l'U.O. di Chirurgia Cardiovascolare (Gaslini).

Descrizione: L'identificazione di nuovi biomarcatori dotati di maggiore sensibilità e specificità è essenziale per migliorare la gestione dello scompenso cardiaco. Questi ultimi permettono l'ottimizzazione degli approcci terapeutici correnti con beneficio del malato e riduzione delle degenze ospedaliere. Sono stati arruolati dall'U.O. di Cardiochirurgia pazienti pediatrici con cardiopatie congenite selezionate e sottoposti ad intervento chirurgico. Con la collaborazione del Laboratorio di Biologia Molecolare, dove il materiale raccolto viene studiato, si sta proseguendo la centralizzazione dei campioni prelevati presso la biobanca-BIT dell'Istituto. Il materiale raccolto viene studiato tramite analisi del profilo di espressione genica del muscolo cardiaco mediante la tecnologia microarray.

Poichè il numero di campioni attualmente a disposizione è ancora insufficiente è necessario proseguire la raccolta di tessuto cardiaco in corso di intervento cardiocirurgico per lo studio dei profili di espressione genica tramite microarray.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Prof. Pascal Vouhé - Hôpital Necker, Parigi: Chirurgia della trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi (doppio Switch); chirurgia dell'aorta (tecnica di Ross); chirurgia dell'atresia polmonare con DIV e MAPCA in epoca neonatale.
- Prof Patrick Diner – Hôpital Trousseau, Parigi Chirurgia Plastico ricostruttiva maxillo facciale per patologia vascolare malformativa cervico-facciale.
- Prof Claude Laurian - Hopital Saint Joseph, Parigi Chirurgia delle malformazioni vascolari muscolo scheletriche complesse.

- Dr Michel Wassef- Hopital Lariboisiere, Parigi Anatomia e citologia patologica delle malformazioni vascolari complesse.
- Dr J. C. Gutierrez - Hospital Universitario La Paz, Madrid Sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout)

Progetti Cooperazione 2012

- Formazione personale medico/infermieristico e realizzazione interventi Cardiochirurgici
- Kosovo Cardiologia Pediatrica - Ospedale di Pristina e Ministero della Sanità Kosovo
- Kurdistan Ospedale Universitario Sulimania e Ministero salute Kurdistan (in collaborazione con Policlinico Le Scotte di Siena)
- Marocco Centre hopitalier IBN Sina, Rabat PROF Cherti Chef de Service de la Cardiologie.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

UOSD Centro Angiomi

Titolo: Studio multicentrico a carattere epidemiologico della sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout).

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

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

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

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

Collaborazioni IGG:

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

Collaborazioni Esterne:

- Centro Linfatici dell'Università di Genova (Direttore prof C. Campisi)
- Dr J. C. Gutierrez (Hospital Universitario La Paz, Madrid), con il quale già da qualche anno è stata iniziata la gestione terapeutica congiunta dei casi più difficili, ed è allo studio anche una collaborazione di carattere genetico.

U.O.C. Cardiochirurgia

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

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

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

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

Collaborazioni IGG:

- Dott. G. Trocchio Dipartimento Cardiovascolare per imaging (ecografia, angioTAC e angio RM cardiaca),
- Dr P.Nozza UOC Anatomia Patologica (istologia)

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Nadia Vercellino, Maria Victoria Romanini,*Monica Pelegrini, Alessandro Rimini, Corrado Occella, Pietro Dalmonte. The use of propranolol for complicated infantile capillary hemangiomas. *Int Journal Dermatol* 2013;52:1140-1146.
2. Parodi A, Gandolfo C, Palombo S, Zannini L, Ghiggeri GM. A challenging case of renovascular hypertension. *Vasc Med* 2013; 18:318-9.
3. Dalmonte P, Granata C, Fulcheri E, Vercellino N, Gregorio S, Magnano G. Intra-articular venous malformations of the knee. *J Pediatr Orthop* 2012 32:(4):394-8.
4. Carinci S, Tumini S, Consilvio NP, Cipriano P, Di Stefano A, Vercellino N, Dalmonte P, Chiarelli F.A case of congenital hypothyroidism in PHACE syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):603-5.
5. Bondanza S, Derchi M, Marasini M. Selective pulmonary artery embolization in two patients with single ventricle and acquired pulmonary vein occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jul 1;80(1):101-6. doi: 10.1002/ccd.23272. Epub 2011 Dec 12.
6. Bondanza S, Derchi M, Tuo G, Zannini L, Marasini M. Use of a telescopic system for transcatheter radiofrequency perforation and balloon valvotomy in infants with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Cardiol Young.* 2013;23(2):203-8.
7. C Bellini, Z. Ergaz, M. Radicioni, I. Forner-Cordero, M. Witte, G. Perotti, T. Figar, L. Tubaldi, P. Camerini, B. Bar-oz, I. Yatsiv, I. Arad, F. Traverso, T. Bellini, F. Boccardo, P. Dalmonte, N. Vercellino, C. Campisi, S. Manikanti, E. Bonioli. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Studio multicentrico - Cardiovascular Department (PD, NV), IRCCS Gaslini, Genoa, Italy Lymphology* 2012; 45:91-102.
8. Tuo G, Volpe P, Bondanza S, Volpe N, Serafino M, De Robertis V, Zannini L, Pongiglione G, Calevo MG, Marasini M. Impact of prenatal diagnosis on outcome of pulmonary atresia and intact ventricular septum.. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):669-74
9. Lerzo F, Peri G, Doni A, Bocca P, Morandi F, Pistorio A, Carleo AM, Mantovani A, Pistoia V, Prigione I. Dexamethasone prophylaxis in pediatric open heart surgery is associated with increased blood long pentraxin PTX3: potential clinical implications. *Clin Dev Immunol.* 2011;730828 Epub 2011 Jul 9.

U.O.C. Chirurgia

Direttore f.f.: Dottor Piero Buffa

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Girolamo Mattioli	Medico	Professore Associato, UOSD
Giuseppe Martucciello	Medico	Professore Associato
Stefano Avanzini	Medico	Dirigente Medico
Giovanni Maria Bisio	Medico	Dirigente Medico
Fabio Faranda	Medico	Dirigente Medico
Silvio Ferretti	Medico	Dirigente Medico
Giuseppe Fratino	Medico	Dirigente Medico
Cinzia Mazzola	Medico	Dirigente Medico
Alberto Michelazzi	Medico	Dirigente Medico, IAS
Ludovico Muller	Medico	Dirigente Medico
Alessio Pini Prato	Medico	Dirigente Medico, IAS
Fabio Sanfilippo	Medico	Dirigente Medico
Piero Scarsi	Medico	Dirigente Medico, IAS
Michele Torre	Medico	Dirigente Medico, IAS
Marcello Carlucci	Medico	Specializzanda
Maria Grazia Faticato	Medico	Specializzando
Lorenzo Leonelli	Medico	Specializzando
Luca Pio	Medico	Specializzanda
Valentina Rossi	Medico	Specializzando
Manuela Mosconi	Biologa	Contrattista
Catarina Holm	Collaboratrice sanitaria infermiera	Infermiera

Sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'anno 2013

Titolo: "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 2013 è proseguita l'attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, che sono stati inseriti in un complesso ed articolato programma di screening fenotipico (ecografia addominale, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, visita cardiologica, elettrocardiogramma, visita oculistica ed esame audiometrico in caso di intervento chirurgico) e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell'NIH – Bethesda) e di quelli sottoposti ad intervento chirurgico tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell'espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell'infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l'enterocolite. Nel complesso, al 30/11/2013, sono stati arruolati 155 pazienti, di cui 115 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 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).

Titolo: 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 inizialmente sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti (quelli affetti da **Atresia esofagea**) sottoposti presso il nostro Istituto ad intervento chirurgico con approccio mini-invasivo. Nello specifico l'audit è stato esteso a tutte le Unità Operative attive sul suolo nazionale al fine di definire le principali caratteristiche epidemiologiche, attitudini chirurgiche e outcome a breve e medio termine di tale rara malattia congenita. Sono stati arruolati 147 pazienti trattati dalle 53 U.O. di Chirurgia Pediatrica attive sul suolo nazionale, rappresentative della totalità dei casi arruolabili. Un *paper* riassuntivo degli eccezionali risultati ottenuti è in fase di implementazione e verrà sottoposto a rivista internazionale con elevato I.F. I risultati preliminari dello studio sono stati presentati al Congresso Nazionale Congiunto della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica di Ferrara (Congresso Nazionale Congiunto SICP, SIUP, SIVI. Ferrara, ottobre 2013).

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

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

Al 30/11/2013 è stato completato il 3° anno del progetto di ricerca sviluppato su 3 anni complessivi e per il quale è stato concesso un anno di proroga, che ha spostato il termine del progetto al 30/11/2014. Dal 01/12/2010, anno di attivazione, abbiamo arruolato un totale di 155 pazienti, di cui 48 sottoposti a prelievo di tassello di intestino per studio immunologico, 125 a prelievo di sangue periferico per estrazione del DNA (63 trios = probando + entrambi i genitori) e 100 a prelievo di sangue periferico per lo studio dell'espressione genica sulle cellule immunitarie circolanti. Nel 2013 è stato pubblicato sulla rivista scientifica internazionale *Plos-One* 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).

PROGRAMMA DI RICERCA PER L'ANNO 2014

Titolo: Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung

BACKGROUND – La malattia di Hirschsprung è una rara affezione congenita multifattoriale caratterizzata da assenza dei gangli dei plessi mioenterico e sottomucoso, interessante l'ultimo tratto di intestino per una estensione variabile ma prevalentemente coinvolgente il colon sinistro.

Il principale gene-malattia è il proto-oncogene RET le cui mutazioni sono state descritte fino nel 50% dei casi familiari e nel 7-35% dei casi sporadici di malattia. Nel 2013 Luo e colleghi hanno dimostrato che RET può agire come gene oncosoppressore nel cancro del colon retto ed hanno descritto una serie di mutazioni somatiche in determinate linee cellulari del tumore. E' molto interessante notare che almeno la metà di queste mutazioni sono già state riportate quali mutazioni germinali in pazienti affetti da malattia di Hirschsprung. Il cancro del colon-retto non è mai stato indagato prospetticamente nei pazienti affetti da tale malattia rara. Il nostro studio si propone pertanto di analizzare il ruolo predisponente eventualmente svolto dalla malattia di Hirschsprung nei confronti del cancro del colon-retto.

MATERIALI E METODI – Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Gaslini nel novembre 2013. Al fine di aumentare la popolazione di pazienti in esame è stato sviluppato un progetto multicentrico. Tuttavia, in considerazione dell'estrema difficoltà a reperire contatti di pazienti di età superiore ai 50 anni (massimo rischio di sviluppare tumore del colon-retto nella popolazione generale) abbiamo deciso di affrontare il problema con un approccio multimodale suddiviso in 3 differenti step: 1) Analisi della prevalenza di tumore del colon-retto nei parenti di tutti i pazienti afferenti al nostro Istituto con diagnosi attendibile di malattia di Hirschsprung (un numero sovrapponibile di soggetti sani verrà utilizzato come controllo unitamente a dati epidemiologici disponibili in letteratura o dai registri-malattia), 2) Raccolta retrospettiva di tutte le cartelle cliniche dei pazienti di età superiore a 40 anni (al fine di includere anche i soggetti con eventuale insorgenza precoce del tumore) che siano stati sottoposti a trattamento chirurgico e siano sopravvissuti fino ad oggi (dal 1950, anno del primo trattamento efficace, al 1973). Questi pazienti saranno contattati e verranno intervistati circa l'eventuale insorgenza di tumore del colon-retto. Nel caso di mancanza di contatti diretti efficaci, i pazienti verranno comunque ricercati nei registri-malattia o con cross-references tramite l'analisi dei codici DRH regionali, sempre al fine di definire la co-morbidità tumore del colon retto e della malattia di Hirschsprung; 3) Analisi dei dati anamnestici di pazienti affetti da tumore del colon-retto per definire la prevalenza anamnestica di malattia di Hirschsprung in questa popolazione di soggetti.

FATTIBILITA' – L'Istituto Giannina Gaslini è uno dei principali Ospedali Pediatrici attivi in Italia e rappresenta il centro di riferimento nazionale per la malattia di Hirschsprung. Cionondimeno il coinvolgimento di altri centri nazionali ed internazionali aumenterà le probabilità di raggiungere la numerosità sufficiente a definire il rischio relativo di sviluppare tumore del colon-retto. La durata prevista del progetto va da 1 a 3 anni a seconda dei risultati ottenuti nei vari step descritti in precedenza.

RISULTATI ATTESI – Ci aspettiamo di confermare la predisposizione verso il cancro del colon-retto nei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung. Quanto detto ci consentirà di sviluppare una proposta di follow-up in grado di consentire prevenzione e sorveglianza ottimali e personalizzate per questi pazienti, altrimenti destinati a misure di prevenzione comunemente proposte alla popolazione generale.

Attuali principali collaborazioni:

- Professor Paolo De Coppi, Great Hormond Street Hospital – London, UK
- Mr Gordon Alexander MacKinlay, Royal Hospital for Sick Children – Edinburgh, UK
- Prof. Prem Puri, Our's Lady Hospital, Dublin, Ireland
- Dr William Pavan, NIH – Bethesda – USA
- Dr. John Hudson – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Dr. Andrew Davidson – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia
- Dr. Sebastian King – Royal Children's Hospital – Melbourne, Victoria, Australia

Migliori pubblicazioni scientifiche (2011-2013)

1. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri GM, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 nov 23;8(1):184.
2. Rusmini M, Griseri P, Lantieri F, Matera I, Hudspeth KL, Roberto A, Mikulak J, Vanzini S, Rossi V, Mattioli G, Jasonni V, Ravazzolo R, Pavan WJ, Pini-Prato A, Ceccherini I, Mavilio D. Induction of ret dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from hirschsprung patients. *Plos one.* 2013;8(3):e59066.
3. Pini Prato A, Castagnola E, Micalizzi C, Dufour C, Avanzini S, Pio L, Guida E, Mattioli G, Jasonni V, Disma N, Mameli L, Montobbio G, Buffa P. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J pediatr surg.* 2012 oct;47(10):e23-7.
4. Montobbio G, Pini-Prato A, Guida E, Disma N, Mameli L, Avanzini S, Scali R, Tuo P, Jasonni V, Mattioli G. Provisional unicentric experience with an electronic incident reporting form in pediatric anesthesia. *Paediatr anaesth.* 2012 mar 16.
5. Mattioli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran AG, Jasonni V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-j-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatr surg int.* 2012 apr;28(4):351-6.
6. Torre M, Rapuzzi G, Carlucci M, Pio L, Jasonni V. Phenotypic spectrum and management of sternal cleft: literature review and presentation of a new series. *Eur j cardiothorac surg.* 2012 jan;41(1):4-9.
7. Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, Avanzini S, Mattioli G, Sanfilippo F, Michelazzi A, Borghini S, Disma N, Montobbio G, Barabino A, Nozza P, Ceccherini I, Gimelli S, Jasonni V. Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am j med genet a.* 2011 aug;155a(8):1798-802.
8. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, PioL, Disma N, Mameli L, Mirta DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr surg int.* 2011 aug;27(8):839-46.
9. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality? *Pediatr surg int.* 2011may;27(5):473-8.
10. Torre M, Guida E, Bisio G, Scarsi P, Piatelli G, Cama A, Buffa P. Risk factors for renal function impairment in a series of 502 patients born with spinal dysraphisms. *J pediatr urol.* 2011 feb;7(1):39-43.

U.O.C.Neurochirurgia

Direttore: Dottor Armando Cama

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Maria Luisa Garrè	Responsabile UOSD Neuroncologia	Oncologa
Valeria Capra	Dirigente Medico	Neurogenetista
Patrizia De Marco	Ricercatore Biologa	Contrattista
Elisa Merello	Ricercatore Biologa	Contrattista
Alessandro Raso	Ricercatore Biologa	Contrattista
Samantha Mascelli	Ricercatore Biologo	Contrattista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Scopo dei progetti era: (1) sequenziamento dell'intero esoma (WES, Whole exome sequencing) di 7 famiglie di pazienti con Difetti del Tubo Neurale (DTN) al fine di identificare mutazioni rare (CNVs, SNVs e InDels) che possono conferire suscettibilità ai DTN; (2) Caratterizzazione biologica delle cellule staminali tumorali di medulloblastoma ed identificazione di caratteristiche molecolari legate alla farmaco-resistenza.

(1) In conformità a quanto previsto dalla piattaforma Illumina/Solexa è stata preparata una libreria di frammenti di DNA genomico accoppiata all'arricchimento selettivo delle regioni stesse, seguita dalla generazione mediante PCR di milioni di clusters clonali che sono stati sequenziati mediante sintesi attraverso l'utilizzo di terminatori dideossi-reversibili. L'analisi dei dati prevede 5 fasi: 1) trasformazione dei raw data in reads; 2) controllo di qualità delle reads e il loro allineamento su un genoma di riferimento; 3) annotazione delle varianti ed loro flitraggio mediante di database pubblici; 4) studio della segregazione delle varianti all'interno delle famiglia secondo modelli diversi di ereditarietà; 5) validazione (metodi Gold Standard). Sono concluse le fasi 1-3, attualmente ci stiamo focalizzando sull'analisi delle CNVs mediante EXCAVATOR, un nuovo tool adatto alla identificazione di CNVs da dati di WES.

(2) Considerando gli ultimi progressi nel campo della biologia del medulloblastoma che prevede l'introduzione di 4 gruppi molecolari di classificazione per questo tumore, lo studio ha messo in evidenza in quali di questi gruppi vi sia maggior presenza della sotto-popolazione di cellule con caratteristiche di staminalità (*Tumor Initiating Cells*: TICs). Il risultato può infatti giustificare l'andamento più aggressivo di alcune forme tumorali in rapporto alla presenza di TICs che mostrano elevata capacità di formare metastasi e resistenza alla chemio/radio-terapia. Inoltre lo studio sta mettendo in evidenza specifiche vie di attivazione legate alla capacità di *self-renewal* di queste cellule rispetto al processo di differenziamento. Tali indagini sono tutt'ora in corso, così come l'analisi genetica di una più ampia casistica, al fine di procedere alla validazione dei dati sin qui ottenuti.

PRINCIPALI COLLABORAZIONI ANNO 2013

- Zoha Kibar, Ph.D., University of Montreal, Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte Justine Research Center, Montreal, Canada
- Merce Garcia-Barcelo, Department of Surgery, University of Hong Kong, Hong Kong, China and Centre for Reproduction, Development and Growth, University of Hong Kong, Hong Kong, China
- Dr. Guido Frosina, Istituto Nazionale Ricerca Cancro, Dipartimento Epidemiologia, Prevenzione e Funzioni Speciali, S.S. Mutagenesi Molecolare e Riparazione del DNA, Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova

- Professor Dr. Stefan Pfister, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- Professor Dominique FIGARELLA BRANGER, Laboratoire d'anatomie pathologique-neuropathologique - Hôpital de la Timone, Marseille.
- Michael D. Taylor, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Next generation sequencing (NGS) in pazienti neurochirurgici.

Obiettivo: Mediante la tecnologia del sequenziamento di nuova generazione, identificare mutazioni e geni causativi che possono conferire suscettibilità ai DTN e possibili alterazioni nei *pathways* legati al fenotipo staminale di un determinato sottogruppo molecolare di medulloblastomi. Inoltre, continuare l'analisi e la validazione delle varianti identificate in famiglie multi-generazionali con DTN e validare i dati ottenuti sulle linee a fenotipo staminale del medulloblastoma.

Descrizione: Proseguirà l'analisi delle SNVs e delle InDels ottenuti dai dati del sequenziamento dell'esoma delle famiglie con DTN. La presenza di SNVs verrà valutata tramite GATK UnifiedGenotyper con approccio di tipo multisample (comprendente tutti i campioni nel dataset). L'analisi dei dati viene effettuata con il sistema del "filtro discreto" basato su un *cross-referencing* tra gli SNPs presenti nel campione in esame e quelli riscontrati in esomi di individui sani, assumendo che gli SNP in comune non siano patologici. Per filtrare ulteriormente gli SNPs residui si eliminano quelli incompatibili con le modalità di trasmissione accertata. Si passa poi a valutare quali SNPs ricadano all'interno di geni noti coinvolti in patologie con fenotipo simile o in processi biologici legati alla patologia in esame e si controlla come le mutazioni residue segregano nei parenti del paziente.

Una serie di tessuti tumorali di medulloblastoma pediatrici (N=45) saranno analizzati mediante WES sempre su tecnologia Illumina. L'analisi prevederà una copertura della sequenza di DNA almeno di 20X, mentre la media di copertura on-target per l'intero esoma sarà di 30x. I tessuti tumorali saranno classificati in base al loro gruppo molecolare di appartenenza ed i tumori appartenenti al gruppo con più alta possibilità di fenotipo staminale sarà utilizzato per il confronto con i risultati ottenuti sulle cellule TICS.

Collaborazioni IGG:

- Dott. Roberto Biassoni, medicina molecolare, IRCCS G. Gaslini
- Dott. Paolo Nozza, Anatomia Patologica, IRCCS G. Gaslini

Collaborazioni Esterne:

- Dr. Z. Kibar, Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte Justine Research Center and University of Montreal, Montreal, Canada;
- Dr. A. Magi e Dr L. Tattini (Università degli Studi di Firenze)
- Prof. Dr. Stefan Pfister, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- Prof. Dominique FIGARELLA BRANGER, Laboratoire d'anatomie pathologique-neuropathologique - Hôpital de la Timone, Marseille.
- Michael D. Taylor, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Allache R, Lachance S, Guyot MC, De Marco P, Merello E, Justice M, Capra V; Kibar Z. Mutations in Lrp6 orthologues in mouse and human neural tube defects affect dosage-sensitive Wnt canonical β catenin-dependent and non canonical planar cell polarity pathways. Hum Mol Genet. 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]

2. Mascelli S, Barla A, Raso A, Mosci S, Nozza P, Biassoni R, Morana G, Huber M, Mircean C, Fasulo D, Noy K, Wittemberg G, Pignatelli S, Piatelli G, Cama A, Garré ML, Capra V, Verri A. Molecular fingerprinting reflects different histotypes and brain region in low grade gliomas. *BMC Cancer*. 2013 Aug 15;13:387. doi: 10.1186/1471-2407-13-387.
3. Merello E, Kibar Z, Allache R, Piatelli G, Cama A, Capra V, De Marco P. Rare missense variants in DVL1, one of the human counterparts of the *Drosophila* dishevelled gene, do not confer increased risk for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 97:452–455
4. De Marco P, Merello E, Consales A, Piatelli G, Cama A, Kibar Z, Capra V. Genetic Analysis of Disheveled 2 and Disheveled 3 in Human Neural Tube Defects. *J Mol Neurosci*. 2013 Mar;49(3):582-588.
5. Samantha Mascelli , Alessandro Raso, Roberto Biassoni, Mariasavina Severino, Katrin Sak, Kairit Joost, Claudia Milanaccio, Salvina Barra, Filippo Grillo-Ruggieri, Irene Vanni, Alessandro Consales, Armando Cama, Valeria Capra, Paolo Nozza, Maria Luisa Garrè. Analysis of NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase-1/2 gene mutations in pediatric brain tumors: report of a secondary anaplastic astrocytoma carrying the IDH1 mutation. *J Neurooncol*. 2012 Sep;109(3):477-84
6. Raso A, Vecchio D, Cappelli E, Ropolo M, Poggi A, Nozza P, Biassoni R, Mascelli S, Capra V, Kalfas F, Severi P, Frosina G. Characterization of Glioma Stem Cells Through Multiple Stem Cell Markers and Their Specific Sensitization to Double-Strand Break-Inducing Agents by Pharmacological Inhibition of Ataxia Telangiectasia Mutated Protein. *Brain Pathol. Brain Pathol*. 2012 Sep;22(5):677-88
7. De Marco P., Merello E., Rossi A., Piatelli G., Cama A., Kibar Z., Capra V. FZD6 is a novel gene for human Neural Tube Defects. *Hum Mut* 2012 Feb;33(2):384-390
8. Bosoi CM, Capra V, Trinh VQH., De Marco P, Merello E, Drapeau P, Bassuk AG, Kibar Z. Identification and characterization of novel rare mutations in the planar cell polarity gene PRICKLE1 in human neural tube defects. *Hum Mut* 2011 Dec; 32(12):1371-1375
9. A. Raso, S. Mascelli, R. Biassoni, P. Nozza, M. Kool, A. Pistorio, E. Ugolotti, C. Milanaccio, S. Pignatelli, M. Ferraro, M. Pavanello, M. Ravegnani, A. Cama, M. L. Garrè, V. Capra. High levels of PROM1 (CD133) transcript is a potential predictor of poor prognosis in medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 2011 May;13(5):500-8.

U.O.C. Ortopedia

Direttore f.f.: Dottor Silvio Boero

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Antonio Andalaro	Dirigente medico	Ruolo
Flavio Becchetti	Dirigente medico	Ruolo
Nunzio Catena	Dirigente medico	Ruolo
Mauro Di Stadio	Dirigente Medico	Ruolo
Paolo Famà	Dirigente medico	Ruolo
Sandro Gregorio	Dirigente medico	Ruolo
Giorgio Marrè Brunenghi	Dirigente medico	Ruolo
Beatrice Michelis	Dirigente medico	Ruolo
Simone Riganti	Dirigente medico	Ruolo
Filippo Senes	Dirigente medico	Ruolo

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013

Nuova tecnica chirurgica per la correzione del gomito flessore in esiti di paralisi ostetriche: durante il 2013 sono stati eseguiti numerosi interventi chirurgici e la tecnica è stata presentata a numerosi convegni nazionali ed internazionali (Svizzera ed India); è stato organizzato un Congresso Nazionale di microchirurgia presieduto dal Dott. F. Senes (Simposio primaverile della Società Italiana di Microchirurgia). Il lavoro scientifico relativo è stato inviato a J.Hand Surgery (in attesa di valutazione);

Utilizzo della tecnica della crescita guidata nella correzione delle differenze di lunghezza degli arti e nelle deviazioni assiali: anche in questo campo sono stati eseguiti numerosi interventi e la tecnica è stata presentata in congressi nazionali ed internazionali (Atene, Abu Dhabi) i risultati sono in via di elaborazione;

Tubercolosi vertebrale in pazienti pediatriche: sono state valutate le varie possibilità di trattamento chirurgico con e senza strumentari per il trattamento delle deformità vertebrali secondarie alla TBC

Principali collaborazioni anno 2013

- U.O.C. di Ortopedia dell'Azienda Ospedaliera Careggi per il trattamento delle neoplasie muscolo scheletriche;
- Texas Scottish Rite Hospital per l'applicazione di tecniche di allungamento e correzione deviazioni assiali con fissatore computer assistito;
- CTO Università di Torino Gruppo interdivisionale di microchirurgia.

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014

Titolo: Traumatologia dello sport in età evolutiva

Obiettivo: Studio delle varie patologie e dei traumi correlati con le attività sportive e possibilità di trattamento

Descrizione: l'aumentata diffusione della pratica di attività sportive e la diminuzione dell'età di avviamento all'agonismo espongono i soggetti pediatrici a traumi sportivi un tempo appannaggio dell'età adulta ponendo problematiche di trattamento perché le terapie adottate nell'adulto non sempre possono essere utilizzate nel bambino.

Alcuni distretti scheletrici più significativi saranno oggetto di approfondimento.

Collaborazioni IGG:

Fisiatria

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013

1. Catena N, Divizia MT, Calevo MG, Baban A, Torre M, Ravazzolo R, Lerone M, Sénès FM. Hand and upper limb anomalies in Poland syndrome: a new proposal of classification. J Pediatr Orthop. 2012 Oct-Nov;32(7):727-31.
2. Sénès FM, Catena N. Intramedullary osteosynthesis for metaphyseal and diaphyseal humeral fractures in developmental age. J Pediatr Orthop B. 2012 Jul;21(4):300-4.
3. Lanza C, Raimondo S, Vergani L, Catena N, Sénès F, Tos P, Geuna S. Expression of antioxidant molecules after peripheral nerve injury and regeneration. J Neurosci Res. 2012 Apr;90(4):842-8.
4. Sénès FM, Catena N. Correction of forearm deformities in congenital ulnar club hand: one-bone forearm. J Hand Surg Am. 2012 Jan;37(1):159-64.
5. Baban A, Torre M, Costanzo S, Gimelli S, Bianca S, Divizia MT, Sénès FM, Garavelli L, Rivieri F, Lerone M, Valle M, Ravazzolo R, Calevo MG. Familial Poland anomaly revisited. Am J Med Genet A. 2012 Jan;158A(1):140-9.
6. MB Michelis, S. Boero. Trattamento intraosseo di osteonecrosi asettica con concentrato piastrinico e cellulare autologo, ed osso sintetico: case report in età pediatrica. Touch briefing 2011 European Musculoskeletal review supplement.

U.O.C. Oculistica

Direttore: Professore Paolo Capris

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Riccardo De Marco	Dirigente Medico	Ruolo
Enrico Priolo	Dirigente Medico	Ruolo
Simona Panarello	Dirigente Medico	Ruolo
Carlo Sburlati	Dirigente Medico	Ruolo
Paola Camicione	Dirigente Medico	Contrattista
Enrica Spaletra	Assistente di Oftalmologia	Ruolo
Elisa Tassara	Assistente di Oftalmologia	Contrattista Ortottista

RISULTATI SCIENTIFICI ANNO 2013:

Presso l'Unità Operativa di Oculistica (UOO) dell'Istituto Giannina Gaslini, nel periodo da Gennaio 2013 a Dicembre 2013, sono stati studiati 3 pazienti affetti da glaucoma congenito primitivo e 16 pazienti affetti da glaucoma secondario a Sindrome di Sturge-Weber in trattamento con Latanoprost. In tutti i pazienti sono stati effettuati i seguenti accertamenti diagnostici : pachimetria corneale, fotografia del segmento anteriore e posteriore, misurazione dei diametri corneali e tonometria. Tutti i pazienti di età superiore ai 3 anni sono stati sottoposti a misurazione dello spessore delle fibre nervose retiniche peripapillari e analisi dello spessore retinico maculare mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), Heidelberg Spectralis e retinografia all'infrarosso della papilla ottica mediante oftalmoscopia a scansione laser. Nei pazienti di età superiore ai 7 anni abbiamo inoltre eseguito esame del campo visivo computerizzato (programma 30-2, strategia TOP).

La monoterapia topica con Latanoprost si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione intraoculare nel 17% dei pazienti, nel restante 83% per raggiungere l'obiettivo pressorio è stato necessario ricorrere ad una terapia topica combinata con beta-bloccanti.

Principali collaborazioni anno 2013:

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

ATTIVITA' RICERCA PREVISTA NEL 2014 :

Titolo: Studio dello spessore retinico nell'edema maculare secondario ad uveite posteriore

Obiettivo: Correlare lo spessore retinico maculare e la risposta alla terapia steroidea nell'edema maculare secondario ad uveite posteriore nella popolazione pediatrica

Descrizione: arruolamento di pazienti affetti da edema maculare secondario a uveite posteriore e misurazione dello spessore retinico maculare mediante tomografia a coerenza ottica.

Collaborazioni IGG:

- Reumatologia
- Malattie Infettive
- Clinica Pediatrica

Collaborazioni Esterne:

- P. Herbort, La Source Eye Centre, Università di Losanna

MIGLIORI PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE PERIODO 2011-2013:

1. Arrigo Vittorio Barabino, Paolo Gandullia, Angela Calvi, Silvia Vignola, Serena Arrigo, Riccardo De Marco. Sudden blindness in a child with Crohn's disease.. World J Gastroenterol 2011 July 21; 17(31).
2. Francesco P. Bernardini, Juan O. Croxatto, Paolo Nozza, Andrea Rossi, Paolo Capris. Primary Diffuse Leptomeningeal Gliomatosis in Children: A Clinical Pathologic Correlation. OPHTHAL PLAST RECONS 2013;29(29:93-97.

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Direttore: Vincenzo Tarantino

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Roberto D'Agostino	Dirigente Medico	Ruolo
Andrea Melagrana	Dirigente Medico	Ruolo
Adelina Porcu	Dirigente Medico	Ruolo
Lucia Semino	Dirigente Medico	Ruolo

Risultati scientifici anno 2013

Titolo: Patologie otorinolaringoiatriche pediatriche: aspetti clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle patologie laringee e tracheali, prosegue lo studio sull'incidenza della Laringomalacia (LM) nei nuovi nati, sul numero dei piccoli pazienti trattati chirurgicamente (sia in percentuale assoluta che relativa) e sulla associazione "migliore procedura anestesiologica- procedura chirurgica più efficace e conservativa".

A questo proposito, potendo disporre di un doppio apparecchio laser (CO2 e diodi), sono in corso di valutazione prospettica i primi risultati ottenuti nel trattamento di un'ampia gamma di patologie delle vie aeree con le due tecniche, sulla base dell'età, delle condizioni anatomiche e delle tecniche anestesiologiche utilizzabili.

Si è proposta inoltre la possibilità di una classificazione su base endoscopica della gravità della LM da associare a quella clinica: lo scopo è quello di fornire una stadiazione più accurata, endoscopico-sintomatologica, della LM che consenta un'individuazione più obiettiva possibile dei casi da trattare chirurgicamente.

Principali collaborazioni anno 2013:

- Tracheal team
- Reumatologia (PFAPA)
- Fisioterapia - Radiologia - Mal. Muscolari - NCH - UTI - Disturbi della deglutizione
- UO Otorinolaringoiatria Audiologia e Foniatria - Università di Pisa- Prof. Stefano Berettini
- CHUV Lausanne - Department ORL - Prof. Philippe Monnier

Programma di ricerca per l'anno 2014

Titolo: Patologie otorinolaringoiatriche pediatriche: aspetti clinici ed epidemiologici

Obiettivo: Ricerca della eziopatogenesi della patologia malformativa laringo-tracheale e nuove procedure anestesiologiche e chirurgiche

Descrizione: nell'ottica di individuare l'eziopatogenesi di queste patologie, che tuttora risulta poco chiara, prosegue la somministrazione, ai genitori dei neonati che hanno sviluppato la LM di 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. 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 si valuterà la possibile applicazione agli interventi endoscopici laringo-tracheali in campo pediatrico, della tecnica anestesiologica 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 consegna della apparecchiatura dedicata.

Migliori pubblicazioni scientifiche (2011 --2013)

1. A.Raso, S.Mascelli, P.Nozza, R.Biassone, F. Negri, A.Garaventa, V.Tarantino. Detection of transplacental melanoma metastasis using quantitative PCR. Diagn. Mol. Pathol. 19.78.2010
2. G. Motta, P.Cassano, S.Conticello, V.Tarantino et al. A multicentric study on: guidelines and (Adeno-)Tonsillectomy. Acta Otorhinolaringol. 5, 32, 2011.
3. M. Torre, M. Carlucci, V.Tarantino, R. D'Agostino et all. Gaslini's tracheal team: preliminary experience after one year of paediatric airway reconstructive surgery. It. J: of Ped. 37, 51, 2011.
4. G. Motta, V. Tarantino et al. BMC Ear, Nose and Throat Disorders 2013, 13:1. Effects of guidelines on adeno-tonsillar surgery on the clinical behaviour of otorhinolaryngologists in Italy. BMC Ear, Nose and Throat Disorders 2013, 13:1

Odontoiatria

Direttore: Dr. Roberto Servetto

STAFF

NOME E COGNOME	FUNZIONE	POSIZIONE
Enrico Calcagno	Dirigente Medico	Ruolo
Laura Ailunno	Capo Sala	Ruolo

Activity year 2012

Research projects:

- Genetic syndromes, even rare, with alterations of the oro-dento-maxillofacial district
- Parodontal diseases and genetic diseases
- Parodontal diseases and nephropathies
- Study of temporo-mandibular joint in juvenile idiopathic arthritis
- Celiac disease and dental lesions
- Prosthesis with innovative material on fragile and disabled patients
- Research and testing with innovative orthodontic materials and techniques
- Research on beneficial effects/correlations between orthodontics and systemic diseases

Research programme for 2013

Research and development of new health care pathways related to dental prevention and conservative treatment in pediatric patients, including also fragile and disabled children, if necessary with hospitalization and general anesthesia if the child is not collaborating.

