

FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE RICERCA CORRENTE

2013-2015

Sommario

1.	ORGANIZZAZIONE E LINEE DI RICERCA.....	3
2.	IMPIANTO E OBIETTIVI STRATEGICI.....	3
3.	INDICATORI.....	9
4.	ANALISI DELLE CRITICITÀ.....	10
1.	LINEA DI RICERCA N° 1: MEDICINA OCCUPAZIONALE, ERGONOMIA E DISABILITA'.....	11
1.1.	Obiettivi.....	11
1.2.	Attività di Networking.....	12
1.3.	Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse.....	12
1.4.	Trasferimento tecnologico/Brevetti.....	12
1.5.	Studi clinici multicentrici e collaborativi.....	13
1.6.	Attività di formazione.....	13
1.7.	Progetti strategici.....	13
2.	LINEA DI RICERCA N° 2: MEDICINA RIABILITATIVA NEUROMOTORIA.....	15
2.1.	Obiettivi.....	15
2.2.	Attività di Networking.....	16
2.3.	Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse.....	16
2.4.	Trasferimento tecnologico/brevetti.....	16
2.5.	Studi clinici multicentrici e collaborativi.....	17
2.6.	Attività di formazione.....	17
2.7.	Progetti strategici.....	18
3.	LINEA DI RICERCA N° 3: CARDIOANGIOLOGIA RIABILITATIVA.....	19
3.1.	Obiettivi.....	19
3.2.	Attività di Networking e Strategie di ricerca.....	20
3.3.	Trasferimento tecnologico/Brevetti.....	21
3.4.	Studi clinici multicentrici e collaborativi.....	21
3.5.	Attività di Formazione.....	22
3.6.	Progetti strategici.....	22
4.	LINEA DI RICERCA N° 4: PNEUMOLOGIA RIABILITATIVA.....	24
4.1.	Obiettivi Linea.....	24
4.2.	Attività di Networking.....	25
4.3.	Strategie di Ricerca e Capacità di attrarre risorse.....	26
4.4.	Trasferimento tecnologico/Brevetti.....	26
4.5.	Studi clinici multicentrici e collaborativi.....	26
4.6.	Attività di Formazione.....	27
4.7.	Progetti strategici.....	27
5.	LINEA DI RICERCA N° 5: PATOLOGIE CRONICHE DISABILITANTI.....	28
5.1.	Obiettivi.....	28
5.2.	Attività di Networking.....	31
5.3.	Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse.....	32
5.4.	Trasferimento Tecnologico/brevetti.....	32
5.5.	Studi clinici multicentrici e collaborativi.....	32
5.6.	Attività di formazione.....	32

5.7.	Progetti strategici	32
6.	LINEA DI RICERCA N° 6: MEDICINA AMBIENTALE.....	33
6.1.	Obiettivi	33
6.2.	Attività di networking.....	34
6.3.	Strategie di ricerca.....	34
6.4.	Capacità di attrarre risorse.....	35
6.5.	Trasferimento tecnologico/brevetti, partecipazione a studi clinici	35
6.6.	Attività di formazione	35
6.7.	Progetti strategici	36

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE RICERCA CORRENTE 2013-2015

1. ORGANIZZAZIONE E LINEE DI RICERCA

L'IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri (FSM) si caratterizza per una peculiare organizzazione contraddistinta dal riconoscimento come IRCCS di Istituti Scientifici distribuiti sul territorio nazionale che espletano sia attività assistenziale sia di ricerca operando come una struttura unica tramite una organizzazione dipartimentale integrata nella strutturazione clinica. I Dipartimenti svolgono un ruolo critico di coordinamento della attività assistenziale e di quella scientifica. Per questo motivo le linee di ricerca correnti presenti nel riconoscimento IRCCS riflettono le attività dei singoli dipartimenti.

Per il triennio 2013-2015 è stata effettuata una ristrutturazione dipartimentale in cui si è scelto di unire il dipartimento di Ergonomia al dipartimento di Medicina Occupazionale e di incorporare la Medicina Ambientale dal Dipartimento di Medicina Occupazionale rendendolo un dipartimento a sè stante. Di conseguenza un riassetto analogo è stato proposto al Ministero della Salute per quanto riguarda le linee della ricerca corrente. Si è infatti operato una scelta centrale nella programmazione triennale 2013-2015 che pone la Medicina Ambientale come una delle attività strategiche.

A seguito di questa ristrutturazione sono state conseguentemente riviste le linee di ricerca secondo quanto illustrato in Tabella 1.

Tabella 1: Linee di Ricerca FSM

Linee di ricerca fino al 2012	Nuove linee di ricerca dal 2013
Linea 1: Rischi Ambientali e occupazionali da attività produttive	Linea 1: Medicina Occupazionale, Ergonomia e Disabilità
Linea 2: Medicina Riabilitativa Neuromotoria	Linea 2: Medicina Riabilitativa Neuromotoria
Linea 3: Cardioangiologia Riabilitativa	Linea 3: Cardioangiologia Riabilitativa
Linea 4: Pneumologia Riabilitativa	Linea 4: Pneumologia Riabilitativa
Linea 5: Patologie croniche disabilitanti	Linea 5: Patologie croniche disabilitanti
Linea 6: Riabilitazione integrativa del disabile e dell'anziano ed ergonomia occupazionale	Linea 6: Medicina Ambientale

Le Linee di Ricerca di FSM così ridefinite puntano, per il prossimo triennio, a creare un sempre più stretto rapporto tra il mondo della ricerca, le istituzioni e il sistema di impresa e avranno come mission quella di perseguire:

- lo sviluppo di progetti di ricerca ad alto contenuto innovativo con un focus traslazionale mirato al trasferimento tecnologico
- una attenzione particolare alla formazione del personale della struttura
- l'incremento di collaborazioni di ricerca a livello nazionale ed internazionale
- l'incentivazione della ricerca multicentrica intesa sia come ricerca multicentrica tra gli Istituti FSM sia come attività di partnership con strutture/ enti di ricerca nazionali e internazionali.

Tra i punti di forza della attività scientifica svolta in Fondazione Maugeri vanno annoverati la casistica di circa 30.000 ricoveri/anno, e banche biologiche e i data base clinici nonché la presenza delle professionalità necessarie a pianificare, monitorare e portare ad esito positivo la progettualità prevista per il triennio.

2. IMPIANTO E OBIETTIVI STRATEGICI

Con la programmazione triennale 2013-2015 FSM intende muoversi su due direttrici: da un lato consolidare e proseguire il percorso di ricerca intrapreso negli anni scorsi, dall'altro, come indice del processo di

cambiamento posto in essere nell'anno 2012, affrontare nuovi scenari e ampliare i propri orizzonti in una prospettiva di costante evoluzione. Questa ristrutturazione si pone nel contesto dei nuovi bisogni emergenti, quali l'invecchiamento della popolazione e la conseguente crescente richiesta di servizi per la disabilità e le patologie croniche anche al di fuori del contesto ospedaliero, la domanda di innovazioni in campo scientifico a partire dalla ricerca di base alla diagnosi, trattamento e gestione di patologie ad eziologia sconosciuta incluse le malattie rare, nonché lo spostamento dalla medicina del lavoro tradizionale incentrata sulla persona fisica alla integrazione individuo-ambiente operato dalla medicina ambientale.

Gli obiettivi strategici derivano direttamente dalla risposta ai nuovi bisogni come riportato nella Tabella 2

Tabella 2: Strategie di ricerca corrente in relazione ai bisogni

	Bisogni emergenti	Strategie di ricerca corrente funzionali ai nuovi bisogni	Linee di ricerca
IL PAZIENTE CON DISABILITA' CRONICA	Aumento della disabilità nelle malattie croniche acquisite e ereditarie	Potenziamento della Robotica in supporto alla riabilitazione	2,3,4,5
	Necessità di assistenza sanitaria extraospedaliera per il paziente anziano	Potenziamento e dipartimentalizzazione delle iniziative di telemedicina/ teleassistenza/ teleriabilitazione	2,3,4,5
	Necessità di quantificare il risultato delle terapie mirate al recupero funzionale	Sviluppo di studi finalizzati allo sviluppo di misure di outcome, validazione di scale riabilitative, quantificazione del recupero funzionale.	2,3,4,5
IL PAZIENTE DISABILE CRONICO NELL'AMBIENTE DI VITA	Incremento epidemiologicamente rilevante della "noxa" ambientale sulla salute	Potenziamento della Medicina Ambientale per lo studio dell'impatto dell'ambiente sulla salute dell'uomo.	1,6
	Incremento dei tempi trascorsi nell'ambiente di lavoro	Potenziamento della medicina del lavoro, studio di condizioni di lavoro "particolari" (altitudine, profondità, studi di genere) Tecniche riabilitative innovative (Musicoterapia)	6,1
LA RICERCA DI BASE TRASLAZIONALE PER LO SVILUPPO DI BIOMARCATORI E TERAPIE INNOVATIVE	Necessità di direzionare la ricerca di base verso sviluppi applicativi di supporto alla clinica	Utilizzo di tecniche innovative radiodiagnostiche e terapeutiche in riabilitazione Applicazione di modelli sperimentali di malattia per lo sviluppo di terapie biologiche e nanotecnologie per l'identificazione di biomarcatori diagnostici / prognostici	1,2,3,4,5,6

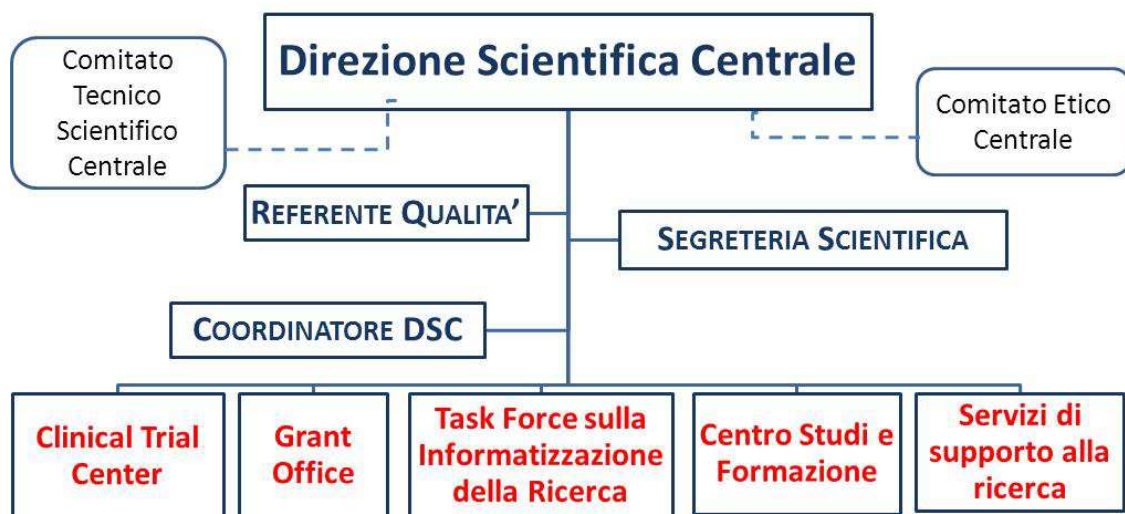
In questo ambito il prossimo triennio vedrà una ristrutturazione importante della ricerca entro FSM che si baserà sulla messa in atto di misure idonee a competere in questi nuovi contesti, prima fra tutti il

mutamento culturale dei ricercatori nella consapevolezza che il successo della strategia dipende dall'impegno di tutti nel costruire una cultura basata sull'innovazione.

3. OBIETTIVI TRASVERSALI E STRUMENTI DI GOVERNANCE

FSM si è pertanto posta cinque obiettivi trasversali alle linee di ricerca e favorevoli alla scientificità delle linee stesse che hanno richiesto la creazione di unità di lavoro all'interno della Direzione Scientifica Centrale e deputate allo sviluppo di strumenti di Governance (Fig 1):

Figura 1: Nuove unità di lavoro della Direzione Scientifica Centrale



Nello specifico:

1. il potenziamento della **capacità di attrarre risorse diverse dai fondi ministeriali**: la difficile situazione economica e i riflessi sulla contrazione della spesa sanitaria rendono sempre più necessario integrare i finanziamenti derivanti da Fondi Ministeriali con il reperimento di risorse economiche da destinare sia all'attività assistenziale sia a quella di ricerca e sperimentazione. L'accesso a finanziamenti regionali, nazionali ed europei rappresenta un canale verso cui continuare a puntare per stimolare la ricerca. A tale scopo FSM ha deciso di dotarsi di una struttura di **Grant Office** che, oltre a supportare l'attività di gestione della ricerca ministeriale tramite Workflow della Ricerca attraverso la gestione della messaggistica in entrata e in uscita (ottemperanza alle richieste e trasmissione di rendicontazioni progettuali, parte scientifica ed economica), si occuperà in maniera sistematica del reperimento/valutazione di bandi di ricerca pubblici e privati a livello negli ambiti sopra citati. A questo scopo FSM sta attuando un'indagine esplorativa presso strutture competenti nel reperimento di bandi per la ricerca e stesura di proposte per finanziamento e intende finalizzare nel 2013 apposito contratto per dare uno slancio a tale tipo di attività. Inoltre, grazie inoltre disponibilità di competenze interne esperte in ambito di pianificazione della ricerca, biostatistica ed economia la struttura di Grant Office fornirà supporto alla stesura, sottomissione dei progetti di ricerca e relativa gestione economica.
2. il **rafforzamento del proprio ruolo nella sperimentazione clinica** attraverso il potenziamento delle attività del **Clinical Trial Center** in termini di struttura e competenze: attualmente il Servizio gestisce tutte le sperimentazioni cliniche, sponsorizzate e spontanee, osservazionali o interventistiche che vengono effettuate entro FSM, occupandosi, tra gli altri, della gestione

contrattuale e delle stipule delle assicurazioni. Nel prossimo triennio il servizio verrà potenziato attraverso la centralizzazione dei data manager e conseguente ottimizzazione, in misura trasversale alle unità di ricerca, delle attività di registrazione dati derivanti da sperimentazione clinica. Si intende inoltre migliorare la qualità delle sperimentazioni cliniche no profit attraverso il supporto al ricercatore da parte delle figure professionali del biostatistico, dell'esperto in procedure regolatorie e dell'economista, già disponibili presso FSM, relativamente a valutazioni inerenti i diversi aspetti della sperimentazione: valutazione di congruenza con le linee di ricerca, di fattibilità clinica ed economica, in termini di potenzialità di arruolamento, accesso alle procedure, costi, di rigore statistico e di metodologia della ricerca in termini di numerosità campionaria, analisi statistica e relativi test e un aspetto procedurale-regolatorio e di trial management (sottomissione e iter regolatorio della ricerca)

3. **l'accrescimento del valore del capitale umano:** il capitale umano, inteso come insieme di conoscenze e competenze del personale, rappresenta una risorsa strategica per FSM e influenza direttamente la qualità del core business ivi compresa la sua eccellenza in ambito scientifico. La modalità per accrescere il valore del capitale umano è l'investimento nella formazione e aggiornamento dei professionisti. In questo ambito FSM è già provider ECM e continuerà a proporre per il triennio 2013-2015 piani di formazione per il personale tecnico/ scientifico/sanitario sulla base dei bisogni formativi definiti dalle norme vigenti. Inoltre FSM intende identificare percorsi alternativi di gratificazione e di motivazione del personale attraverso una maggiore responsabilizzazione e un coinvolgimento diretto del singolo nel processo decisionale ai diversi livelli di responsabilità. Intende inoltre porre in atto misure di accrescimento del proprio bagaglio culturale attraverso le missioni, particolarmente quelle internazionali. A questo scopo tra gli indicatori di performance è stato considerato il numero di partecipazione a convegni. Si è pertanto deciso di investire nel **potenziamento del Centro Studi e Formazione** per favorire la partecipazione ad eventi/iniziativa di formazione residenziale, a distanza e alla partecipazioni a corsi formativi specifici (management, trasferimento tecnologico, statistica, progettazione studi clinici)
4. tra gli strumenti di governance di cui FSM intende dotarsi nel prossimo triennio merita un'attenzione particolare il **Sistema per il monitoraggio della ricerca (coordinato da una Task Force per il monitoraggio della ricerca)** ed attualmente in fase avanzata di realizzazione. Tale sistema consentirà ai project manager della ricerca di poter monitorare e gestire tramite uno strumento informatico i progetti o trial clinici attivi tramite un monitoraggio continuo delle voci di spesa caratterizzanti il progetto di ricerca di interesse. In particolare tale strumento consentirà la raccolta di informazioni relative all'impiego del personale (dipendente, consulente o titolare di borsa di studio) tramite la compilazione da parte di ogni utente del proprio timesheet. Verranno inoltre monitorati gli ordini effettuati e le fatture attive e passive definite per ogni commessa di progetto, in modo tale da poter ottenere una visione sempre aggiornata in relazione al budget previsto per ogni attività afferente al progetto in esame. Report riassuntivi relativi all'andamento delle linee di ricerca FSM verranno prodotti con tempistiche calendarizzate tramite automatismi informatici e resi disponibili ai responsabili di progetto di ricerca e alla direzione scientifica FSM. Verranno inoltre generati automaticamente report di rendicontazione analitica specifici per ogni categoria di fondo di ricerca. Per ogni progetto di ricerca o trial clinico saranno disponibili grafici riassuntivi dello stato di avanzamento del progetto con relativa visualizzazione di attività eventualmente in ritardo rispetto alle tempistiche pianificate. Un esempio di possibile valutazione è riportato nella Figura 2.

Figura 2: Rappresentazione grafica riassuntiva delle attività afferenti a progetti di ricerca



Gli obiettivi finali di tale struttura informatica possono essere così schematizzati:

- Monitoraggio economico e scientifico di progetti e trial clinici tramite uno strumento informatico
- Monitoraggio continuo delle voci di spesa
- Raccolta e gestione di:
 1. Informazioni relative all'impiego del personale tramite timesheets
 2. Documenti: Proposal, Document of work, Produzione scientifica
 3. Monitoraggio di: ordini effettuati, fatture attive e passive
 4. Generazione di report aggiornati in relazione al budget previsto

La struttura informatica alla base di tale architettura risulta essere allineata all'eccellenza offerta dallo stato dell'arte. Il software dedicato alla gestione dei progetti e trial clinici presenti in FSM è una personalizzazione del software Project.net (<http://www.project.net>) identificato dalla società Gartner (<http://www.gartner.com>), azienda leader mondiale di consulenza e ricerca in ambito "information technology", tramite il suo "Magic Quadrant for IT Project and Portfolio Management" (Figura 3).

Figura 3: Magic Quadrant for IT Project and Portfolio Management

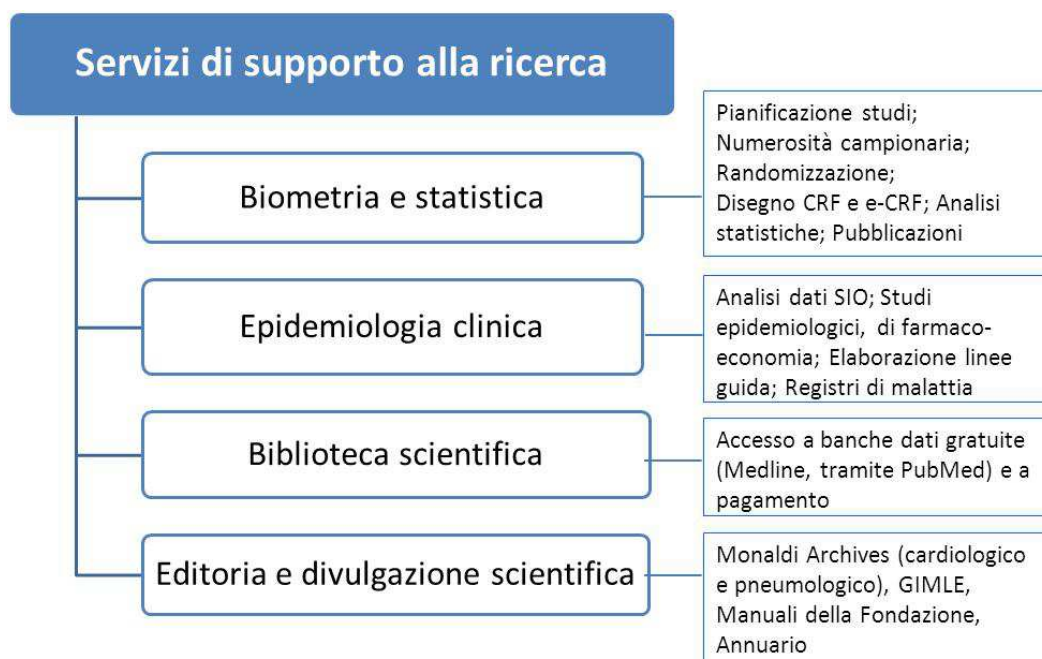


Il piano di sviluppo di tale strumento prevede una prima versione base del sistema ad utilizzo interno entro luglio 2013, una seconda fase di personalizzazione e definizione dei flussi informatici entro ottobre 2013 per arrivare ad un sistema totalmente attivo e fruibile da tutti i ricercatori FSM entro gennaio 2014.

Accanto allo strumento gestionale sopra descritto, il secondo strumento a supporto della strategia per il triennio 2013-2015 è costituito dalla **Qualità** nella sua accezione più ampia, ossia l'insieme delle procedure e istruzioni operative per garantire l'efficacia e la sicurezza dei processi clinici, gestionali e di ricerca. FSM è già certificata secondo le attuali norme UNI EN ISO 9001 dal 2004 (certificata UNI EN ISO 9001: 2008 dal 2010): FSM continuerà ad investire sul miglioramento continuo della qualità che, in ambito di ricerca, si configura con una sempre maggiore attenzione alla razionalizzazione delle risorse, soprattutto in considerazione dello scenario di rigore e di contenimento economico che ci si attende per il prossimo triennio. Attraverso un'analisi proattiva del rischio e verifiche interne il processo di miglioramento verrà attivato agendo sia in termini di qualità di prodotto sia di qualità di processo. La prima, il cui risultato finale è l'efficacia, sarà mirata alla messa in opera e realizzazione di ricerche basate su criteri di elevato livello scientifico, la seconda, il cui risultato finale è l'efficienza, alla razionalizzare delle risorse nel bilancio esecuzione-outcome della ricerca stessa. Qualità di prodotto e di processo sono due aspetti fortemente correlati ed integrati tra loro: l'organizzazione di un processo snello e razionale incide con molta probabilità sul conseguimento di risultati efficaci, viceversa, il buon esito di una attività non dipende solo dalle competenze individuali ma dalla bontà dei processi sistemici in cui tali competenze si integrano.

5. Per facilitare la progettazione, conduzione, analisi e scrittura dei progetti di ricerca sono state sviluppate delle **Iniziative di Supporto** nelle aree di *biometria e statistica e di epidemiologia clinica*. In particolare l'attività di supporto nei confronti dei ricercatori si riferisce a: disegno e pianificazione delle ricerche, predisposizione di Case Report Form/schede raccolta dati per la conduzione degli studi, disegno di database elettronici, analisi statistiche dei dati raccolti, supporto alla produzione di report dei risultati e pubblicazioni scientifiche. Il supporto specifico per i trial clinici riguarda essenzialmente la stima della dimensione campionaria e la predisposizione delle liste di randomizzazione. In ambito epidemiologico le nuove iniziative messe in atto riguardano la gestione ed analisi dei dati derivanti dall'attività clinica di routine e inclusi nel Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) al fine di pianificare e condurre studi specifici nell'ambito dell'epidemiologia (trasversali, caso-controllo, coorte), della farmaco-utilizzazione e della farmaco-economia, nonché di istituire registri di malattia. Si intende infine fornire ausilio al ricercatore nell'ambito dell'analisi dei processi clinici e sanitari, dell'elaborazione di percorsi clinici nonché dell'elaborazione, implementazione e verifica di linee guida per la pratica medica
Continua a rimanere attiva con possibilità di potenziamento una sezione dedicata alla divulgazione interna ed esterna (Figura 4).

Figura 4: Servizi di supporto alla ricerca e descrizione



3. INDICATORI

Per evitare che le linee programmatiche rimangano una mera enunciazione di intenti, la programmazione per il triennio 2013-2015 sarà tradotta in indicatori misurabili di risultato. Gli indicatori saranno valutati su base annuale per linea di ricerca e saranno gli stessi per tutte le linee di ricerca al fine di garantirne la confrontabilità. Differenti saranno invece i relativi valori obiettivo, determinati sulla base dei dati storici sulla Ricerca Corrente relativi agli anni precedenti. Gli indicatori identificati esprimono la quantificazione e relativa valenza scientifica delle ricerche prodotte entro FSM o in collaborazione con altri Enti ed Istituti. Sono quindi stati definiti come indicatori standard espressi nella misura dell'Impact Factor (I.F.) normalizzato e indicatori di monitoraggio interni alla struttura in termini di numero di partecipazioni attive a eventi da parte dello staff dei laboratori di ricerca.

Indicatori specifici saranno via via identificati per il monitoraggio dei progetti a valenza strategica. Nella Tabella 3 a seguire si descrivono gli indicatori e i relativi valori obiettivo.

Tabella 3: Indicatori per Linee di Ricerca FSM e relativi valori obiettivo

Indicatore	Applicazione	Descrizione	Valore obiettivo
IF normalizzato*	Linee di Ricerca	IF normalizzato di tutte le pubblicazioni afferenti alle Linee di Ricerca	Linea 1 e 6: ≥ 75 per anno Linee 2-3-4-5: ≥ 150 per anno
Partecipazione a manifestazione scientifica	Linee di Ricerca	Dello staff junior dei laboratori di ricerca (Direttore escluso)	almeno 10 partecipazioni per anno per linea
Pubblicazioni relative ai progetti FSM	Linee di Ricerca	Pubblicazioni derivanti dalla progettazione FSM	Linea 1 e 6: almeno 25 pubblicazioni per anno Linee 2-3-4-5: almeno 50 pubblicazioni per anno

*normalizzazione come da rendicontazione Ricerca Corrente

4. ANALISI DELLE CRITICITÀ

Le criticità derivanti da attività di ricerca possono essere di natura esogena o endogena, in essere o in divenire, e possono in misura differente influenzare il raggiungimento degli obiettivi o, in generale, l'attuazione della strategia. Se individuati e analizzati tempestivamente è possibile limitarne gli effetti negativi assumendo le opportune decisioni.

Tra i **fattori esogeni** è da citarsi la situazione economica generale che comporta scelte di politica economica nella direzione dei tagli e della progressiva riduzione delle risorse dedicate alla sanità in genere e alla ricerca nello specifico. Ciò comporta la definizione di priorità anche in ambito di ricerca con scelte che hanno una previsione di impatto positivo sull'outcome. Per fare ciò è necessario allargare le prospettive e compiere un salto culturale per determinare un sostanziale cambiamento nelle relazioni intra e inter ospedale. In quest'ottica FSM intende potenziare le collaborazioni esterne ad elevata valenza scientifica a livello sia nazionale sia internazionale, al fine di instaurare rapporti che consentano di incrementare il reperimento di fondi di ricerca al di fuori del contesto ministeriale. A questo proposito risulta una opportunità da non tralasciare la prossima emissione di bandi di ricerca sul programma Horizon 2020 in ambiti favorevoli a FSM, quali malattie fragili, cure integrate e tecnologia associata alla medicina.

Per quanto attiene ai **fattori endogeni** è stata effettuata un'analisi interna di valutazione dei punti di forza e di debolezza della struttura (*SWOT analysis*). Ne è emerso un quadro generale caratterizzato da una scarsità di personale dedicato alla ricerca, una mancanza di ricambio generazionale con conseguente impoverimento delle motivazioni dei singoli, inquadrato tuttavia in un'ottica positiva di cambiamento grazie ad una nuova politica aziendale che riconosce prima di tutto l'autonomia di gestione dei finanziamenti ottenuti ai ricercatori. Si intende pertanto sfruttare i punti di forza della struttura basati principalmente sulla disponibilità di casistiche numerose, sulla versatilità e trasversalità dei Servizi di Bioingegneria e Biostatistica nonché sulla possibilità di ricerca traslazionale con i laboratori di base per dare una svolta positiva e premiante all'attività di ricerca svolta in FSM.

DETTAGLIO LINEE DI RICERCA

La strategia del triennio 2013-2015 della ricerca corrente relativa alle 6 linee di ricerca di FSM è sviluppata dalla Direzione Scientifica Centrale in collaborazione con i Direttori Scientifici di Istituto e i Direttori di Dipartimento. La sintesi delle conversazioni è stata raggiunta in due diverse riunioni di riflessione e *brainstorming*: la prima tenutasi il 19 febbraio 2013 tra la Direzione Scientifica Centrale e i Direttori Scientifici dei diversi Istituti di FSM principalmente rivolta all'analisi e discussione dei punti di forza, delle debolezze e delle opportunità di FSM (*SWOT analysis*) sulla base del reporting e l'aggiornamento delle situazioni dei diversi Istituti, la seconda tenutasi il 23 aprile 2013 tra la Direzione Scientifica Centrale e i Direttori Dipartimento in cui si è effettuata una discussione e una condivisione della progettualità per Linea di Ricerca.

Di seguito si illustra nel dettaglio la progettualità di ciascuna Linea di Ricerca attraverso la descrizione dei seguenti capisaldi: Obiettivi della Linea di Ricerca, Attività di networking, Strategie di ricerca, Capacità di attrarre risorse, Trasferimento tecnologico/Brevetti, Attività di Formazione, Attuazione degli obiettivi.

1. LINEA DI RICERCA N° 1: MEDICINA OCCUPAZIONALE, ERGONOMIA E DISABILITA'

1.1. Obiettivi

La linea di ricerca 1 conferma, per il settore relativo alla Medicina Occupazionale, per il triennio 2013-2015 l'impostazione sul tema tradizionale della identificazione e quantificazione dei rischi ambientali e occupazionali da attività produttive, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Ambientale.

Gli obiettivi dei progetti di ricerca corrente saranno, come nel triennio precedente, perseguiti per mezzo di ricerche sperimentali, cliniche ed epidemiologiche. E' previsto l'ampliamento dell'attività di ricerca, già in corso, sugli effetti derivanti dall'esposizione a basse dosi di inquinanti organici persistenti (PCB, fenilmercurio, PSOA) e di xenobiotici aerodispersi di interesse industriale (benzene, stirene, formaldeide).

A livello clinico epidemiologico saranno completati gli studi sugli effetti a lungo termine dell'esposizione a Distruttori Endocrini in popolazioni lavorative.

Nuove progettualità o progettualità che continuano filoni di ricerca attivi dagli anni precedenti riguarderanno, in collaborazione con le Unità dedicate all'Igiene Industriale e Ambientale e le Unità cliniche dedicate alla Riabilitazione, i seguenti argomenti: 1) relazioni tra attività lavorativa e cefalea primaria; 2) fattori di rischio e misure preventive legate alle lavorazioni in alta quota; 3) progetto SOBANE; 4) valutazione dello stress lavoro-correlato; 5) infortuni sul lavoro e loro prevenzione; 6) pneumoallergeni occupazionali e ambientali e immuno-allergopatie respiratorie.

Per quanto attiene all'area di Ergonomia e Disabilità, le principali linee di ricerca che saranno sviluppate nel triennio 2013-2015 sono le seguenti: 1) Analisi dell'impegno energetico richiesto per lo svolgimento di attività di terapia occupazionale in soggetti con disabilità in fase riabilitativa; 2) Problematiche di riabilitazione occupazionale, ergonomia e cinesiologia applicate alla clinica riabilitativa.

I principali filoni di ricerca che saranno sviluppati avranno per obiettivo quello di sviluppare temi di valutazione e riabilitazione occupazionale, ergonomia e cinesiologia applicate alla clinica riabilitativa enfatizzando gli aspetti relativi ad attività funzionali residue e partecipazione, come fondamentali per la descrizione della salute e degli stati ad essa correlati nell'ottica della Classificazione ICF dell'OMS. Lo scopo finale di queste applicazioni tecnologiche innovative è una migliore continuità assistenziale e qualità di vita del paziente. Inoltre le attività verteranno sulla messa a punto, fornitura e divulgazione di percorsi riabilitativi di tipo occupazionale per la riduzione della disabilità fino al reinserimento sociale e lavorativo, sia dell'infortunato sul lavoro che del paziente 'fragile'.

Le principali aree di ricerca esplorate saranno: 1) Valutazione dell'efficacia e efficienza di interventi di riabilitazione robotizzata e teleriabilitazione nel campo della terapia occupazionale; 2) Disturbi muscolo-scheletrici a genesi lavorativa a livello dell'arto superiore: dalla prevenzione al reinserimento (con particolare riguardo alle patologie neuro-muscolo-scheletriche in operatori a videoterminale e ai disturbi da movimentazione manuale dei pazienti da parte di personale ospedaliero); 3) Percorsi diagnostico-

terapeutici per le patologie del rachide di natura lavorativa (inclusi interventi ergonomico-preventivi, di educazione sanitaria e di formazione per il personale); 4) Interventi per la riduzione dell'inabilità temporanea assoluta fino al reinserimento lavorativo dell'infortunato sul lavoro e per l'ottimizzazione della sua qualità di vita.

1.2. Attività di Networking

Nel triennio 2013-2015 le attività di networking relative alla Linea di Ricerca 1 saranno volte sia a consolidare le collaborazioni già in atto entro FSM e con altri entri sia ad attuarne nuove.

In particolare le attività da svolgersi relativamente ai progetti sopra descritti vedranno la collaborazione di: Centro Cefalee IRCCS "Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino" – Consorzio Universitario Studio Disordini Adattativi e Cefalee (UCADH), Università di Pavia - Associazione Lombarda di Medicina di Lavoro e Igiene Industriale; Società Italiana di Medicina di Montagna e con l'Ambulatorio di Medicina di Montagna dell'Azienda Ospedaliera (AUSL) di Aosta; l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, l'Istituto Auxologico Italiano di Milano e la Fondazione Santa Lucia, IRCCS, Roma.

Per quanto attiene alla musicoterapia sono stati avviati contatti per collaborazioni con l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, l'Istituto Auxologico Italiano di Milano e la Fondazione Santa Lucia, IRCCS, Roma; con la Fondazione Sospiro (CR) e si prevedono contatti finalizzati a collaborazioni scientifiche con: Università di Pavia, Università di Ferrara e con il Centro Interdipartimentale Mente Cervello (CIMEC) di Trento

Sono inoltre in corso collaborazioni finalizzate alla ricerca scientifica in tema di allergopatie professionali con Università italiane ed europee: Università di Pavia, Università di Perugia, Università degli Studi di Torino, University of Toronto, Ruhr-University Bochum, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium, Universidad Autónoma de Barcelona, Department Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France, University of Aarhus, Aarhus, Denmark, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

Oltre alle collaborazioni nazionali ed internazionali sopra citate è in atto una stretta collaborazione con alcune cattedre di Medicina del Lavoro (soprattutto Varese e Brescia).

1.3. Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse

In linea con i nuovi orientamenti di FSM e in accordo alla situazione generale di riduzione dei costi, il Dipartimento intende nel prossimo triennio potenziare, per la propria competenza, la quota dei finanziamenti non ministeriali. A questo scopo, tra le principali progettazioni passibili di co-finanziamenti è da citare la Strategia SOBANE-SGSL che tra i suoi obiettivi il proprio auto-sostentamento attraverso la vendita di servizi alle aziende aderenti all'iniziativa. Ciò non esclude progetti specifici ed i relativi finanziamenti da parte di Enti interessati, quali INAIL e Associazioni di categorie. Inoltre per le aziende aderenti alla strategia si apre anche la possibilità di poter loro fornire, da parte di FSM, anche altri servizi quali: le indagini di igiene industriale (rischi fisici, chimici, ergonomici, microbiologici, ecc) e di Medicina del lavoro (sorveglianza sanitaria e diagnostica).

Altra possibilità di sviluppo in termini di realizzazione di trial clinici e studi candidabili per bandi di ricerca non ministeriale potranno derivare dai progetti pianificati in ambito musicoterapeutico.

1.4. Trasferimento tecnologico/Brevetti

Il possibile trasferimento tecnologico derivante dalle attività di ricerca della Linea 1 è atteso dal progetto SOBANE-SGSL. Se in un primo tempo il servizio offerto sarà quello di attestare la corretta attuazione della Strategia SOBANE-SGSL, in un prossimo futuro potrebbe essere possibile per FSM diventare un Ente di certificazione per l'attestazione della corretta applicazione della BS OHSAS 18001, requisito indispensabile per le aziende per poter accedere ad un Sistema esimente, come previsto dal DLgs 231/02 .

La possibilità per FSM di diventare Ente certificatore in materia di BS OHSAS 18001 (Sistema di Gestione per la Salute e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro) sarebbe in totale sintonia con il ruolo istituzionale di IRCCS "Clinica del Lavoro".

1.5. Studi clinici multicentrici e collaborativi

La già attiva partecipazione nel ruolo di sponsor di trial clinici randomizzati e controllati è relativa alle applicazioni della musicoterapia nei contesti precedentemente indicati. Per il prossimo triennio 2013-2015 si prevede la conclusione degli studi clinici in corso e l'ampliamento delle condizioni cliniche in cui poter applicare i principi della musicoterapia (es. stati vegetativi). In questi ambiti è già previsto l'avvio di trial clinici atti a dimostrare l'efficacia dell'approccio.

Altro ambito di ricerca in cui è prevista la partecipazione a trial clinici è costituita dallo studio sui pneumoallergeni occupazionali: la affiliazione e partecipazione attiva nelle società scientifiche nazionali e internazionali consentirà la continua condivisione di progetti con ricercatori appartenenti a università ed enti italiani e internazionali, soprattutto europei, con i quali sono già state instaurate in passato proficue collaborazioni e con i quali sono in fase di progettazione studi clinici multicentrici e gruppi di lavoro monotematici.

1.6. Attività di formazione

Le UU.OO. del Dipartimento sono in costante contatto con gli Enti preposti alle attività formative in ambito di medicina del lavoro, ergonomia e disabilità. In particolare sono disponibili per la prosecuzione della partecipazione ad attività significative di formazione sia ASL, sia Inail, in merito al reinserimento al lavoro ed all'analisi dei rischi ai fini della prevenzione di re-infortuni e/o malattie professionali. per quanto attiene al progetto SOBANE, oltre agli strumenti formativi specifici della Strategia SOBANE (illustrazione generale della strategia, formazione aziendale del referente SOBANE-SGSL, formazione di Auditor SOBANE, formazione specifica per l'implementazione del Sistema di Gestione BS OHSAS 18001), si stanno approntando momenti formativi in grado di rispondere ai bisogni formativi delle aziende aderenti al network.

Inoltre le attività di ricerca svolte in ambito di cefalea e di problematiche relative al lavoro in quota saranno oggetto nel 2014 di convegni ECM svolti in collaborazione rispettivamente con il Centro cefalee della "Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino" e con la Società Italiana di Medicina di Montagna e saranno rivolti ai Medici Competenti.

1.7. Progetti strategici

Sono ritenuti strategici per la programmazione 2013-2015 i seguenti progetti:

- a. **Studio della relazione e delle influenze fra attività lavorativa e "cefalea primaria"**. Nel triennio 2013-2015, la ricerca affronterà l'elaborazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria per i lavoratori esposti al rischio e il processo decisionale legato alla formulazione del giudizio di idoneità allo svolgimento di attività nel lavoratore affetto da cefalea primaria. Lo studio affronterà sia l'individuazione delle misure preventive sia l'influenza che gli episodi cefalalgici e/o le terapie in atto possono avere sulla capacità di lavoro e sui livelli di attenzione e reattività del lavoratore.
- b. **Studio dei fattori di rischio e delle misure preventive legati allo svolgimento di un'attività di lavoro in alta quota** (intesa come altitudine pari o superiore a 3000 m sopra il livello del mare). Nel triennio 2013-2015, come prosecuzione e consolidamento del lavoro svolto, la ricerca affronterà il processo decisionale legato alla formulazione del giudizio di idoneità allo svolgimento di attività di lavoro in alta quota e l'applicazione sperimentale su gruppi di lavoratori esposti al rischio del protocollo sanitario elaborato nella fase precedente della ricerca.
- c. **Sperimentazione di un metodo partecipato di valutazione dei rischi finalizzato allo sviluppo di un Sistema di Gestione della Sicurezza sul Lavoro.**
Verranno individuate le potenziali condizioni o agenti occupazionali di rischio favorenti gli eventi infortunistici, dall'altro di individuare "buone prassi" di prevenzione nel settore ospedaliero.
- d. **Il Progetto SOBANE-SGSL** è stato oggetto di delibera della Direzione Generale Sanità-Regione Lombardia (Delibera n° 1757 del 1° marzo 2013). Tale delibera costituisce un importante riconoscimento di un lavoro che ha visto al centro FSM con la collaborazione di INAIL, delle ASL di Pavia e Lodi ed di oltre 100 aziende (tra cui l'Università di Pavia) che si sono sottoposte volontariamente alla sperimentazione.

Lo sviluppo previsto per il triennio 2013-15 avrà focus sulla rispondenza ai bisogni sanitari e scientifici con estensione dell'iniziativa ad altre Unità Operative Ospedaliere di Medicina del Lavoro. Il progetto già condiviso con le UOOML di Brescia e Varese potrà essere sottoposto ad Enti terzi al fine di individuare possibili fonti di co-finanziamento.

e. Valutazione dello Stress “Lavoro-correlato: utilizzo del “Maugeri Stress Index”.

Il progetto rappresenta la continuazione di un lavoro svolto nel biennio precedente in cui FSM ha messo a punto un questionario [*Maugeri Stress Index* (MSI)] specificamente costruito per la valutazione dello stress lavoro-correlato e delle componenti che lo possono determinare (in ottemperanza al D.Lsg. 81/2008 e successive modificazioni). Il questionario MSI ha già superato una prima fase di validazione su un campione di oltre 300 lavoratori che ha permesso di ottimizzare lo strumento e di generarne una *reduced-form*, di più agevole somministrazione e maggiormente rispondente ai requisiti psicometrici. Pertanto nel prossimo triennio si prevede di:

- a. validare la *reduced-form* del questionario per lo studio dello stress lavoro correlato;
- b. costruire un algoritmo per la stima dell'indice “rischio”;
- c. realizzare un software utilizzabile per archiviazione e refertazione automatizzata.

f. Elaborazione di Buone Prassi per la prevenzione degli infortuni sul lavoro.

In ottemperanza a quanto richiesto dal D.Lsg 81/2008, il progetto è finalizzato alla elaborazione e sperimentazione di buone prassi per la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori, con particolare riferimento alla gestione del rischio da differenza di genere, e alla promozione dell'applicazione delle migliori buone prassi che emergeranno, affinché queste possano ricevere la più ampia diffusione in un'ottica di prevenzione degli infortuni sul lavoro. Il carattere innovativo del progetto consiste nell'applicazione di un modello di analisi delle dinamiche infortunistiche presso le aziende del settore sanitario nel quale è maggiore l'incidenza infortunistica femminile.

g. Distruttori Endocrini.

Alla luce di recenti dati della letteratura in cui è stato dimostrato che l'acido perfluorooctanoico (PFOA) e il perfluorooctansulfonato (PFOS), derivati da fluoropolimeri (teflon, plastiche etc.), sono rilevabili in quantità significative nella tiroide di pazienti operati per patologie benigne e maligne, il progetto di ricerca corrente per il prossimo triennio si occuperà della valutazione dell'ingresso di queste sostanze all'interno di tireociti di ratto (cellule FRTL-5) e di tireociti umani in coltura primaria. Gli studi di citotossicità saranno eseguiti anche in colture primarie di cellule tiroidee umane preparate da pezzi chirurgici. In una fase successiva saranno valutati gli effetti di PFOA e PFOS su alcune funzioni specifiche della cellula tiroidea, in prima istanza la stimolazione della adenilato-ciclastasi tiroidea esercitata dal TSH bovino o umano ricombinante.

h. Pneumoallergeni occupazionali e ambientali e immuno-allergopatie respiratorie

Nel triennio 2013-2015 proseguirà l'attività di ricerca clinica su asma e rinite correlate a lavoro, con particolare attenzione agli aspetti fisiopatologici dell'iperreattività bronchiale e alla componente infiammatoria, e alle metodiche per la loro valutazione nelle vie aeree superiori ed inferiori, quali il test di bronco-stimolazione con mannitolo, il dosaggio della frazione esalata dell'ossido nitrico (FeNO) nell'aria espirata, il test dell'espettorato indotto.

i. Analisi dell'impegno energetico richiesto per lo svolgimento di varie attività motorie in soggetti disabili.

Il lavoro svolto negli anni precedenti ha evidenziato come in fase riabilitativa vi siano numerose attività (abbigliamento, igiene, uso di carrozzina) che richiedono uno sforzo superiore a quello soggettivamente percepito dai soggetti, con un impegno metabolico importante, in genere sottostimato e quindi trascurato. Il presente progetto si propone di analizzare i costi energetici delle attività quotidiane in diverse casistiche: soggetti con disabilità motoria di origine neurologica (paraplegici), cardiologica (donne cardio-operate), nefrologica (soggetti in dialisi), al fine di ottimizzare i protocolli e porre le basi per sperimentazioni di nuovi indicatori quantitativi e per lo studio di fattori predittivi di reinserimento.

j. Sviluppo e caratterizzazione di impianti protesici per applicazioni nell'ambito dell'ingegneria del tessuto osseo.

La disabilità conseguente a patologie del sistema osteo-articolare può essere ripristinata utilizzando le biotecnologie facendo uso di materiali metallici o di idrossiapatite che garantiscono le proprietà meccaniche e procedendo ad un loro rivestimento con materiale bioattivo per l'adesione e la proliferazione cellulare. L'obiettivo principale riguarda la possibilità di trattare il Titanio 3D con un rivestimento di biovetro arricchendolo con zinco che possiede proprietà antibatteriche.

k. Musicoterapia

Il progetto di ricerca corrente, articolato in varie sezioni, si pone essenzialmente l'obiettivo di verificare l'efficacia della musicoterapia (approccio attivo) nelle principali patologie neurologiche degenerative e non: stroke, Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, demenze, sclerosi multipla, disturbi della coscienza. Il progetto si propone inoltre di pervenire alla definizione di possibili modelli applicativi della musicoterapia nell'ambito degli interventi terapeutico-riabilitativi in Terapia Occupazionale, Ergonomia e Neurologia.

Pertanto, nel triennio 2013-2015, il progetto si propone di: 1) Valutare l'efficacia della musicoterapia nelle patologie neurologiche ma anche di studiare i meccanismi sottostanti il processo e gli esiti terapeutici; 2) Conclusione dei progetti attivati nell'ambito dello stroke, della malattia di Parkinson e della sclerosi laterale amiotrofica; 3) Conclusione dello studio relativo all'utilizzo della fMRI finalizzato a individuare le aree cerebrali attivate e stimolate dalla musica e dall'intervento musicoterapeutico in soggetti sani; 4) Implementazione degli studi clinici attraverso l'inclusione di nuovi ambiti di intervento: sclerosi multipla, disturbi della coscienza e demenze; 5) Introduzione dell'utilizzo della fMRI negli studi clinici inerenti l'utilizzo della musicoterapia

2. LINEA DI RICERCA N° 2: MEDICINA RIABILITATIVA NEUROMOTORIA

2.1. Obiettivi

Le finalità dell'attività del Dipartimento di Medicina Riabilitativa Neuromotoria per il prossimo triennio saranno volte al consolidamento delle ricerche in corso perfezionamento delle metodiche di valutazione funzionale, all'applicazione di tecnologie innovative, alla valutazione di efficacia di nuovi farmaci, e alla misurazione dell'outcome in tutte le principali patologie neuromotorie di interesse riabilitativo. A questi campi di studio si affiancheranno specifiche ricerche di base, finalizzate all'individuazione dei meccanismi patogenetici responsabili del danno in pazienti con malattie neurodegenerative. Le linee di ricerca corrente possono essere suddivise in ricerca di base e ricerca clinica.

Ricerca di base

Nel corso del prossimo triennio proseguiranno le ricerche volte a identificare i fattori genetici, biologici e tossico-ambientali che stanno alla base delle malattie neurodegenerative, con particolare attenzione alla sclerosi laterale amiotrofica. Lo scopo delle ricerche è di fornire parametri utili alla diagnosi precoce di questa malattia, di capirne i meccanismi patogenetici e sperimentare approcci terapeutici innovativi.

Il Laboratorio sperimentale per lo studio delle malattie Neurodegenerative di Pavia è in particolare dedicato allo studio delle alterazioni genetiche della glia nella patogenesi delle SLA e della SMA. Il laboratorio nel prossimo triennio si focalizzerà su protocolli di trasferimento genico a scopo terapeutico in topi transgenici. Il Centro SLA di Milano affianca all'attività di ricerca clinica progetti di ricerca di base avvalendosi di collaborazioni nazionali e internazionali.

Progetti di ricerca di base nell'ambito della ricerca corrente prevedono studi sullo sviluppo di colture di fibroblasti cutanei dai pazienti per indagare alterazioni di meccanismi intracellulari importanti per la sopravvivenza o la morte cellulare. Tali ricerche mirano a identificare biomarcatori precoci di malattia e studiare il ruolo della neuroinfiammazione nella patogenesi della malattia.

Ricerca clinica

All'interno dei progetti di ricerca clinica si riconoscono vari settori, dedicati a trial clinici, misure di outcome, analisi del controllo motorio, neurofisiologia e bioingegneria applicata, neuropsicologia. I principali temi per il prossimo triennio verteranno su aspetti di tipo valutativo, rieducativo, farmacologico e nutrizionale in patologie gravemente invalidanti quali stroke, mielolesioni, malattie neurodegenerative, malattie osteo-articolari, per migliorare l'approccio clinico-riabilitativo globale e la qualità di vita dei pazienti.

Un filone di ricerca si occupa della messa a punto e applicazione di sistemi di telemedicina nella gestione di pazienti con disabilità e dolore cronico.

Gli studi di Neurofisiologia Clinica sono relativi all'uso di indagini neurofisiologiche multimodali e indagini morfo-funzionali, quali la biopsia di cute, mirate alla definizione dei meccanismi fisiopatologici responsabili delle alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico. In particolare verranno studiati i meccanismi fisiopatologici e neurofisiologici delle tecniche antalgiche utilizzate per la terapia del dolore neuropatico.

Sono previsti nuovi studi che utilizzano l'integrazione di strumenti robotici nelle tecniche della riabilitazione motoria negli esiti di lesioni vascolari cerebrali, dove hanno già dimostrato un miglioramento della funzione e della forza muscolare.

Le ricerche sull'analisi del controllo motorio sono dedicate allo studio del movimento umano e della sua plasticità in condizioni normali e in varie situazioni patologiche, che coinvolgono principalmente il Sistema Nervoso Centrale e Periferico, con particolare enfasi su controllo posturale (stabilometria, posturografia), locomozione e movimento volontario in condizioni di deficit sensoriali o di disturbi del movimento.

Le tematiche di maggior interesse di Neuropsicologia Clinica riguardano gli studi sulle sequele di gravi cerebrolesioni, traumatismi cranio-encefalici e di patologie neurodegenerative.

2.2. Attività di Networking

L'attività dipartimentale opererà nel prossimo triennio verso una maggiore collaborazione tra le diverse UU.OO. che ne fanno parte. Pertanto la linea di ricerca dipartimentale per la ricerca corrente seguirà l'estensione delle attività alle diverse UU.OO. La possibilità di lavorare con un approccio "multicentrico Istituzionale" potrà essere raggiunto poiché sono stati di recente messi a punto percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) e scale di outcome comuni a tutte le UU.OO. Ciò garantirà la raccolta di dati clinici e strumentali omogenei su casistiche molto ampie per le principali patologie. La ricchezza di competenze cliniche sviluppate in UU.OO. riabilitative altamente specializzate e la possibilità di disporre di ampie casistiche (anche per patologie rare) sono di importanza strategica per lo sviluppo della ricerca in tutti gli ambiti: in campo epidemiologico, nella formulazione di protocolli sempre più avanzati per elevare la qualità del livello assistenziale, nel promuovere trial clinici con nuove molecole, nel fornire training o aggiornamento professionale, o per permettere l'istituzione di grosse banche di raccolta di materiale biologico, premessa per l'allargamento delle competenze anche agli studi sperimentali e alla ricerca dei meccanismi eziopatogenetici di queste malattie.

Le UU.OO. afferenti al Dipartimento hanno inoltre consolidate sinergie con numerosi Istituti di ricerca nazionali (IRCCS e universitari) e internazionali che garantiscono la realizzazione di progetti multicentrici sia nel campo clinico sia nella ricerca di base. Anche la ricerca corrente verrà integrata in queste collaborazioni con istituti di ricerca esterni. In particolare è in fase di istituzione un tavolo tecnico con la Fondazione IRCCS Istituto Casimiro Mondino per la messa a punto di progetti comuni nell'ambito delle malattie neurodegenerative.

2.3. Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse

Seguendo la raccomandazione del Ministero Salute, è importante che le linee di ricerca dipartimentali vengano sostenute dai finanziamenti per la ricerca corrente ma è altresì importante che i ricercatori sviluppino anche progetti di ricerca finanziati da enti non Ministeriali. Come già per il passato, nel prossimo triennio le UU.OO. afferenti al Dipartimento sottoporranno progetti di ricerca per bandi di finanziamento a enti quali Regioni, ARISLA (Agenzia di Ricerca per la SLA) e Comunità Europea. Tali enti hanno già finanziato negli scorsi anni le UU.OO. di Neuroriabilitazione di FSM presenti in alcuni casi con funzioni di coordinamento, in altre come unità operative.

2.4. Trasferimento tecnologico/brevetti

"Glioprotectant Peptide for Use in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Methods related thereto" Domanda di brevetto presentato in USA. Inventore: Daniela M.C. Rossi. Assegnatario originale: Fondazione Salvatore Maugeri.

L'invenzione riguarda l'utilizzo del peptide cellula-permeante TAT-BH4 per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica. Questa è una patologia che si manifesta nella maggior parte dei casi in forma

sporadica. Tuttavia, circa il 5-10% dei pazienti presenta una forma familiare, di cui un quinto è associato a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima SOD1. Recente evidenze sperimentali, ottenute su modelli cellulari e animali di patologia che esprimono SOD1 mutata, hanno suggerito che la degenerazione delle cellule neuronali motorie non è indipendente dal contesto in cui queste sono inserite, ma risulta fortemente condizionata dalle cellule gliali presenti nel loro microambiente. Si è quindi visto che non solo le cellule della glia svolgono ruoli molteplici nell'indurre neuro degenerazione, ma solo loro stesse dei bersagli della patologia e possono andare incontro a morte cellulare. In questo contesto, il Laboratorio di Ricerca sulle Malattie Neurodegenerative di FSM ha messo a punto una molecola peptidica ad azione glioprotettiva che è in grado di penetrare all'interno delle cellule e, quindi, prevenire la degenerazione delle cellule gliali astrocitarie. La somministrazione di tale peptide in trials preclinici in vivo, in topi transgenici che esprimono forme mutate di SOD1, si è inoltre dimostrata in grado di posticipare l'esordio della malattia, migliorare la performance motoria, ed estendere significativamente la sopravvivenza degli animali. A livello istopatologico, questo miglioramento nel decorso della malattia è associato ad una maggiore preservazione delle cellule gliali e motoneuronali. E' quindi plausibile ipotizzare che specifiche formulazioni farmaceutiche di questa molecola possano essere utilizzate per il trattamento della patologia umana.

“La claritromicina nella terapia dell'artrite reumatoide”. Inventore Dr G. Saviola. Proprietario del brevetto: Fondazione Maugeri IRCCS.

L'artrite reumatoide è una malattia reumatologica cronica ad andamento progressivamente invalidante che interessa circa l'1% della popolazione. La claritromicina è un antibiotico di uso comune, poco costoso e generalmente ben tollerato, appartenente alla famiglia dei macrolidi. A questa stessa famiglia appartengono 3 DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) riconosciuti ufficialmente come efficaci nella terapia dell'artrite: ciclosporina-A, tacrolimus e syrolimus. Questa affinità chimica può spiegare, almeno in parte, l'efficacia della claritromicina nelle malattie reumatologiche. L'uso proposto (e brevettato) della claritromicina è quello del trattamento della Artrite Reumatoide.

2.5. Studi clinici multicentrici e collaborativi

Il Dipartimento mira a favorire la realizzazione di trial clinici multicentrici all'interno di FSM grazie a percorsi diagnostico-terapeutici e scale di outcome comuni a tutte le UU.OO.

Alcuni dei trial che verranno realizzati riguarderanno: a) Prevenzione delle cadute e recupero del cammino in pazienti post-stroke; b) Efficacia dell'intervento riabilitativo dual tasking per il paziente con Sclerosi Multipla; c) Motor and fear of movement training for patients with chronic low back pain; d) Efficacia dell'intervento riabilitativo di Core stability per il paziente con esiti di Stroke; e) Efficacia dell'intervento riabilitativo multidisciplinare per il paziente con M. Parkinson; f) Studio randomizzato, a gruppi paralleli di supplementazione orale con un integratore alimentare specifico + nutrizione standard versus nutrizione standard sulla guarigione delle ulcere da decubito in pazienti con lesione spinale; g) Studio pilota sull'applicazione della stimolazione con tDCS in pazienti disfagici e in pazienti afasici da lesione centrale ischemica acuta; h) Studio pilota sull'applicazione della stimolazione con tDCS in pazienti con vescica neurogena da lesione midollare completa; i) Studio pilota sull'efficacia della stimolazione talamica nel trattamento di pazienti in stato vegetativo o di minima coscienza persistente da più di sei mesi; l) L'efficacia della musicoterapia nella riabilitazione di pazienti affetti da stroke e Malattia di Parkinson.

Nell'ambito della ricerca sulla SLA si segnalano: a) The role of aerobic/endurance exercise in ALS; b) Predictors of non-invasive ventilation efficacy and survival in ALS; c) Phase II, multicenter, double-blind, parallel group, placebo-controlled study on granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

2.6. Attività di formazione

Il piano formativo triennale è volto a promuovere un costante aggiornamento teorico ed un miglioramento delle competenze specifiche nella gestione del paziente con problematiche neuromotorie.

Eventi formativi con crediti ECM sono stati programmati per i diversi profili professionali tenendo conto del bisogno formativo rilevato e degli obiettivi specifici da raggiungere per un miglioramento della presa in carico e della gestione del paziente nella sua complessità. In particolare si è posta attenzione ai seguenti

ambiti di interesse: malattie neurodegenerative, spasticità, gestione multidisciplinare del paziente non autosufficiente, trattamento delle sequele (afasia, disfagia, ecc), gestione delle problematiche respiratorie nel paziente neurologico.

La prospettiva con cui verranno affrontati gli argomenti sarà prioritariamente a carattere riabilitativo pur tenendo conto dei bisogni psicologici dei pazienti e del caregiver, fornendo strumenti adatti alla comprensione e soddisfacimento dei bisogni assistenziali. Non verrà trascurata un'adeguata trattazione di argomenti inerenti la prevenzione primaria e/o secondaria delle patologie più frequentemente trattate.

Inoltre sono previsti eventi specifici dedicati a illustrare le applicazioni di nuove metodiche strumentali in riabilitazione, quali ad esempio la TDCS e le tecniche robotizzate. Altri temi di grande interesse che verranno proposti riguardano aggiornamenti nel campo delle malattie rare, in particolare sulle ricerche nell'ambito delle malattie neurodegenerative svolte nei laboratori di ricerca FSM.

2.7. Progetti strategici

Si riassumono di seguito le potenzialità attuative degli obiettivi della linea 3 per il triennio 2013-2015 in termini di realizzazione dei seguenti progetti strategici:

a. Studio dei meccanismi molecolari che sottendono allo sviluppo e progressione di alcune malattie del motoneurone, con particolare attenzione alla Sclerosi Laterale Amiotrofica: identificazione di nuovi potenziali bersagli terapeutici e validazione a livello pre-clinico di nuove strategie terapeutiche.

Trattasi dello studio dei processi neuroinfiammatori controllati dalla glia mediante l'utilizzo di modelli cellulari e animali di patologia, con lo scopo di identificare nuovi potenziali bersagli molecolari su cui intervenire con approcci terapeutici innovativi.

Il lavoro verrà svolto dal Laboratorio sperimentale per lo studio delle malattie Neurodegenerative, Pavia. Durata: 3 anni. Collaborazioni: Département de Biologie Cellulaire et de Morphologie, Université de Lausanne, Svizzera, Department of Neuropathology and ALS Tissue Bank, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Olanda, Centro di Eccellenza sulle Patologie Neurodegenerative, Università degli Studi di Milano, German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germania, Dipartimento di Chimica Biologica, Università di Padova, Dipartimento di Scienze Biomediche - Fisiologia, Università di Modena e Reggio Emilia.

b. Studio multicentrico, multinazionale di genomica in pazienti affetti da SLA sporadica e familiare.

Tale studio collaborativo su una casistica molto ampia di pazienti affetti da SLA è mirato a: 1) individuare nuovi difetti genetici alla base della SLA - come già avvenuto di recente con l'individuazione dei difetti C9ORF72 e VCP -; 2) realizzare wide genome analysis per identificare polimorfismi genici associati a un aumentato o diminuito rischio di sviluppare la malattia; 3) studiare la relazione genotipo-fenotipo per ottimizzare la caratterizzazione clinica dei pazienti e personalizzare gli approcci terapeutici.

IL progetto verrà svolto dal Centro SLA, Milano. Durata: 3 anni. Collaborazioni: Dipartimento Neuroscienze Università di Torino, Gruppo ITALSGEN, NIH Bethesda USA.

c. Quantizzazione delle fibre nervose epidermiche mediante tecniche di immunofluorescenza: raccolta di dati normativi su un campione di oltre 350 soggetti sani stratificati per età e sesso e valutazione comparativa con altre metodiche di analisi.

Trattasi di studio morfologico e funzionale dell'innervazione cutanea sensitiva ed autonoma su un campione molto ampio di popolazione. Questo studio permetterà di stabilire i criteri normativi nei soggetti sani, stratificati per età e genere. Lo studio prevede anche il confronto fra la tecnica di immunofluorescenza e la microscopia ottica tradizionale, entrambe attualmente utilizzate nella pratica clinica, nell'identificare la densità delle fibre nervose epidermiche.

Lo studio verrà effettuato dal Laboratorio di biopsie cutanee, Telesse Terme. Durata: 2 anni. Collaborazioni: IRCCS C. Besta, Dip. Sc. Neurologiche Università La Sapienza, Dept. Neurological Sciences University of Minnesota, Minneapolis USA.

I. Identificazione di markers prognostici e valutazione dei processi di recupero di pazienti con disordini della coscienza con tecniche innovative cliniche, neurofisiologiche e di neuroimaging funzionale.

Trattasi di studio dell'evoluzione a lungo termine e della plasticità neuronale dei processi di recupero clinico-funzionale dei disordini della coscienza mediante metodiche di valutazione clinica associate ad innovative indagini strumentali di neurofisiologia, di analisi computerizzata del comportamento oculare e di neuroimaging funzionale.

Il progetto verrà svolto dal Laboratorio di valutazione multimodale dei disordini della coscienza, Telesse Terme. Durata: 3 anni. Collaborazioni: Dipartimenti di Neurologia, di Medicina Pubblica e di Psicologia Seconda Università di Napoli; Dipartimento di Neuroscienza dell'Università "Federico II" Napoli, Coma Science Group, Cyclotron Research Center & CHU Neurology Department, University of Liège, Belgium.

Per ciascuno di questi progetti si prevede la presentazione ad almeno un congresso nazionale/internazionale e la stesura di almeno 2 pubblicazioni originali per ogni progetto su riviste ad alto IF nell'arco del prossimo triennio.

3. LINEA DI RICERCA N° 3: CARDIOANGIOLOGIA RIABILITATIVA

3.1. Obiettivi

L'attività di ricerca dell'area di cardiologia riabilitativa si sviluppa in un contesto generale di applicazione di programmi ad elevato contenuto clinico-assistenziale e alta specializzazione rivolti a pazienti cardiopatici nella fase post-acuta di un evento cardiovascolare. In coerenza con gli obiettivi proposti dal Piano Sanitario Nazionale, la ricerca è finalizzata allo sviluppo delle conoscenze e alla implementazione di protocolli diagnostici e programmi riabilitativi nell'ambito di patologie di grande rilevanza epidemiologica e ad elevato assorbimento di risorse, come la cardiopatia ischemica post-acuta e cronica, gli esiti di cardiocirurgia e lo scompenso cardiaco. Lungo queste linee si sviluppano anche i progetti di ricerca corrente.

Negli ultimi anni tali obiettivi si sono realizzati attraverso progetti specifici nei seguenti ambiti:

a) **Ricerca di base**, sul versante della genetica e della biologia molecolare delle cardiopatie ereditarie con particolare attenzione alle cardiopatie aritmogene per le quali l'attività di Fondazione rappresenta il Centro di riferimento a livello Europeo e l'unico Centro Italiano in grado di offrire ai pazienti con patologie aritmogene ereditarie ad alto rischio di morte improvvisa un servizio di assistenza clinica specializzata e di puntuale diagnosi genetica.

La possibilità di raccogliere sia dati clinici che genetici ha permesso di compiere numerose osservazioni sui rapporti genotipo-fenotipo, sia di tipo prognostico di stratificazione del rischio, sia in termini di ottimizzazione delle strategie terapeutiche, ponendo le basi per la possibile applicazione della terapia genica. Nello scorso triennio è stato affrontato il tema dello sviluppo di terapia genica per la forma recessiva della Tachicardia polimorfa catecolaminergica. Questo progetto ha portato ad un brevetto e numerose pubblicazioni scientifiche.

b) **Fisiopatologia cellulare cardiovascolare**, rivolta alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono l'insorgenza e la progressione della cardiopatia ischemica, dello scompenso cardiaco e, più in generale, del danno vascolare e miocardico, con particolare riferimento allo studio del metabolismo energetico cellulare, al ruolo dei radicali liberi dell'ossigeno, all'attivazione neuroumorale, e al grado di coinvolgimento di alcuni sistemi di particolare interesse quali la disfunzione endoteliale, l'ossido nitrico, lo stress ossidativo, il sistema delle citochine, i fattori che mediano l'ipertrofia e il rimodellamento, fino ai meccanismi molecolari che regolano l'attivazione dei processi di morte (apoptosi) e/o sopravvivenza cellulare e le potenziali applicazioni cliniche della terapia riparativa cellulare.

Sono stati conclusi studi sperimentali per valutare le basi molecolari dell'esercizio fisico nello scompenso cardiaco con particolare riferimento agli effetti sull'angiogenesi, sulla funzione del Beta recettore e rimodellamento ventricolare.

- c) **Ricerca clinica**, in stretta connessione con le tematiche della ricerca di base e di fisiopatologia sperimentale, è stata orientata allo sviluppo e applicazione di innovazioni tecnologiche e strumentali per la diagnosi precoce, valutazione e stratificazione prognostica delle cardiopatie, alla sperimentazione di programmi riabilitativi, alla ottimizzazione della terapia e alla prevenzione secondaria. Le tematiche di maggiore interesse comprendono: l'assetto neuroendocrino e il bilancio simpato-vagale, l'analisi dei segnali biologici e dei disturbi del respiro durante il sonno, la fisiopatologia dell'esercizio, lo studio dei fattori che regolano o condizionano l'evoluzione clinica delle principali cardiopatie (con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica e allo scompenso cardiaco), e dei fattori che influenzano l'outcome in riabilitazione.
- d) **Ricerca epidemiologica applicata nell'ambito di trials clinici, sperimentazione e valutazioni di modelli assistenziali**, orientata al coordinamento e/o conduzione di studi epidemiologici, alla sperimentazione farmacologica e di modelli assistenziali innovativi in ambito cardiologico.
- Attenzione speciale è stata rivolta allo sviluppo di modelli assistenziali e di interventi riabilitativi di alta specializzazione, differenziati in rapporto al grado di disabilità e comorbidità e allo sviluppo di sistemi di teleassistenza cardiologica applicati sia sul territorio che in ambito di programmi riabilitativi a lungo termine per il cardiopatico cronico, in grado di favorire la continuità assistenziale e una maggiore integrazione tra struttura ospedaliera e territorio nella gestione di patologie cardiovascolari croniche invalidanti, quali lo scompenso cardiaco cronico avanzato.

Sulla base dei risultati conseguiti, **nel prossimo triennio 2013-2015** si intendono sviluppare ulteriormente le positive esperienze realizzate e sono stati definiti gli obiettivi della ricerca che verranno perseguiti attraverso progetti strategici nei seguenti ambiti:

- 1) Valutazione clinica e funzionale del substrato aritmico comprendente lo studio e la valutazione di meccanismi aritmogeni e la caratterizzazione di rapporti genotipo-fenotipo a livello clinico e cellulare in pazienti affetti da cardiomiopatie ereditarie nonché lo sviluppo di terapia genica che consenta il recupero funzionale nei pazienti affetti dalla tachicardia catecolaminergica autosomica dominante della malattia utilizzando l'esperienza maturata nel triennio precedente con la forma recessiva.
- 2) Validazione di strategie innovative per la diagnosi, stratificazione prognostica, ottimizzazione terapeutica e riabilitazione delle patologie cardiovascolari ad elevato rischio di mortalità e morbidità, con particolare riferimento allo scompenso cardiaco avanzato;
- 3) Identificazione di nuovi marcatori prognostici in pazienti sottoposti ad interventi di cardiocirurgia;
- 4) Definizione del rischio cardiovascolare associato ai disturbi del respiro durante il sonno;
- 5) Sviluppo di un approccio multifattoriale flessibile di continuità assistenziale attraverso un collegamento organizzato ed efficiente tra ospedali, strutture di riabilitazione e servizi territoriali con interventi, percorsi e controlli programmati basati sull'utilizzo di sistemi avanzati di telemonitoraggio/teleassistenza domiciliare, diversificati sui bisogni e complessità clinica del paziente.

I dati ottenuti forniranno nuove informazioni sui meccanismi che possono condurre a danno miocardico e vascolare e identificare nuovi target molecolari e/o funzionali per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative e potenzialmente più efficaci.

3.2. Attività di Networking e Strategie di ricerca

- a. **Ricerca di base:** genetica e biologia molecolare delle aritmie ereditarie. E' stato realizzato in Fondazione un data-base integrato clinico-sperimentale con la più ampia casistica mondiale per singolo Centro di pazienti portatori di malattia aritmogena a difetto congenito noto ed una banca di DNA con oltre 13.000 campioni di pazienti con patologie aritmogene ereditarie. Questo permetterà di potenziare programmi per l'applicazione della genetica molecolare alla gestione clinica delle aritmie cardiache con particolare riferimento alla stratificazione del rischio su base genetica, e sviluppare programmi per la possibile applicazione della terapia genica della tachiaritmia ventricolare. Su tali programmi sono state avviate consolidate collaborazioni con numerosi Centri di Ricerca Internazionali.

b. Ricerca Clinica: Esiste un data base clinico, alimentato in modo sistematico ed omogeneo da tutti gli Istituti della Fondazione Maugeri con la più ampia casistica di pazienti cardiopatici avviati a riabilitazione. Tale strumento permette di valutare in modo puntuale il processo dell'intervento riabilitativo, dei programmi di continuità assistenziale ed i fattori che influenzano i risultati su ampie popolazioni di cardiopatici, ponendo le basi per lo sviluppo di modelli avanzati ed innovativi di riabilitazione per categorie di pazienti a più alto rischio e maggiore complessità clinica.

Lo strumento offre inoltre la possibilità di networking con altri Istituti IRCCS con esperienza in riabilitazione del cardiopatico e Centri di Ricerca internazionali, comparando i risultati su obiettivi specifici.

c. Diagnostica cardiovascolare integrata: L'attività di networking coinvolge tutti gli Istituti di Fondazione che raccolgono dati nei vari Laboratori di diagnostica e ricerca strumentale (imaging cardiovascolare, inclusa la medicina nucleare, valutazioni ergospirometriche e dei segnali cardiorespiratori, studio del sistema nervoso autonomo) in modo omogeneo e si estende (su tematiche specifiche di fisiopatologia e stratificazione del rischio) ad altri Istituti di Ricerca ed Università.

Su queste attività si intende potenziare nel prossimo triennio la collaborazione scientifica già avviata con Istituzioni Internazionali (Università di San Francisco, San Diego, New York, Oxford, Londra, Leiden, Trondheim, Belgrado, Università di Montréal, Aukland) e Nazionali (Cattedra di Cardiologia - Università di Pavia, Istituto di Fisiologia Clinica CNR Pisa, Università di Milano Bicocca, Università di Torino, Istituto di Fisiologia Università di Udine, Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare CNR Milano, Cattedra di Cardiologia e Geriatria Università di Napoli, di Bari, Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche Università degli Studi di Palermo, Cattedra di Cardiologia Università di Ferrara, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS Policlinico San Donato, IRCCS Centro Cardiologico Monzino, IRCCS San Raffaele, la Società Europea di Cardiologia, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Società Italiana di Cardiologia e altre Società scientifiche di settore) allo scopo di sviluppare e coordinare progetti specifici rilevanti sia nel settore della ricerca di base sia clinica, e poter accedere a finanziamenti attraverso la partecipazione a bandi non ministeriali (MIUR, Telethon, Bandi Regionali ed Europei, Fondazioni Bancarie).

3.3. Trasferimento tecnologico/Brevetti

L'attività di ricerca dei Laboratori di Cardiologia Molecolare in Fondazione Maugeri ha portato allo sviluppo di due brevetti, uno in ambito clinico ed uno nell'ambito della ricerca di base. In ambito clinico, sulla base dei dati di epidemiologia molecolare raccolti nel corso degli ultimi anni, è stata sviluppata una nuova metodologia di approccio all'analisi genetica della sindrome del QT lungo. Il brevetto, dal titolo "Mutazioni associate alla sindrome del QT lungo e loro uso diagnostico" trova applicazione nell'ambito della diagnostica molecolare con un rilevante abbattimento dei tempi di esecuzione dell'analisi e dei relativi costi. In ambito sperimentale è stato brevettato il modello di topo transgenico portatore di una mutazione del gene RyR2 (proteina chiave per il controllo dei livelli di calcio intracellulare) identificata in diversi pazienti affetti da tachicardia catecolaminergica. Il modello permetterà di ottenere dati importanti sulla fisiopatologia del processo eccitazione-contrazione e delle aritmie mediate dal sovraccarico di calcio intracellulare come avviene nella tachicardia catecolaminergica (una patologia aritmogena ereditaria altamente maligna) e, presumibilmente anche in corso di scompenso cardiaco. Il modello sarà inoltre utile per sperimentare l'applicazione della terapia genica nei disordini del ritmo cardiaco.

Infine è in corso di brevettazione la strategia di terapia genetica della tachicardia catecolaminergica recessiva mediante inserimento del gene della calsequestrina cardiaca mediante infezione con vettore adenoassociato.

3.4. Studi clinici multicentrici e collaborativi

L'attività di ricerca negli ambiti descritti si concretizza in modo qualificante mediante la partecipazione a trial clinici condotti sia in ambito monocentrico che multicentrico. Programmi specifici sono già stati avviati per potenziare gli standard organizzativi e favorire la qualificazione del personale dedicato a supporto della ricerca clinica nel settore cardiovascolare e della riabilitazione specialistica. Nel prossimo triennio si intende

potenziare la partecipazione a Gruppi di ricerca di settore e alle attività delle Associazioni Scientifiche di riferimento, stimolando in modo particolare l'interesse, la qualificazione e la partecipazione di giovani ricercatori. Inoltre, considerando la numerosità e la relativamente omogenea casistica dei pazienti cardiopatici che accedono in Fondazione Maugeri, azioni specifiche verranno intraprese per favorire la conduzione di trial clinici come Principal Investigator, con la più ampia partecipazione degli Istituti di Fondazione, sul versante degli studi osservazionali, clinico-epidemiologici, di trial clinici di intervento riabilitativo e di modelli assistenziali, e di ricerca farmacologica.

3.5. Attività di Formazione

La formazione è orientata allo sviluppo delle competenze di tutti gli Operatori coinvolti nella gestione del paziente cardiopatico in riabilitazione. Eventi formativi ECM (in numero non inferiore a 20 per anno) sono programmati ed organizzati per implementare le conoscenze sui fattori che regolano l'insorgenza e la progressione delle principali cardiopatie di interesse, con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco, sul corretto utilizzo delle tecniche diagnostiche (elettrocardiografia, telemonitoraggio, imaging, ergometria), sui programmi di riabilitazione, sulla gestione delle comorbidità, sui sistemi di valutazione dei bisogni assistenziali, dell'autonomia funzionale/disabilità e qualità della vita. Allo scopo di favorire la partecipazione più ampia delle categorie professionali interessate e la massima interazione, il piano di formazione si realizza, dopo una attenta analisi dei bisogni formativi, attraverso eventi formativi per piccoli gruppi (25-30 partecipanti) e con edizioni ripetute. E' incoraggiata la formazione sul campo, la discussione di Linee Guida di settore e la presentazione/discussione periodica dei risultati della ricerca di Fondazione.

3.6. Progetti strategici

I progetti strategici di ricerca corrente identificati per il triennio 2013-2015 sono:

a. Strategie e modelli innovativi per la riabilitazione multispecialistica e la continuità assistenziale del paziente cardiopatico complesso

Con il progressivo invecchiamento della popolazione generale, le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti ospedalizzati per un evento cardiovascolare o sottoposti a cardiochirurgia sono cambiati rapidamente. Questa popolazione è ora più anziana e aumenta la prevalenza di donne sottoposte a cardiochirurgia anche di età avanzata: si tratta spesso di pazienti con malattia coronarica trivasale, estesa malattia vascolare, disfunzione ventricolare sinistra a decorso complicato. Inoltre, la prevalenza di gravi comorbidità quali diabete, malattie cerebrovascolari, sequele neurologiche, insufficienza renale e respiratoria e decadimento fisico tra i pazienti ricoverati è impressionante. Dato l'invecchiamento della popolazione, il numero di pazienti con scompenso cardiaco ed i costi del sistema sanitario crescono vertiginosamente. Tutti questi pazienti hanno assoluto bisogno di assistenza clinica, di interventi efficaci di riabilitazione, di supporto psicosociale dopo la fase acuta e di programmi strutturati di continuità assistenziale.

Obiettivi e metodi:

- Sviluppare un approccio integrato, multidisciplinare, avanzato nella fase post-acuta comprendente: la valutazione clinica e funzionale mirata ad una più puntuale definizione del rischio globale (cardiovascolare e di disabilità), la ottimizzazione terapeutica, la stabilizzazione clinica e l'intervento riabilitativo personalizzato, orientato alla correzione delle specifiche aree disfunzionanti e al recupero funzionale in pazienti cardiopatici ad alto rischio di mortalità e disabilità, con particolare riferimento ai pazienti anziani dopo cardiochirurgia, pazienti con scompenso cardiaco avanzato e pazienti portatori di assistenza ventricolare meccanica (LVAD).
- Realizzare modelli operativi di riabilitazione differenziati sul grado di disabilità/comorbidità iniziale, mediante l'integrazione, l'analisi e interpretazione dei risultati clinico-funzionali e di tutte le componenti (assistenza infermieristica, interventi farmacologici e non-farmacologici, intervento fisioterapico e supporto psicologico) del programma riabilitativo.
- Sviluppare modelli differenziati e strutturati di continuità assistenziale post-riabilitazione per favorire la stabilità clinica, agevolare il ritorno ad una vita indipendente a domicilio e la aderenza ad un

programma individualizzato di gestione della malattia a lungo termine per una efficace prevenzione di successive riospedalizzazioni. La complessità e l'intensità di tale approccio saranno commisurate alle caratteristiche cliniche, ai bisogni assistenziali e al grado di autonomia dei pazienti.

Collaborazioni: Istituti FSM ed IRCCS con esperienza in riabilitazione del cardiopatico

b. Esercizio fisico aerobico ad avvio precoce in pazienti con scompenso cardiaco cronico riacutizzato

Recentemente, si sono rese disponibili evidenze nei soggetti normali che dimostrano adattamenti favorevoli estremamente precoci all'esercizio fisico aerobico della vasodilatazione endotelio-mediata e dell'equilibrio simpato-vagale, due meccanismi profondamente alterati nel quadro fisiopatologico dello scompenso cardiaco emodinamicamente instabilizzato. Finora, tuttavia, gli adattamenti al training fisico della vasodilatazione endotelio-mediata e dell'attivazione simpatica non sono stati valutati nei pazienti scompensati in fase di instabilità clinica.

Obiettivi e metodi:

Si intende avviare uno studio multicentrico, randomizzato, prospettico, in aperto e controllato, con l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli effetti a breve termine di un programma di training fisico aerobico graduale, personalizzato ad avvio precoce su capacità funzionale, sintomi e attivazione neuro-ormonale nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e recente instabilizzazione emodinamica.

Gli endpoint primari dello studio saranno:

- 1) sicurezza del training fisico aerobico e compliance ad esso da parte dei pazienti;
- 2) effetti del training fisico aerobico su capacità funzionale, valutata come distanza percorsa al walking test di 6 minuti e sintomi riportati dai pazienti, valutati mediante 7-point Likert scale.

Endpoint secondario sarà la valutazione delle modificazioni indotte dal training fisico aerobico sul signaling beta-recettoriale e sui livelli di marker angiogenetici e infiammatori circolanti.

Se tali effetti favorevoli saranno dimostrati in assenza di rischio aggiuntivo anche in questa popolazione, l'indicazione alla riabilitazione fisica potrebbe essere allargata anche a questa tipologia di pazienti, fornendo un nuovo strumento terapeutico non-farmacologico a basso costo per un quadro clinico ad alto rischio e ad elevato assorbimento di risorse.

Collaborazioni: Istituti della Fondazione Maugeri e Centri Universitari (Napoli, Pavia)

c. Correzione del difetto molecolare mediante trasferimento genico in pazienti con mutazioni del gene codificante il recettore rianodinico e malattia aritmica

In questo progetto si intendono sviluppare metodi di trasferimento genico per la cura e il recupero funzionale in pazienti affetti da tachicardia polimorfa catecolaminergica. Obiettivo di questi studi di ricerca di base è quello di individuare strategie terapeutiche per uno studio clinico pilota di terapia genica.

d. Telemedicina e monitoraggio a distanza per il paziente anziano con patologie complesse e comorbidità

All'interno della linea di ricerca identificata come prioritaria dalla comunità europea intitolata: "Active and healthy ageing: concrete action plans for a better life for older Europeans", FSM ha ideato e messo a punto un programma multidisciplinare per pazienti cronici che includano il "remote management" ed il "telemonitoring". Questi nuovi modelli organizzativi per le patologie croniche verranno sviluppate in ambito congiunto cardioreabilitativo e neuroriabilitativo nel paziente con ictus. Questa linea di ricerca sarà oggetto di richieste di finanziamento nell'ambito del nuovo programma dell'Unione per il finanziamento della ricerca e dell'innovazione Horizon 2020.

e. Studio dei segnali cardiorespiratori: caratterizzazione fenotipica del respiro periodico di Cheyne-Stokes in pazienti con scompenso cardiaco

I disturbi respiratori sono una caratteristica frequente in pazienti con scompenso cardiaco cronico. In particolare, il respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR), la forma più conclamata di disturbo respiratorio, è una comorbidità presente in circa il 40% di pazienti scompensati ed è un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare. I meccanismi responsabili del CSR sono complessi e coinvolgono la interrelazione di numerosi fattori fisiopatologici che regolano il controllo del respiro.

Gli obiettivi dello studio sono:

- 1) sviluppare una metodologia innovativa di analisi di variabili fisiologiche per determinare i fattori che contribuiscono in modo rilevante allo sviluppo di CSR;

2) definire la caratterizzazione fenotipica del respiro periodico in rapporto al sottostante meccanismo fisiopatologico.

Questo progetto fornirà le basi fisiopatologiche per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche e il trattamento personalizzato del respiro periodico in pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Collaborazioni: Istituti FSM e Centri Universitari (Pavia)

4. LINEA DI RICERCA N° 4: PNEUMOLOGIA RIABILITATIVA

4.1. Obiettivi Linea

La programmazione scientifica del Dipartimento di Pneumologia Riabilitativa (DPR) per il triennio 2013-2015, riflette e si basa sulle linee di indirizzo strategico espresse dal Sistema Sanitario Nazionale e su quelle di indirizzo degli organismi di coordinamento scientifico nazionali ed internazionale quali le Società Scientifiche pneumologiche AIPO e ERS. In particolare l'attività di ricerca del DPR, espressa attraverso il contributo delle singole UU.OO. che ad esso afferiscono, è caratterizzata da un'attenzione sempre maggiore allo sviluppo di tematiche strettamente connesse alla nosologia dei pazienti assistiti, per meglio favorire l'integrazione fra ricerca di base e ricerca clinica. Essa è principalmente volta alla messa a punto di programmi di ricerca a valenza traslazionale, alla traduzione dei risultati della ricerca stessa in nuovi ed innovativi approcci diagnostico-terapeutici, assistenziali e preventivi in campo pneumologico, oltre che alla sperimentazione di nuovi modelli clinico-organizzativi centrati sulle cure territoriali e domiciliari, che permettano di seguire adeguatamente, attraverso la costruzione di reti assistenziali, l'evoluzione della malattia respiratoria, in particolare quella cronico-degenerativa, razionalizzando ed ottimizzando la gestione della stessa malattia.

In quest'ottica il DPR ha così consolidato la sua attività scientifica di ricerca corrente lungo le seguenti linee di ricerca:

RIABILITAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA (IRC) E DELLE MALATTIE CRONICHE OSTRUTTIVE: Afferiscono a questo filone tematiche di ricerca dedicate alla valutazione dei parametri clinico funzionali indicativi del danno respiratorio, allo studio dei fattori di rischio e delle possibilità di prevenzione delle complicanze delle malattie respiratorie, in particolare quelle cronico-degenerative quali l'IRC e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Notevole interesse riveste, poi, lo studio delle malattie rare, in particolar modo il deficit di alfa-1 antitripsina.

Obiettivo:

Messa a punto di programmi globali della patologia respiratoria da qualunque causa – anche dovuta a patologie rare, es. deficit di alfa-1 antitripsina – comprendenti aspetti riabilitativi e nutrizionali, mirati al recupero della disabilità che ne deriva, in un costante monitoraggio della progressione della malattia tramite strumenti avanzati per la valutazione degli "outcomes", soprattutto riguardo a problemi ancora aperti sugli effetti della Riabilitazione Polmonare;

DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO: I principali temi di ricerca di questa linea sono rivolti a studi dedicati alla identificazione di metodiche funzionali e di score clinico, per l'identificazione di pazienti da sottoporre ad esame polisonnografico.

Obiettivi:

Acquisire la capacità di diagnosticare patologie sonno-correlate fondamentale nell'impostazione dei programmi riabilitativi;

Promuovere la creazione sul Web di un Network che consenta una collaborazione on-line tra laboratori o gruppi di studio sull'OSAS, finalizzato all'implementazione ed alla divulgazione delle conoscenze su tale tematica.

INDAGINI BIOLOGICHE IN PNEUMOLOGIA: L'attività di ricerca in questo settore sarà caratterizzata da studi mirati ad utilizzare informazione sui markers biologici per programmi di screening, ad analizzare meccanismi biocellulari e di progressione della patologia respiratoria, sempre nell'ottica di una chiara e più o meno immediata applicazione clinica, attraverso studi sull'Espettorato Indotto, sullo stress ossidativi, sul

condensato di aria espirata e sulla mucosa bronchiale nelle patologie respiratorie, in particolar modo nell'Asma e nella BPCO. Altra importante direttrice d'indagine è rivolta allo studio della Tuberculosis attraverso programmi di controllo e di sorveglianza della malattia, soprattutto in considerazione dei flussi migratori da regioni in cui tale patologia si manifesta in maniera significativa.

Obiettivi:

Poter disporre, oltre che di una banca dati aggiornata, anche di una banca di prodotti di natura biologica, interdepartimentale e quanto più possibile completa di materiali biologici di diversa provenienza;

Valutazione epidemiologica della patologia tubercolare; Messa a punto di Programmi Educazionali e gestione terapeutica della malattia.

TERAPIA INTENSIVA: L'attività di ricerca sarà orientata, con forte valenza applicativa, allo studio di nuove metodiche di ventilazione, allo studio della qualità del sonno dei pazienti in terapia intensiva e alla fattibilità del trattamento con ventilazione non invasiva vs terapia medica, tradizionalmente impiegata nell'Insufficienza Respiratoria Acuta.

Obiettivo: *Messa a punto sia di nuove tecniche per il trattamento dell'Insufficienza Respiratoria Acuta e Cronica (IRA e IRC) che di Programmi determinanti lo svezzamento dalla ventilazione meccanica.*

FISIOPATOLOGIA E MECCANICA RESPIRATORIA: Le tematiche di ricerca avviate in questo settore, riguardano, in particolar modo, studi di natura fisiopatologica e sulla meccanica respiratoria nel paziente critico respiratorio, sui costituenti la matrice extracellulare nel tessuto polmonare, sulla flogosi nell'Asma e nella BPCO, relativamente al declino della funzione polmonare ed al rimodellamento delle vie aeree.

Obiettivo: *Messa a punto e valutazione di modalità di ventilazione meccanica e svezzamento dal supporto ventilatorio del paziente post-rianimatorio*

FARMACOLOGIA CLINICA: Le attività comprese in questa direttrice di ricerca evolvono naturalmente verso sperimentazioni cliniche farmacologiche, rivolte in particolar modo a patologie di largo impatto sociali quali la BPCO e l'Asma, motivati come si è dal bisogno di disporre di farmaci sempre più efficaci per tali patologie.

Obiettivo: *Ottimizzare i modelli terapeutici in atto nelle patologie ostruttive.*

Il triennio 2013-2015, per quanto riguarda la 'Programmazione' dell'Attività di Ricerca Corrente si configura quindi come un periodo destinato da un lato a garantire la conclusione di quanto programmato nel triennio precedente e dall'altro a consolidare l'azione di rilancio del DPR avviata nel 2013, attraverso una serie di azioni coordinate mirate a migliorare la collaborazione fra le UU.OO. afferenti al DPR al fine di migliorare la progettualità scientifica delle stesse UU.OO, poiché in grado di superare quella mancanza di uniformità, vero e proprio ostacolo sia all'attuazione di protocolli multicentrici che all'analisi dei dati attraverso Indicatori comuni.

4.2. Attività di Networking

Nella sua intrinseca mission il DPR si pone come una rete che coordina le attività delle singole UU.OO. che ad esso afferiscono, esprimendo una leadership che consente di superare l'organizzazione individualistica e parcellizzata del lavoro clinico-scientifico, riuscendo così a catalizzare le energie interne su tematiche di rilievo strategico, per ottimizzare i tempi e i ritorni dello stesso lavoro clinico-assistenziale e scientifico.

Peculiare, poi, la sua capacità di inserirsi in rete sia con l'attività scientifica degli altri Dipartimenti che con altri Istituti di Ricerca, per la produzione di progetti specifici e multidisciplinari.

In tale contesto l'attività di networking viene promossa attraverso azioni atte rafforzare la fitta rete di collaborazioni già in atto con Istituti universitari ed Istituti di ricerca nazionali ed internazionali e a sviluppare la 'Ricerca' dipartimentale sia spontanea (protocolli comuni che si avvalgono di elaborazione di dati acquisiti con metodologia comune e standardizzata), che legata a finanziamenti pubblici e privati (partecipazione a Bandi di Ricerca e/o a Clinical Trials).

In particolare obiettivi prioritari nel triennio 2013-2015 saranno quelli di:

- Incrementare i Protocolli di ricerca che vedono il coinvolgimento di tutte o del maggior numero di UU.OO. afferenti al Dipartimento (Ricerca strategica/finalizzata, clinical Trials, Studi epidemiologici su dati dipartimentali in SIO)
- Intraprendere e/o migliorare le collaborazioni nazionali ed internazionali con l'Università ed altri Enti di Ricerca. Attualmente sono in corso numerose collaborazioni con Enti internazionali di ricerca, di seguito alcune tra le più prestigiose:
 - McGill University, Meakins Christie Laboratories, Canada (*tema della collaborazione: Esecuzione di progetti di ricerca di meccanica respiratoria con particolare riguardo ai meccanismi fisiopatogenetici dell'asma bronchiale*)
 - Pulmonology, Leiden University, Medical Center Leiden , The Netherlands (*tema della collaborazione: Exhaled breath collection by electronic nose: methods of measurements*)
 - American College of Chest Physicians (ACCP) (*tema della collaborazione: Patologie Croniche dell'Apparato Respiratorio*)
 - St.George's Hospital Medical School (*tema della collaborazione: Studio dei fattori che influenzano lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti affetti da malattie respiratorie croniche*)
 - WHO (World Health Organization), Copenhagen, Ufficio per la Regione Europa (*tema della collaborazione: attività di training e controllo della tubercolosi in Europa Orientale; Partecipazione strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis [STAG - TB] per controllo della tubercolosi; Ricerca operativa nei seguenti campi: Sorveglianza delle resistenze, Controllo, Analisi Economica delle Attività di Controllo della Tubercolosi*)
 - ERS (European Respiratory Society) (*tema della collaborazione: Disegno, realizzazione, analisi ed esecuzione di clinical trials multicentrici sulla tubercolosi; Patologie Croniche dell'Apparato Respiratorio*)
 - Department of Thoracic Medicine. National Heart and Lung Institute, London U.K. (*tema della collaborazione: Caratterizzazione della flogosi in soggetti con bronchite cronica ostruttiva e iperreattività bronchiale*)

4.3. Strategie di Ricerca e Capacità di attrarre risorse

Individuando un processo a geometria variabile verso la definizione delle linee strategiche pluriennali il DPR si propone di:

- Intraprendere e/o migliorare la collaborazione con il sistema universitario in termini di mutuo beneficio per la ricerca in campo pneumologico
- Intensificare i rapporti con il settore privato per lo sviluppo di partnership per la sperimentazione farmacologica nel campo delle Malattie Respiratorie ad alto impatto epidemiologico quali BPCO e Asma.

4.4. Trasferimento tecnologico/Brevetti

Il Dipartimento non ha mai fatto una richiesta di brevettazione ne', data la natura prettamente clinica della ricerca svolta, ritiene probabile di produrre materiale brevettabile nel triennio 2013-2015.

4.5. Studi clinici multicentrici e collaborativi

È stata intrapresa un'importante iniziativa a livello dipartimentale che ha avuto come obiettivo quello di promuovere progetti di ricerca comune che vedevano il coinvolgimento di tutte o della maggior parte delle UU.OO. che afferiscono allo stesso DPR.

È stata, infatti sperimentata in maniera più fattiva e procedurizzata la piattaforma dipartimentale che, attraverso azioni coordinate, permetterà la contestuale approvazione/autorizzazione dei Protocolli per le UU.OO. coinvolte di volta in volta nei vari Protocolli di ricerca, sia dal punto di vista scientifico che amministrativo.

In sintesi, si è ritenuto strategico un rafforzamento delle attività di ricerca a coinvolgimento dipartimentale in grado di produrre risultati nel medio periodo sul fronte degli studi sperimentali farmacologici, risultando

così attrattivi per commesse di ricerca da interlocutori del mondo dell'industria farmaceutica, interessati ad intraprendere studi attraverso un unico interlocutore in grado di soddisfare tutti gli step di progetto. Questa nuova strategia ha già dato risultati pratici nell'ambito dei trials clinici ed è atteso che porti benefici anche nel coordinamento, partecipazione e gestione degli studi clinici spontanei.

4.6. Attività di Formazione

L'attività di ricerca del DPR favorisce, inoltre, una proficua attività didattica e formativa; il Dipartimento di Pneumologia, infatti, si è rivelato particolarmente attivo ed attento agli aspetti educazionali e divulgativi in materia pneumologica, intensificando la sua attività didattico-formativa, concretizzandosi nei numerosi Lavori pubblicati dall'editoria di settore e nell'organizzazione di eventi formativi di rilievo nazionale, veri e propri riferimenti scientifici e culturali in campo pneumologico, quali ad esempio:

- *"Insubria pneumologica": Evento annuale a tema, svolto in collaborazione con l'Università dell'Insubria, e che vede la partecipazione della maggior parte delle Scuole Universitarie pneumologiche italiane*
- *"Corso di aggiornamento Teorico-pratico in 'Riabilitazione Respiratoria'": Evento annuale che focalizza l'attenzione su una importante e consolidata branca della pneumologia: la 'Riabilitazione Respiratoria' e che vede la presenza tra i propri relatori tra i più esperti a livello nazionale.*

Va inoltre menzionata l'attività scientifica di molti ricercatori afferenti al Dipartimento in qualità di relatori e/o organizzatori di convegni scientifici di livello nazionale ed internazionale; revisori ECM; membri di comitati editoriali; revisori di riviste scientifiche di carattere nazionale ed internazionale.

L'attività formativa, infine, si è esplicita anche attraverso l'attività editoriale del *"Monaldi Archives for Chest Disease"*, rivista nazionale recensita del settore

4.7. Progetti strategici

È stata completamente recepita la fondamentale importanza della collaborazione fra le UU.OO. afferenti al DPR ai fini della produzione scientifica. Ciò ha permesso di migliorare la progettualità delle singole UU.OO. poiché in grado di superare quella mancanza di uniformità, vero e proprio ostacolo sia all'attuazione di protocolli multicentrici sia all'analisi dei dati attraverso Indicatori comuni.

Appare opportuno sottolineare che nel suo nuovo ruolo il DPR provvederà al monitoraggio della attività di ricerca nel suo complesso, attraverso alcuni Indicatori di processo quali:

- N° di nuovi protocolli dipartimentali/anno
- N° di protocolli finanziati da finanziamento pubblico
- N° di protocolli finanziati da finanziamento privato
- N° di pazienti arruolati in Progetti di Ricerca
- N° di pubblicazioni dipartimentali

I progetti strategici della Linea di ricerca per l'attuazione degli obiettivi sono stati identificati come segue:

- **Valutazione della ventilazione meccanica non invasiva in corso di esercizio in pazienti affetti da BPCO.** Obiettivo del progetto è quello di valutare se sia possibile incrementare il recupero funzionale in pazienti che già sono sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva nelle ore notturne, qualora si combini la riabilitazione con esercizio fisico con la ventilazione meccanica stessa.
- **Fattibilità ed efficacia di una rete riabilitativa ad alta complessità per pazienti reduci da una ammissione in terapia intensiva.** Questo progetto sarà frutto di una collaborazione interna a diverse UO degli Istituti Scientifici di Pavia e Lumezzane ed intende quantificare i benefici associati ad un modello assistenziale domiciliare nella prevenzione delle riacutizzazioni di malattia nonché il recupero funzionale e la aderenza terapeutica mediante sorveglianza a distanza.
- **Relazione tra carica batterica ed attivazione del Sistema Immunitario nella BPCO.** Questo progetto multicentrico vede coinvolta FSM in collaborazione con le Università di Ferrara, Torino e Padova nonché dei ricercatori del Brompton Hospital di Londra, UK. Verranno valutate la carica batterica e i marcatori di immunità innata in biopsie bronchiali e sputo di pazienti con BPCO per definire la risposta immunitaria alla flora batterica e i fattori quali sesso, genere, esposizione a fumo di sigaretta.

- **Identificazione e Valutazione prospettica di differenti sottotipi di Pazienti con Apnee Ostruttive nel Sonno: rilevanza Clinica e implicazione per la Riabilitazione.** Questo progetto conferma l'interesse per lo studio della apnee ostruttive durante sonno ed intende individuare un profilo multidimensionale dei pazienti OSA al momento della diagnosi della patologia ed indentificare specifici sottotipi per i quali possa essere proposto un progetto riabilitativo personalizzato.

5. LINEA DI RICERCA N° 5: PATOLOGIE CRONICHE DISABILITANTI

5.1. Obiettivi

La linea di ricerca n. 5 “Malattie Croniche Disabilitanti” è caratterizzata da un’attività scientifica di ricerca clinica e di base di tipo traslazionale, multidisciplinare ed interdisciplinare, nella quale convergono studi di: a) programmi riabilitativi innovativi con definizione dei relativi outcome per pazienti disabili complessi; b) validazione in medicina riabilitativa di strumenti di “Valutazione Multidimensionale (VMD)” per la definizione globale dell’anziano con comorbilità e disabilità; c) fisiopatologia multidisciplinare sull’interferenza della comorbilità nei riguardi dei diversi organi ed apparati; d) interventi terapeutici innovativi nel risultato riabilitativo di patologie cronic-disabilitanti in campo ortopedico-reumatologico; e) teleriabilitazione.

In questa linea di ricerca si è pianificato di svolgere i progetti di ricerca corrente per il triennio 2013-2015, nell’ambito della seguenti tematiche: 1) Patologie cronic-disabilitanti del pz anziano; 2) Riabilitazione del paziente nefropatico e le patologie renali croniche; 3) Riabilitazione ortopedica e reumatologica; 4) Riabilitazione dei deficit visivi; 5) Malattie endocrino-metaboliche; 6) La gestione del dolore cronico, 6) L’intervento psicologico in riabilitazione.

Evidentemente l’approccio sopra sintetizzato trova un suo razionale soprattutto nei pazienti anziani con comorbilità e disabilità, sempre più numerosi nei nostri Istituti di Riabilitazione, nei quali la richiesta riabilitativa spesso richiede un intervento integrato multidisciplinare per la compromissione anatomico-funzionale contemporanea di più organi ed apparati..

L’attività di ricerca nell’ambito delle “Malattie Croniche Disabilitanti” viene svolta in accordo agli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali che si sono susseguiti nei passati trienni, ed è finalizzata allo sviluppo delle conoscenze e all’implementazione di protocolli diagnostici e dei programmi riabilitativi nell’ambito di patologie disabilitanti di grande rilevanza epidemiologica e ad elevato assorbimento di risorse nel contesto della Comorbilità.

I principali obiettivi perseguiti nell’attività di ricerca rappresenteranno il consolidamento e la continuazione della progettualità avviata negli anni precedenti e possono essere così articolati:

a. Ricerca di Base

Si approfondirà lo studio delle modificazioni età-correlate di GRK2 nella modulazione di vari meccanismi regolatori dell’attivazione adrenergica. In particolare, i filoni di ricerca in questo contesto riguarderanno: 1) le modificazioni età-correlate del signaling del recettore alfa2-adrenergico e dell’espressione della G-protein coupled receptor kinase-2 nella midollare del surrene, nell’intento di individuare i meccanismi molecolari che regolano il rilascio di catecolamine dal surrene in condizioni fisiologiche ed in corso di scompenso cardiaco; 2) le capacità beta-bloccanti di ripristinare le alterazioni del signaling del recettore alfa2-adrenergico osservate nello scompenso cardiaco; 3) lo studio comparativo di diversi sartani nel ridurre i livelli circolanti di aldosterone in corso di scompenso cardiaco inibendo specificamente il signaling β arrestina-dipendente del recettore AT1; 4) lo studio di beta-bloccanti β 1-selettivi nel ripristinare il signaling del beta-recettore cardiaco e ridurre i livelli di GRK2 nel cuore scompensato; 5) il ruolo dell’attività fisica in pazienti anziani con sindrome coronarica acuta sottoposti a PTCA; 6) la definizione del range fisiologico nell’uomo di GRK2 linfocitario e le modificazioni indotte dall’invecchiamento.

b. Ricerca Clinica

Nel campo delle “Patologie cronic-disabilitanti del paziente anziano” i progetti di ricerca indagheranno: 1) la valutazione della disfunzione autonoma cardiaca mediante scintigrafia con MIBG e livelli di GRK2 nei

linfociti circolanti nel predire l'outcome di pazienti anziani con scompenso cardiaco avanzato che hanno impiantato un defibrillatore; 2) la valutazione della distribuzione del grasso (viscerale, sottocutaneo e epicardio) mediante ecotomografia dell'addome in pazienti anziani con sindrome coronarica acuta ed impatto sulla mortalità a lungo termine; 3) la verifica della validità del "Multidimensional Prognostic Index (MPI)" a confronto con altri strumenti validati per la prognosi dello scompenso cardiaco, quali la " Classe NYHA", "EDHERE" e EFFECT;

Nel campo della *"Riabilitazione del paziente nefropatico e le patologie renali croniche"* l'attività di ricerca sarà principalmente orientata allo studio dei meccanismi responsabili del danno renale acuto e cronico e al trattamento delle nefropatie acute e croniche. Il danno acuto da ischemia-riperfusion è stato il modello utilizzato per la sua importanza nell'ambito delle patologie che si sviluppano dopo il trapianto renale. Infatti il danno da ischemia-riperfusion è responsabile del ritardo della ripresa funzionale del rene trapiantato e sembra associato anche allo sviluppo della nefropatia cronica del trapianto che causa una perdita progressiva della funzione renale fino alla insufficienza renale cronica terminale e al ritorno del paziente trapiantato alla dialisi. Per quanto riguarda il danno cronico è stato utilizzato il modello della nefrectomia 5/6 che mima le patologie croniche renali con perdita dei nefroni funzionanti. Mentre nel danno renale acuto sono stati studiati soprattutto meccanismi come l'apoptosi, l'infiammazione, lo stress reticolo endoteliale, nel danno renale cronico viene studiata la deposizione di matrice extracellulare e i meccanismi importanti nel turnover della matrice: sintesi di collagene e degradazione ad opera delle metalloproteasi, espressione genica di citochine ad azione profibrotica come il TGF- β . Una delle condizioni che maggiormente si associa con una progressiva alterazione della funzione renale con glomerulo sclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale è l'invecchiamento. L'età dei soggetti che sviluppano malattia renale cronica e che progrediscono verso l'insufficienza renale terminale (ESRD) è sempre più elevata, questo è legato senz'altro ad un incremento delle patologie vascolari anche se un incremento di altre patologie è stato osservato. Per questo motivo sono state avviate collaborazioni con la II Università di Napoli diretta dal Prof. dal Prof. Conte per valutare eventuali markers che possono predire lo sviluppo di ESRD nell'anziano. Nel prossimo triennio si parteciperà inoltre ad uno studio multicentrico internazionale coordinato dalla Prof.ssa Coppo della Nefrologia Pediatrica dell'Ospedale Regina Margherita di Torino per valutare quali molecole siano importanti per la progressione della IgA Nephropathy una della glomerulopatie più diffuse a livello mondiale e causa di ESRD.

Tra i progetti strategici si segnala uno studio spontaneo di ricerca corrente sul **Ruolo dell'inflammosoma nell'amiloidosi renale** che ha come obiettivo quello di caratterizzare, mediante estensiva valutazione istologica e funzionale, le alterazioni renali in diverse fasce di età in un modello murino di amiloidosi senile spontanea da ApoAII (ceppo CD-1). Al fine di identificare i meccanismi con cui l'amiloide causa il danno renale il progetto si propone di valutare non solo l'espressione delle componenti dell'inflammosoma e la sua attivazione a livello renale nel modello proposto, ma anche l'effetto dell'amiloide sui singoli tipi cellulari costituenti il parenchima renale.

Nel campo della *"Riabilitazione ortopedico-reumatologica"* la ricerca ha indagato: 1) la prevalenza dell'iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (DISH) e fattori di rischio cardiovascolari"; 2) la prevalenza di steatosi epatica e placche carotidiche in pazienti affetti da DISH rispetto a controlli paragonabili per fattori di rischio cardiovascolari; 3) la valutazione della sensibilità e specificità del "Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)" (metodica di scoring, utilizzato per lo studio ecografico dell'impegno entesitico in corso di spondiloartriti sieronegative) in pazienti affetti da DISH, studio multicentrico internazionale, coinvolgente due gruppi di studio rispettivamente in Italia ed in Israele; 4) la prevalenza in pazienti con artrite psoriasica di risposta positiva ai criteri radiologici di Utzinger per la diagnosi di DISH; 5) l'effetto della terapia riabilitativa in associazione alla terapia farmacologica nel decorso delle dell'artrite reumatoide; 6) la capacità di valutazione predittiva del "Multidimensional Prognostic Index (MPI)" in pz anziani con frattura di femore trattati chirurgicamente e sottoposti a programma riabilitativo.

Nel campo della *"Riabilitazione dei deficit visivi"* la ricerca corrente per il prossimo triennio prevedrà attività di ricerca traslazionale nell'ambito della fisiologia e della fisiopatologia del movimento umano, occupandosi principalmente della sensibilità e del movimento, con particolare enfasi sulla organizzazione e del controllo

dei riflessi spinali, della postura, del cammino e del movimento volontario nell'uomo sano e malato. I metodi caratterizzanti la ricerca consistono nella registrazione e nell'analisi del movimento e dell'attività muscolare di soggetti sani e pazienti affetti da disordini del movimento e della postura, per mezzo di strumentazione appropriata. Telecamere optoelettroniche, trasmissione wi-fi del segnale elettromiografico e pedane mobili in grado di sollecitare reazioni diverse permettono lo studio di attività motorie in condizioni 'ecologiche'. I principali obiettivi della ricerca del prossimo triennio sono i seguenti: Definizione delle caratteristiche e del controllo nervoso del cammino lungo traiettorie non rettilinee, nell'uomo sano, nel Parkinsoniano e nell'atassico. Studio dei meccanismi responsabili dell'adattamento delle risposte a perturbazioni posturali ripetute. Dimostrazione del ruolo della propriocezione nell'orientamento del corpo nello spazio e delle alterazioni nel trattamento centrale delle informazioni propriocettive. Analisi delle caratteristiche risposte percettive di movimento indotte dalla scarica vestibolare. Misura dei tempi di integrazione sensoriale visiva ed aptica durante compiti posturali. Documentazione del ruolo dei muscoli estensori della caviglia nel cammino. Tra i principali progetti di ricerca sono da citare: 1) Indagine sulle differenze tra soggetti sani e non vedenti nel controllo della postura e nei tempi di integrazione sensori-motoria; 2) Indagine sul ruolo del cervelletto nella produzione veloce di aggiustamenti del controllo posturale in soggetti normali; 3) Indagine sul ruolo dei muscoli delle gambe nel cammino. L'ipotesi intende contrastare le nozioni di ruolo nella propulsione e di ruolo nel sostegno del corpo.

Nel campo della "*Malattie endocrino-metaboliche*" la ricerca corrente per il prossimo triennio 2013-2015 sarà orientata principalmente alle condizioni di obesità morbigena, diabete mellito ed alle patologie tiroidee. Gli obiettivi saranno quelli di: 1) implementare della diagnostica strumentale mediante la validazione e l'utilizzo dello strain index elastografico nella diagnosi differenziale dei noduli tiroidei benigni e maligni; 2) valutazione la *performance* analitica di un dosaggio ultrasensibile della tireoglobulina nel follow up del paziente trattato per carcinoma della tiroide; 3) valutare l'espressione dei recettori estrogenici e androgenici in tessuti tiroidei normali e tumorali; 4) valutare l'efficacia del trattamento laser del nodulo tiroideo benigno; 5) valutare l'effetto di citochine proinfiammatorie su tireociti in coltura primaria; 6) caratterizzare le relazioni tra l'obesità morbigena e la patologia tiroidea; 7) valutare gli effetti del trattamento con metformina sui parametri di funzione tiroidea nel paziente diabetico; 8) valicare il dosaggio di chemochine circolante come marker di severità della sindrome delle apnee notturne e delle conseguenti alterazioni ormonali.

Le suddette attività prevederanno collaborazioni interne ad FSM e collaborazioni esterne nazionali (Università di Brescia, Università di Pavia, Università di Cagliari, Università di Napoli) ed internazionali (Hospital Nacional de Paraplejicos, Toledo, Spagna) in parte già attive.

Inoltre si prevede il potenziamento di studi in vitro ex vivo e studi clinici, tra cui 1) **Effetto di citochine proinfiammatorie su tireociti in coltura primaria**, che ha come obiettivo la stimolazione di colture primarie di tireociti con IFN per ottenere una risposta CXCL10; il trattamento con diversi farmaci per verificare l'alterazione dei livelli di chemochine; la verifica se le sostanze usate nel trattamento provocano un'inibizione dei livelli di chemochine infiammatorie e la valutazione dell'utilità nella terapia di malattie autoimmuni; 2) il proseguimento nel triennio 2013-2015 delle ricerche atte a valutare le **relazioni tra l'obesità morbigena e patologia tiroidea**.

Nel campo della "*Gestione del dolore cronico*" i progetti di ricerca indagheranno: 1) la correlazione tra innervazione cutanea ed effetto antalgico in pazienti con Nevralgia Post-Herpetica trattati con cerotto di capsaicina 8%; 2) Efficacia antalgica della radiofrequenza rx-guidata sulla radiofrequenza eco-guidata alle articolazioni zigoapofisarie lombari delle afferente sensitive con l'obiettivo abbandonare la tecnica fluoroscopica qualora l'ultrasonografia si dimostri per efficacia, sicurezza e precisione simile alla tecnica fluoroscopica; 3) Studio della sensibilità termo-dolorifica per la diagnostica clinica-strumentale del dolore neuropatico: confronto tra Sensory Profiling e QST termico; 4) Influenza della stimolazione con corrente diretta sul "Catastrofismo" in pazienti affetti da dolore cronico; 5) Valutazione dell'effetto di Naloxone associato a terapia oppioide (ossicodone) sugli effetti collaterali di tipo neurologico centrale in paziente in terapia oppioide per dolore cronico; 6) Individuazione delle caratteristiche della Dolore-Malattia, studio mirato a delineare i criteri che caratterizzano questa categoria di pazienti, ad indicare come questo dolore

cronico diventi una malattia che ha a che fare, oltre che con un dolore fisico, con l'intero mondo del paziente e del suo modo di rapportarsi ad esso; 7) Creazione di una rete ospedale-territorio per una cura critica del paziente affetto da dolore cronico.

Nel campo dello *"Intervento psicologico in riabilitazione"* l'attività di ricerca corrente consoliderà per il triennio 2013-2015 l'ambito dei pazienti affetti da patologie croniche disabilitanti, della medicina riabilitativa neuromotoria, dei rischi occupazionali e ambientali da attività produttive e avverrà in collaborazione con i rispettivi Dipartimenti. L'obiettivo generale delle ricerche è di ampliare la conoscenza dei fattori emotivi, comportamentali, cognitivi e relazionali associati alla malattia al fine di ottimizzare la presa in carico e il percorso riabilitativo del paziente con patologie croniche disabilitanti. Assistenza e ricerca sono pertanto strettamente relate. Particolare attenzione sarà dedicata alla messa a punto e validazione di strumenti psicometrici self report con buoni criteri di attendibilità, utili per il monitoraggio degli esiti dei diversi progetti riabilitativi e all'individuazione delle variabili favorevoli al reinserimento sociale, lavorativo e familiare. Tra i progetti strategici si segnalano i seguenti studi: 1) **Variabili psicologiche che favoriscono il reinserimento sociale e lavorativo del paziente con patologie croniche disabilitanti in riabilitazione**, che ha come obiettivo quello di ottimizzare e orientare il percorso riabilitativo e migliorare le capacità funzionali a lungo termine. Nello specifico, particolare attenzione sarà posta al ruolo dell'ambiente di lavoro psicosociale, con riferimento allo stress e alla soddisfazione lavorativa, nell'influenzare il processo di reinserimento lavorativo, 2) **Il processo di riconoscimento delle emozioni nei pazienti con trauma cronico** che ha come obiettivo principale la valutazione dell'integrità del riconoscimento delle emozioni attraverso l'espressione del viso e la postura del corpo e l'interferenza di questi deficit in ambito relazionale.

Le ricerche saranno inoltre condotte in collaborazione con il Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento dell'Università di Pavia nell'ambito di una Convenzione Quadro di collaborazione scientifica.

c. Ricerca Epidemiologica

Il nostro interesse si concentrerà sui seguenti aspetti scientifici: 1) la valutazione dell'efficacia dell'attività fisica nella riduzione del consumo di farmaci in una popolazione anziana con comorbidità in prevenzione primaria e secondaria cardiovascolare; 2) la valutazione della prevalenza di fragilità nella popolazione anziana in riabilitazione cardiologica e sua caratterizzazione (preclinica e clinica) e valutazione dell'influenza sul risultato riabilitativo misurato con indici di disabilità (Indice di Barthel) e di funzione (6 minute walking test e scala di Tinetti); 3) la valutazione dei fattori predittivi della degenza in Unità di Terapia Intensiva (UTI) a seguito di intervento cardiocirurgico in una coorte di pazienti anziani (ultra-65enni) ricoverati presso la cardiologia riabilitativa; 4) la valutazione a distanza dell'incidenza di eventi cardiovascolari, diabete, fragilità, disabilità e mortalità in un campione di soggetti anziani seguiti in un follow-up di almeno 2 anni; 5) valutazione dello stato nutrizionale e, in particolare, del ruolo predittivo della pseudo-colinesterasi nell'individuare il paziente fragile e la mortalità a distanza; 6) il ruolo esercitato dall'esercizio fisico praticato nel mese che precede il ricovero in riabilitazione cardiologica sulla mortalità a 5 anni in pazienti con evento acuto cardiovascolare; 7) l'analisi del ruolo esercitato da turbe del metabolismo glicidico (diabete noto, diabete di recente insorgenza ed intolleranza agli idrati di carbonio) diagnosticato in riabilitazione cardiologica sulla mortalità a 5 anni.

5.2. Attività di Networking

Le attività scientifiche sopra citate, oltre la consueta interazione tra i 13 Istituti Scientifici di FSM, comportano la collaborazione con le seguenti Istituzioni scientifiche: 1) Dipartimento Universitario di "Medicina Clinica Traslationale" dell'Università di Napoli Federico II; 2) Dipartimento di Neurologia e Psichiatria dell'Università "La Sapienza" di Roma; 3) Dipartimento di Neurologia dell'Università di Napoli "Federico II"; 4) CNR Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale "G. Salvatore" di Napoli; 5) Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzatti Traverso" di Napoli; 6) l'Istituto Besta di Milano (IRCCS); 7) Istituto di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna; 8) Dipartimento di Patologia Generale, U.O.C. di immunoematologia e centro di eccellenza per la ricerca nelle malattie cardiovascolari della Seconda

Università degli Studi di Napoli e il Centro Regionale Trapianti d'organo Regione Campania; 9) Center for Translational Medicine, Temple University, Philadelphia, PA, USA.

5.3. Strategie di ricerca e capacità di attrarre risorse

E' stata già prevista la possibilità, in particolare per i progetti ritenuti strategici, di partecipare a finanziamenti di Enti erogatori privati e a bandi nell'ambito di POR della Regione Campania e di altri distretti scientifico-tecnologici, dell'Unione Europea e della European Research Council (ERC) nell'ambito delle tematiche previste da Horizon 2020.

5.4. Trasferimento Tecnologico/brevetti

La possibilità di trasferimento tecnologico per il prossimo triennio 2013-2015 può derivare in particolare dai seguenti progetti.

- 1) *"Identificazione di marcatori molecolari associati a perdita di peso in individui severamente obesi sottoposti a terapia riabilitativa fisica e nutrizionale"* per il quale non sono al momento previsti brevetti o trasferimenti tecnologici. Tuttavia, l'identificazione di marcatori specifici potrà consentire il brevetto di metodiche per la determinazione di nuovi target molecolari per la terapia mirata dell'obesità o delle patologie ad essa correlate.
- 2) *"Blocco della reciproca down regulation del recettore Tipo 1 della sfingosina e del recettore β 1-adrenergico come strategia terapeutica nello scompenso cardiaco"*, qualora si dimostrasse efficace l'associazione β -bloccante agonisti di S1PR1 nella terapia dello scompenso cardiaco, sarebbe possibile registrare un brevetto. Allo stato attuale, nonostante siano moltissime le evidenze che la sfingosina abbia importanti effetti cardioprotettivi, tale molecola o i suoi analoghi non sono mai stati proposti per il trattamento di patologie cardiovascolari e tantomeno dello scompenso cardiaco.

5.5. Studi clinici multicentrici e collaborativi

Il Dipartimento di "Patologie Croniche Disabilitanti" mira a favorire la realizzazione di Studi Clinici multicentrici grazie ai percorsi innovativi diagnostico-terapeutico-riabilitativi ed alle scale di outcome comuni a tutte le UU.OO. Questi studi sono sia studi farmacologici svolti in collaborazione con aziende farmaceutiche che studi spontanei svolti nell'ambito della ricerca corrente. E' previsto l'avvio di almeno 3 nuovi studi nel prossimo triennio.

5.6. Attività di formazione

Il piano formativo triennale è volto a promuovere un costante aggiornamento teorico ed un miglioramento delle competenze specifiche nella gestione del paziente anziano con comorbidità e disabilità. L'attività formativa cercherà di divulgare a tutte le figure professionali operanti negli Istituti scientifici di FSM la cultura gerontologico-geriatrica, volta a far conoscere lo standard biologico dell'invecchiamento fisiologico, le caratteristiche del "frail elderly", il peso del danno iatrogeno in geriatria e gli strumenti di VMD. Eventi formativi con crediti ECM sono programmati per i diversi profili professionali per ottenere un miglioramento della presa in carico e della gestione del paziente anziano complesso. La prospettiva con cui verranno affrontati gli argomenti sarà prioritariamente nel campo riabilitativo senza trascurare l'aspetto psicologico del paziente e del caregiver e di argomenti inerenti la prevenzione terziaria delle comorbidità. Sarà promossa la discussione di Linee Guida di settore o i risultati di studi osservazioni condotti nel "frail elderly" e la presentazione/discussione periodica dei risultati della nostra ricerca.

5.7. Progetti strategici

Nell'ambito della linea di ricerca n. 5 sono stati considerati progetti strategici per il triennio 2013-2015 i seguenti studi :

- 1) **Studio dell'innervazione noradrenergica nel paziente con malattia di parkinson, mediante scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (MIBG) e biopsia della cute.** Lo studio intende effettuare una valutazione di concordanza tra degenerazione delle fibre postgangliari simpatiche cardiache e cutanee, al fine di validare la biopsia di cute come metodo minimamente invasivo per differenziare la malattia di

Parkinson dai parkinsonismi atipici nonché di individuare alterazioni del sistema nervoso autonomico in una fase preclinica della patologia;

- 2) **Ruolo dell'utilizzo del β -bloccante β 1-selettivo in pazienti anziani affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva nella riduzione delle riospedalizzazioni per riacutizzazione respiratoria.** Lo studio, attraverso la realizzazione di un trial clinico multicentrico, randomizzato, controllato (bisoprololo vs placebo) sarà condotto in una popolazione di oltre 800 pazienti ultrasettantacinquenni;
- 3) **Identificazione di marcatori molecolari associati a perdita di peso in individui severamente obesi sottoposti a terapia riabilitativa fisica e nutrizionale.** Il progetto si propone di comprendere i meccanismi alla base dei processi endocrini e metabolici in pazienti severamente obesi, attraverso l'identificazione di marcatori misurabili da prelievi di sangue o da biopsie di tessuto adiposo sottocutaneo che possano rappresentare degli indici predittivi di risposta e/o di indirizzo a strategie preventive e/o terapeutiche per il trattamento dell'obesità. Inoltre lo studio intende chiarire aspetti della biologia e delle funzioni del tessuto adiposo in condizioni patologiche, tramite l'identificazione di modifiche epigenetiche a carico di cellule staminali mesenchimali in grado di indirizzare l'adipogenesi e la funzionalità del tessuto adiposo e modifiche del differenziamento e della secrezione del tessuto adiposo indotte dal trattamento riabilitativo.
- 4) **Blocco della reciproca down regulation del recettore Tipo I della sfingosina e del recettore beta1 adrenergico come strategia terapeutica nello scompenso cardiaco.** Questo progetto di ricerca di base intende studiare i meccanismi molecolari alla base della down regulation del β 1-recettore e della Sfingosina e la interazione dei due sistemi sulla contrattilità, sulla ipertrofia e sulla sopravvivenza dei cardiomiociti. Queste ricerche avranno anche un valore traslazionale in quanto potrebbero identificare molecole bersaglio potenzialmente utili per il disegno di nuove terapie.

Per concludere, possiamo prevedere per ciascuno di questi progetti la presentazione di abstract nei principali congressi nazionali/internazionali di Neurologia, Cardiologia, Pneumologia e Geriatria e la stesura di almeno 2 pubblicazioni originali per ogni progetto sopra riportati su riviste ad alto IF.

6. LINEA DI RICERCA N° 6: MEDICINA AMBIENTALE

6.1. Obiettivi

La programmazione di ricerca per questo Dipartimento parte dalla proposta di attività scientifiche di interesse generale e di progetti a valenza strategica che rispondono ad attuali esigenze conoscitive e alle moderne linee di indirizzo della ricerca in tema di ambiente e salute. Questo quadro sarà di riferimento per l'utilizzo degli indicatori di performance dell'attività di ricerca dipartimentale.

Aspetto caratterizzante del programma sarà lo studio dell'impatto sanitario di fattori che oggi ricevono attenzione quali "rischi ambientali emergenti" o "rischi complessi", ad esempio gli inquinanti di siti antropici dove sono presenti inceneritori di rifiuti solidi urbani, discariche, centrali per la produzione di energia elettrica e altre tipologie di insediamenti industriali maggiori.

Obiettivi principali di studio sono (i) la caratterizzazione tossicologica e analitica delle miscele complesse di inquinanti (inquinanti atmosferici, nanopolveri, metalli e sostanze organiche persistenti che si ritrovano spesso in prodotti di interesse alimentare e di acque destinate al consumo umano); (ii) la messa a punto di nuovi indicatori biologici e molecolari predittivi del rischio/danno sanitario (indicatori di esposizione, di dose interna, di dose efficace e di tossicità sub-clinica); (iii) l'applicazione dei suddetti indicatori sia sul campo (es. studi di epidemiologia molecolare) sia in reparti specialistici di Fondazione (es. studi in pazienti con patologie croniche correlate all'inquinamento).

L'applicazione di questi criteri d'indagine scientifica si propone di ridurre i margini di incertezza e di rendere quindi più precisa ed attendibile l'analisi dei rischi ambientali e degli impatti sanitari dell'inquinamento, rispetto a quella che si riesce di norma ad effettuare attraverso modelli, stime indirette ed estrapolazioni. Questi nuovi indirizzi saranno applicati allo studio degli scenari d'inquinamento in aree riconosciute di importanza maggiore nel panorama nazionale, in relazione alle stime dei costi economico-sociali che l'inquinamento degli ambienti di vita comporterebbe.

Gli obiettivi specifici del programma comprendono.

(i) L'utilizzo ottimale di tecnologie, strumentazioni analitiche e competenze, già esistenti in Fondazione, per studiare gli impatti tossicologici e sanitari degli inquinanti attraverso l'esame di nuovi end-point biochimici e molecolari (espressione genica, metabolomica, epigenetica, immuno-istochimica, marker coinvolti nei processi di signaling energetico, metabolico, catabolico/anabolico, pro/anti-apoptotico, pro/anti-autofagico; regolatori o del ciclo cellulare, ecc.).

(ii) La verifica sperimentale del ruolo esercitato, come *modifiers* degli effetti nocivi dell'inquinamento, da fattori individuali (squilibri della dieta, stili di vita non salutari, sedentarietà, attività sportiva, condizioni di stress, predisposizione genetica, senescenza, disordini immunologici, infezioni e patologie infiammatorie croniche, ecc.) di cui oggi si ipotizza la capacità di esaltare - o comunque modificare - l'azione nociva che gli inquinanti chimici producono su cellule e tessuti dell'organismo.

(iii) Applicare metodologie e criteri di indagine di cui ai punti precedenti per estendere al settore "ambiente e salute" gli studi osservazionali e clinici condotti in Fondazione, con l'avvio di indagini interdisciplinari sui rapporti tra indicatori di qualità dell'ambiente locale, fenomeni specifici di inquinamento e prevalenza/decorso di malattie croniche rientranti nell'area della medicina riabilitativa. Tale indirizzo consentirebbe anche di valorizzare la enorme mole di dati clinici raccolti negli Istituti scientifici di Fondazione.

6.2. Attività di networking

Pur essendo la Medicina Ambientale una linea nuova nella ricerca istituzionale di FSM, le linee strategiche sopra indicate possono trovare terreno ideale di applicazione in questo IRCCS, l'unico in Italia che dispone di consolidate competenze mediche, biologiche e chimico-analitiche e delle risorse strutturali necessarie per la ricerca d'eccellenza nel campo della medicina ambientale (reparti di degenza di pneumologia, cardiologia e neurologia, centro antiveleni, centro ricerche di tossicologia ambientale di via Palestro PV, laboratori di igiene ambientale di Pavia e di Padova, laboratori di misure ambientali e tossicologiche, laboratori di oncologia sperimentale e di medicina molecolare). Ovviamente la programmazione 2013-2015 della ricerca corrente si allinea con gli obiettivi della ricerca dipartimentale.

Il primo anno del programma strategico 2013-2015 sarà perciò dedicato a consolidare il networking interno, nell'ottica di costituire una rete di strutture cliniche e laboratoristiche di Fondazione accomunate dall'interesse per la ricerca scientifica medico-ambientale e dall'impegno per una partecipazione attiva a programmi inter-istituto certamente nuovi e caratterizzanti.

Sarà al tempo stesso avviato un piano di networking esterno rivolto ad altri IRCCS, ad Enti di Ricerca e università italiane ed estere (v. indicazioni riportate nell'ultima edizione dell'Annuario), con l'obiettivo di consolidare le esistenti collaborazioni ed orientare maggiormente la ricerca verso la medicina ambientale, specie per quanto riguarda la realizzazione dei progetti strategici.

Nelle iniziative di networking si cercherà di privilegiare i temi di ricerca che tradizionalmente impegnano le strutture del Dipartimento: neurotossicologia, ricerca tossicologica, farmaco-tossicologica e ambientale applicata alle nanotecnologie, gestione delle emergenze tossicologiche, patologie collegate a stili di vita e al consumo di sostanze d'abuso, biomarcatori di esposizione a categorie di agenti che sono tipici degli scenari complessi di inquinamento (metalli, pesticidi, solventi, composti organici persistenti).

6.3. Strategie di ricerca

In relazione alle priorità strategiche definite per il periodo 2013-2015, il Dipartimento ha individuato tre aree scientifiche che sono proposte come denominatore principale della ricerca corrente, seppure non esclusivo, per le iniziative da sviluppare nel triennio. Vengono di seguito riassunti i temi specifici di ricerca per ciascuna delle tre aree, all'interno delle quali sono stati proposti tre progetti strategici triennali.

1. MARCATORI DI ESPOSIZIONE: Determinazione di xenobiotici nella frazione PM10 e PM2,5 del particolato ambientale campionato secondo gli attuali standard tecnici e normativi. Definizione dei valori di riferimento di biomarcatori nella popolazione generale per xenobiotici e/o loro metaboliti e allestimento di un relativo data-base aggiornabile *on-line*. caratterizzazione di nanoparticelle presenti nel particolato atmosferico e sviluppo di metodi per il loro monitoraggio. Applicazione di nuove strategie di monitoraggio ambientale di inquinanti aerodispersi (Progetto strategico: *Caratterizzazione della*

Qualità dell'Aria: Progetto Comuni). Studio della contaminazione chimica di suoli, acque superficiali e acque sotterranee; inquinamento da centrali a carbone.

2. FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI. STUDI TOSSICOLOGICI, EPIDEMIOLOGICI E CLINICI: Impatto tossicologico dell'esposizione a nanopolveri (Progetto strategico: *Materiali Nanostrutturati di Interesse Ambientale: Caratterizzazione Tossicologica e Sviluppo di Bioindicatori di Effetto*). Sviluppo di test di laboratorio utilizzabili per l'identificazione di effetti precoci e sub-clinici di inquinanti atmosferici (es. marker di infiammazione sistemica e di stress ossidativo, marker immunologici, marker genomici, epigenetici, pro/antiapoptotici e di autofagia). Effetti dell'inquinamento di origine antropica (es. traffico autoveicolare, inquinamento industriale) studiati con l'ausilio di indicatori biologici e molecolari; miRNA applicati a studi sul rischio amianto (Progetto strategico: *Limiti e utilità di miRNA applicati a studi sull'amianto*). Polimorfismi e suscettibilità individuale a xenobiotici. Impatto dell'inquinamento ambientale sul decorso della patologia in affezioni croniche degenerative di interesse cardiologico, pneumologico e neurologico. Stima dei costi economici di malattie da inquinamento ambientale e del danno economico-sanitario da incidenti chimici industriali; Rapporto tra esposizione a metalli e tumori della tiroide; mesoteliomi nella Provincia di Pavia.

3. DIETA, ALIMENTAZIONE E RISCHIO CHIMICO ASSOCIATO: Temi specifici di ricerca saranno i rapporti tra carcinoma mammario ed esposizione a PCB e composti organoclorurati; lo studio di biomarcatori di espressione genica: miRNA ed effetti dell'arsenico presente come contaminante di acque destinate al consumo umano; studi su antiparassitari e nuovi loro metaboliti; Fonti alimentari di esposizione ad antiparassitari; problema dell'arsenico presente in acque destinate al consumo umano; Contaminazione alimentare da diossine.

Altre ricerche in quest'area riguarderanno l'influenza del microbiota intestinale sul metabolismo generale e sulla evoluzione di patologie croniche invalidanti. La proposta trae origine dalle recenti scoperte sul ruolo che la flora batterica intestinale è in grado di svolgere in certe situazioni come elemento attivante la risposta infiammatoria nelle patologie croniche, compresi scompenso cardiaco, BPCO, insufficienza renale, e neoplasie. Saranno oggetto di studi i meccanismi con cui intervengono le modificazioni dell'ambiente intestinale e le influenze indotte a tale livello dall'assorbimento di agenti tossici e contaminanti alimentari che l'epidemiologia addita quali fattori di rischio di patologie croniche degenerative.

6.4. Capacità di attrarre risorse

Questo aspetto sarà definito entro Dicembre 2013, al termine della prevista ricognizione interna sulle risorse umane, strutturali ed organizzative oggi disponibili nel Dipartimento per l'attività scientifica e sulla scorta dei dati storici riguardo all'acquisizione di finanziamenti per la ricerca. Alla fine dell'anno corrente, ci si propone di presentare alla Direzione Scientifica il definitivo piano di sviluppo della linea n. 6, in relazione alle iniziative dipartimentali avviate per l'acquisizione di finanziamenti e all'analisi degli indicatori di sostenibilità economica del programma proposto per la ricerca nell'area della medicina ambientale.

6.5. Trasferimento tecnologico/brevetti, partecipazione a studi clinici

Al momento non si dispone di dati idonei a trattare in termini previsionali i sopra indicati aspetti nel quadro della programmazione triennale del Dipartimento.

6.6. Attività di formazione

Attualmente, alle strutture del Dipartimento fanno capo numerose attività formative universitarie ed extra-universitarie. Nel quadro della convenzione in essere con l'Università di Pavia, il servizio di Tossicologia è sede di training specialistico per le emergenze chimiche, l'attività di consultazione in urgenza nel Centro Antiveneni e la valutazione del rischio tossicologico (il direttore del Dipartimento dirige la Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica e il Master Universitario di II Livello "Valutazione e Controllo del Rischio Tossicologico". I dirigenti e molti dei ricercatori delle strutture che afferiscono al Dipartimento di Medicina Ambientale sono professori a contratto per l'insegnamento di discipline attinenti alla medicina ambientale.

Il programma triennale prevede di mantenere ed estendere l'attività di formazione in settori complementari a quello propriamente sanitario-ambientale (es. nuove tecnologie industriali, green economy, aspetti economico-giuridici).

Nel triennio si prevede di organizzare in Fondazione almeno un convegno di portata internazionale ed un corso ECM all'anno.

6.7. Progetti strategici

Progetti strategici identificati per il triennio 2013-2015 sono: 1) **Studio dei micro RNA nella diagnosi del mesotelioma**, progetto effettuato in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". L'obiettivo dello studio è quello di ricercare profili di espressione di microRNA differenzialmente espressi nel mesotelioma maligno al fine di valutarne il valore diagnostico e/o prognostico; 2) **Progetto Comuni** nasce dall'esperienza maturata dal Centro Ricerche Ambientali di FSM nell'ambito di tre progetti Europei (Macbeth, Resolution e Artemide) e si propone di offrire ai comuni italiani un sistema integrato per il monitoraggio della qualità dell'aria urbana. Un sottoprogetto specifico riguarda la valutazione della qualità dell'aria negli edifici scolastici. Questo progetto utilizza un apparecchio in grado di effettuare un campionamento a diffusione radiale che è frutto di un brevetto del Centro Ricerche Ambientali FSM di Padova chiamato Radiello®. Tale apparecchio è utilizzato per uno studio simile dal governo francese; 3) **Materiali Nanostrutturati di Interesse Ambientale: Caratterizzazione Tossicologica e Sviluppo di Bioindicatori di Effetto**. Il progetto prevede la messa a punto di protocolli di indagine sperimentale utilizzabili per caratterizzare il rischio tossicologico e definire i limiti di soglia della tossicità da nanopolveri. Verranno esaminati una vasta gamma di endpoint tossicologici, con impiego di test cellulari/molecolari e di nuovi modelli, in primis *C. elegans*, che consentono di ridurre l'uso di animali di laboratorio. Il progetto prosegue inoltre una linea di interesse già avviata in Fondazione Maugeri che ha come obiettivo finale l'applicazione di un pannello di biomarcatori misurabili quali indici di infiammazione sistemica e di stress ossidativo. Lo studio sarà svolto in collaborazione con le Università di Pavia, Milano, Roma, con l'Università di San Diego e con la Harvard School of Public Health di Boston.

Gli indicatori di risultato saranno quelli indicati nella programmazione triennale complessiva: indicatori uguali per linee di ricerca, generazione di indicatori standard (I.F.) e di indicatori di monitoraggio interni alla struttura, adozione di un metodo per valutare in modo sistematico l'attività produttiva nella Ricerca Corrente, uso di indicatori specifici per il monitoraggio dei progetti a valenza strategica.

Ai fini della valutazione interna, è necessario considerare che il Dipartimento di Medicina Ambientale è realtà di nuova istituzione la quale necessita di un iniziale rodaggio e che, considerate le strutture afferenti al Dipartimento, è altrettanto necessario mantenere un giusto equilibrio tra l'impegno rivolto all'acquisizione di risorse per la ricerca di base e quello richiesto per effettuare ricerche a contratto, prestazioni per conto terzi e attività di servizio previste da accordi e convenzioni che portano risorse economiche in Fondazione.

Per il primo anno di attività, si ritiene perciò necessario fissare, come obiettivo generico di performance, il mantenimento della produzione scientifica che risulta dal rendiconto più recente (ultimo annuario FSM).

I risultati dell'attività scientifica saranno poi valutati mediante due tipi di indicatori: (i) indicatori bibliometrici classici, basati sui valori di Impact Factor normalizzati ai giornali che ISI Web of Knowledge elenca nelle categorie Toxicology, Environmental Sciences, ed altre classi attinenti alla medicina ambientale; (ii) indici di performance e di efficienza produttiva che considerano anche il valore "imprenditoriale" e l'impatto di immagine della ricerca svolta ("storie di successo" divulgate dai media, partecipazione dello staff a eventi scientifici rilevanti, partecipazioni a congressi per invito, finanziamenti acquisiti su bandi di ricerca competitiva o a seguito di valutazioni riguardanti il prestigio e l'autorevolezza scientifica della struttura o la competenza dei ricercatori, presentazione di brevetti, ecc.).

L'indice di attività progettuale sarà determinato in base alla risposta a bandi e alla partecipazione a proposte di progetti multicentrici (CEE, MIUR, CARIPLO, bandi regionali, ecc).