

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
5GSOSIA	Quando è necessario un intervento di primo soccorso o un immediato trattamento sanitario primario, è essenziale che i primi soccorritori, anche i cittadini privati, e il personale dell'emergenza abbiano tutto il necessario per ridurre il tempo di accesso (il tempo per accedere all'operatore di emergenza) e di ricovero, e anche per personalizzare subito un'efficace terapia primaria di pazienti sconosciuti e senza coscienza. Oggi, in Italia, stiamo assistendo ad una diffusione del defibrillatore automatico esterno (DAE) ad uso dei privati cittadini. Inoltre, i dipartimenti di emergenza e accettazione (DEA) affrontano sfide significative nel fornire una pronta assistenza sanitaria di alta qualità in presenza di un numero crescente di pazienti e di risorse ospedaliere limitate. La discrepanza tra la domanda dei pazienti e la reale capacità dei DEA di fornire un'adeguata assistenza medica personalizzata spesso porta a un flusso di pazienti non selezionati all'interno di ospedali già sovraccaricati. Ciò causa riduzione della qualità dell'assistenza sanitaria primaria, ritardi nell'inizio del trattamento e prognosi non buona dei pazienti. La connettività e le funzionalità della quinta generazione di comunicazioni mobili (5G) ha il potenziale per migliorare drasticamente sia il primo soccorso che la cura primaria immediata del paziente. Infatti, 5G non solo offre maggiore capacità del 4G, ma include funzionalità come il Multi-Access Edge Computing (MEC), Ultra Reliable Low Latency Communications (URLLC) ed enhanced mobile BroadBand (eMBB), che permettono di elaborare rapidamente la grande mole di dati trasmessi con elevata affidabilità. L'obiettivo di SOSIA (SOS Intelligent Assistant abilitato dal 5G) è di migliorare la risposta all'emergenza e l'assistenza sanitaria personalizzata al paziente. Il sistema da noi previsto si basa su un nuovo dispositivo per l'assistenza al soccorritore di primo soccorso e su un'intelligenza artificiale che orienta i pazienti nei centri di emergenza. SOSIA sarà dotato di un'interfaccia RFID e un'interfaccia 5G. L'interfaccia RFID legge i dati riguardanti l'anamnesi dei pazienti memorizzati in un "patch RFID" che i pazienti possono indossare volontariamente o i dati che identificano una cartella clinica elettronica, archiviata altrove. Tali informazioni saranno rapidamente inviate ai Centri di Emergenza in cui un dispositivo basato sull'intelligenza artificiale troverà il primo ospedale più vicino disponibile per ricoverare quel paziente. I potenziali del progetto 5GSOSIA sono molteplici. 5GSOSIA migliorerà drasticamente l'organizzazione e la gestione delle cure d'emergenza da parte dei soccorritori. Il sistema 5GSOSIA ridurrà il tempo tra il primo soccorso e l'inizio del trattamento personalizzato in ospedale. Inoltre, il progetto ha potenzialità per avviare un trasferimento tecnologico vantaggioso nella commercializzazione di SOSIA, dal momento che si prevede un impatto sulla comunità superiore a quello del DAE.	647.395,56	517.925,56	SSSA	capofila	474.055,56	379.255,56
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	173.340,00	138.670,00
BETA3TUMPED	Neuroblastoma (NB) e Sarcoma di Ewing (ES) sono i tumori solidi pediatrici extracranici più diffusi. Il NB è derivato dalla cresta neurale, spesso associato a livelli elevati di catecolamine, coinvolte nella regolazione di molteplici processi cellulari che contribuiscono alla progressione del cancro, inclusa la crescita e la migrazione delle cellule tumorali, nonché i processi angiogenetici. È cresciuto quindi l'interesse per il ruolo del sistema -adrenergico come regolatore di importanti processi biologici coinvolti nell'insorgenza e nella progressione di alcuni tumori solidi. Vari studi hanno evidenziato il suo ruolo nella crescita tumorale in vari tipi di cancro, incluso pancreas, seno, ovaio, colonretto, esofago, stomaco, polmone, prostata, rinofaringe, melanoma, leucemia, emangioma e angiosarcoma. Inoltre, è stata dimostrata l'espressione del recettore 3-AR in 29 tra i più comuni tumori che colpiscono l'uomo e in particolar modo nel melanoma, suggerendo un possibile ruolo tumorigenico di 3-AR in diversi tumori, esportando l'idea che il 3-AR possa essere considerato un possibile bersaglio per terapie anti-tumorali. Studi sul melanoma hanno rivelato l'espressione del 3-AR non solo nelle cellule tumorali, ma anche nelle cellule stromali, infiammatorie e vascolari del microambiente del melanoma. 3-AR svolge anche un ruolo nel reclutamento dei precursori delle cellule stromali circolanti nei siti tumorali, e nella loro differenziazione verso diversi lineages, favorendo ulteriormente il processo infiammatorio, l'angiogenesi e, infine, la malignità del melanoma. Vi è una crescente evidenza che l'uso di -bloccanti può essere efficace nel ridurre la crescita e la progressione tumorale. L'uso di -bloccanti ha dimostrato effetti benefici sulla progressione tumorale e sopravvivenza dei pazienti con vari tipi di cancro. In particolare un nuovo derivato di L-748,337, che ha come target specifico 3-AR, si è dimostrato efficace nel ridurre la crescita di adenocarcinoma e gli antagonisti -AR non selettivi riducono la vitalità delle cellule di carcinoma mammario umano, mentre antagonisti selettivi di 1- o 2-AR non sono efficaci come gli antagonisti non selettivi, suggerendo che gli effetti di questi antagonisti potrebbero essere in parte mediati da 3-AR. Il nostro studio propone 3-AR come marcatore prognostico di aggressività nel NB e ES. Inoltre, su campioni di pazienti affetti da ES e NB, abbiamo osservato l'espressione di 3-AR sia in cellule derivate da biopsie che in cellule circolanti isolate da pazienti con malattia metastatica o classificazione ad alto rischio. La nostra ipotesi è che i tumori con alto potenziale metastatico possano avere un'alta espressione di 3-AR. Il 3-AR in pazienti con NB ed ES potrebbe essere quindi un sensore che permette di indirizzare una chemioterapia più aggressiva fin dall'inizio e, infine, il blocco di 3-AR potrebbe essere una strategia efficace per trattare i tumori resistenti.	€ 550.000,00	€ 364.558,05	AOU MEYER	capofila	320.000,00	212.099,87
				AOU PISANA	partner	55.000,00	36.455,81
				AOU SENESE	partner	55.000,00	36.455,81
				Università degli studi di Firenze	partner	120.000,00	79.546,57
BRAID	La Sindrome di Brugada (BrS) è una malattia aritmogenica ereditaria che mostra un pattern elettrocardiografico (ECG) peculiare, caratterizzato da elevazione del tratto ST in specifiche derivazioni, e rischio di morte cardiaca improvvisa. Sebbene le caratteristiche del tracciato siano molto chiare quando descritte dalla letteratura scientifica, i singoli ECG presentano svariate modulazioni, il che rende la diagnosi particolarmente difficile. L'obiettivo del progetto BRAID è lo sviluppo di un sistema innovativo per la diagnosi accurata della BrS di Tipo 1 basata sul riconoscimento automatico tramite Machine Learning (ML) di pattern ECG specifici e sull'analisi di markers biologici scoperti tramite tecniche omiche, integrato in una piattaforma cloud di Registro Sanitario Elettronico. In particolare, il progetto BRAID mira a realizzare un nuovo approccio nella gestione della malattia, basato su: i) procedure e protocolli standardizzati condivisi tra i centri clinici coinvolti nel progetto; ii) un sistema di Registro Sanitario Elettronico (EHR) per l'archiviazione e l'elaborazione dei dati; iii) un modello supervisionato di ML per il riconoscimento di peculiari pattern ECG; iv) sviluppo di un sistema di stratificazione del rischio del paziente mediante integrazione di biomarcatori scoperti attraverso tecniche omiche. Il progetto è organizzato in 4 fasi: 1) standardizzazione delle procedure e dei protocolli clinici per la raccolta dei dati nei pazienti con BrS, i requisiti EHR e le caratteristiche e i criteri per l'analisi ECG utili per l'elaborazione dei dati in ML; 2) studio retrospettivo con lo sviluppo del modello ML per l'analisi ECG e il suo test nella popolazione retrospettiva; 3) studio prospettico con arruolamento di pazienti di con BrS di Tipo 1, sia spontanei che indotti da farmaci, valutazione dell'ECG con modello ML e analisi del sangue con tecniche omiche per riconoscere potenziali biomarcatori di malattia; 4) rilascio della versione prototipo della piattaforma integrata, basata sul sistema EHR, con modulo ML ECG e modello di stratificazione del rischio del paziente, e la sua validazione presso i centri clinici. La piattaforma BRAID aiuterà i clinici a migliorare la diagnosi di BrS utilizzando informazioni più precise, riducendo il tempo tra il primo ECG e la diagnosi finale, saltando o riducendo una serie di passaggi costosi e dispendiosi in termini di tempo e favorendo così un uso più efficace di risorse.	€ 899.643,78	€ 719.615,01	IFC-CNR	capofila	249.435,89	199.548,70
				Università di Pisa	partner	198.207,89	158.566,31
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	92.000,00	73.500,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	90.000,00	72.000,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	90.000,00	72.000,00
				AOU CAREGGI	partner	90.000,00	72.000,00
				AOU PISANA	partner	90.000,00	72.000,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
DCDNET	<p>La discrepanza tra domanda e offerta nel trapianto epatico (LT), ha imposto l'utilizzo di organi da donatori in morte cardiaca (DCD). La legge italiana richiede 20 minuti di elettrocardiogramma piatto per la dichiarazione di morte e tale prolungato tempo di ischemia calda impone l'impiego di protocolli che prevedano l'immediato utilizzo della perfusione regionale addominale normotermica (NRP), seguita dalla preservazione del graft in macchine da perfusione ex-vivo (MP), a causa del loro potenziale nel minimizzare i danni da ischemia/riperfusion e promuovere riparazione e ricondizionamento dell'organo. Un uso estensivo di donatori DCD potrebbe aumentare il tasso di donazione fino al 30%, ma mentre nel trapianto di rene l'impiego di donatori DCD è uno standard, un chiaro modello organizzativo per fegato e pancreas non è ancora stato implementato. Inoltre, non è mai stato eseguito uno studio randomizzato che confronti perfusione ipotermica ex-vivo (HMP) vs normotermica (NMP). Il progetto proposto prevede di eseguire 3 studi pilota, aperti, randomizzati per valutare l'uso sequenziale di NRP seguito da perfusione HMP vs NMP, misurando diversi indicatori di danno e riparazione con l'obiettivo di sviluppare un modello organizzativo ideale per la donazione DCD:</p> <p>1) Venti LT da donatore DCD dopo NRP (considerati trapiantabili sulla base degli standard in uso), saranno randomizzati 1:1 a ex-vivo HMP vs NMP (studio multicentrico con il centro trapianto di Milano)</p> <p>2) Al fine di valutare la potenziale espansione dei criteri di accettabilità per i grafts epatici, un equivalente numero di organi non considerati idonei al trapianto, verranno randomizzati a ex-vivo HMP vs HMP (ma non trapiantati)</p> <p>3) Al fine di valutare la fattibilità del trapianto di pancreas da donatore DCD, 20 pancreas saranno randomizzati a ex-vivo HMP vs NMP (ma non trapiantati) Le seguenti indagini verranno eseguite al fine di valutare il danno d'organo e la sua capacità rigenerativa:</p> <p>-durante NRP: biomarkers di apoptosi, necrosi, infiammazione e sua risoluzione, angiogenesi e trombosi -nel perfusato e su sangue, durante la perfusione ex-vivo HMP o NMP e nel periodo pre e peri-operatorio: biomarkers circolanti di danno, proliferazione, angiogenesi, fattori tissutali di rimodellamento, specifico profilo lipidomico e metabolomico; la composizione della bile negli organi in NMP -dopo NRP, prima e dopo ex-vivo MP e immediatamente dopo riperfusion nel ricevente (solo in grafts trapiantabili): valutazione di necrosi, apoptosi e proliferazione, analisi immunostochimica, specifico profilo lipidomico e metabolomico, misurazione ATP tissutale, valutazione della microscopia elettronica su biopsie epatiche e della via biliare. Sulla base dei dati raccolti verrà elaborato e divulgato un nuovo algoritmo di valutazione, prelievo, preservazione e ricondizionamento d'organo in DCD.</p>	€ 1.000.000,00	€ 800.000,00	AOU PISANA	capofila	749.564,54	599.651,63
				Istituto fisiologia clinica - CNR	partner	250.435,46	200.348,37
EPI METAL	<p>L'inquinamento da metalli pesanti è un importante problema di salute pubblica a causa del loro ampio utilizzo in diversi ambiti produttivi (industria, agricoltura, tecnologia, etc). Una volta penetrati nell'organismo, i metalli pesanti vi si accumulano interferendo col normale funzionamento di organi e tessuti e, in alcuni casi, aumentando il rischio di sviluppare una patologia tumorale. Vi è oggi evidenza scientifica che danni alla salute causati da metalli pesanti possono verificarsi anche nella popolazione generale (i.e. persone non esposte professionalmente) in seguito all'esposizione prolungata a basse concentrazioni. L'obiettivo generale del presente progetto è migliorare la nostra comprensione dell'importanza, da un punto di vista di salute pubblica, della contaminazione da metalli pesanti in Toscana, servendosi di coorti di popolazione già esistenti e dati raccolti in diverse aree della regione. In dettaglio, il progetto si basa sul braccio fiorentino della coorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), condotto dall'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), e su due indagini di biomonitoraggio umano condotte nell'area del Monte Amiata (coordinata dall'Agenzia Regionale di Sanità, ARS) e nella zona costiera vicino a Pietrasanta (coordinata dall'AUSL 12 con la collaborazione di ARS). Gli obiettivi specifici del progetto sono: confrontare i livelli biologici dei metalli pesanti (e i rispettivi trend temporali) in popolazioni che risiedono in diverse aree della regione; determinare l'importanza relativa delle diverse fonti di esposizione nel determinarne i livelli biologici; e valutare il rischio di tumore associato all'esposizione a metalli pesanti. Il progetto consisterà di tre bracci di studio. Nel primo braccio, confronteremo i livelli urinari di undici metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Ti, Sb, V, Ni, Mn, Pt, Cu, As) in un sottoinsieme della coorte EPIC rappresentante della popolazione residente a Firenze e nei soggetti campionati nelle aree del Monte Amiata e di Pietrasanta. Nel secondo braccio studieremo il modo in cui le fonti di esposizione ambientale, occupazionali, e legate all'alimentazione e agli stili di vita contribuiscono a determinare i livelli biologici di cinque metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Pb, Ti) misurati in campioni appaiati di siero raccolti all'arruolamento nello studio EPIC (1992-98) e nel corso del presente progetto (2019-20). Il terzo braccio del progetto sarà uno studio caso-controllo nested all'interno della coorte EPIC-Firenze con l'obiettivo di valutare l'associazione tra cinque metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Pb, Ti) e il rischio di tumore di mammella, prostata, polmone e vescica in nonfumatori. In conclusione, il presente progetto si prefigge di stabilire una stretta collaborazione tra enti regionali attivi nell'ambito dell'epidemiologia ambientale al fine di delineare un quadro più preciso del rapporto tra inquinamento da metalli pesanti e salute in Toscana.</p>	€ 470.000,00	€ 109.938,00	ISPRO	capofila	250.000,00	58.481,62
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	220.000,00	51.456,38
HIDE IPF	<p>La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia rara, cronica e progressiva caratterizzata da lesioni fibrotiche. Istituzioni regionali con comprovata esperienza nello sviluppo di farmaci, biochimica, farmacologia clinica e management di pazienti con IPF hanno creato la piattaforma HIDE-IPF per lo sviluppo di innovative opzioni terapeutiche per una medicina di precisione per l'IPF, attraverso lo sviluppo di inibitori selettivi di HDAC6 e la validazione di nuovi potenziali target terapeutici.</p> <p>HIDE-IPF è organizzato in 6 CO, 1 di management e 5 di ricerca.</p> <p>Il progetto si fonda su dati sperimentali molto recenti che dimostrano il coinvolgimento delle istone deacetilasi (HDAC) delle cellule basali polmonari di pazienti IPF nel processo di bronchiolizzazione, nella generazione di fibroblasti IPF e di resistenza all'apoptosi. I fibroblasti e miofibroblasti IPF hanno un fenotipo "maligno" simil-canceroso con aumentata resistenza all'apoptosi causata dalla sovraespressione di proteine antiapoptotiche come le HDAC. Tra le 11 isoforme di HDAC, l'HDAC6, che deacetila prevalentemente proteine non-istoriche (inclusa l'α-tubulina), sembra avere un ruolo importante nell'IPF: i. la transizione epitelio-mesenchimale, da cui originano miofibroblasti associati a fibrosi e a tumore, indotta da TGFβ1, è accompagnata da deacetilazione dell'α-tubulina mediata da HDAC6; ii. le cellule alveolari epiteliali di Tipo II nell'IPF sovraesprimono HDAC6 ma non quelle da polmoni sani. Abbiamo di recente dimostrato, su un nuovo modello organoide 3D e in un modello di topo umanizzato, la sovraespressione di HDAC6 in pazienti con IPF. L'inibizione selettiva di HDAC6 consentirà, quindi, lo sviluppo di una medicina di precisione, per l'IPF. Questo permetterebbe, inoltre, di bypassare le problematiche legate agli effetti collaterali dei pan-inibitori HDAC oggi disponibili il cui uso non ha trovato applicazione nel campo dell'IPF.</p> <p>La piattaforma HIDE-IPF utilizzerà NF2376, un inibitore selettivo HDAC6 proprietario, per lo sviluppo di un nuovo approccio di medicina di precisione per l'IPF. NF2376 in un modello cellulare 3D ex vivo, ha mostrato efficacia nell'inibire la formazione delle sfere fibrotiche, influenzando il meccanismo di degenerazione fibrotica e riportando alla normalità il fenotipo IPF. Inoltre, i partner di HIDE-IPF hanno appena concluso un'analisi proteomica preliminare su campioni alveolari di pazienti IPF dimostrando il coinvolgimento di proteine e vie metaboliche specifiche. L'analisi proteomica permetterà di approfondire il ruolo di HDAC6 in 200 pazienti IPF (reclutati dai partner AOU), e di identificare nuove proteine "druggable".</p> <p>HIDE-IPF beneficerà della banca dati clinica regionale di pazienti con fibrosi/IPF per clusterizzare le informazioni sui dati di efficacia del trattamento e correlarle a specifici profili proteomici, anche migliorando la comprensione della transizione da IPF a cancro polmonare.</p>	€ 759.960,00	€ 607.968,00	Università degli Studi di Siena	capofila	409.300,00	327.440,00
				AOU SENESE	partner	198.660,00	158.928,00
				AOU CAREGGI	partner	76.000,00	60.800,00
				AOU PISANA	partner	76.000,00	60.800,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
IN BILICO	<p>Un numero crescente di studi ha recentemente evidenziato il potenziale ruolo della biopsia liquida come strumento innovativo e multitasking attraverso cui personalizzare la gestione terapeutica dei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico (mCRC). Grazie alla sua capacità di accedere facilmente al materiale biologico circolante derivato dalla neoplasia, tra cui DNA, RNA e proteine, la biopsia liquida ha acquisito un crescente interesse nello scenario della medicina di precisione come approccio in grado di riprodurre l'eterogeneità tumorale intrinseca e in evoluzione in maniera più accurata rispetto ai singoli campioni di tessuto tumorale. Nonostante esperienze incoraggianti, ad oggi lo sviluppo della biopsia liquida come fonte di informazioni prognostiche e predittive nel mCRC necessita ancora evidenze di alto livello riguardo alla sua validità e utilità clinica.</p> <p>Sulla base di queste considerazioni, il presente progetto è stato concepito con l'obiettivo di corroborare il potenziale traslazionale dell'integrazione della biopsia liquida in due scenari clinici del percorso terapeutico dei pazienti con mCRC:</p> <p>-Il ruolo dell'analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA) per orientare e ottimizzare la gestione dei pazienti candidati a regimi con agenti anti-EGFR in prima linea, valutandone l'accuratezza nel definire il profilo molecolare della neoplasia e la prognosi, e nel predire e monitorare la risposta alla terapia in atto;</p> <p>-Il ruolo del ctDNA e dell'analisi del RNA contenuto negli esosomi, isolati dal plasma, come nuovi strumenti per identificare marcatori che possano predire il beneficio derivato dall'aggiunta di agenti immunoterapici a un regime standard di prima linea, studiando la loro capacità di descrivere ed esplorare longitudinalmente nel tempo l'evoluzione del background immunitario del tumore e infine di allargare il sottogruppo di pazienti con mCRC che possano beneficiare dell'immunoterapia.</p> <p>Entrambi questi obiettivi saranno perseguiti sfruttando campioni raccolti nell'ambito di due studi universitari, no-profit, randomizzati, denominati TRIPLETE e ATEZOTRIBE, entrambi sponsorizzati dal gruppo cooperativo GONO e coordinati dall'U.O. Oncologia Medica 2 Universitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, attualmente in corso (NCT03231722 e NCT03721653, rispettivamente) in tutta Italia e coinvolgenti tre ulteriori Unità Oncologiche toscane.</p> <p>Un'ulteriore convalida delle molteplici applicazioni del ctDNA in pazienti trattati con la combinazione di chemioterapia e anticorpo monoclonale anti-EGFR verrà eseguita sfruttando campioni prelevati da pazienti arruolati nello studio di fase II randomizzato VALENTINO (NCT02476045) sponsorizzato dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano. In ultima analisi, la fattibilità e l'accessibilità della biopsia liquida nella pratica clinica, al di fuori di studi clinici controllati, saranno testate nella rete delle Unità oncologiche toscane partecipanti dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest (ATNO).</p>	1000000	800000	Università di Pisa AUSL TOSCANA NORD OVEST	capofila partner	766.250,00 117.250,00	613.000,00 93.800,00
LIQUID EYE	<p>Notevoli miglioramenti sono stati raggiunti nel trattamento del retinoblastoma (RB), ma una percentuale ancora rilevante di pazienti (32% dei pazienti con RB di alto grado) sviluppa progressione di malattia dopo trattamento chemioterapico intra-arterioso (IAC) e/o intravitreale (IVC), necessitando l'enucleazione. Il DNA libero circolante (cfDNA) è un DNA degradato, presente nel circolo sanguigno. Una frazione rilevante di queste molecole viene rilasciata dal tessuto tumorale per apoptosi, necrosi e secrezione da parte delle cellule tumorali e viene definito DNA tumorale circolante (ctDNA). Il ctDNA può essere rilevato nel plasma di pazienti affetti da patologie tumorali. Per vari tumori, l'analisi del cfDNA, nota come biopsia liquida, è già integrata nella routine clinica, per quanto riguarda la stadiazione del tumore, il follow-up, il monitoraggio e la scelta della terapia. La biopsia liquida, offrendo l'opportunità di incorporare la medicina personalizzata nelle pratiche cliniche con un metodo minimamente invasivo, ha quindi il potenziale per diventare un tool aggiuntivo nella cura dei pazienti affetti da retinoblastoma. I cloni mutati così identificati potrebbero essere target terapeutici in quel paziente specifico. La stessa strategia può essere applicata a pazienti con tumori molto avanzati provenienti da paesi con sorveglianza medica/oculistica meno sviluppata. Come scopo secondario ci proponiamo di utilizzare l'HHSD-OCT (hand handled spectral domain optical coherence) per valutare l'impatto delle caratteristiche morfo-strutturali della retina e della corioide sugli outcome clinici. Entrambi gli approcci sono finalizzati ad identificare biomarcatori clinici che possano predire il successo o il fallimento della terapia. Nel complesso, i risultati di questo progetto cambieranno i protocolli clinici nel trattamento del retinoblastoma in Toscana. Poiché la nostra struttura è riconosciuta a livello nazionale ed internazionale come centro di eccellenza, i risultati ottenuti potranno portare a cambiamenti nei protocolli a livello globale.</p>	€ 140.000,00	€ 112.000,00	AOU SENESE Università degli studi di Siena AOU MEYER	capofila partner partner	44.800,00 81.200,00 14.000,00	35.840,00 64.960,00 11.200,00
MAGIC	<p>Introduzione-Il tumore del colon retto (CRC), seconda causa di morte per tumore in Europa, si sviluppa con una progressiva trasformazione neoplastica delle cellule epiteliali (colonociti) verso uno stato canceroso, caratterizzato da intermedi pre-tumorali. Evidenze recenti suggeriscono che fra gli acidi grassi a catena corta (SCFA) il butirrato, che agisce sui microbiota intestinale produttore di SCFA, possa rappresentare una causa di protezione agendo a vari livelli della progressione neoplastica e agendo sui colonociti. Inoltre, anche il carbone (come <i>biochar</i>) modificando il pH può influenzare il microbiota negli animali e nell'uomo.</p> <p>Razionale-La somministrazione con la dieta di un nuovo composto <i>butyrate mono/diacilglicerol/glycerol</i> adsorbito al <i>biochar</i> (biochar BMDG) ha spiccate proprietà antitumorali agendo sia sul microbiota intestinale che sulle cellule CR e sul microambiente tumorale adiposo.</p> <p>Obiettivi e disegno sperimentale</p> <p>1. Produzione e caratterizzazione di biochar BMDG (OO1)</p> <p>2. Studio degli effetti del biochar BMDG costruito <i>ad-hoc</i> sulle interazioni fra il CRC e microambiente adiposo in modelli in vitro di co-cultura 2D/3D con linee cellulari umane di CRC e cellule staminali adipose umane (OO2), per chiarire i meccanismi e le molecole coinvolte.</p> <p>3. Effetti della supplementazione della dieta, in prevenzione e/o terapia, con biochar BMDG in un modello murino di tumorigenesi indotta del colonretto (OO3), con attenzione alla modulazione del microbiota fecale e produzione di SCFA (OO5), instabilità genetica/danno al DNA, componente infiammatoria.</p> <p>4. Effetti della somministrazione <i>per os</i> di biochar BMDG sul microbiota fecale (OO5), valutato in una coorte pilota di pazienti con poliposi intestinale (OO4).</p> <p>Risultati attesi-Proprietà antitumorali del biochar BMDG modulando la composizione e l'attività del microbiota intestinale e agendo direttamente sulle cellule CRC e sul microambiente tumorale adiposo, modificando l'alterata stabilità genetica e la condizione infiammatoria associate al cancro.</p> <p>Novità, rilevanza e impatto-Il principale obiettivo di MAGIC è quello di produrre una nuova molecola con butirrato adsorbito su <i>biochar</i>, da assumere <i>per os</i> e dimostrarne le proprietà antitumorali, chiarendone il meccanismo d'azione ed i fattori coinvolti. L'approccio innovativo, multidisciplinare e all'avanguardia adottato in questo progetto coinvolge eccellenze in ambito accademico, di ricerca e di salute appartenenti al territorio regionale, integrando competenze ingegneristiche, alimentari, biotecnologiche, microbiologiche e mediche per affrontare la prevenzione e il trattamento del CRC, che costituisce ad oggi uno dei maggiori oneri medici e socio/economici della società moderna. Il grande valore aggiunto di questo composto è rappresentato dalla combinazione di molecole come il butirrato e il carbone già in uso in ambito nutraceutico nell'uomo, rappresentando così un approccio promettente e non-invasivo per il CRC.</p>	€ 701.875,00	€ 561.500,00	AOU CAREGGI Università degli studi di Firenze ISPRO Università degli studi di Siena RE-CORD	capofila partner partner partner partner	210.075,00 125.000,00 70.500,00 130.000,00 166.300,00	168.060,00 100.000,00 56.400,00 104.000,00 133.040,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
NETVAC	Le malattie prevenibili con vaccinazione sono ampiamente sottostimate in Italia a causa di una limitata consapevolezza sull'importanza della sorveglianza e lo scarso uso di metodi molecolari altamente sensibili (ad es. Realtime PCR). L'uso di tali tecnologie è disponibile solo in alcuni ospedali e non è normalmente accessibile ai pediatri di famiglia (FP). Lo scopo del presente progetto è quindi quello di realizzare una rete strutturata tra pediatri della regione Toscana (sia pediatri ospedalieri che FP) e di utilizzare, per la sorveglianza delle VPD, metodi molecolari a basso costo. In particolare, tramite 4 obiettivi operativi, il progetto si propone di effettuare sorveglianza di pertosse e di malattie batteriche invasive ma anche di valutare l'incidenza di malattie che potranno essere prevenute, in un prossimo futuro, da vaccini che sono oggi in stadio di avanzato sviluppo come Streptococco gruppo B (GBS) e Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Per quanto riguarda la pertosse non è chiaro oggi se i nati pretermine debbano ricevere una dose aggiuntiva del vaccino esavalente. Nello studio valuteremo il rischio di sviluppare pertosse in bambini vaccinati nati pretermine o a termine: i risultati saranno disponibili per la Sanità Pubblica Toscana per rivedere il calendario vaccinale. Con uno studio prospettico e retrospettivo (10 anni) valuteremo se si sono verificati, nei geni della Bordetella pertussis, sostanziali variazioni rispetto agli antigeni inclusi nei vaccini che possano spiegare l'accertata scarsa efficacia della vaccinazione. Prima dell'introduzione di nuovi vaccini è assolutamente necessario avere un quadro chiaro dell'epidemiologia della malattia prevenibile in modo da prendere decisioni appropriate e sostenibili. Tuttavia, a causa del limitato interesse dei clinici per la sorveglianza delle VPD, la conoscenza dell'epidemiologia pre-vaccinale è spesso scarsa in Italia e la decisione di introdurre nuovi vaccini si basa per lo più su dati ottenuti in altri paesi. Valuteremo pertanto l'incidenza e le complicazioni delle infezioni da GBS e da RSV in modo che, quando i vaccini relativi saranno disponibili, la Regione Toscana potrà prendere decisioni basate su dati di epidemiologia regionale. Allo scopo di facilitare la partecipazione fattiva del FP alla sorveglianza e l'accesso ai metodi molecolari, abbiamo sviluppato un metodo molecolare che può lavorare su gocce di sangue o di saliva depositate su cartoncino. L'aspetto innovativo del presente progetto è quello di utilizzare metodi molecolari a basso costo per il monitoraggio delle VPD all'interno di una rete strutturata che coinvolge tutti i pediatri di una Regione Italiana. Anche se tale rete sarà costituita con lo scopo di migliorare la sorveglianza delle VPD, come vantaggio collaterale ci aspettiamo che, una volta che la rete sarà operativa, il senso di appartenenza alla rete aiuterà alla realizzazione di ulteriori progetti di diagnosi terapia e prevenzione.	€ 568.500,00	€ 442.348,44	AOU MEYER	capofila	169.000,00	131.510,19
				Università degli studi di Firenze	partner	192.000,00	149.425,30
				AOU PISANA	partner	133.000,00	103.465,30
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	74.500,00	57.947,65
NEWDEM	Le malattie da demenza, come il morbo di Alzheimer (AD) e altre forme di demenza rappresentano un problema socio-sanitario sempre più critico, in parte dovuto all'incremento dell'età della popolazione media. La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da una progressiva compromissione delle capacità cognitive. I pazienti dementi (DP) in generale e i pazienti con AD mostrano lesioni neuropatologiche tra cui placche, accumuli neurofibrillari e perdita di neuroni in varie regioni del cervello, portando a compromissione cognitiva. Nonostante i progressi nella scoperta di molti dei fattori che contribuiscono all'eziologia di questa malattia, la causa della morte neuronale è in gran parte sconosciuta. Studi recenti evidenziano che la degenerazione dei neuroni potrebbe essere la conseguenza dell'attivazione nel cervello dell'interferone (IFN) di tipo I risposta immunitaria innata (IFN-IIR), un processo fisiologico normalmente avviato per combattere patogeni biologici estranei, batteri, infezione da virus o condizioni simili a virus. Lo scopo di questo Progetto è di valutare il ruolo fisiopatologico dell'IFN-IIR in pazienti dementi seguiti nella Sezione Dpt Lesioni cerebrali acquisite Grave dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUN) da un punto di vista funzionale (cognitivo, motorio e dismetabolico). Sempre più evidenze suggeriscono che il Sistema Nervoso Centrale (CNS) è accessibile a linfociti e monociti dal flusso sanguigno, indicando che esiste un intenso cross-talk tra il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale. Alcune proteine o metaboliti derivati dal cervello specifici dell'AD possono penetrare nel plasma attraverso una barriera emato-encefalica compromessa ed esercitare alcune proprietà di segnalazione misurabili nelle cellule periferiche. Poiché attualmente è estremamente difficile determinare l'IFN-IIR nel cervello, proponiamo di utilizzare i linfociti periferici come marker di tale attivazione. Dati preliminari dimostrano che i linfociti di alcuni DP hanno una marcata attivazione della risposta IFN-IIR rispetto ai controlli. Proponiamo di estendere questo studio ai linfociti di DP afferenti al centro ospedaliero della nostra unità operativa (AOUN) e una coorte di controlli, per determinare se esiste una correlazione tra l'insorgenza e la gravità della malattia e l'attivazione del percorso di tipo IIR. Inoltre, i livelli di miRNA (miRNomic) in DP e controlli saranno determinati utilizzando "sequenziamenti di nuova generazione" (NGS). Poiché l'attivazione dell'IFN-IIR di tipo 1 è risultata correlare con un marcato aumento del reticolo endoplasmatico rugoso stressato (RER), questa particolare caratteristica sarà esaminata mediante microscopia elettronica in linfociti di DP e di controllo. Il progetto è supportato da un grande database biochimico-clinico che abbiamo costruito nel tempo e continuamente aggiornato di dati clinici e di valori del sangue compresi marcatori dello stress ossidativo, popolazioni linfocitarie e tutti i marcatori dell'infiammazione da oltre 100 DP, che saranno ulteriormente implementati e ampliati durante tutta la durata di questo progetto. Al database verranno applicate tecniche innovative di statistica di tipo "Machine Learning" per produrre nuovi modelli per la caratterizzazione della malattia e identificare biomarcatori patofisiologici che aiutino nella scelta dei farmaci da somministrare e monitorare la progressione della malattia	€ 850.000,00	€ 680.000,00	IFC-CNR	capofila	250.000,00	200.000,00
				AOU PISANA	partner	200.000,00	160.000,00
				Scuola Normale Superiore	partner	150.000,00	120.000,00
				Università di Pisa	partner	250.000,00	200.000,00
PARXIFAL	Dati recenti ottenuti in un modello murino di malattia di Parkinson (MP) suggeriscono che l'esercizio motorio "forzato" (FE) inneschi un rilascio endogeno di fattori neurotrofici all'interno delle aree dei gangli della base, determinante un incremento del rilascio di dopamina all'interno dello striato dorso laterale, a sua volta responsabile di una facilitazione della trasmissione dopaminergica. Sulla base di queste evidenze, pazienti affetti da PD che hanno completato un FE coinvolgente gli arti inferiori (bicicletta/tandem) hanno mostrato un significativo miglioramento globale delle funzioni motorie rispetto ai pazienti che hanno completato lo stesso esercizio volontario, non forzato. In particolare, con l'assistenza di un istruttore, i pazienti del gruppo FE hanno pedalato ad un tasso del 30% superiore al loro tasso volontario preferito. Questi cambiamenti globali nella funzione motoria suggeriscono una forte evidenza per l'ipotesi che i benefici motori della FE riflettono cambiamenti adattativi nel SNC. Parxifal studierà l'effetto di un FE eseguito con gli arti superiori sulla postura e sui sintomi motori e non nella MP. Un ulteriore obiettivo di Parxifal è identificare un particolare biomarker per tradurlo in un trattamento personalizzato. Un dispositivo Angel's Wings® appositamente progettato per il dispositivo, ad alta sicurezza e in posizione di seduta fittabile, verrà utilizzato per l'esercizio forzato dell'arto superiore (FE). Punteggi UPDRS, posturografia dinamica, risonanza magnetica funzionale (rs-fMRI, ASL, DTI) e valutazione cognitiva ad-hoc saranno utilizzati prima e dopo 2 mesi di paradigma di esercizio degli arti superiori in una coorte di 60 pazienti con PD: 30 con FE e 30 non FE. Inoltre, verranno reclutati 10 soggetti sani per eseguire lo stesso paradigma FE. Le misure di outcome saranno stratificate prendendo in considerazione il genotipo (sequenziamento dell'intero genoma) e i fattori biochimici (enzima glucocorticoidi). I risultati saranno analizzati in funzione della stratificazione genetica generale, di imaging, clinica e di laboratorio dei soggetti al fine di fornire gli strumenti terapeutici più personalizzati per i pazienti. Verrà creata una piattaforma di dati per l'archiviazione, la condivisione e l'analisi dei dati sperimentali prodotti dal progetto Parxifal. La piattaforma digitale migliorerà la rete regionale e promuoverà lo scambio quotidiano di dati clinici e attività di ricerca.	€ 751.077,10	€ 600.854,00	Università degli Studi di Siena	capofila	282.000,00	225.600,00
				AOU SENESE	partner	318.412,10	254.722,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	150.665,00	120.532,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
PENSAMI	<p>Le malattie croniche (MC) nei bambini e negli adolescenti sono caratterizzate dal fatto che devono essere spesso gestite durante tutto il corso della vita. Pertanto, si rendono necessarie nuove strategie terapeutiche che riflettano un approccio più integrato e finalizzato non solo sui determinanti clinici, ma anche centrato sull'impatto che la malattia può avere sul processo di socializzazione, sulla salute emotiva e sullo svolgersi delle normali azioni quotidiane. Il progetto PENSAMI è uno studio multicentrico prospettico incentrato sulla prevenzione secondaria nei pazienti pediatrici con MC (asma, diabete e cardiopatie congenite), con lo scopo di raccogliere dati clinici, antropometrici alla nascita, ambientali, e relativi allo stile di vita, al contesto sociale, allo stato emotivo e alle capacità mentali, al fine di ottenere un modello predittivo di eventi clinici e non clinici quali: 1) re-ospedalizzazione; 2) gravità e progressione della malattia; 3) aderenza alla terapia; 4) qualità della vita correlata alla salute - HRQoL; 5) obesità e sindrome metabolica; 6) malattie legate allo stress; 7) abbandono scolastico; 8) rendimento scolastico. L'ipotesi di PENSAMI è che un quadro più integrato e multidimensionale dello stato di salute e malattia potrebbe - migliorare la stratificazione dei pazienti con MC - facilitare l'identificazione dei pazienti con maggiore probabilità di esiti negativi: - contribuire a migliorare la HRQoL riducendo la progressione della malattia. L'approccio PENSAMI, in linea con la medicina di precisione, mira non solo a curare la malattia, ma a prendersi cura della persona, con la possibilità di personalizzare interventi che non possono essere considerati solo in ambito farmacologico, ma che tengano conto dei cambiamenti soggettivi nell'ambito psicosociale, ambientale e dello stile di vita. In questa prospettiva, lo sviluppo di un modello predittivo di eventi clinici e non clinici ha il seguente impatto clinico: i) migliorare la gestione e la prevenzione della malattia; ii) migliorare i risultati e la compliance dei pazienti; iii) ottimizzare le strategie terapeutiche attraverso un approccio personalizzato.</p> <p>PENSAMI, grazie alla cooperazione tra partner clinici e di ricerca, pone il Sistema Sanitario Regionale all'avanguardia di un processo incentrato sull'aggregazione e l'integrazione dei dati. PENSAMI contribuirà, attraverso l'utilizzo di dati da piattaforme preesistenti, ma in un'ottica di integrazione, a costruire un modello predittivo per 1) comprendere, prevenire e arrestare la progressione delle MC nell'infanzia; 2) sviluppare nuovi strumenti diagnostici; e 3) aprire la strada a trattamenti innovativi e terapie complementari alla tradizionale pratica clinica. La possibilità di trasferire i risultati della ricerca alla pratica clinica ci consentirà di creare nuove strategie terapeutiche, preventive e personalizzate, in vari ambiti della patologia pediatrica come le cardiopatie congenite, il diabete e le malattie respiratorie.</p>	€ 1.000.000,00	€ 800.000,00	IFC-CNR	capofila	280.000,00	224.000,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monaterio	partner	260.000,00	208.000,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU MEYER	partner	160.000,00	128.000,00
	Università di Pisa	partner	100.000,00	80.000,00			
PREMHO	<p>La presente proposta di ricerca è unica nel suo genere in Italia e ha lo scopo di mettere a punto un follow up strutturato per tutti i bambini nati gravemente pretermine (< 32 settimane di età gestazionale, EG) in Regione Toscana e di linkare i dati amministrativi con quelli presenti nel data base TIN toscane on-line sviluppato in Toscana dal 2009 e che ha già collaborazioni internazionali (network Inco e Vermont Oxford). L'uso dei dati amministrativi, una volta validati, permetterà di seguire questi bambini e tutti i bambini nati pretermine (< 37 settimane di EG, 7% di tutti i nati) per diversi aspetti di salute fino all'adolescenza.</p> <p>L'approccio terapeutico in questi neonati, ad alto rischio di complicanze a breve e lungo termine, è cambiato negli ultimi anni con differenze nei diversi paesi, e non è possibile rifarsi per dati di esito ai dati della letteratura. D'altra parte, c'è un interesse crescente per l'utilizzo di dati amministrativi nella sanità pubblica e nella ricerca clinica.</p> <p>Più in dettaglio lo studio si propone di: a) valutare l'associazione tra un largo numero di esposizioni precoci (complicanze materne in gravidanza, modalità di parto, cure durante la degenza dopo la nascita) e diversi esiti (crescita, neurosviluppo, alterazioni della vista e dell'udito e problemi respiratori) valutati a 18-24 mesi di età corretta e a 48-60 mesi nei bambini che sono stati inseriti nel database TIN Toscane on-line e di seguire in seguito gli stessi bambini con flussi informativi correnti. Sarà organizzato un follow up ad hoc con la collaborazione delle Terapie intensive neonatali della Toscana e saranno raccolti dati con questionari strutturati sulla stessa piattaforma web di TIN toscane on-line. Questi bambini (3500 soggetti) saranno anche identificati con record linkage e mediante un identificativo univoco seguiti con flussi correnti, per validare la bontà dei dati amministrativi. Lo studio di follow up con flussi correnti sarà poi esteso a tutti i bambini nati pretermine, con una attenzione a quelli nati in famiglie "fragili" (bassa educazione, migranti), utilizzando come marker anche l'indice di deprivazione, per studiare l'accesso alle cure (ospedalizzazione, pronto soccorso) rispetto ai bambini nati a termine b) Studiare nei bambini nati pretermine con l'utilizzo dei flussi correnti la frequenza d'uso e l'efficacia di palivizumab (anticorpo monoclonale costoso e somministrato per via parenterale) negli ultimi 8 anni, prima e dopo la diffusione di Linee guida regionali e nazionali. La validità del dato da flussi correnti sarà valutata nella coorte TIN toscane on-line. c) Studiare con dati amministrativi la copertura vaccinale dei bambini nati pretermine e i determinanti del ritardo vaccinale o della mancata immunizzazione. La validità dei flussi correnti sarà valutata rispetto ai dati raccolti in TIN toscane on-line.</p>	€ 300.000,00	€ 240.000,00	AOU MEYER	capofila	180.000,00	144.000,00
				AOU CAREGGI	partner	30.000,00	24.000,00
				AOU PISANA	partner	30.000,00	24.000,00
				AOU SENESE	partner	30.000,00	24.000,00
				Fondazione Stella Maris	partner	30.000,00	24.000,00
PROBIO	<p>Il carcinoma del retto rappresenta circa un terzo di tutte le neoplasie colorettali, e nella maggior parte dei casi (circa il 60%) si presenta alla diagnosi già in forma localmente avanzata (stadio clinico II-III). Negli ultimi vent'anni, l'introduzione della (chemio)-radioterapia neoadiuvante seguita dalla resezione chirurgica con escissione totale del mesoretto ha rivoluzionato il trattamento del carcinoma rettale localmente avanzato portando ad una drastica riduzione dei tassi di recidiva locale e della tossicità. Tuttavia, non sono stati riportati altrettanti miglioramenti in termini di controllo di recidiva a distanza e quindi di sopravvivenza libera da recidiva e di sopravvivenza globale. Diversi fattori sono stati valutati con l'obiettivo di identificare sottogruppi di pazienti a maggior rischio di recidiva candidati a ricevere un trattamento adiuvante chemioterapico che ne migliori la prognosi, ma attualmente la scelta viene fatta basandosi solo sullo stadio clinico TNM e patologico ypTN. L'analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA), valutato grazie alla biopsia liquida, si sta affacciando nel panorama scientifico come uno strumento innovativo in grado di supportare le scelte terapeutiche nel carcinoma rettale localmente avanzato. Infatti, la presenza di ctDNA al termine del trattamento neoadiuvante o dopo chirurgia è associata ad una peggiore prognosi in termini di sopravvivenza libera da recidiva. Tuttavia, il ruolo prognostico del ctDNA nei pazienti con una terapia adiuvante basata sulla risposta patologica dopo trattamento neoadiuvante (ypTN) non è ancora chiaro. Inoltre la presenza o meno di ctDNA al termine del trattamento neoadiuvante non correla con il tasso di risposte patologiche complete al momento della chirurgia, rendendo questo biomarcatore non applicabile nell'ottica di una strategia di preservazione d'organo. Ad oggi però, non esistono dati derivanti dalla valutazione combinata del ctDNA e della risposta radiologica ottenuta dopo il trattamento neoadiuvante valutata in risonanza magnetica, ritenuta il miglior metodo per valutare la risposta alla chemioradioterapia. Sulla base di queste considerazioni, il presente progetto è stato concepito con l'obiettivo di valutare prospetticamente il ruolo del ctDNA nella predizione dell'efficacia di un trattamento adiuvante standard, basato sulla stadiazione patologica dopo trattamento chemioradioterapico (ypTN). Inoltre, verrà valutata l'associazione fra la frequenza allelica di specifiche mutazioni geniche su ctDNA circolante post operatorio e il rischio di recidiva, e verrà effettuata anche una valutazione combinata di ctDNA e risposta radiologica alla RMN per valutarne l'associazione con la risposta patologica completa. Infine, a puro scopo esplorativo, verrà valutata la variazione di espressione esosomale di PD-L1 e IFNγ tra il plasma basale e post chemioradioterapia allo scopo di evidenziare eventuali variazioni del microambiente immunitario tumorale.</p>	€ 1.000.000,00	€ 800.000,00	Università di Pisa	capofila	754.375,00	603.500,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	125.000,00	100.000,00
				AOU PISANA	partner	120.625,00	96.500,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
REPORT	<p>L'ictus rappresenta una dei più frequenti casi di morte e di severa perdita dell'autonomia. La prevalenza della patologia da ictus è verosimilmente in crescita dato l'aumento dell'età media della popolazione con un crescente costo per la società sia per la cura che per la riabilitazione degli esiti. Infatti dal 25 al 74% dei pazienti necessitano di assistenza per le attività di vita quotidiana come mangiare provvedere alla propria igiene e muoversi (Miller et al., 2010).</p> <p>Una delle sfide più importanti della medicina riabilitativa è la capacità di prevedere l'esito degli interventi riabilitativi considerate la capacità di recupero funzionale del paziente.</p> <p>Gli studi basati su modelli umani (Branchi et al., 2004) hanno messo in evidenza alcune variabili ascrivibili all'ambiente e al corredo genetico (Power&Schlaggar, 2017) che potrebbero avere una influenza significativa sui processi di recupero, modulando la capacità dei circuiti neuronali di adattarsi a eventi avversi.</p> <p>A dispetto di queste incoraggianti evidenze c'è comunque ancora un importante dibattito sui meccanismi molecolari e ambientali che modulano la riserva della plasticità. Alcuni ricercatori sono d'accordo nel dire che le esperienze effettuate durante la vita possono interferire con la riserva cognitiva (Stern, 2009). Alcune metanalisi hanno prodotto evidenze che una elevata scolarizzazione è un prognostico positivo di esito dopo una lesione cerebrale (Mathias&Wheaton, 2015). In questo senso alcuni polimorfismi potrebbero giocare un ruolo determinante nelle prime fasi della vita ma anche in caso di lesione cerebrale. (Weaver et al., 2012). Una grande importanza è stata ricondotta ai geniche regolano i fattori di espressione neurotrofica come il BDNF (rs6265), che può influenzare lo sviluppo di nuove sinapsi e aiutare la conservazione di attività neuronali(Park &Poo, 2013; Barbey et al., 2014; Stanne et al., 2014). Anche polimorfismi delgeneAPOE (rs429358, rs7412) hanno un ruolo come fattore di rischio per l'arteriosclerosi e altre patologie vascolari (Yip et al., 2005; Coon et al., 2007). Inoltre sembra determinare un peggioro dopo un trauma cranico. (Lichtman et al., 2000). Infine molti studi hanno esplorato polimorfismi che modulano l'espressione di recettori della dopamina e degli enzimi che degradano le catecolamine(DRD2, DRD4 e COMT-rs4690) e le funzioni cognitive (Davidson et al., 2015). Una variante allelica di DRD2 (rs1800497, rs6277, rs1799732) può influenzare alcuni processi cognitivi come la workingmemory (Zhang et al., 2007; Failla et al., 2015).</p> <p>Lo scopo del progetto REPORT è quello di indagare la relazione tra polimorfismi BDNF, COMT, APOE, DRD2 e DRD4 il danno cerebrale e gli esiti della riabilitazione in soggetti con ictus mettendo in evidenza un nuovo approccio della riabilitazione neurologica inquadrabile come riabilitazione di precisione</p>	€ 735.500,00	€ 588.400,00	AUSL TOSCANA SUD EST	capofila	265.000,00	212.000,00
				Clinica di riabilitazione spa	partner	107.500,00	86.000,00
				Università degli Studi di Siena	partner	200.000,00	160.000,00
				AOU PISANA	partner	75.000,00	60.000,00
				IMT School for advanced studies Lucca	partner	88.000,00	70.400,00
SLPI PC	<p>Il carcinoma prostatico (CP) è di solito una malattia localizzata e indolente che diventa aggressiva in una piccola percentuale di pazienti. Tuttavia, l'alta prevalenza ne fa la seconda causa di morte per cancro nella popolazione maschile in occidente. Quindi, sarebbe utile l'identificazione di alterazioni molecolari che ne determinano i diversi comportamenti clinici. La maggior parte dei CP presenta aumentata espressione di uno dei geni ETS (ERG, ETV1, ETV4, ETV5), tra cui il più frequente è ERG (~ 70%). Purtroppo il loro ruolo prognostico è ancora controverso. La Secretary leukocyte protease inhibitor (SLPI) è una serin-proteasi che protegge i tessuti dai danni degli enzimi proteolitici rilasciati durante l'infiammazione. SLPI è sovraespressa in vari tumori. Tuttavia, è paradossalmente ridotta nei CP localizzati, ma può aumentare durante la progressione nei pazienti resistenti alla deprivazione androgenica (ADT). È interessante che in un modello murino di CP, in cui è stato sovraespresso ETV4 nella prostata, abbiamo trovato che SLPI è ridotto nel tessuto prostatico. Inoltre, esperimenti preliminari suggeriscono che la sovraespressione di ETS (ERG, ETV4, ETV1) riduce SLPI in linee cellulari di CP umano.</p> <p>L'obiettivo del progetto è dimostrare la nostra ipotesi di lavoro, cioè che l'espressione ectopica di una proteina ETS, presente nella maggioranza dei CP, riduce SLPI e ciò, a sua volta, potrebbe essere responsabile di alcune delle caratteristiche biologiche e cliniche del CP. In primo luogo, confermeremo che l'aumento di espressione di ETS riduce SLPI nelle linee cellulari prostatiche umane. Inoltre, studieremo il meccanismo con cui le proteine ETS regolano SLPI e la possibile interazione con la via degli androgeni. Poi, studieremo la cinetica dell'espressione di SLPI in un modello murino di progressione del CP per verificare se i livelli di SLPI aumentano durante la progressione. Inoltre, studieremo se e in che modo i livelli di SLPI influenzano le caratteristiche neoplastiche del CP. Inoltre, faremo uno studio osservazionale per verificare se anche nei pazienti con CP l'espressione di SLPI sia regolata dalle proteine ETS. Infine, verificheremo se nei sier dei pazienti l'espressione di SLPI è bifasica (SLPI sottoespressa nelle prime fasi e aumentata nel carcinoma avanzato), cosa che indicherebbe che la progressione del CP possa essere associata, e possibilmente predetta, dall'aumento di SLPI. I risultati di questo progetto hanno, in prospettiva, un rilevante interesse clinico poiché il monitoraggio dei livelli sierici di SLPI potrebbe servire come biomarcatore di progressione del CP, specialmente quando diventa indipendente dagli androgeni. Inoltre, la comprensione dei meccanismi molecolari della regolazione di SLPI e la definizione del suo ruolo nel modellare le caratteristiche biologiche e cliniche del CP potrebbero portare ad immaginare trattamenti innovativi mirati a modulare l'espressione di SLPI.</p>	€ 460.000,00	€ 368.000,00	ISPRO	capofila	180.000,00	144.000,00
				Istituto di chimica dei composti organo metallici - CNR	partner	100.000,00	80.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU CAREGGI	partner	80.000,00	64.000,00
STRAT AF2 STUDY	<p>La fibrillazione atriale (FA) causa cardioembolismo ed ictus ischemico. La terapia anticoagulante è indicata per la prevenzione dell'ictus ischemico, ma i benefici devono essere bilanciati rispetto al rischio di sanguinamento, particolarmente quello cerebrale. D'altro canto, l'anticoagulazione non elimina completamente il rischio di ictus ischemico e tromboembolismo nei pazienti con FA. Da un lato dobbiamo identificare i pazienti a maggior rischio di emorragia cerebrale, nei quali evitare gli anticoagulanti, dall'altro dovremmo identificare quelli ad alto rischio di tromboembolismo nonostante l'anticoagulazione. Gli schemi utilizzati per la stratificazione del rischio di ictus e sanguinamento si basano solo su informazioni cliniche, la cui validità è controversa e deve essere migliorata. Tentativi di perfezionamento con l'aggiunta di biomarcatori (sangue, urine, imaging cardiaco e cerebrale) sono stati fatti, ma i dati sulla giustificabilità dei costi sono inconcludenti.</p> <p>I marcatori di neuroimmagini, quali la malattia dei piccoli vasi cerebrali, possono essere marcatori surrogate del rischio di sanguinamento ed ischemico. I biomarcatori relativi a disfunzione atriale o cardiopatia si associano al rischio di ictus ischemico, particolarmente embolico. La metabolomica permette di identificare, quantificare e caratterizzare l'insieme di tutti i metaboliti a basso peso molecolare (metaboloma), ed ha il potenziale di scoprire nuovi marcatori sistemici del profilo di rischio embolico/emorragico nei pazienti con FA.</p> <p>Lo studio Strat-AF2 ha come obiettivi quelli di valutare nei pazienti con FA in trattamento con qualunque anticoagulante orale: 1) il potenziale valore incrementale di un ampio set di biomarcatori (clinici, circolanti, metabolomici e di neuroimmagini) e della loro possibile interazione, sulla predizione del rischio di sanguinamento; 2) il potenziale valore dei biomarcatori (clinici, circolanti, metabolomici e di imaging cardiaco e cerebrale) e della loro possibile interazione, sulla predizione del rischio tromboembolico.</p> <p>Lo scenario perfetto su cui costruire Strat-AF2 è uno studio a singolo centro, longitudinale, osservazionale che sta valutando pazienti anziani con FA in terapia anticoagulante orale per la prevenzione primaria e secondaria di ictus (Ministero della Salute e Regione Toscana, Bando Ricerca Finalizzata 2013) in corso presso Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. Nel nuovo progetto, la valutazione dei pazienti della coorte originale sarà estesa a 36 mesi. La numerosità campionaria sarà aumentata per l'arruolamento dei pazienti esclusi dal primo progetto a causa di controindicazioni alla RM cerebrale. In questi pazienti sarà effettuata una TC per la valutazione ditipicoarico delle lesioni cerebrovascolari. Sarà inoltre effettuata una valutazione cardiologica estesa (ECG, ecocardiografia transtoracica, RM cardiaca). La metabolomica sarà utilizzata per estrarre il metaboloma di ciascun paziente.</p>	€ 759.200,00	€ 607.360,00	Università degli Studi di Firenze	capofila	388.000,00	310.400,00
				AOU CAREGGI	partner	295.000,00	236.000,00
				Istituto di Neuroscienze	partner	76.200,00	60.960,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
TELEMO	<p>In Europa, negli ultimi anni l'incidenza dei tumori della pelle è in rapida crescita, negli ultimi 30 anni l'incidenza del solo melanoma è aumentata del 237%, con un tasso di aumento annuo di circa il 3-7%. La sua incidenza è maggiore nella popolazione anziana, tuttavia è il tumore più frequente nelle popolazioni di adolescenti e giovani adulti. Ogni anno vengono diagnosticati oltre 100.000 nuovi casi di melanoma in Europa e oltre 22.000 cittadini europei muoiono a causa del melanoma. In tale contesto, il melanoma ha un enorme costo sanitario ed economico. Quindi si rende necessario uno screening frequente e massiccio della popolazione da parte dei dermatologi, che dovrebbero esaminare una enorme quantità di pazienti. Ciò causa un numero molto elevato di richieste di visite dermatologiche per i servizi sanitari pubblici e privati, sebbene la maggior parte delle lesioni esaminate abbia diagnosi negativa o a basso rischio. Lo screening massiccio e non specifico determina un ritardo nel processo diagnostico, che è un fattore critico per la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti. Una soluzione a questo problema di salute pubblica consiste nell'implementazione e sviluppo di nuovi metodi e dispositivi in grado di supportare, accelerare e standardizzare lo screening delle lesioni cutanee per una diagnosi precoce del melanoma nella popolazione generale. La nostra proposta è progettare e realizzare un nuovo sistema di telemedicina per lo screening del melanoma. Lo scopo del progetto non sarà la sostituzione dei dermatologi nel processo di diagnosi, ma lo sviluppo di un sistema per il loro supporto. Il dispositivo proposto sarà progettato per essere gestito in "point of care" (es. farmacie o ambulatori penitenziari) da personale formato. In effetti, l'uso di dispositivi usati direttamente dal paziente (es. dispositivi mobili) può essere estremamente pericoloso per scopi diagnostici. Per ottenere misure standardizzate e ripetibili è necessario non solo l'uso di dispositivi adeguati ma anche la gestione appropriata da parte di personale appropriatamente formato. Il dispositivo proposto comprende un innovativo tele-dermatoscopio digitale integrato con un sistema automatico di analisi di immagini ottiche e multispettrali, un sistema di gestione di Big-data dermatologici e un'infrastruttura di telemedicina per la dermatologia. Il sistema può consentire l'accesso all'assistenza dermatologica di alto livello per la popolazione svantaggiata o vulnerabile, come le persone anziane che vivono in località remote o per i detenuti. Il sistema TELEMO consentirà: i) la stima automatica delle caratteristiche delle lesioni cutanee e degli indici diagnostici; ii) la standardizzazione del processo diagnostico del melanoma; iii) l'identificazione e la segnalazione rapida di pazienti ad alto rischio di melanoma; iv) l'implementazione di un database cloud di lesioni cutanee per la formazione di medici e la ricerca di nuovi indici diagnostici e prognostici.</p>	€ 633.125,00	€ 506.500,00	IFC-CNR	capofila	185.250,00	148.200,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	132.000,00	105.600,00
				AOU CAREGGI	partner	158.625,00	126.900,00
TELOS	<p>Le disabilità neuromotorie nel bambino sono eterogenee dal punto di vista clinico, ed accadono in una fase di sviluppo critica. Esistono una varietà di opzioni di trattamento, d'altra parte, terapie specifiche ed efficaci per questo tipo di patologie rimane spesso una necessità inattesa. Le nuove tecnologie digitali si possono dimostrare un mezzo notevole per coinvolgere i bambini nella terapia, fornendo la possibilità di intervenire con esercizi ed ambienti terapeutici facilmente parametrizzabili ed adattabili ai bisogni individuali del paziente. In particolare la ricerca sulla realtà virtuale e l'industria dei videogiochi si stanno spostando verso lo sviluppo di giochi sempre più evoluti e coinvolgenti, che possono incorporare elementi pedagogici, di riabilitazione e di gioco allo stesso tempo, nei cosiddetti Serious Games (SG). Esiste tuttavia la necessità di standardizzare questi metodi riabilitativi sperimentali, e trasferirli nella pratica clinica con l'obiettivo di valutarli sperimentalmente in modo efficace. Su tali premesse, abbiamo progettato e sviluppato un nuovo sistema di riabilitazione assistita in realtà virtuale (VERA) nella forma di Serious Games, con l'obiettivo di migliorare le funzioni motorie dell'arto superiore nei bambini con disabilità neuromotorie. Abbiamo già effettuato uno studio pilota attraverso un Randomized Control Trial (RCT) per valutare l'usabilità ed esplorare l'efficacia di tali tecnologie virtuali per la riabilitazione rispetto ad approcci convenzionali in ambiente clinico. I risultati preliminari suggeriscono che la realtà virtuale immersiva, insieme a feedback aptico, sia efficace per la riabilitazione delle funzioni motorie nell'arto superiore. Questo approccio può essere efficacemente migliorato affiancandolo alle tipiche strategie di intervento in clinica, con strategie cioè ambulatoriali e home-care, promuovendo il cosiddetto "patient empowerment", come sottolineato dall'European Strategic Plan 2014-2020. La realtà virtuale ed i serious games offrono la preziosa opportunità di adattare efficacemente la terapia agli specifici bisogni di ciascun paziente, ed allo stesso tempo di monitorare in modo quantitativo e continuo parametri e dati del paziente, necessari per l'adattamento della terapia ed il suo monitoraggio. L'obiettivo di questo progetto è: <ul style="list-style-type: none"> ⊙ Sviluppare un nuovo metodo e sistema riabilitativo che include serious games per riabilitazione in realtà virtuale immersiva con feedback aptico, adattabili e parametrizzabili per ciascun paziente. ⊙ L'applicazione di tecniche di registrazione ed analisi dati che integrano e correlano sia parametri fisiologici che strumentali e che forniscono una mappa statistica dei diversi processi che caratterizzano il background di ciascun paziente. ⊙ Il miglioramento dell'efficacia della terapia attraverso l'adattamento per le abilità ed i bisogni di ciascun paziente, attraverso tecniche innovative di sensorizzazione ed acquisizione dati. </p>	€ 946.744,65	€ 757.395,72	SSSA	capofila	351.530,00	281.224,00
				Istituto Fisiologia Clinica – CNR	partner	326.687,15	261.349,72
				AOU PISANA	partner	134.263,75	107.411,00
THYMOGENE	<p>I tumori epiteliali del timo (TET) sono rare neoplasie toraciche con un'incidenza di 0,32/100000 persone/anno, suddivisi dall'OMS in timomi e carcinomi timici. I timomi sono ulteriormente classificati negli istotipi A, AB, B1, B2 e B3. Il timo è necessario per la maturazione delle cellule T, permettendo ai linfociti di evitare il riconoscimento degli auto-antigeni e la Mastenia Gravis (MG), malattia autoimmune caratterizzata da autoanticorpi diretti contro le proteine postsinaptiche della giunzione neuromuscolare, è osservata nel 40% dei timomi. La chirurgia è il trattamento cardine per i TET e i fattori prognostici più importanti sono lo stadio, la completezza della resezione e l'istotipo. I TET metastatici e inoperabili beneficiano dei trattamenti sistemici. In gran parte elusivi rimangono i biomarcatori genetici ed epigenetici utilizzabili per questi tumori che limitano il numero di trattamenti mirati disponibili. Mutazioni somatiche di TET sono state descritte tramite sequenziamento dell'esoma in due serie indipendenti di 28 e 120 TET. Utilizzando questi risultati abbiamo identificato 77 geni comunemente mutati nei TET e gli abbiamo inclusi nella progettazione di un pannello personalizzato di haloplex Agilent per la generazione di librerie. Usando un Miseq (Illumina), saremo in grado di sequenziare con una copertura molto profonda i 77 geni e identificare mutazioni anche in tumori ricchi di timociti, come timomi B1 e B2, che finora sono stati caratterizzati solo marginalmente. Mutazioni dei geni che regolano i processi epigenetici sono comuni nei TET. Pertanto valuteremo la correlazione di queste mutazioni con la metilazione globale del DNA e quella di geni selezionati. A tale scopo svilupperemo un array di metilazione in base ai dati pubblicati di recente sull'atlante del genoma del cancro. Questo è d'interesse immediato per la progettazione di trials clinici che utilizzano agenti demetilanti in sottotipi definiti di tumori. Una remissione dei sintomi di MG si raggiunge in circa il 60% dei pazienti dopo timectomia. Esiste una diversa prevalenza di MG nei diversi istotipi di timoma. Le nostre precedenti valutazioni hanno dimostrato che i diversi istotipi presentano differenze in termini di mutazioni somatiche, aberrazioni del numero di copie e metilazione globale del DNA. Valuteremo pertanto se tali differenze possono predire la remissione dei sintomi di MG dopo timectomia. Gli obiettivi del nostro progetto sono 1) raccogliere in modo prospettico 70 TET nella nostra divisione di chirurgia toracica durante il progetto triennale; 2) identificare le mutazioni somatiche e valutare i geni metilati usando i saggi descritti; 3) correlare i dati genetici ed epigenetici con le caratteristiche del tumore e le caratteristiche dei pazienti al fine di ottenere una caratterizzazione più profonda dei diversi sottotipi di cancro e identificare biomarcatori clinici potenzialmente rilevanti.</p>	€ 526.243,75	€ 420.995,00	Università di Pisa	capofila	286.243,75	228.995,00
				AOU PISANA	partner	240.000,00	192.000,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
TOSCANO	<p>L'osteosarcoma (OS) è il tumore osseo più diffuso in età pediatrica e adolescenziale. Per fare una diagnosi certa e identificarne l'istotipo è necessario un prelievo biotico invasivo. Nonostante l'aggressiva multi-terapia fatta ai pazienti affetti da OS, l'outcome rimane ancora molto basso. Poche sono le speranze per chi presenta recidive o metastasi inoperabili alla diagnosi. Per questo l'OS è ancora oggi la seconda causa di morte per tumore in età pediatrica e giovane adulta. La speranza per i pazienti con OS risiede oggi nello sviluppo di nuove e maggiormente efficaci terapie di precisione, quali risultato della caratterizzazione molecolare di questo tumore osseo. Pertanto, è d'obbligo che la ricerca si focalizzi sull'implementare la conoscenza della biologia, della patogenesi e della resistenza alle terapie dell'OS, al fine di perfezionarsi nel creare un sistema diagnostico e terapeutico migliore per poter ridurre il tasso di morbidità e di mortalità che caratterizza i pazienti con OS. Con questo progetto, basato su studi a carattere molecolare e cellulare sull'OS, cercheremo di individuare i meccanismi biologici che potrebbero essere base della patogenesi e della resistenza alle terapie nell'OS.</p> <p>In relazione alla scarsa conoscenza che ancora oggi abbiamo della complessa genetica della patogenesi dell'OS, in tale progetto ci proponiamo condurre uno studio analitico sul genoma dei pazienti con OS. Ci aspettiamo così di individuare le mutazioni che possono essere origine e causa della progressione dell'OS. Riteniamo che solo realizzando un'analisi integrata dell'intero genoma, dell'esoma, del trascrittoma e del completo corredo di piccole molecole di RNA non codificanti (miRNA), unitamente allo studio della biologia delle cellule staminali tumorali e delle cellule tumorali circolanti, potremo arrivare ad un conoscenza chiara sulla patogenesi dell'OS, individuando dei validi biomarcatori per lo sviluppo di terapie mirate e maggiormente efficaci e di un sistema diagnostico nuovo e meno invasivo. Il team di ricerca arruolerà 30 soggetti volontari sani e 30 affetti da OS (con o senza metastasi alla diagnosi). I pazienti verranno seguiti dal team a partire dalla diagnosi e per tutto il follow-up in modo da (a) identificare possibili biomarcatori specifici dell'OS, (b) monitorare la tipologia di risposta ai trattamenti valutando eventuali variazioni dei livelli dei biomarcatori individuati, (c) identificare le possibili alterazioni genomiche base della patogenesi dell'OS e infine (d) studiare le proprietà biologiche e molecolari caratterizzanti le sopraccitate sottopopolazioni cellulari neoplastiche, essendo probabilmente le cellule responsabili della resistenza alle terapie, della formazione di recidive e metastasi. I dati ottenuti verranno utilizzati per sviluppare un sistema diagnostico innovativo e precoce dell'OS, nonché dotato di valore prognostico sull'andamento delle terapie, individuando la presenza delle cellule staminali tumorali.</p>	€ 1.000.000,00	€ 431.321,00	Università degli Studi di Firenze	capofila	236.500,00	102.007,42
				AOU PISANA	partner	104.000,00	44.857,38
				Università di Pisa	partner	115.000,00	49.601,92
				Fondazione pisana per la scienza	partner	374.500,00	161.529,71
				Istituto di Nanoscienze (CNR)	partner	170.000,00	73.324,57
VAMP	<p><u>Dati Preliminari:</u> Lo screening per cervicocarcinoma con test HPV è più efficace della citologia, ma può comportare maggiori costi e effetti indesiderati per il numero eccessivo di controlli e al sovra-trattamento delle lesioni intraepiteliali cervicali di alto grado regressivo (hgCIN). Alcuni indicatori per stratificare il rischio attuale e futuro di hgCIN sono disponibili ma non del tutto soddisfacenti. Il tipo di HPV ha mostrato di essere trasversalmente e longitudinalmente associato a hgCIN, così come donne HPV positive con bassi livelli di p16 hanno una bassa probabilità di avere una hgCIN. I dati iniziali suggeriscono la metilazione di geni umani o virali, come strumento promettente per il triage delle donne HPV positive, ma le evidenze disponibili non sono sufficienti per l'applicazione clinica. Su un numero limitato di campioni è stata dimostrata una associazione tra microbiota vaginale (VMB) e persistenza dell'HPV, causa necessaria di hgCIN. Le donne HPV positive senza lesioni cervicali hanno un VMB più diversificato rispetto alle donne negative. Due studi longitudinali hanno anche rivelato che L. VM-gasseri era associato alla clearance dell'HPV, mentre l'arricchimento in Atopobium spp. era associato alla persistenza di HPV. I batteri associati alla BV sono riconducibili all'infiammazione genitale, a livelli aumentati di citochine proinfiammatorie, ma non alla presenza di cellule immunitarie cervicali. Ciò nonostante pochi studi hanno valutato i profili infiammatori associati alle varie fasi della patologia HPV ed è necessaria la validazione su un'ampia popolazione di screening. Al momento quindi non sono disponibili marker per ridurre il sovra-trattamento o per identificare donne con infezione HPV persistente. Questo studio longitudinale su donne afferenti al programma di screening della Regione Toscana (34-64 anni) mira a identificare associazioni tra distribuzione del tipo HPV, p16, metilazione, composizione VMB, profilo infiammatorio, etnia ed eventualmente gravità della CIN.</p> <p><u>Ipotesi:</u> La differenza nella composizione del microbiota vaginale così come il profilo infiammatorio, la metilazione di alcuni geni umani e virali e lo stato di p16, tipo HPV potrebbe essere associata al rischio attuale e futuro di hgCIN. La combinazione di diverse associazioni potrebbe migliorare la stratificazione del rischio e nella valutazione delle lesioni di alto grado incidenti. Poiché queste ultime hanno probabilità bassa di progressione e un'alta probabilità di regressione, ciò consentirebbe una gestione "aspetta e guarda", con conseguente ridotto sovra-trattamento.</p> <p><u>Risultati Attesi:</u> Marcatori o combinazioni di marcatori che consentono di scegliere: donne positive all'HPV che necessitano di una colposcopia, i migliori intervalli di ripetizione e le lesioni precancerose che non necessitano di trattamento immediato, permetterebbero di ridurre i costi e gli effetti collaterali dello screening basato su HPV preservandone l'aumento di efficacia.</p>	€ 480.228,05	€ 379.182,95	ISPRO	capofila	287.965,50	229.872,40
				Università degli studi di Firenze	partner	82.662,55	65.630,55
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	54.800,00	41.840,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	54.800,00	41.840,00

Allegato B
Sintesi dei progetti finanziati
Scorrimento graduatoria

0