ATTI DEL CONGRESSO

INDICE ABSTRACTS

1 - AR 01 **Caterino M, *et al.***
Studio multi-omico delle basi molecolari dell'Acidemia Metil-Malonica

2 - AR 01 **Tesauro D, *et al.***
Complessi di Argento (I) Bis-Carbenici con proprietà antimicrobica

3 - AR 01 **Passariello M, *et al.***
Approcci combinatoriali basati sull'uso di anticorpi umani per la terapia del cancro

4 - AR 01 **Silvestri T, *et al.***
Microparticelle polimeriche per il rilascio prolungato intravitreale di farmaci nel trattamento delle malattie del segmento posteriore dell'occhio

5 - AR 01 **Brancaccio T, *et al.***
L'ormone alfa-melanocitario (alfa-MSH) e le beta defensine umane nelle infezioni da multi-drug resistant Staphylococcus aureus

6 - AR 01 **Navarra G, *et al.***
N6-isopenteniladenosina radiosensibilizza le cellule di glioblastoma attraverso l'inibizione dell'espressione di RAD51

7 - AR 01 **Campani V, *et al.***
Nanoparticelle autoassemblanti per la veicolazione di miRNA in tumori cerebrali

8 - AR 01 **Marchese E, *et al.***
Proteomica e metabolomica: sfide ed opportunità nella Sindrome di Bardet Biedl

9 - AR 01 **Scerra G, *et al.***
Disfunzioni del compartimento degradativo in malattie da accumulo lisosomiale: esordio precoce o tardivo?

10 - AR 01 **Mirra B, *et al.***
Validazione di una metodologia di Next Generation Sequencing per la diagnosi di malattie metaboliche ereditarie

11 - AR 01 **Costanzo M, *et al.***
Acidemia glutarica di tipo I: studio dei meccanismi molecolari alla base dell'accumulo cerebrale di NH4+

12 - AR 01 **Gentile C, *et al.***
Potenziamento di sicurezza ed efficacia della viro-terapia oncolitica mediante ingegnerizzazioni del genoma di Herpes simplex di tipo 1

13 - AR 01 **Carrese B, *et al.***
Nanoparticelle ibride con proprietà fotoacustiche coniugate all'albumina umana per la diagnosi precoce del cancro

14 - AR 01 **Brancaccio M, *et al.***
Ruolo delle beta-defensine umane e dei suoi analoghi nelle infezioni da Helicobacter pylori

15 - AR 01 **Del Genio V, *et al.***
Nanosistemi Self-assemblanti per il cancro

16 - AR 02 **Giribono AM, *et al.***
Utilizzo del Supera stent nelle occlusioni lunghe del tratto femoro-popliteo

17 - AR 02 **Aurigemma I, *et al.***
Determinazione dei meccanismi molecolari coinvolti nel differenziamento endoteliale durante le prime fasi dello sviluppo cardiovascolare embrionale

18 - AR 02 **Pellegrino G, *et al.***
La nobiletina inibisce l'espressione del tissue factor in cellule endoteliali ombelicali umane (HUVEC) trattate con ox-LDL modulando l'inibizione di NF-KB

19 - AR 02 **Petrone A, *et al.***
Prevenzione degli endoleak di tipo II nel trattamento endovascolare degli aneurismi della aorta addominale: il Ruolo di "Amplatzer Vascular Plug"

20 - AR 02 **Campana P, *et al.***
Lo squilibrio tra l'interleuchina-1β e l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 nel tessuto adiposo epicardico è associato alle sindromi coronariche acute

21 - AR 02 Belviso I, *et al*.
Esosomi Secreti da Cellule Primitive Cardiache come Trasportatori Biologici e Regolatori del Profilo Genetico per la Riprogrammazione Cellulare Diretta

22 - AR 02 Franco D, *et al*.
L'insulino-resistenza predice la severità e l'estensione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti non-diabetici

23 - AR 02 Gambino G, *et al*.
Insufficienza cardiaca cronica: ruolo del recettore beta 3 adrenergico sull'innervazione adrenergica cardiaca e sui livelli di BDNF

24 - AR 02 Simeone S, *et al*.
Fattori predisponenti il delirium in una terapia intesiva di cardiochirurgia: studio osservazionale

25 - AR 02 Corvino A, *et al*.
Relazioni struttura-attività di una libreria di isotiocianati come H2S donors: il 3-piridil-isotiocianato un nuovo promettente agente cardioprotettivo

26 - AR 02 Palma D, *et al*.
Livelli sierici ed espressione della Galectin-3: correlazione con presenza e caratteristiche della placca aterosclerotica avanzata

27 - AR 02 Santoro C, *et al*.
Multilayer Strain e late gadolinium enhancemente nella malattia di Anderson-Fabry

28 - AR 02 Ammollo RP, *et al*.
Risultati a breve termine dell'ablazione meccanico-chimica con Flebogrif delle varici tronculari: ruolo della concentrazione del polidocanolo

29 - AR 02 Esposito R, *et al*.
Valvola aortica bicuspide con ipertrofia ventricolare sinistra: ruolo del myocardial work nella valutazione della disfunzione sistolica subclinica

30 - AR 02 Mercurio V, *et al*.
Valutazione del sistema nervoso simpatico cardiaco con scintigrafia 123I-MIBG in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

31 - AR 02 Bertolone D, *et al.*
Impatto del volume atriale sinistro stimato sulla prognosi nei pazienti asintomatici con stenosi della valvola aortica da lieve a moderata

32 - AR 02 Piscitelli A, *et al*.
Valutazione dell'aderenza alle terapie con combinazioni fisse dei farmaci antipertensivi: una analisi di farmacoutilizzazione

33 - AR 02 Franco D, *et al*.
Severità dell'aterosclerosi coronarica e il rischio di diabete mellito

34 - AR 02 Viscardi A, *et al*.
Ruolo della terapia immunosoppressiva nello sviluppo dell'aneurismosi delle fistole artero-venose per emodialisi in pazienti con trapianto renale

35 - AR 02 D'Angelo AL, *et al*.
Ruolo della ceramide nella disfunzione endoteliale associata all'iperglicemia in un modello murino di diabete di tipo 1

36 - AR 02 Buonocore J, *et al*.
È ancora utile il tilt test negli adolescenti e nei giovani adulti?

37 - AR 02 Cante T, *et al.*
Ruolo dello spessore ecocardiografico del tessuto adiposo epicardico nella stratificazione del rischio di pazienti con insufficienza cardiaca

38 - AR 02 Maione G, *et al*.
Screening genetico in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare

39 - AR 02 Cuomo A, *et al*.
Impatto cardiaco della chemioterapia e radioterapia combinate nel trattamento dei pazienti con linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin

40 - AR 02 Morello M, *et al*.
La vitamina D inibisce l'espressione del "tissue factor" in cellule endoteliali ombelicali umane (HUVEC) trattate con ox-LDL

41 - AR 02 Romano V, *et al*.
La maturazione di biocostrutti cardiaci di cute decellularizzata e cellule progenitrici cardiache è stimolata da uno stiramento fisiologico ciclico

42 - AR 02 Peluso A, *et al*.
Endoarteriectomia Carotidea Versus Stenting Carotideo con Stent a Celle Chiuse e Protezione Embolica Distale

43 - AR 02 Chiappetti R, *et al*.
Ruolo del pathway della sfingosina-1-fosfato nel contesto fisiopatologico dello scompenso cardiaco

44 - AR 02 Turchino D, *et al*.
Esperienza iniziale dell'E-Ventus stent-graft nel trattamento endovascolare con IBD degli aneurismi aorto-iliaci

45 - AR 02 Castaldo L, *et al*.
Varianti genetiche associate alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) non sono associate a misure di aterosclerosi subclinica. Risultati studio IMPROVE

46 - AR 02 Marzano F, *et al.*
GRK5 controlla la funzione cardiaca basale e il rimodellamento attraverso la modulazione diretta dei livelli di p53

47 - AR 02 Esposito F, *et al*.
Validazione e accuratezza diagnostica di un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione del tessuto adiposo epicardico in pazienti anziani con FA

48 - AR 02 Sacco AM, *et al*.
Produzione di scaffold biologici per applicazioni di ingegneria tissutale mediante l'utilizzo di un innovativo portacampioni specificamente progettato

49 - AR 02 Conte S, *et al.*
La colchicina inibisce l'aggregazione piastrinica modulando l'attività esercitata dalle proteine MIPT, LIMK-1 e cofilina sul citoscheletro

50 - AR 02 Micillo M, *et al*.
Nefropatia acuta da contrasto nella terapia di resincronizzazione cardiaca; incidenza e significato prognostico

51 - AR 02 Chianese S, *et al*.
Ematoma dissecante intracardiaco: complicanza rara di infarto acuto del miocardio

52 - AR 02 Di Nardo C, *et al*.
Massa ventricolare sinistra nella cardiomiopatia ipertrofica valutata mediante ecocardiografia 2D: validazione con risonanza magnetica

53 - AR 02 Puzone B, *et al*.
Impatto delle comorbidità sullo stato di innervazione adrenergica cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca valutata mediante imaging con 123I-mIBG

54 - AR 02 Russo M, *et al*.
La Fenilalanina-Butirrammide, un nuovo derivato dell'Acido Butirrico, previene la cardiotossicità indotta dalla doxorubicina

55 - AR 02 Bencivenga L, *et al*.
Impatto dell'indice di massa corporea sull'innervazione adrenergica cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca valutata mediante imaging con 123I-mIBG

56 - AR 02 Gentile M, *et al*.
La Lipoproteina a è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente in un gruppo di donne dell'area napoletana. Risultati del Progetto Atena

57 - AR 02 Canciello G, *et al*.
Determinanti della dilatazione della radice aortica nel tempo in pazienti con ipertensione essenziale: il Campania Salute Network

58 - AR 02 Panagrosso M, *et al*.
Embolizzazione percutanea con spirali mediante tecnica a doppio microcatetere di aneurisma sacciforme dell'arteria splenica in presenza di anatomia complessa

59 - AR 03 Mesolella M, *et al*.
Le Recidive peristomali: analisi dei fattori di rischio

60 - AR 03 Izzo S, *et al*.
Linfografia con fluorescenza con verde indocianina: una nuova tecnica per risparmiare i vasi linfatici durante la varicocelectomia laparoscopica secondo palomo in eta' pediatrica

61 - AR 03 Schonauer F, *et al*.
Lembi perforanti nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa

62 - AR 03 Logrieco N, *et al*.
Utilizzo dei blocchi ecoguidati della parete toracica nella gestione del dolore postoperatorio nella chirurgia oncologica della mammella

63 - AR 03 De Capua M, *et al*.
La gastrectomia laparoscopica con linfoadenectomia D2 è oncologicamente sicura per il carcinoma gastrico avanzato? Studio multicentrico sul follow-up

64 - AR 03 Carraturo E, *et al*.
Gestione postoperatoria delle fratture dell'arco zigomatico mediante maschera 3D

65 - AR 03 Filotico M, *et al*.
TME Robotica VS Laparoscopica, è finalmente arrivato il momento di valutare quale sia l'approccio migliore? Revisione sistematica e metanalisi

66 - AR 03 Esposito E, *et al*.
Sistema di guida CAD/CAM auto-realizzato, a basso costo, per ricostruzione mandibolare

67 - AR 03 Sandu G, *et al*.
Chirurgia mandibolare guidata: un metodo innovativo

68 - AR 03 Mariniello D, *et al*.
Nuovo approccio chirurgico per il trattamento del rinofima

69 - AR 03 Schonauer F, *et al*.
Correzione delle deformità del labbro superiore mediante l'utilizzo di innesti di cicatrice

70 - AR 03 De Rosa F, *et al*.
Valutazione della performance della citologia agoaspirativa mammaria in una serie di 4624 casi e confronto con la letteratura

71 - AR 03 de Paolis G, *et al*.
Approccio conservativo all'osteoradionecrosi dei mascellari – Case report

72 - AR 03 Esposito D, *et al*.
Il blocco ecoguidato del plesso brachiale per via sovraclaveare in continuo: la nostra esperienza

73 - AR 03 D'Amico R, *et al*.
FICCT: una strategia sperimentale per i pazienti non impiantabili

74 - AR 03 Coppola A, *et al*.
Resezione segmentale laparoscopica dei tumori dell'angolo di Treitz: una difficile ma utile opzione chirurgica. Analisi retrospettivo

75 - AR 03 Del Conte F, *et al*.
Utilizzo intra-operatorio della fluorescenza con verde indocianina (icg) in chirurgia laparoscopica e robotica pediatrica: esperienza preliminare su 55 casi.

76 - AR 03 Foderini A, *et al*.
Gestione chirurgica delle cisti odontogene della mandibola

77 - AR 03 Capezzuoli L, *et al*.
Studio retrospettivo su posizionamento e follow-up di catetere per dialisi peritoneale tipo Tenckhoff

78 - AR 03 Santarpia L, *et al*.
Embolia settica polmonare: possibile complicanza misconosciuta da infezione catetere-correlata

79 - AR 03 Autorino G, *et al*.
Standardizzazione del management dei bambini con patologia del seno pilonidale con la tecnica endoscopica (PEPSiT) ed epilazione laser

80 - AR 26 Schonauer F, *et al.*
Orecchio di Stahl: correzione non chirurgica

81 - AR 26 Schonauer F, *et al.*
Tecniche di ricostruzione oncoplastica nella skin-sparing mastectomy

82 - AR 04 Guerriero E, *et al.*
Studio della volumetria cerebellare in pazienti con distonia cervicale

83 - AR 04 Oliviero C, *et al.*
RT Safe 3D printed PseudoPatient: implementazione di un innovativo sistema antropomorfo di verifica pre-trattamento in radioterapia stereotassica

84 - AR 04 Volpe F, *et al.*
La valutazione della riserva di perfusione miocardica mediante CZT-SPECT: confronto con la PET/TC con 82Rb

85 - AR 04 Fulgione L, *et al.*
Uso delle misure lineari RM di dilatazione ventricolare come possibile biomarker di predizione della disabilità clinica in Sclerosi Multipla

86 - AR 04 D'Addio A, *et al.*
I cambiamenti del tessuto linfoide alla PET-TC con 18F-FDG nei pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con immunoterapia

87 - AR 04 Sarnataro M, *et al.*
Analisi radiomica dei dati di risonanza magnetica per la predizione del grading nei carcinomi renali a cellule chiare

88 - AR 04 D'Antonio A, *et al.*
Ruolo dell'imaging di perfusione miocardica mediante CZT-SPECT dinamica a bassa dose nell'identificazione della coronaropatia ostruttiva

89 - AR 04 De Simini G, *et al.*
Relazione tra la risposta della frequenza cardiaca allo stress farmacologico ed innervazione cardiaca in pazienti con coronaropatia sospetta o nota

90 - AR 04 Trifari F, *et al.*
Displasia Cerebellare in pazienti con mutazione PIK3CA: presentazione di una case-series

91 - AR 04 De Risi M, *et al.*
Identificazione e tipizzazione dell'amiloidosi cardiaca con l'utilizzo di metodiche di imaging non invasivo: due casi studiati con scintigrafia whole-body con 99mTc-DPD

92 - AR 04 Gambardella M, *et al.*
Valutazione del tumore prostatico con RM: aderenza della letteratura scientifica ai criteri PI-RADSv2

93 - AR 04 Suppa A, *et al.*
Differenti tecniche di misurazione del volume prostatico ed impatto sul potere predittivo del PSA density, nei pazienti con sospetto carcinoma prostatico

94 - AR 04 Diaferia C, *et al.*
Sviluppo di agenti di contrasto supramolecolari basati sull'aggregazione di peptidi aromatici per applicazioni in Risonanza Magnetica Imaging

95 - AR 04 Feoli C, *et al.*
Studio di verifiche pre-trattamento di piani SRS/SBRT realizzati con tecnica VMAT: l'implementazione dell'algoritmo Anatomy

96 - AR 04 Pellegrino S, *et al.*
Valutazione comparativa di parametri qualitativi e quantitativi derivati da 18F-FDG PET/TC nella prognosi di pazienti con mieloma multiplo

97 - AR 04 Buonanno F, *et al.*
Pianificazione automatizzata del trattamento radiante del linfoma di Hodgkin

98 - AR 04 Itta F, *et al.*
Brachiterapia oftalmica con placche di Ru-106: valutazione della dose assorbita dalle strutture oculari in funzione della posizione dell'applicatore

99 - AR 04 Guida A, *et al.*
Aneurismi cerebrali trattati con protesi a diversione di flusso: nuovo approccio endovascolare e risultati a 10 anni

100 - AR 04 Nardiello A, *et al*.
Identificazione dell'infiltrazione miometriale profonda: approccio radiomico con risonanza magnetica

101 - AR 04 Galatola R, *et al*.
Lesioni surrenaliche con disomogenea perdita di segnale alle sequenze chemical shift di risonanza magnetica: correlazione con i dati contrastografici quantitativi

102 - AR 04 Buonomano P, *et al*.
Trattamento delle metastasi ossee sintomatiche con Radio-223 dicloruro in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione

103 - AR 04 Di Stasio GD, *et al*.
La PET-TC con 18F-FDG nella valutazione della risposta alla terapia nei pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con immunoterapia

104 - AR 04 Giordano A, *et al*.
Valutazione combinata del calcio coronarico e della perfusione miocardica regionale con 82Rb PET/TC nel predire l'evento correlato alla stenosi coronarica

105 - AR 04 Piscopo L, *et al*.
Ruolo della PET/RM con 18F-FDG nel follow-up dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide

106 - AR 04 Tarantino M, *et al*.
Vertebroplastica: efficacia e sicurezza nella terapia del dolore nei pazienti oncologici

107 - AR 04 Perillo T, *et al*.
Valutazione tramite "Resting State fMRI" della connettività cerebrale in paziente affetti da CMT-1A

108 - AR 04 Perillo T, *et al*.
Predizione del grado tumorale e dello stato linfonodale nei carcinomi squamocellulari dell'orofaringe e del cavo orale con approccio radiomico

109 - AR 04 Limone S, *et al*.
Andamento prognostico dei pazienti pediatrici con carcinoma differenziato della tiroide sottoposti a trattamento radio-metabolico con 131I

110 - AR 04 Pellegrino S, *et al*.
Valutazione del valore prognostico di parametri volumetrici derivati da 18F-FDG PET/TC nel carcinoma polmonare non-a piccole cellule

111 - AR 27 Di Crescenzo RM, *et al*.
Il complesso CAF1: possibile ruolo prognostico nel melanoma uveale

112 - AR 27 Varricchio S, *et al*.
Ruolo di CAIX negli OSCC: un approccio digitale

113 - AR 27 Martino F, *et al*.
Utilizzo del machine learning per la previsione del compartimento proliferativo su ematossilina-eosina

114 - AR 05 Alfano S, *et al*.
Massa e funzione cardiaca in bambini con ipotiroidismo subclinico: effetti di due anni di terapia con levotiroxina

115 - AR 05 Pignalosa FC, *et al*.
Ruolo del Metilgliossale nella disfunzione dopaminergica associata al diabete

116 - AR 05 Mucherino S, *et al*.
Valutazione dell'aderenza ai farmaci antidiabetici in condizioni di Real World tramite l'utilizzo di banche dati sanitarie: una analisi di farmacoutilizzazione

117 - AR 05 Cimmino I, *et al*.
Nelle cellule VSMC l'apoptosi è indotta dal diabetogene Prep1

118 - AR 05 Palmisano L, *et al*.
Adesione ai percorsi di screening per diabete gestazionale raccomandati dalle linee guida. Uno studio osservazionale di coorte

119 - AR 05 Comella F, *et al*.
Il bisfenolo A esacerba la disfunzione immuno-metabolica e induce lo stato ansioso in topi alimentati con una dieta grassa

120 - AR 05 Florese P, *et al*.
La familiarità al diabete è associata ad ipo-metilazione del gene ZMAT3 e senescenza prematura nei pre-adipociti del tessuto adiposo sottocutaneo

121 - AR 05 Della Pepa G, *et al*.
Effetti di una dieta multifattoriale sul grasso epatico in pazienti con diabete tipo 2: risultati di uno studio randomizzato

122 - AR 05 Cuccurullo I, *et al*.
Obesi "Quota 100": Alterazioni glicometaboliche in obesi di età pediatrica sopra i 100 chili di peso

123 - AR 05 Mennitti C, *et al*.
Monitoraggio dello stato di salute e della performance sportiva in atleti professionisti di pallacanestro: indicazioni per la realizzazione di un passaporto biologico dell'atleta

124 - AR 05 De Luca C, *et al*.
Valutazione molecolare rapida on-site su agoaspirato tiroideo: diagnosi citologica e molecolare nello stesso giorno

125 - AR 05 Migliatico I, *et al*.
Distribuzione delle mutazioni BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARg nei diversi sottotipi di agoaspirati tiroidei con diagnosi citologica indeterminata

126 - AR 05 Tecce N, *et al*.
Stratificazione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 1: uno studio osservazionale monocentrico

127 - AR 05 Villani GRD, *et al*.
Screening neonatale esteso in Campania: i risultati dei primi 12 anni di attività

128 - AR 05 De Stefano MA, *et al*.
Il controllo intracellulare del signaling dell'ormone tiroideo nell'attività biologica delle cellule staminali

129 - AR 05 Cacciapuoti S, *et al*.
Irisina: un nuovo marker metabolico nelle dermatosi infiammatorie croniche

130 - AR 05 Ciccarelli G, *et al*.
Omeostasi minerale ossea nei bambini con ipotiroidismo subclinico

131 - AR 05 Luongo C, *et al*.
L'espressione delle desiodasi è dinamicamente regolata nelle FAPs durante la rigenerazione muscolare

132 - AR 05 Pontieri G, *et al*.
Gestione del nodulo tiroideo indeterminato: esperienza di un singolo centro

133 - AR 05 Pastorino M, *et al*.
Ruolo del miR122 nella patogenesi dell'insulino-resistenza

134 - AR 05 Cacace G, *et al*.
Modulazione dell'espressione proteica di Ankrd26 mediante stimoli anoressigeni in vitro

135 - AR 05 Vitale M, *et al*.
Effetti della dieta mediterranea sul metabolismo glicidico postprandiale: possibile ruolo degli SCFAs

136 - AR 05 Mura M, *et al*.
Trattamento locoregionale nell'oligoprogressione di cancro metastatico della tiroide in corso di terapia con Lenvatinib

137 - AR 05 Bellevicine C, *et al*.
Valutazione della distribuzione delle mutazioni dei geni BRAF, RAS, RET/PTC e PAX8/PPARg nelle categorie diagnostiche in citopatologia tiroide

138 - AR 05 Pirchio R, *et al*.
Effetti della chirurgia versus terapia con cabergolina sul metabolismo glico-insulinemico e lipidico nei prolattinomi resistenti al dosaggio convenzionale di cabergolina

139 - AR 05 Liccardi A, *et al*.
Effetti della terapia con cabergolina sul profilo glico-insulinemico e lipico nelle donne in menopausa: esperienza di un singolo centro

140 - AR 05 Nicolò A, *et al*.
Effetto del Metilgliossale sulla capacità angiogenica di cellule endoteliali retiniche umane

141 - AR 05 Ferrigno R, *et al*.
La terapia con osilodrostat nella malattia di Cushing: esperienza a lungo termine di un singolo centro sul controllo di malattia

142 - AR 06 De Simone L, *et al.*
Lo score CNP (combinazione tra il rapporto linfociti/neutrofili e piastrine/linfociti) predice la recidiva e la sopravvivenza nei pazienti con epatocarcinoma

143 - AR 06 Chiatto F, *et al.*
Acidosi D-lattica in bambini con sindrome da intestino corto: confronto tra pazienti sottoposti o meno ad allungamento intestinale

144 - AR 06 Fiorillo B, *et al.*
Ricerca di nuovi composti steroidei con attività agonista inversa nei confronti di ROR-γ

145 - AR 06 Nardone OM, *et al.*
Prevalenza dell'intolleranza al lattosio e analisi dei poliformismi genetici in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali

146 - AR 06 Morlando A, *et al.*
L'impatto della nutrizione parenterale di lunga durata sulla crescita dei bambini con insufficienza intestinale

147 - AR 06 Elmo C, *et al.*
Predittori endoscopici di risposta alla terapia con octreotide nel trattamento delle emorragie digestive causate dalle angioectasie del piccolo intestino

148 - AR 06 Cennamo M, *et al.*
Enhanced Liver Fibrosis score (indice ELF) in soggetti con fibrosi avanzate a seguito di terapia anti HCV con DAAs

149 - AR 06 Conte M, *et al.*
Organoidi intestinali per lo studio delle malattie indotte da alimenti

150 - AR 06 D'Amore V, *et al.*
Validazione del pannello NGS "lynch-fullexome" per la diagnosi molecolare della sindrome di lynch

151 - AR 06 Testa A, *et al.*
La transizione delle malattie infiammatorie croniche intestinali dalla pediatria alla gastroenterologia dell'adulto

152 - AR 06 Laurenza C, *et al.*
Effetto degli antivirali ad azione diretta su fibrosi e massa epatica funzionante in soggetti con epatopatia cronica avanzata HCV-correlata

153 - AR 06 Coccoli P, *et al.*
Stiffness dell'HCC come valore predittivo precoce di risposta al trattamento locoregionale mediante radiofrequenza

154 - AR 06 Imperatore N, *et al.*
Prevalenza delle infezioni nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali trattati con anti-TNF-alfa

155 - AR 06 Nanayakkara M, *et al.*
Le alterazioni costitutive del traffico vescicolare aumentano la sensibilità delle cellule dei pazienti celiaci alla gliadina

156 - AR 06 Pellegrini L, *et al.*
Predittori di mortalità e morbidità post-operatoria nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali

157 - AR 07 Ranieri A, *et al.*
Approccio diagnostico in un atleta agonista

158 - AR 07 Iafusco F, *et al.*
Le forme monogeniche di diabete mellito: l'importanza della diagnostica molecolare per una diagnosi accurata e un appropriato trattamento. Report di 13 anni di attività diagnostica

159 - AR 07 Lasorsa VA, *et al.*
Mutazioni somatiche nel DNA non codificante coinvolte nella tumorigenesi del neuroblastoma

160 - AR 07 Carotenuto P, *et al.*
Studio di una nuova via di apoptosi mitocondriale nel melanoma

161 - AR 07 Morleo M, *et al.*
La proteina ciliare OFD1 è un nuovo regolatore dell'autofagia cellulare: implicazioni per la malattia cistica renale

162 - AR 07 Marra R, *et al.*
Anemia Diseritropoietica Congenita di tipo Ib: identificazione e caratterizzazione di nuove varianti nel gene C15orf41

163 - AR 07 Barretta F, *et al.*
Diagnostica prenatale di malattie ereditarie mediante metodiche di biologia molecolare clinica

164 - AR 07 Brunetti Pierri N, *et al.*
Terapia Genica Sperimentale per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo VI

165 - AR 07 Rosato BE, *et al.*
Identificazione della variante modificatrice ERFE-A260S e caratterizzazione del suo ruolo nell'alterazione del metabolismo epatico del ferro

166 - AR 07 Surace EM, *et al.*
Terapia genica tramite utilizzo di fattori che reprimono selettivamente la trascrizione di geni bersaglio

167 - AR 07 Fioretti T, *et al.*
Analisi molecolare mediante metodologie di next generation sequencing di geni associati alla sindrome di Bardet-Biedl e patologie ad essa correlate

168 - AR 07 Meola S, *et al.*
Il Diabete MODY2 in gravidanza: impatto del genotipo materno sul peso alla nascita del bambino

169 - AR 07 Cantalupo S, *et al.*
Utilizzo delle basi genetiche della Beckwith-Wiedemann per svelare la variazione genetica associata allo sviluppo del neuroblastoma sporadico

170 - AR 07 Procino A, *et al.*
Piridofenossiazenone regola l'espressione di HOTAIR in cellule tumorali mammarie MCF-7

171 - AR 08 Curcio F, *et al.*
Fragilità fisica vs. fragilità multidimensionale in adulti anziani con insufficienza cardiaca

172 - AR 08 Guerriero F, *et al.*
Multimorbidità e politerapia negli over 65: una analisi di farmacoutilizzazione

173 - AR 08 Russo V, *et al.*
Potenziali inappropriatezze prescrittive nella popolazione anziana: uno studio di farmacoutilizzazione dai Real World Data

174 - AR 08 Ruggiero F, *et al.*
Stenosi aortica severa in anziana 92enne trattata mediante impianto di valvola aortica per via percutanea

175 - AR 08 Sepe I, *et al.*
Validazione di un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione del tessuto adiposo epicardico in pazienti anziani con stenosi aortica calcifica

176 - AR 08 Esposito S, *et al.*
Un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione dello spessore del tessuto adiposo epicardico nel paziente anziano

177 - AR 08 Palaia ME, *et al.*
Amiloidosi cardiaca senile: una causa di insufficienza cardiaca a preservata frazione di eiezione

178 - AR 08 Gerundo G, *et al.*
Dissezione aortica in paziente in terapia orale con levofloxacina: un case report

179 - AR 18 Napolitano L, *et al.*
Valutazione della funzionalità renale a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale e derivazione urinaria con ureterocutaneostomia

180 - AR 18 Vanacore D, *et al.*
L'attivazione del recettore β3 adrenergico promuove la produzione di acido solfidrico via cistationina γ-liasi nell'urotelio umano

181 - AR 09 De Vivo V, *et al.*
Gardnerella e Trichomonas vaginalis come fattori di rischio per persistenza/progressione di lesioni CIN1/L-SIL in donne sieropositive

182 - AR 09 Reppuccia S, *et al.*
Diossina ed endometriosi: una nuova possibile relazione basata su una teoria epigenetica

183 - AR 09 Paonessa A, *et al.*
Valutazione dell'aderenza al calendario vaccinale nei bambini affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) pre e post-esordio

184 - AR 09 Castaldo E, *et al*.
Attività ovarica persistente in giovani donne in terapia adiuvante con exemestane e analoghi del GnRH: uno studio retrospettivo

185 - AR 09 Ranucci G, *et al*.
Il maltrattamento in pazienti pediatrici affetti da malattia cronica: dimensione e caratteristiche del problema

186 - AR 09 Giudicepietro A, *et al*.
Modifiche dei profili emodinamici in donne gravide obese dopo la 34esima settimana di gestazione

187 - AR 09 Cioffi G, *et al*.
Ormone Antimulleriano e outcome gravidico nelle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita

188 - AR 09 Improda N, *et al*.
Valutazione della fitness muscolare in bambini e adolescenti con deficit di GH

189 - AR 09 Quercitelli L, *et al*.
Effetti della combinazione Norgestimato/EE sulla qualità della vita sessuale, sul rischio tromboembolico e sul bleeding

190 - AR 09 Legnante A, *et al*.
Outcome della stenosi e atresia polmonare fetale diagnosticata in utero

191 - AR 09 Silvestro F, *et al*.
Trattamento dei sintomi perimenopausali con ICR

192 - AR 09 Foreste V, *et al*.
Valutazione della recettività endometriale in donne infertili con anomalie uterine congenite prima e dopo metroplastica isteroscopica: risultati preliminari

193 - AR 09 Castaldo D, *et al*.
Integrazione con estratto di polline purificato (PPE) e vitamina E nella sintomatologia vasomotoria in peri-/post-menopausa

194 - AR 09 Manzi A, *et al*.
L'orifizio uterino esterno puntiforme: trucchi e suggerimenti per superare questo ostacolo anatomico nel corso dell'isteroscopia ambulatoriale

195 - AR 09 Toscano P, *et al*.
Livelli di vitamina D in una coorte di gravide napoletane

196 - AR 09 Iorio GG, *et al*.
Valutazione del potenziale riproduttivo in pazienti con malattia di Wilson

197 - AR 09 Di Filippo C, *et al*.
Progressi nei vaccini terapeutici per il trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale correlata all'HPV

198 - AR 09 Mercorio A, *et al*.
Lacerazione isolata del retto senza coinvolgimento dello sfintere: una lezione da condividere e una proposta da considerare

199 - AR 09 D'Acunzo I, *et al*.
Outcome a lungo termine in giovani donne trattate per pubertà precoce centrale

200 - AR 09 Zizolfi B, *et al*.
Endometriosi e sclerosi multipla: fenotipi differenti con patogenesi comune?

201 - AR 09 Catzola A, *et al*.
Utilizzo dello Streptococco salivarius K12 (SsK12) nella Periodic Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis syndrome (PFAPA)

202 - AR 09 Esposito G, *et al*.
Ruolo dell'iperglicemia in gravidanza sulla cardioregolazione fetale

203 - AR 09 Lettieri A, *et al*.
Valutazione del ruolo dell'NTproBNP nella predizione dei disturbi Ipertensivi della Gravidanza nelle Pazienti Obese

204 - AR 09 Toscano P, *et al*.
Diagnosi prenatale di persistenza della vena ombelicale destra (PRUV): incidenza e significato prognostico. Studio retrospettivo

205 - AR 09 Corcione A, *et al*.
I disturbi respiratori del sonno nella sindrome di Down: un esempio di approccio multidisciplinare

206 - AR 09 Zara G, *et al*.
Stato della vitamina D e VB in donne in gravidanza: una revisione sistematica

207 - AR 09 Riccardi C, *et al*.
Dilatazione atriale destra: segno ecografico di sindrome di Holt-Oram nel feto

208 - AR 09 Troisi J, *et al*.
Screening non invasivo delle anomalie cardiache fetali: l'approccio metabolomico

209 - AR 09 Poeta M, *et al*.
Discinesia Ciliare Primitiva: ruolo dell'immunofluorescenza nella diagnosi e nell'interpretazione delle indagini molecolari

210 - AR 09 Buonomo G, *et al*.
Procreazione medicalmente assistita: complicanze gestazionali ed outcome neonatale

211 - AR 09 Grieco C, *et al.*
Efficacia del methotrexate nel mantenimento della remissione nelle malattie infiammatorie intestinali pediatriche: l'esperienza del nostro centro

212 - AR 09 Viscogliosi F, *et al*.
Discontinuazione del Methotrexate in pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)

213 - AR 09 Voto L, *et al*.
Maggiore prevalenza di allergia alimentare nei bambini italiani con disturbo dello spettro autistico

214 - AR 09 Amato C, *et al.*
Aumento del tasso di tubercolosi nei bambini che vivono in campania ed impatto dei flussi migratori

215 - AR 09 Mastantuoni E, *et al.*
Utilizzo del pessario cervicale nelle donne con minaccia di parto pretermine: uno studio clinico randomizzato

216 - AR 09 Carlea A, *et al.*
Biomarkers infiammatori e di stress ossidativo in donne gravide italiane a basso rischio: dati preliminari dal gift trial (Gestational Intake of Food towards healthy outcomes)

217 - AR 09 Marchetti V, *et al.*
Valutazione degli eventi avversi nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile

218 - AR 09 Fioretti MT, *et al.*
L'endoscopia digestiva in età pediatrica: Indicazioni ed Outcome

219 - AR 09 Turnaturi C, *et al.*
Ruolo dell'acido solfidrico nella motilità uterina in un modello di topi diabetici

220 - AR 09 Auricchio R, *et al.*
Fattori di rischio associati allo sviluppo dell'atrofia dei villi nei bambini con celiachia potenziale

221 - AR 09 Soria LR, *et al.*
Sviluppo di nuove terapie per i difetti del ciclo dell'urea

222 - AR 09 Buonfantino C, *et al.*
Effetto del laser CO2 frazionato microablativo sui sintomi del lichen sclerosus vulvare: studio prospettico longitudinale

223 - AR 09 Cuomo L, *et al.*
Pre-induzione al travaglio di parto nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita tardivo: Analisi degli outcomes materno-fetali dopo introduzione PDTA

224 - AR 09 Cappuccio G, *et al.*
Il sequenziamento dell'esoma in pazienti con malattie senza diagnosi

225 - AR 09 Moracas C, *et al.*
Modalità d'esordio e outcome auxologico dell'insufficienza surrenalica primaria (PAI) in età pediatrica: confronto tra eziologie rare

226 - AR 09 De Angelis MC, *et al.*
Potrebbe la biopsia isteroscopica con tecnica grasping diventare il nuovo gold standard per la valutazione preoperatoria delle pazienti affette da carcinoma endometriale?

227 - AR 09 Di Sarno R, *et al.*
L'espressione di BAG3 correlata al grado di displasia in lesioni intraepiteliali squamose della cervice uterina

228 - AR 09 Migliorini S, *et al.*
Valutazione del CMV-DNA nelle urine e nel plasma materni: il ruolo sulla trasmissione verticale

229 - AR 09 Vetrella M, *et al.*
Emodinamica materna in pazienti normotese e non diabetiche: differenza tra neonati small, large e appropriate for gestational age.

230 - AR 09 Coppola C, *et al.*
Promozione, protezione e sostegno dell'allattamento materno in Italia: un progetto di implementazione da parte degli specializzandi di Pediatra

231 - AR 09 Del Bene M, *et al.*
Bassa performance al test del cammino di 6 minuti in una popolazione con bronchiettasie non associate a fibrosi cistica: uno studio osservazionale

232 - AR 09 Scognamiglio C, *et al.*
La morfologia placentare e i meccanismi di apoptosi, angiogenesi ed epiteliali nella preeclampsia precoce

233 - AR 09 Gabbrielli O, *et al.*
Prevalenza e fattori di rischio associati alla depressione postpartum: uno studio trasversale

234 - AR 09 Sirico A, *et al.*
La frequenza cardiaca fetale nel primo trimestre come nuovo predittore di diabete gestazionale: uno studio multicentrico italiano

235 - AR 21 Di Falco N, *et al.*
Taglio cesareo urgente: anestesia generale in caso di controindicazioni all'anestesia neuroassiale. Effetti degli oppioidi sull'outcome materno-fetale

236 - AR 10 Romano R, *et al*.
Malattie respiratorie nelle immunodeficienze primitive

237 - AR 10 Ferrara AL, *et al*.
Ruolo dei fattori vasopermeabilizzanti nell'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore

238 - AR 10 Cirillo E, *et al*.
Caratterizzazione clinica, immunologica e citogenetica di una corte di pazienti con fenotipo DiGeorge senza delezione del cromosoma 22q11.2

239 - AR 10 Mostacciuolo E, *et al*.
Terapia con farmaci inibitori del TNF-α in pazienti con artrite psoriasica e concomitante infezione occulta da virus dell'epatite B

240 - AR 10 Scala S, *et al*.
Alterato Metabolismo delle Fosfolipasi, Diacilgliceroli, Endocannabinoidi e N-aciletanolamine in pazienti con Mastocitosi

241 - AR 10 Caso F, *et al*.
Adipochine pro-infiammatorie nell'artrite psoriasica: possibile ruolo in soggetti con evidente coinvolgimento cutaneo e soggetti "sine psoriasi"

242 - AR 10 de Ciuceis A, *et al*.
I cannabinoidi modulano l'angiogenesi assistita dai neutrofili

243 - AR 10 Cristinziano L, *et al*.
L'immunoterapia con anti-PD-1 modula l'espressione di PD-L1 su diversi subset di neutrofili in pazienti con melanoma avanzato

244 - AR 10 Paparo L, *et al*.
Il microbioma intestinale come target di nuove strategie terapeutiche per l'allergia alimentare

245 - AR 10 Caiazzo G, *et al*.
Il ruolo del tessuto adiposo nella psoriasi

246 - AR 10 Mennitti C, *et al*.
Ruolo dei peptidi antimicrobici in atleti agonisti

247 - AR 10 Marcella S, *et al*.
Effetti dell'IL-3 e dell'IL-33 su Basofili Umani e Murini

248 - AR 10 Palatucci AT, *et al*.
Molecole MHC di Classe I, effettori citotossici ed immunoediting tumorale in corso di Leucemia Linfatica Cronica

249 - AR 10 Cocchiaro A, *et al*.
L'angioedema da ACE-inibitori: la nostra casistica

250 - AR 10 Giovazzino A, *et al*.
Studio dell'espressione del repertorio recettoriale NK e di molecole di MHC non classiche (HLA-E) in corso di Leucemia Linfatica Cronica

251 - AR 10 Di Caprio R, *et al*.
Possibile ruolo delle catene leggere libere delle immunoglobuline (Free-Light Chains) nella psoriasi

252 - AR 10 Lagnese G, *et al*.
Analisi del profilo di colonizzazione batterica delle alte vie aeree in una coorte di pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile

253 - AR 10 Tasso M, *et al*.
Prevalenza di patologie oculari in pazienti affetti da Artrite Psoriasica: risultati di uno studio prospettico

254 - AR 10 Giardino G, *et al*.
Fenotipo clinico e laboratoristico associato a mutazioni omozigoti, eterozigoti composti ed eterozigoti di FOXN1: Studio Multicentrico Internazionale

255 - AR 10 Braile M, *et al.*
Effetti di IL-13 e IL-4 sul rilascio del TSLP da Macrofagi Polmonari indotti da LPS

256 - AR 10 Marasca C, *et al.*
Adalimumab originator versus Adalimumab biosimilare in pazienti affetti da Idrosadenite Suppurativa: risultati di uno studio retrospettivo

257 - AR 10 Modestino L, *et al.*
Il tumore anaplastico della tiroide induce il rilascio di DNA mitocondriale da parte di neutrofili vitali

258 - AR 10 Rubino V, *et al.*
CuZn Superossido Dismutasi (SOD-1), Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS), attivazione delle cellule T e controllo della Tolleranza Immunitaria nella Sclerosi Multipla

259 - AR 10 Prencipe R, *et al.*
Nell'Atassia-Teleangectasia, il betametasone migliora la funzionalità dei linfociti attraverso l'asse dell'IL-7/IL-7Rα

260 - AR 10 Megna M, *et al.*
Prevalenza e caratteristiche cliniche della psoriasi nei pazienti con immunodeficienza comune variabile

261 - AR 10 Scala E, *et al.*
Un nuovo marcatore molecolare nell' idrosadenite suppurativa: IL-26

262 - AR 10 Scarpa R, *et al.*
Ambulatorio condiviso per le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMIDs)

263 - AR 10 Scotti N, *et al.*
Principali comorbidità in pazienti affetti da artrite psoriasica in terapia con inibitori del TNF-α

264 - AR 11 Lopatriello A, *et al*.
Lophira lanceolata: una preziosa risorsa per agire sulla trasmissione della malaria

265 - AR 11 Cioffi V, *et al*.
Effetto di tipo postbiotico e probiotico di L. Rhamnosus GG contro i danni indotti dal rotavirus in cellule epiteliali intestinali

266 - AR 11 Scaglione E, *et al*.
Sviluppo di un protocollo sperimentale per la messa a punto di un nuovo modello murino di meningite meningococcica

267 - AR 11 Turco C, *et al*.
La terapia con Ossigeno-iperbarico riduce la mortalità in pazienti con Gangrena di Fournier. Risultati di uno Studio Osservazionale Multicentrico

268 - AR 11 Esposito EP, *et al*.
Epidemiologia molecolare e virulenza di Klebsiella pneumoniae colistina-resistente da emocolture di pazienti dell'Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli

269 - AR 11 De Rosa A, *et al.*
Un derivato della deossinoirimicina (DNJ) inibisce la formazione del biofilm e l'espressione dei fattori di virulenza di Staphylococcus aureus

270 - AR 11 Merlino F, *et al.*
Sviluppo di nuovi agenti antimicrobici di natura peptidica

271 - AR 11 Bruzzese E, *et al.*
La transizione dell'adolescente con infezione da HIV a trasmissione verticale

272 - AR 11 Esposito M, *et al.*
Influenza di diversi tipi di pilina sulla formazione di biofilm in ceppi clinici di Pseudomonas aeruginosa

273 - AR 12 Famiglietti G, *et al.*
Il cemento antibiotato riveste un ruolo sovrastimato nella prevenzione della formazione del biofilm batterico?

274 - AR 12 Gnasso R, *et al.*
Tennis elbow: studio pilota sulla terapia infiltrativa con collagene

275 - AR 12 Smimmo M, *et al.*
Ruolo dell'H2S e della trans-sulfuration pathway nella distrofia muscolare di Duchenne

276 - AR 12 Zarra A, *et al.*
Trattamento artroscopico con sostituto cartilagineo per le patologie condrali focali articolati: risultati a medio-lungo termine

277 - AR 12 Russo J, *et al.*
Ruolo ed outcome funzionali degli spaziatori articolati di ginocchio nel trattamento delle infezioni protesiche di ginocchio

278 - AR 12 Settembre C, *et al.*
Macroautofagia e scheletro: nuove prospettive terapeutiche per il trattamento di patologie scheletriche

279 - AR 12 Basso MA, *et al.*
Innesto osseo vascolarizzato da radio volare vs innesto osseo non vascolarizzato: studio prospettico caso-controllo

280 - AR 12 Coppala F, *et al.*
Trapeziectomia parziale e Impianto di Protesi in Pirocarbonio per il trattamento della rizoartosi: analisi dei risultati dopo un minimo di 8 anni

281 - AR 12 Vallefuoco S, *et al.*
Medicina rigenerativa in ortopedia: lipoaspirato microframmentato da adipe nelle condropatie femoro-rotulee nel paziente adulto

282 - AR 12 Granato E, *et al.*
Ruolo delle fosfodiesterasi nell'ipercontrattilità del muscolo scheletrico tipica dell'ipertermia maligna

283 - AR 12 De Giovanni R, *et al.*
Perdita ematica e tasso di trasfusione in pazienti sottoposti a tecnica two-stage per protesi totale di ginocchio infetta

284 - AR 12 Smeraglia F, *et al.*
Sindrome di Vaughan-Jackson: presentazione di due casi clinici

285 - AR 13 Santoro V, *et al.*
L'Aloperidolo per la prevenzione del delirium nei pazienti in terapia intensiva: systematic review e metanalisi

286 - AR 13 Zerillo L, *et al.*
La disregolazione dell'autofagia nel parkinsonismo ad esordio precoce associato a SYNJ1

287 - AR 13 Nappi P, *et al.*
Identificazione di nuovi attivatori dei canali del potassio Kv7.2/Kv7.3 mediante l'utilizzo di un saggio di fluorescenza

288 - AR 13 Della Notte S, *et al.*
L' impiego dei test comportamentali per lo studio dei deficit motori nel modello animale di Malattia di Parkinson rappresentato dai topi portatori della mutazione umana A53T dell'α-sinucleina

289 - AR 13 Cruoglio L, *et al.*
La valutazione degli outcomes neuropsicologici e curriculari nel bambino ipoacusico in età scolare

290 - AR 13 D'Errico D, *et al.*
Acufene somato-sensoriale: studio clinico su un campione di pazienti

291 - AR 13 Gallinoro CM, *et al.*
Lo Screening Uditivo Neonatale in Regione Campania: Analisi Epidemiologica e Clinica delle Ipoacusie Identificate

292 - AR 13 Nuzzo M, *et al.*
Il butirrato attenua i deficit motori e il danno intestinale indotto dalla 6-OHDA nei topi con il morbo di Parkinson.

293 - AR 13 Cavallo LM, *et al.*
Adenomi Ipofisari: un viaggio al centro della testa

294 - AR 13 Mirabella F, *et al.*
Nuove direzioni nell'intervento precoce delle ipoacusie congenite infantili: Empowerment families technology

295 - AR 13 Esposito F, *et al.*
Il ruolo del Neurochirurgo nei Disturbi del Movimento

296 - AR 13 Sarnelli A, *et al.*
Fitting integrato bimodale per pazienti portatori di impianto cocleare monolaterale e udito residuo controlaterale

297 - AR 13 Sozio C, *et al.*
La serotonina inibisce la migrazione e la proliferazione degli oligodendrociti attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno

298 - AR 13 La Rosa G, *et al.*
Autoanticorpi presenti nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla inibiscono la differenziazione degli oligodendrociti

299 - AR 13 Divitiis O, *et al.*
Il ruolo delle Tecnologie nel trattamento Neurochirurgico delle patologie Vertebro-Midollari.

300 - AR 13 Capozzi S, *et al.*
Nuovo metodo per la diagnosi della sclerosi multipla in prelievi ematici: validazione clinica

301 - AR 13 Tagliaferri S, *et al.*
Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for chronic fetal hypoxia in utero

302 - AR 13 Maiuri F, *et al.*
Dal Campione alla Squadra: "un nuovo approccio al paziente Neuro-Oncologico"

303 - AR 13 Di Martino R, *et al.*
Ruolo della disfunzione mitocondriale nell'attivazione del processo neuroinfiammatorio nel modello di malattia di Parkinson A53T

304 - AR 13 Lippiello P, *et al.*
Neuromodulazione della plasticità sinaptica cerebellare e sua alterazione in modelli murini di Alzheimer

305 - AR 13 Campanile M, *et al.*
Modelli animali di ischemia cerebrale: opportunità e limiti

306 - AR 13 Severi D, *et al.*
Approfondimenti sulla patogenesi della malattia di Charcot-Marie-Tooth da mutazione del gene ATP1A1 attraverso l'uso di cellule staminali pluripotenti indotte

307 - AR 13 Barone I, *et al.*
Emicrania vestibolare in età pediatrica

308 - AR 13 Indrieri A, *et al.*
L'inattivazione dei miR-181a e miR-181b come nuova strategia terapeutica nelle malattie neurodegenerative associate a disfunzioni mitocondriali

309 - AR 14 Saviano A, *et al.*
Effetto protettivo di una formulazione a base di Salvia miltiorrhiza e palmitoiletanolamide in un modello murino di neuro-infiammazione

310 - AR 14 Lembo V, *et al.*
Berberina, tocotrienoli e caffè migliorano la steatosi epatica modulando il profilo metabolico ed i livelli di miR-122 e miR-34

311 - AR 14 Di Gregorio A, *et al.*
Bioimpedenziometria (BIA) e test d'efficienza fisica in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

312 - AR 14 Di Vincenzo O, *et al.*
Adeguatezza degli apporti nutrizionali in pazienti adulti con malattia di Crohn

313 - AR 14 Di Ceglie J, *et al.*
Un programma per smettere di fumare mantenendo una corretta alimentazione

314 - AR 14 Di Maro M, *et al.*
Effetti del Taijiquan sulla funzionalità microvascolare cutanea di soggetti adulti sani

315 - AR 14 Di Popolo A, *et al.*
Appalto pubblico di ristorazione ospedaliera: controllo di qualità e monitoraggio del servizio

316 - AR 14 Coppola S, *et al.*
Effetti terapeutici del butirrato in pazienti pediatrici obesi affetti da insulino-resistenza

317 - AR 14 Ferraro MG, *et al.*
Effetti di una formulazione nutraceutica a base di mela annurca campana sull'espressione di tricocheratine in colture primarie di follicolo pilifero

318 - AR 14 Loperto I, *et al.*
Valutazione della aderenza alla dieta mediterranea tramite KIDMED score negli studenti di Medicina e Infermieristica dell'Università Federico II di Napoli

319 - AR 14 Alicante P, *et al.*
Alterazione dell'efficienza fisica in pazienti in pazienti affetti da broncopneomopatia cronica ostruttiva (BPCO)

320 - AR 14 Speranza E, *et al.*
Prevalenza di malnutrizione in un gruppo di pazienti oncologici secondo criteri Espen

321 - AR 14 Sammarco R, *et al.*
Relazione tra Handgrip strength e variabili antropometriche e bioimpedenziometriche in pazienti obesi

322 - AR 14 Izzo L, *et al.*
Analisi target e screening retrospettivo di residui di farmaci veterinari mediante UHPLC Q-Orbitrap HRMS

323 - AR 14 Persico M, *et al.*
Un approccio multidisciplinare alla base della comprensione del ruolo dell'aflatossina B1 come antagonista della vitamina D nell'insorgenza del rachitismo

324 - AR 14 Maisto M, *et al.*
Un nutraceutico a base di Melannurca Campana IGP per il trattamento delle calvizie: dai test in vitro alla sperimentazione clinica

325 - AR 14 Franchini F, *et al.*
Cambiamenti epigenetici indotti da curcumina e cadmio in cellule leucemiche: progetto EcoNutraPrevention

326 - AR 14 Speranza E, *et al.*
Valutazione dell'efficacia dei due test di screening: Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) e Subjective Global Assessment (SGA) e composizione corporea al ricovero ospedaliero

327 - AR 14 Chiurazzi M, *et al.*
Effetti di una dieta ricca in folati su pazienti con iperomocisteinemia

328 - AR 14 Sirignano C, *et al.*
L'importanza della caratterizzazione chimica dei nutraceutici: il caso della BPF (Bergamot Polyphenol Fraction), frazione polifenolica del succo di bergamotto

329 - AR 14 Naviglio D, *et al.*
Sintesi e caratterizzazione di un nuovo complesso di citrato di ferro (II) come supplemento alimentare per compensare carenze di ferro

330 - AR 14 Vallone C, *et al.*
Monitoraggio del servizio di ristorazione scolastica e governance del sistema

331 - AR 14 Campitelli M, *et al.*
Estratti secchi di Citrus Aurantium L. modulano l'espressione del miRNA-155 e migliorano l'adipogenesi in cellule 3T3-L1 esposte al TNFα

332 - AR 14 Vetrani C, *et al.*
Effetti metabolici del pane ricco in amilosio in individui ad elevato rischio cardiometabolico

333 - AR 14 Iannuzzo F, *et al.*
Un' innovativa formulazione nutraceutica a base di semi di chia per il controllo della lipidemia plasmatica

334 - AR 14 Schiano E, *et al.*
Studio ex vivo del potenziale antiossidante di un estratto polifenolico di vinacce (Taurisolo®)

335 - AR 14 Calabrese I, *et al.*
Profilo di rischio cardiovascolare ed Indice infiammatorio della dieta in pazienti con diabete mellito tipo 2

336 - AR 14 Gallo M, *et al.*
Confronto tra macerazione convenzionale ed estrazione rapida solido-liquida dinamica (RSLDE) per la produzione di estratti da infiorescenze femminili di Canapa sativa

337 - AR 14 Narváez A, *et al.*
Analisi target e screening retrospettivo di residui di pesticidi e micotossine in integratori alimentari mediante UHPLC Q-Orbitrap HRMS

338 - AR 14 Costabile G, *et al.*
Indice Glicemico del pasto e risposta metabolica postprandiale

339 - AR 14 Annunziata G, *et al.*
Effetto di un estratto polifenolico di vinacce (Taurisolo®) sul miglioramento processi cognitivi e motori in un modello di ratti anziani

340 - AR 15 Matassa DS, *et al.*
Ruolo del rimodellamento metabolico nell'insorgenza della chemioresistenza in tumori ovarici umani

341 - AR 15 Camorani S, *et al.*
Identificazione di nuovi aptameri mediante la tecnologia SELEX per il riconoscimento specifico del carcinoma della mammella triplo-negativo

342 - AR 15 Conza D, *et al.*
La metformina modula l'Unfolded Protein Response in cellule di carcinoma endometriale in maniera indipendente dall'attivazione di AMPK

343 - AR 15 Piccolo M, *et al.*
Sviluppo preclinico di nanosistemi nucleolipidici a base di rutenio in modelli umani di carcinoma mammario

344 - AR 15 Sessa R, *et al.*
Differente ruolo delle isoforme del fattore trascrizionale GATA-1 nel metabolismo energetico mitocondriale di cellule eritroleucemiche umane K562

345 - AR 15 Avagliano A, *et al.*
Sviluppo di un sistema stromale in vitro contenente proto-miofibroblasti e analisi dell'interazione bidirezionale tra cellule di melanoma e fibroblasti

346 - AR 15 Sparaco R, *et al.*
Sintesi e valutazione dell'attivita' antiproliferativa di ligandi serotoninergici

347 - AR 15 Tufano M, *et al.*
Le immunofilline nelle reti di segnalazione del cancro: il paradigma di FKBP51, una immunofillina dalle proprietà pro-oncogeniche ed immunoinibitorie

348 - AR 15 Roscigno G, *et al.*
Gli organoidi: un nuovo approccio per lo studio del cancro al seno e per lo sviluppo della terapia personalizzata

349 - AR 15 De Fata G, *et al.*
Diagnosi Computer-assistita delle del melanoma utilizzando un nuovo software basato sulla 7-point checklist

350 - AR 15 De Luca L, *et al.*
Confronto tra la capacità del PHI, della PHI density e del PIRADS score nel predire la presenza di carcinoma prostatico

351 - AR 15 Affinito A, *et al.*
The Discovery of RNA-aptamers That Selectively Bind and Inhibit Glioblastoma Stem Cells by targeting EphA2

352 - AR 15 Malapelle U, *et al.*
Il ruolo della biopsia liquida nella rilevazione delle mutazioni di KRAS nei pazienti con tumore al polmone in stadio avanzato

353 - AR 15 Picozzi F, *et al.*
Gemcitabina-capecitabina nei tumori neuroendocrini G1 / 2: esperienza monocentrica

354 - AR 15 Scognamiglio I, *et al.*
Il ruolo dei microRNA esosomiali nell'attivazione dei fibroblasti stromali di cancro alla mammella

355 - AR 15 Pepe F, *et al.*
Identificazione attraverso piattaforme di sequenziamento genico di nuova generazione di bersagli molecolari per il trattamento di meningiomi di grado I

356 - AR 15 Riccio V, *et al.*
Sarcoma vescicale: neoplasia rara

357 - AR 15 Goanta L, *et al.*
Relazione tra genere e sopravvivenza globale in pazienti affetti da glioblastoma multiforme

358 - AR 15 Porri G, *et al.*
Ruolo prognostico di NLR e PLR in pazienti trattate con radioterapia dopo chirurgia per cancro mammario

359 - AR 15 Di Tella F, *et al.*
Ruolo del recettore TRPM8 nel tumore sperimentale del colon

360 - AR 15 Acanfora G, *et al.*
Espressione di PD-L1 su campioni di routine di carcinoma polmonare non a piccole cellule: risultati dall'esperienza di un laboratorio centralizzato

361 - AR 15 Caroprese M, *et al.*
Ruolo prognostico del Nodal ratio, Log odds of positive lymph nodes and pN staging nelle pazienti con carcinoma mammario

362 - AR 15 Curci A, *et al.*
Valutazione clinica di un nuovo sistema di determinazione della tireoglobulina in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide

363 - AR 15 Tortora M, *et al.*
DNA libero circolante in pazienti affetti da tumore epiteliale del timo avanzato

364 - AR 15 Mosca G, *et al.*
Impatto delle cellule mesenchimali staminali del tessuto adiposo sulle cellule di carcinoma mammario: ruolo del glucosio

365 - AR 15 Maddalena C, *et al.*
La sarcopenia come fattore prognostico nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico in trattamento chemioterapico di prima linea

366 - AR 15 Franco A, *et al.*
Ruolo degli olii essenziali su una linea cellulare di adenocarcinoma mammario MDA-MB 231

367 - AR 15 Dello Iacovo F, *et al.*
Resistenza al trattamento anti-EGFR nel carcinoma non a piccole cellule del polmone: il ruolo della citologia nell'era della biopsia liquida.

368 - AR 15 Esposito D, *et al.*
Il pathway di hedgehog è coinvolto nella sorveglianza immunitaria del cancro attraverso la modulazione di PD-L1

369 - AR 15 Lucariello G, *et al.*
Effetto farmacologico della palmitoiletanolamide (PEA) nella carcinogenesi del colon

370 - AR 15 Iaccarino A, *et al.*
Espressione di PD-L1 in campioni citologici di carcinoma polmonare non a piccole cellule: valutazione dell''impatto della fissazione prolungata in formalina

371 - AR 15 Belli S, *et al.*
PAK1 come nuovo mediatore di resistenza alla terapia endocrina e agli inibitori di cdk4/6 nel tumore alla mammella

372 - AR 15 Sierchio L, *et al.*
Amiloidosi al: ruolo del laboratorio nel follow-up

373 - AR 15 Pastore A, *et al.*
Ruolo oncogenico della proteina ZNF224 in Melanoma

374 - AR 15 Di Somma S, *et al.*
L'adenovirus oncolitico dl922-947: un potenziale agente terapeutico per il carcinoma mammario

375 - AR 15 Catapano R, *et al.*
La proteina KRAB Zinc-Finger ZNF224 come potenziale marcatore prognostico e target terapeutico in leucemia linfatica cronica

376 - AR 15 Matarazzo M, *et al.*
Identificazione e caratterizzazione di deficit della piruvato chinasi in un paziente con pregressa diagnosi clinica di b-talassemia intermedia

377 - AR 15 Villani A, *et al.*
Secondo melanoma primario in 773 pazienti con storia di pregresso melanoma: studio retrospettivo di 5 anni

378 - AR 15 Giuliano M, *et al.*
Caratterizzazione di una nuova delezione nel cluster beta globinico responsabile di una rara forma di emoglobinopatia in una famiglia greca

379 - AR 15 Pecoraro A, *et al.*
La proteina uL3 è il target molecolare dell'attività antitumorale di oligonucleotidi con strutture G-quadruplex in cellule di cancro del colon

380 - AR 15 Pisapia P, *et al.*
Studio multicentrico per la validazione di controlli di qualità in formato citologico per piattaforme di sequenziamento genico di nuova generazione

381 - AR 15 Toriello M, *et al.*
Ruolo di ZNF224 e p53 nel controllo della progressione del ciclo cellulare in cellule di melanoma

382 - AR 15 Morra F, *et al.*
Analisi di CCDC6 come nuovo biomarcatore per l'utilizzo degli inibitori di PARP nel mesotelioma pleurico

383 - AR 15 Battista S, *et al.*
HMGA1 coordina la divisione simmetrica/asimmetrica in cellule staminali di glioblastoma

384 - AR 15 Varlese F, *et al.*
Tumori Sporadici del Colon-retto associati a Tumori Maligni Multipli Primitivi (MPM)

385 - AR 15 Pesapane A, *et al.*
Caratterizzazione di sfingosina chinasi 1 (SPHK1) nucleare nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

386 - AR 15 Quintavalle C, *et al.*
Riconoscimento di esosomi tumorali di cancro alla mammella mediante l'utilizzo di aptameri specifici per l'identificazione precoce della neoplasia

387 - AR 15 Lo Bianco A, *et al.*
Mir-1202 regola l'espressione del fattore trascrizionale ematopoietico GATA-1 in cellule mieloidi

388 - AR 15 Campanino MR, *et al.*
Fattori prognostici nel tumore di Kurkemberg

389 - AR 15 Aquila F, *et al.*
Caratterizzazione di un complessa e rara interazione di determinati genici responsabili di una forma di beta-talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT)

390 - AR 15 Trombetti S, *et al.*
Ruolo delle isoforme di GATA-1 nella produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) nella leucemia mieloide

391 - AR 15 Borzacchiello D, *et al.*
Caratterizzazione, Manipolazione e Criopreservazione di cellule staminali emopoietiche per trapianto autologo ed allogenico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

392 - AR 15 Moccia M, *et al.*
Studio dell'attività inibitoria di Pz-1 nei confronti delle chinasi oncogeniche RET e TRK mediante utilizzo di modelli cellulari ed animali

393 - AR 15 Pagano M, *et al.*
Analisi del trascrittoma di cellule di cancro del colon resistenti al 5-fluorouracile: la proteina uL3 nella regolazione di geni correlati con l'autofagia

394 - AR 15 Migliaccio T, *et al.*
Le cellule di carcinoma mammario modificano il fenotipo delle cellule staminali mesenchimali

395 - AR 15 Parola S, *et al.*
Approccio multidisciplinare per l'inquadramento diagnostico-terapeutico del paziente con neoplasia timica

396 - AR 15 Dodaro C, *et al.*
Evoluzione del rischio di Tumori Maligni Multipli Primitivi (MPM) correlato al cancro del colon-retto

397 - AR 16 Sacco A , *et al.*
Conoscenze, attitudini e comportamenti sull'uso del cellulare alla guida: risultati preliminari in un'area metropolitana

398 - AR 16 Paolo C , *et al.*
Bodybuilding e integratori alimentari: primi risultati su conoscenze, attitudini e comportamenti nei giovani bodybuilders di un'area metropolitana

399 - AR 16 Salsano A, *et al.*
I centri nascita intraospedalieri in italia: la prospettiva dei professionisti tra barriere e facilitatori

400 - AR 16 Scaramuzza S, *et al.*
L'anti-tabagismo nel clinical risk management

401 - AR 16 Sutera Sardo V, *et al.*
Strategie di prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza

402 - AR 16 Del Prete R, *et al.*
Analisi preliminari su Piercing e tatuaggi: conoscenze, attitudini e comportamenti tra studenti di Scuola Secondaria di secondo grado

403 - AR 16 Di Mauro F, *et al.*
"Se i delfini venissero in aiuto", accoglienza e integrazione nel percorso di orientamento per competenze trasversali

404 - AR 16 Guillari A, *et al.*
Conoscenze e percezioni degli studenti infermieri circa la violenza da partner intimo

405 - AR 16 Turco D, *et al.*
Ricerca dell'esattezza nel contesto di un percorso di orientamento per competenze trasversali (PCTO) per il liceo Fonseca, classe 3a As

406 - AR 16 Cappuccio A, *et al.*
Studio descrittivo di prevalenza. Valutazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare nei dipendenti della AOU "Federico II"

407 - AR 16 Pietrantonio M, *et al.*
L'Unità Multidisciplinare di Day Surgery del P.O. "Villa Malta": un'esperienza di Health Tecnology Assessment

408 - AR 16 Tartaglia E, *et al.*
Linea Progettuale 16.3: Implementazione delle attività di Risk Management nell'A.O.U. "Federico II"

409 - AR 16 Napolitano M, *et al.*
A un passo dal Nobel… l'incredibile storia di Vincenzo Tiberio

410 - AR 16 Borrelli M, *et al.*
Il vissuto delle ostetriche: studio multicentrico sul benessere lavorativo

411 - AR 16 Tremiterra G, *et al.*
La formazione del medico competente presso l'A.O.U. "Federico II"

412 - AR 16 Di Dato F, *et al.*
PDTA e malattie rare: i primi due anni del "WILSON TEAM FEDERICO II"

413 - AR 16 Rea T, *et al.*
La competenza transculturale degli studenti infermieri: studio osservazionale

414 - AR 16 Marciano F, *et al.*
Attivazione e gestione del Point of Care Testing (POCT) presso l'AOU Federico II di Napoli: 10 anni di esperienza

415 - AR 16 Bernardo C, *et al.*
InBoarDH: Performance e Sostenibilità in DH Oncoematologico

416 - AR 16 Paparo E, *et al.*
Dal "to cure" al "to care" in Oncologia

417 - AR 16 De Simone S, *et al.*
Burnout e strategie organizzative per i medici delle aree critiche: una meta-analisi

418 - AR 16 Fidecicchi A, *et al.*
Monitoraggio microbiologico ambientale nelle sale operatorie dell'AOU Federico II: tecniche e risultati del triennio 2017 – 2019

419 - AR 16 Pastore V, *et al.*
Monitoraggio microbiologico ambientale nell'AOU Federico II: alto e medio rischio nel triennio 2017 – 2019

420 - AR 16 Guarino I, *et al.*
Impatto della normativa farmaceutica sull'utilizzo dei farmaci biosimilari: una analisi di Real World Data

421 - AR 22 Fontana L, *et al.*
Medicina di precisione e del lavoro: opportunità e criticità applicative

422 - AR 22 Leso V, *et al.*
Esposizione occupazionale a nanomateriali: implicazioni e sfide per la valutazione e gestione dei rischi

423 - AR 17 Nunziata F, *et al*.
La Medicina Narrativa in Pediatria

424 - AR 17 Barone A, *et al*.
Caratterizzazione genetica di una popolazione di pazienti affetti da schizofrenia: Il ruolo delle varianti strutturali rare nel modulare l'endofenotipo farmacoresistente

425 - AR 17 Riccio MP, *et al*.
Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione in età evolutiva: diagnosi e trattamento delle forme gravi

426 - AR 17 Vellucci L, *et al*.
La densità postsinaptica glutammatergica nell'esposizione allo stress prenatale: espressione genica del recettore mGluR5 e delle proteine Homer

427 - AR 17 Pisano S, *et al*.
Temperamento ciclotimico-ipersensibile nei giovani: rifinire la struttura, i metodi di valutazione e il significato clinico in una popolazione di pre-adolescenti

428 - AR 17 Dolce P, *et al*.
Verso un approccio machine learning-oriented per la valutazione e la predizione di tratti psicopatologici emergenti da processi cognitivo-affettivi

429 - AR 17 Mercorio A, *et al*.
Tocofobia ed outcomes materno-fetali

430 - AR 17 Siracusano R, *et al*.
L'importanza della diagnosi precoce nei Disturbi dello Spettro Autistico

431 - AR 19 Comegna M, *et al*.
Importanza della medicina personalizzata: ruolo dei modelli ex-vivo nella diagnosi e nel trattamento della Fibrosi Cistica

432 - AR 19 Valente V, *et al*.
La delezione dei geni Hmga1 e Hipk2 causa morte perinatale associata a stress respiratorio ed alterazioni della tiroide nel topo

433 - AR 19 Capitelli L, *et al*.
Handigrip strenght e dinamopenia in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

434 - AR 19 Cerqua I, *et al*.
Differenze sessuali nella risposta mediata dai recettori β2 nelle vie aeree

435 - AR 19 De Palma G, *et al*.
L'ectoenzima CD73 e' coinvolto nella sensibilizzazione allergica, nel topo

436 - AR 19 Gallotti L, *et al.*
Bioimpedenziometria (BIA) e test d'efficienza fisica in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

437 - AR 20 Mantova G, *et al*.
Caratterizzazione microbiologica dell'acqua termale di Agnano

438 - AR 20 Amiranda S, *et al*.
Analisi del Traffico Intracellulare dell'Anidrasi Carbonica IX in Cellule di Neuroblastoma SH-SY5Y

439 - AR 20 Finamore C, *et al*.
Progettazione e sintesi di derivati dell'acido iodesossicolico come modulatori del recettore GPBAR1 utili nel trattamento dell'infiammazione del colon

440 - AR 20 Brancaleone V, *et al*.
Interazione del clodronato con il pathway H2S/CSE nella risposta anti-infiammatoria in sinoviociti umani

441 - AR 20 Grumetto L, *et al.*
Monitoraggio di Interferenti endocrini nel lago di Lucrino, Campania, Italia

442 - AR 20 Lecce M, *et al.*
Effetto del glucosio e del Plasma Ricco in Piastrine su cellule staminali prelevate dalla bolla di Bichat

443 - AR 20 Ferrucci V, *et al.*
Studio di correlazione genotipo/fenotipo in pazienti affetti da malattie del neurosviluppo (OMIM #617481) per dissezionare il ruolo di PRUNE1/NME1

444 - AR 20 Cattaneo F, *et al.*
Analisi fosfoproteomica delle cascate di segnalazione intracellulari innescate dal Recettore per Formil-Peptide 2 (FPR2)

445 - AR 20 Loeffler CR, *et al.*
"Ciguatera Fish Poisoning: A problem for public health officials, medical professionals, clinicians, patients, fishers, and researchers"

446 - AR 20 Di Lorenzo RM, *et al.*
Valutazione dell'attività tricoristrutturante di nuovi prodotti fitocosmetici

447 - AR 20 Piscitelli S, *et al.*
Identificazione e caratterizzazione dei complessi molecolari mediante i quali Lin28 regola il destino delle cellule staminali pluripotenti

448 - AR 20 De Rosa E, *et al.*
Pesticidi organoclorurati e policlorobifenili: primi risultati sulla contaminazione del fiume Volturno, rischio ecologico e contributo all'inquinamento del mar mediterraneo centrale

449 - AR 20 Barbato M, *et al.*
Ruolo della proteina Yap1 nelle cellule staminali embrionali murine

450 - AR 20 Liotti A , *et al.*
Fattori rilasciati dagli adipociti promuovono l'invasività di cellule di cancro della prostata in vitro

451 - AR 20 Izzo A, *et al.*
RUNX-1 è un possibile modulatore della matrice extracellulare nella trisomia del cromosoma 21

452 - AR 20 Imperlini E, *et al.*
Ruolo delle interazioni proteina-proteina nelle acidemie organiche mediante analisi dei network molecolari

453 - AR 20 Castaldo M, *et al.*
Le Specie Reattive dell'Ossigeno mediano la transattivazione del recettore TrkA indotta dalla stimolazione del recettore FPR1

454 - AR 20 Divisato G, *et al.*
Identificazione di RNA non codificanti coinvolti nella generazione di neuroni dopaminergici attraverso strategie di riprogrammazione cellulare

455 - AR 20 La Civita E, *et al.*
Fattori rilasciati dagli adipociti controllano vitalità e risposta al docetaxel in cellule di cancro alla prostata in vitro

456 - AR 20 Provvisiero DP, *et al.*
L'atrazina ed i suoi prodotti di degradazione nel fiume Volturno, impatto ambientale e quantità immesse nel mar mediterraneo centrale

457 - AR 20 Rapacciuolo P, *et al.*
Sintesi di derivati a nucleo isossazolico 3,4,5-trisostituiti come agonisti di FXR

458 - AR 20 Alfano AI, *et al.*
Chimica verde e sostenibile applicata a scaffolds privilegiati

459 - AR 20 Raucci F, *et al.*
Attività analgesica ed antinfiammatoria dell'aril-piperazinil-alchil-piridazinone derivato ET1

460 - AR 20 Asadzadeh F, *et al.*
PRUNE1/NME1 ed LSD1: nuovi targets terapeutici per inibire l'evasione dal sistema immunitario in un modello genetico di Medulloblastoma metastatico

461 - AR 20 Maietta I, *et al.*
Identificazione del ruolo di p90RSK nella regolazione del pathway di p53

462 - AR 20 Sciarretta M, *et al.*
Analisi metabolomica e genomica di una strain batterica, Vibrio Spartinae 3.6., produttrice di prodigiosine

463 - AR 20 Cimino A, *et al.*
NGAL promuove la sopravvivenza delle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide attraverso l'inibizione dell'espressione di FAS/CD95

464 - AR 20 Imperatore C, *et al.*
Sesquiterpeni ad attività antiparassitaria per il trattamento della malaria e delle malattie tropicali neglette

465 - AR 20 La Campora MG, *et al.*
Il fenotipo mesenchimale delle cellule di carcinoma mammario si associa allo sviluppo di un secretoma senescente più aggressivo

466 - AR 20 Russo I, *et al.*
Idrocarburi policiclici aromatici nel fiume Volturno: caratterizzazione dell'inquinamento, inputs nel mar mediterraneo e valutazione del rischio ecologico

467 - AR 20 Aliotta F, *et al.*
Proprietà ed effetti biologici di nuove molecole identificate come inibitori delle fosfatasi CDC25

468 - AR 20 Limone A, *et al.*
Il recettore di laminina 37/67kDa (LR) come potenziale target nella malattia di alzheimer

469 - AR 20 Feliciello I, *et al.*
Il DNA satellite-α: da organizzatore della eterocromatina costitutiva a potenziale silenziatore dell'espressione genica nell'uomo

470 - AR 20 Montefusco S, *et al.*
TRPML1 collega il calcio lisosomiale alla biogenesi degli autofagosomi attraverso l'attivazione del pathway CaMKKβ/VPS34

471 - AR 20 Scarcella M, *et al.*
Riattivazione di segnali cellulari e molecolari nelle mucopolisaccaridosi mediante mascheramento dell'eparano solfato proteoglicano

472 - AR 20 Scarpato S, *et al.*
Molecular networking: una strategia moderna per l'identificazione di un nuovo eptapeptide ciclico dalla spugna Stylissa Caribica

473 - AR 20 Mainardi P, *et al.*
La qualità dell'aria ambiente delle sale operatorie dell'A.O.U. Federico II: primi risultati di un monitoraggio pluriennale

474 - AR 20 D'Aria F, *et al.*
Interazione tra la G-quadruplex del promotore P1 dell'oncogene KRAS e ligandi fotosensibili

475 - AR 20 La Manna S, *et al.*
Nuovi peptidomimetici delle proteine SOCS come modulatori del pathway JAK-STAT nei processi infiammatori

476 - AR 20 Casertano M, *et al.*
Valutazione degli effetti antiproliferativi di meroterpeni sintetici ispirati a composti naturali di origine marina

477 - AR 20 Giordano F, *et al.*
Progettazione e sintesi di ibridi molecolari tra farmaci approvati per il trattamento della psoriasi ed H2S donors

478 - AR 20 Cuozzo M, *et al.*
Ruolo di agonisti e antagonisti del recettore TRPM8 nella percezione del dolore

479 - AR 20 Cerchia C, *et al.*
Nuovi inibitori delle fosfatasi CDC25 dotati di attività antiproliferativa in cellule di melanoma: design, sintesi e meccanismo di inibizione

480 - AR 20 Federico G, *et al.*
La proteina NCOA4 regola la replicazione del DNA in base alla disponibilità di ferro

481 - AR 20 Prevete N, *et al.*
Il Recettore per peptidi formilati FPR1 controlla la risoluzione dell'infiammazione nei tumori del tratto gastroenterico

482 - AR 20 Liotti F, *et al.*
I checkpoint immunitari PD-1 e PD-L1 sono espressi dalle cellule tumorali tiroidee e ne promuovono la proliferazione e la motilità attraverso la via di trasduzione SHP2/Ras/Raf/Erk

483 - AR 20 Senatore E, *et al.*
Identificazione di un nuovo complesso molecolare regolato dall' AMP ciclico che controlla la ciliogenesi

484 - AR 20 Marotta M, *et al.*
L'Interleuchina-8 contribuisce al fenotipo immunosoppressivo dei carcinomi umani della tiroide

485 - AR 20 Napolitano F, *et al.*
"Una nuova prospettiva per la terapia dei tumori: small molecules dirette contro uPAR inibiscono la crescita e la progressione tumorale"

486 - AR 20 Di Benedetto G, *et al.*
L'inibizione farmacologica di Bmi1 con PTC-209 promuove il Direct Cardiac Reprogramming di fibroblasti murini mediante la soppressione di pathway infiammatori

487 - AR 20 Barbato A, *et al.*
NF-kappaB regola la staminalità delle cellule neoplastiche modulando il metabolismo della glutammina

488 - AR 23 Giunta P, *et al.*
Imaging multimodiale delle drusen del nervo ottico

489 - AR 23 Carosielli M, *et al.*
Imaging multimodale nella diagnosi delle metastasi coroideali

490 - AR 23 D'Andrea L, *et al.*
Studio della densità vascolare retinica e coroideale mediante OCT-angiografia dopo intravitreale di bevacizumab nella degenerazione maculare senile essudativa

491 - AR 23 Laezza MP, *et al.*
Ruolo dell'OCT-angiografia nell'inquadramento diagnostico e prognostico della malattia di Coats

492 - AR 24 Esposito G, *et al.*
Uso dell'i-PRF nel trattamento della mucosite plasmacellulare del cavo orale refrattaria alla terapia con corticosteroidi: case report

493 - AR 24 Epifania E, *et al.*
Sopravvivenza e fattori prognostici di impianti conici a doppia filettatura

494 - AR 24 Pietrantonio M, *et al.*
Il digitale CAD - CAM nella riabilitazione implanto - protesica: case report

495 - AR 24 Lodato V, *et al.*
Proprietà meccaniche di compositi dentali sottoposti a modifiche nanotecnologiche e reologiche

496 - AR 24 Sanzullo R, *et al.*
Valutazione della soddisfazione percepita dai pazienti protesici comparata alle variabili clinico-tecniche

497 - AR 24 Tozzi A, *et al.*
Applicazione della termografia in odontoiatria: una nuova tecnica di imaging per valutare la dental anxiety

498 - AR 24 Marzano P, *et al.*
Guarigione dei tessuti molli in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante e antiaggregante in chirurgia orale: studio clinico controllato

499 - AR 25 Patrì A, *et al.*
Alterazioni tricologiche e tricoscopia nelle malattie dermatologiche

INDICE AREE DI RICERCA (AR)

AR 01 - Biotecnologie
AR 02 - Cardiovascolare
AR 03 - Chirurgia Generale e Specialistica
AR 04 - Diagnostica per Immagini e Radioterapia
AR 05 - Endocrinologia e Metabolismo
AR 06 - Gastrointestinale
AR 07 - Genetica Medica
AR 08 - Geriatria e Malattie dell'invecchiamento
AR 09 - Ginecologia e Pediatria
AR 10 - Immunologia e Reumatologia
AR 11 - Malattie Infettive
AR 12 - Muscolare e Scheletrico
AR 13 - Neurologia e Neuroscienze
AR 14 - Nutrizione e Nutraceutica
AR 15 - Oncologia ed Ematologia
AR 16 - Organizzazione Assistenziale Sanitaria, Legislazione, Deontologia e Bioetica
AR 17 - Psichiatria e Psicologia Medica
AR 18 - Rene e Sistema Urinario
AR 19 - Respiratorio
AR 20 - Scienze di Base
AR 21 – Anestesia e Rianimazione
AR 22 – Medicina del lavoro, salute ambientale ed occupazionale
AR 23 - Oftalmologia
AR 24 - Odontoiatria
AR 25 - Dermatologia
AR 26 - Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
AR 27 - Anatomia Patologica

ABSTRACTS

1 - AR 01

Studio multi-omico delle basi molecolari dell'Acidemia Metil-Malonica

Marianna Caterino[1,2], Michele Costanzo[1,2], Armando Cevevini[1,2], Margherita Ruoppolo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le acidemie metilmaloniche (MMA) sono disordini congeniti del metabolismo degli acidi grassi, dovute al deficit dell'enzima mitocondriale, metil-malonil-CoA mutase (MUT, EC 5.4.99.2). L'enzima catalizza la conversione dell'isomero L-metilmalonil-CoA in succinil-CoA, un intermedio del ciclo di Krebs, in presenza del cofattore l'adenosil-cobalammina. Il metil malonil CoA è un metabolita del catabolismo del propionato, che a sua volta deriva dalla degradazione degli amminoacidi ramificati, isoleucina e valina, del colesterolo e dall'ossidazione degli acidi grassi a catena dispari. La carenza dell'enzima MUT o del suo cofattore determina accumulo plasmatico di acido metil malonico, di propionil-carnitina e dei suoi derivati (1). Nonostante gli elevati livelli plasmatici dell'acido metilmalonico consentano una precoce diagnosi della patologia, ad oggi non esiste una terapia. I pazienti mostrano infatti iperammonemia, chetoacidosisi, letargia, problemi respiratori, disturbi cognitivi ed epatomegalia. A lungo termine le maggiori conseguenze si traducono in danno neurologico e renale.
Risultati: Per studiare i meccanismi molecolari, influenzati dalla carenza dell'enzima MUT, è stato prodotto un sistema cellulare modello, ottenuto silenziando l'espressione proteica dell'enzima MUT in cellule umane embrionali renali HEK 293 mediante la tecnologia del genome editing CRISPR-CAS9 (MUT-knock out HEK293). È stato, quindi, impiegato un approccio di proteomica quantitativa *label-free,* al fine di caratterizzare e quantificare i profili di espressione proteica influenzati dal deficit enzimatico (2, 3). Le abbondanze relative degli *hits* presenti nel *dataset* proteico consentono di osservare la deregolazione di proteine coinvolte nel bilancio dell'omeostasi ossido-riduttiva mitocondriale. Poiché l'analisi condotta consente di osservare alterazioni anche in proteine coinvolte nel metabolismo lipidico e glucidico, sono stati allestiti studi di caratterizzazione metabolomica sul medesimo sistema cellulare (4).
Conclusioni: I dati raccolti indicano una sensibile alterazione dell'omeostasi mitocondriale in risposta alla carente attività enzimatica dell'enzima MUT, supportando l'idea di un coinvolgimento mitocondriale nei meccanismi molecolari che regolano l'insorgenza e la progressione della patologia stessa.

Referenze
1. Caterino M. et al. Mol Biosyst. 2016, 12:566-74
2. Caterino M. et al. Kidney Blood Press Res. 2018, 43:389-405
3. Costanzo M et al Int J Mol Sci. 2018, 19
4. Ruoppolo M. et al Sci Rep. 2018, 16:4663

2 - AR 01

Complessi di Argento (I) Bis-Carbenici con proprietà antimicrobica

Diego Tesauro[1], Filomena Rossi[1], Antonella Accardo[1], Carlo Diaferia[1], Stefano D'Errico[1], Gennaro Piccialli[1], Angela Di Napoli[1], Anna Zanfardino[2], Mario Varcamonti[2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Biologia, Scuola di Scienze di Base, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'evoluzione della resistenza antimicrobica ha spinto negli ultimi anni i ricercatori a sviluppare nuovi e più potenti antibiotici. In quest'ambito l'argento ha mostrato buone capacità antimicrobiche a largo spettro incluso verso ceppi batterici resistenti. Tra i complessi di argento gli eterocicli carbenici di argento (Ag(I)-NHC) hanno confermato in vitro ed in vivo una forte efficacia sia verso i batteri Gram-negativi sia verso i Gram-positivi [1-2].
Risultati: In questo studio sono stati selezionati tre complessi bis-carbenici di argento con ligandi planari con differente ingombro sterico e rigidità. Sia i ligandi liberi che i loro complessi d'argento sono stati sintetizzati e purificati adattando procedure descritte. Dopo aver purificato e cristallizzato, tutti i composti sono stati identificati per 1HNMR e ESI MS. I complessi di argento sono stati testati su differenti ceppi batterici: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Le loro attività sono state paragonate con quelle del legante libero, con i sali d'argento e con il complesso monocarbenico.
Conclusioni: Dati preliminari dimostrano che i complessi d'argento esibiscono attività antimicrobica. Ulteriori studi sono in corso per determinare la concentrazione minima d'inibizione (MICs) per scegliere il candidato più promettente. Questo ultimo step sarà cruciale per supportare il design di nuovi composti antimicrobici appartenenti a questa classe di complessi cationici d'argento.

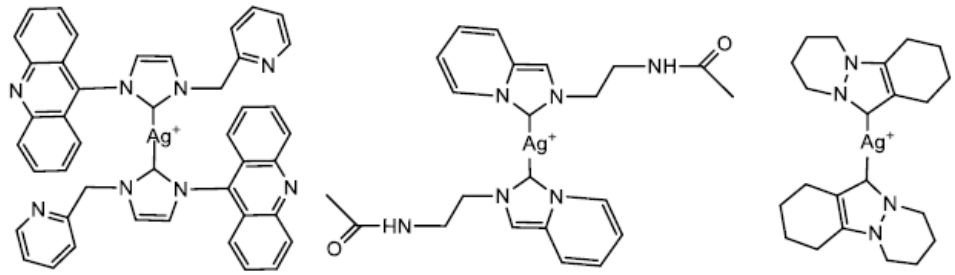


Figura 1. Struttura molecolare del complesso d'argento bis carbenici.

Referenze
1. Siddappa A Patil, Shivaputra A Patil, Renukadevi Patil, Rangappa S Keri, Srinivasa Budagumpi, Geetha R Balakrishna and Matthias Tacke: "N-heterocyclic carbene metal complexes as bioorganometallic antimicrobial and anticancer drugs" Future Med. Chem. 2015, 7(10), 1305-1333.
2. Mariagrazia Napoli, Carmela Saturnino, Elena Immacolata Cianciulli, Mario Varcamonti, Anna Zanfardino, Giuseppina Tommonaro, Pasquale Longo Silver(I) N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and antibacterial activity J. Organomet Chem 2013, 725, 46-53.

3 - AR 01

Approcci combinatoriali basati sull'uso di anticorpi umani per la terapia del cancro

Margherita Passariello[1,2,*], Cinzia Vetrei[1,2,*], Simona Camorani[3], Laura Cerchia[3], Claudia De Lorenzo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Ceinge Biotecnologie Avanzate s.c. a.r.l., Napoli;
[3]Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimenatle "Gaetano Salvatore" (IEOS), CNR, Napoli.
*Gli autori così indicati hanno contribuito egualmente al progetto

Introduzione ed obiettivi: L'immunoterapia, basata sull'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro Antigeni Associati a Tumore (TAA), espressi sulla superficie di cellule tumorali, o proteine di superficie di cellule del sistema immunitario (*Immune Checkpoints*, IC) per attivarle contro il cancro, è diventata un'importante strategia per la terapia del cancro.
Nel nostro laboratorio erano stati prodotti con successo nuovi immunoagenti umani con attività antitumorale diretti contro il Recettore Tirosina-Chinasico ErbB2, un noto TAA, iper-espresso nel carcinoma mammario ed in diversi altri tipi di tumore. Tali immunoagenti legano un epitopo del recettore ErbB2, diverso da quello riconosciuto dagli anticorpi Trastuzumab e Pertuzumab, attualmente in uso clinico, e sono privi di effetti cardiotossici.
Parallelamente, è stata ottenuta una collezione di anticorpi umani diretti contro una vasta gamma di IC, che sono risultati capaci di riconoscere specificamente i propri bersagli, attivare efficientemente la proliferazione dei linfociti T, indurre secrezione di citochine ed inibire la crescita tumorale *in vivo*.
E' interessante notare che i nuovi anticorpi isolati hanno affinità di legame ed attività biologica paragonabile o anche migliore di Nivolumab, l'anticorpo anti-PD-1 in uso clinico.
Allo scopo di di potenziare gli effetti antitumorali dei suddetti anticorpi, sono state anche saggiate diverse combinazioni degli anticorpi anti-IC o anti-ErbB2 tra loro o con un aptamero a RNA diretto contro il recettore EGFR.
Risultati: E' stato dimostrato che la combinazione degli anticorpi anti-IC ed anti-TAA inibisce la crescita di cellule tumorali molto più efficacemente dei singoli trattamenti. Sulla base di questi promettenti risultati, abbiamo costruito nuovi coniugati aptamero-anticorpo che conservano la capacità di legame di entrambi i componenti e acquisiscono una più potente attività antitumorale combinando le loro proprietà di inibizione della crescita tumorale.
Conclusioni: In particolare, gli immunoconiugati formati da anticorpo anti-IC e dall'aptamero anti-EGFR hanno mostrato una più efficiente attivazione dei linfociti contro le cellule cancerose con l'aumento della secrezione di citochine e della citotossicità.

4 - AR 01

Microparticelle polimeriche per il rilascio prolungato intravitreale di farmaci nel trattamento delle malattie del segmento posteriore dell'occhio

Teresa Silvestri[1,*], Laura Mayol[1,2], Sabato Fusco[2], Assunta Borzacchiello[3], Giuseppe De Rosa[1,2], Marco Biondi[1,2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Interdisciplinary Research Centre on Biomaterials – CRIB – Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto per i Materiali Compositi e Biomedici (IMCB-CNR), Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le malattie del segmento posteriore dell'occhio sono generalmente trattate mediante iniezione intravitreale di proteine terapeutiche. Tale via consente l'accesso diretto al sito bersaglio, ma è associata a gravi effetti indesiderati, come emorragie e distacco della retina. In questo lavoro sono state prodotte microparticelle (MP) a base di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLGA), esternamente decorate con acido ialuronico (HA) e caricate con albumina di siero bovino (BSA) come proteina modello, per il rilascio prolungato intravitreale di farmaci riducendo, così, la frequenza delle somministrazioni.
Risultati: Le MP sono state testate per la loro degradazione, diffusione e rilascio in corpo vitreo simulato (SVB). Sono state ottenute MP sferiche, con un diametro medio di 9 µm e un'efficienza di incapsulazione > 76 %. Le prove di degradazione hanno mostrato che in 28 giorni le MP di solo PLGA perdono più dell'80% della loro massa iniziale mentre le formulazioni contenenti HA perdono una massa trascurabile. Le formulazioni hanno permesso di prolungare il rilascio della BSA per tre settimane, con una cinetica più lenta per quelle decorate superficialmente con HA. Infine, test di diffusione condotti per 35 giorni hanno rivelato che le MP di solo PLGA diffondono in SVB più velocemente rispetto a quelle decorate superficialmente con HA.
Conclusioni: La diffusione delle MP decorate con HA nel SVB, contenente lo stesso polisaccaride, è rallentata rispetto alle MP contenti solo PLGA grazie alla promossa affinità di composizione tra la superficie delle MP ed il corpo vitreo. Inoltre, le MP decorate con HA presentano un tempo di degradazione prolungato rispetto alle MP di solo PLGA, e questo può contribuire a prolungare il rilascio della BSA e quindi ridurre la frequenza delle iniezioni intravitreali e il relativo rischio di effetti avversi. Questi risultati rendono attraenti le MP prodotte per la somministrazione intraoculare di proteine terapeutiche.

5 - AR 01

L'ormone alfa-melanocitario (alfa-MSH) e le beta defensine umane nelle infezioni da multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*

Teresa Brancaccio[1], Mariarita Brancaccio[2], Sonia Laneri[3], Margherita G De Biasi[3], Barbara Lombardo[1,4], Stefania Galdiero[3], Olga Scudiero[1,4], Raffaela Pero[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Biologia ed Evoluzione degli Organismi Marini, Stazione Zoologica Anton Dohrn, Napoli;
[3]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]CEINGE-Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le infezioni causate da ceppi patogeni multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), stanno diventando sempre più difficili da eradicare avendo così un'enorme ricaduta sul sistema sanitario. Esse rappresentano la causa più comune di infezioni della pelle e tessuti molli, vie respiratorie, sangue e dispositivi protesici. L'uso improprio e non corretto di antibiotici ha generato lo sviluppo di patogeni multi-resistenti agli antibiotici il cui trattamento è molto difficile e a volte impossibile. In questo scenario esistente, una soluzione efficace potrebbe essere lo sviluppo di terapie combinate che coinvolgono agenti antimicrobici con diversi meccanismi di azione inibitoria.
Negli ultimi tre decenni, i peptidi antimicrobici (AMPs), componenti chiave dell'immunità innata, hanno attirato molta attenzione come potenziali agenti terapeutici. Questi peptidi sono modulatori del sistema immunitario ed evocano meccanismi effettori per combattere rapidamente la proliferazione dei patogeni. Inoltre, lavorano in sinergia con altri AMPs o con altri antibiotici convenzionali. L'ormone alfa-melanocitario (alfa-MSH) e la defensina umana HBD3 possiedono una forte attività antibatterica contro ceppi multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Gli obiettivi di questo studio sono quelli di esplorare gli effetti sinergici "in vitro" di alfa-MSH con HBD3 e analoghi sintetici o ciclici (AMC) o con antibiotici convenzionali, contro ceppi MRSA.
Risultati: Abbiamo scoperto l'esistenza di una interazione del Recettore 1 per la melanocortina (MCR1) con HBD3 e suoi analoghi. Inoltre, sono state mappate le sequenze direttamente coinvolte in tali interazioni. Sulla base di tali risultati, effettueremo dei saggi antimicrobici per valutare l'attività antimicrobica di alfa-MSH, HBD3 e analoghi sintetici o ciclici (AMC) o con antibiotici convenzionali, da soli o in associazione, contro ceppi multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Coclusioni: La combinazione di alfa-MSH con le beta-defensine o con antibiotici tradizionali attualmente inefficaci potrebbe essere utile per il trattamento di infezioni fatali dovute a microrganismi resistenti.

6 - AR 01

N^6-isopenteniladenosina radiosensibilizza le cellule di glioblastoma attraverso l'inibizione dell'espressione di RAD51

Giovanna Navarra[1], Cristina Pagano[1], Roberto Pacelli[2], Elvira Crescenzi[3], Elena Longobardi[4], Patrizia Gazzerro[5], Donatella Fiore[5], Olga Pastorino[1], Francesca Pentimalli[6], Chiara Laezza[3*], Maurizio Bifulco[1*]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Instituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, IEOS CNR;
[4]Dipartimento di Neuroscienze, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno;
[6]Biologia Cellulare e Bioterapie, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale.
*Maurizio Bifulco e Chiara Laezza supervisori del lavoro.

Introduzione ed obiettivi: Il glioblastoma multiforme è tra i tumori maligni cerebrali più comuni e con prognosi infausta a causa della scarsa risposta ai regimi terapeutici come radiazioni ionizzanti e agenti alchilanti del DNA. Nel presente studio è stata valutata la capacità radiosensibilizzante dell'N^6-isopentenyladenosine (iPA), un'adenosina naturalmente modificata che presenta una catena isopentenilica, che mostra effetti antiproliferativi in linee cellulari di Glioblastoma.
Risultati: E' stato osservato che il co-trattamento con radiazioni ionizzanti, 4Gy, e iPA 1uM ha inibito la formazione di colonie e la vitalità delle linee cellulari di glioblastoma ma non la controparte astrocitaria normale. Il trattamento combinatorio ha attenuato in modo significativo la riparazione del danno al DNA indotto da radiazioni inibendo sia l'espressione sia la formazione dei *foci* di RAD51, un attore chiave nel processo di riparazione per ricombinazione omologa, portando così ad un persistente danno al DNA, come dimostrato da un aumento dei *foci* γ-H2AX.
L'effetto radiosensibilizzante è basato sull'inibizione dell'attivazione di STAT5a/b, fondamentale per l'espressione di RAD51, suggerendo dunque che iPA modula l'asse STAT5a/b-RAD51 in seguito all'esposizione a radiazioni ionizzanti.
Conclusioni: Nel complesso, questi dati suggeriscono che l'iPA, agendo attraverso l'inibizione di RAD51 a livello molecolare, potrebbe funzionare come promettente agente radiosensibilizzante e merita un ulteriore valutazione in futuri studi clinici.

7 - AR 01

Nanoparticelle autoassemblanti per la veicolazione di miRNA in tumori cerebrali

Virginia Campani[1], Lorena Scotti[1], Silvia Zappavigna[2], Marianna Abate[2], Manuela Porru[3], Carlo Leonetti[3], Michele Caraglia[2], Giuseppe De Rosa[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia generale, Università Luigi Vanvitelli, Napoli;
[3]Dipartimento di Ricerca, Diagnosi e Tecnologie Innovative, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma.

Introduzione ed obiettivi: I microRNA (miRNAs) sono frammenti di RNA non codificanti coinvolti nella regolazione dell'espressione genica per cui sono dei potenziali agenti terapeutici per differenti patologie come i tumori. L'utilizzo terapeutico di acidi nucleici è ostacolato da problematiche biofarmaceutiche rendendo necessario l'utilizzo di sistemi di veicolazione *ad hoc*. Il nostro gruppo di ricerca ha precedentemente sviluppato nanoparticelle lipidiche ibride autoassemblanti (SANPs) per la veicolazione di farmaci in diversi tumori, tra cui il GBM. Obiettivo di questo lavoro è stato quindi lo studio delle SANP per la veicolazione di miRNA in tumori ed in particolare in GBM. Sono state sviluppate e caratterizzate diverse formulazioni a base di SANPs per l'incapsulazione di miRNA. In questo studio è stato utilizzato un miR603, come miRNA modello e per le potenzialità applicative nel trattamento del GBM.
Risultati: Le SANPs sono state preparate aggiungendo il miR603 alle particelle di calcio/fosfato ed il complesso è stato aggiungo ai liposomi, con diversa composizione lipidica. Le formulazioni sono state caratterizzate in termini di diametro, polidispersità (IP), potenziale zeta (ζ), miRNA incapsulato, stabilità in BSA, siero ed attività emolitica. Le formulazioni sono state saggiate *in vitro* su linee differenti di GBM e *in vivo* in studi di biodistribuzione. Quasi tutte le SANPs presentano un diametro medio <170 nm, IP <0.2, ζ positivo ed elevata incapsulazione di miR603. Le SANPs sono stabili in BSA, siero e la maggior parte presenta un'attività emolitica <2%. Studi *in vitro* hanno evidenziato che molte delle SANPs non presentano tossicità ed alcune di esse aumentano l'internalizzazione cellulare di miR603 rispetto ai comuni agenti di trasfezione. Gli studi di biodistribuzione su modelli ortotopici di GBM hanno dimostrato che le SANPs veicolano il miR603 in differenti organi e ne favoriscono l'accumulo di livelli significativi nel cervello.
Conclusioni: Le SANPs-miR603 rappresentano un sistema promettente per la veicolazione di miRNAs. Studi futuri stabiliranno se il miR603 accumulato nei differenti organi e nel cervello è sufficiente al raggiungimento di un effetto farmacologico.

8 - AR 01

Proteomica e metabolomica: sfide ed opportunità nella Sindrome di Bardet Biedl

Emanuela Marchese[1,2], Miriam Zacchia[3], Marianna Caterino[2,4], Armando Cevenini[2,4], Giovambattista Capasso[3,5], Margherita Ruoppolo[4]

[1]Dipartimento di salute mentale e fisica e medicina preventiva, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;
[2]Ceinge, Biotecnologie avanzate, Napoli;
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;
[4]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli, Federico II;
[5]Biogem Scarl, Ariano Irpino.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Bardet Biedl è un disordine genetico raro Il cui quadro clinico è altamente eterogeneo e si caratterizza per il coinvolgimento di diversi organi. Le principali manifestazioni fenotipiche sono la distrofia retinica, l'obesità, la polidattilia post-assiale, ritardo dello sviluppo psico-motorio e le anomalie renali. La malattia renale rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da BBS. Le anomalie renali sono estremamente variabili spaziando da un difetto di concentrazione delle urine fino all'insufficienza renale cronica e all'ESRD. Negli ultimi decenni, la proteomica e la metabolomica sono diventati strumenti potenti in grado di contribuire ad una migliore comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle diverse patologie. In passato il nostro gruppo ha condotto uno studio di proteomica differenziale su urine di pazienti affetti da BBS che ha permesso di identificare un set di proteine deregolate coinvolte in diversi processi biologici quali l'adesione cellula-cellula e il mantenimento delll'omeostasi della matrice extracellulare (1). Lo studio attuale mira alla caratterizzazione del profilo metabolico urinario dei pazienti BBS, al fine di identificare 1) potenziali biomarcatori della malattia 2) vie metaboliche aberranti alla base della disfunzione renale. A tale scopo, con un approccio di metabolomica untargeted sono stati analizzati campioni di urine provenienti da 16 soggetti adulti affetti da BBS (8 maschi e 8 femmine) e da 20 soggetti sani.
Risultati: Lo studio ha permesso di identificare un gruppo di metaboliti che differisce tra i due gruppi in esame. La successiva analisi bioinformatica mediante Metaboanalyst ha rivelato l'alterazione di processi metabolici importanti quali il ciclo degli acidi tricarbossilici, la glicolisi, il metabolismo del piruvato e la biosintesi degli acidi grassi insaturi (*p-value* <0.05).
Conclusioni: Attualmente, è in corso uno studio di conferma nel quale è stata aumentata la numerosità dei pazienti e sono stati inclusi ulteriori gruppi di controllo: 1) pazienti con insufficienza renale cronica da altra causa e 2) soggetti obesi. Lo scopo è quello di dimostrare che le variazioni metaboliche osservate sono specifiche della disfunzione renale della BBS e non associate ad altre condizioni quali l'obesità e l'insufficienza renale in generale. In futuro per escludere la natura sistemica di tali alterazioni verrà effettuata una metabolomica *targeted* sui sieri di pazienti BBS e i diversi gruppi di controllo.

Referenze

1. Caterino M, Zacchia M, Costanzo M, et al. Urine Proteomics Revealed a Significant Correlation Between Urine-Fibronectin Abundance and Estimated-GFR Decline in Patients with Bardet-Biedl Syndrome. Kidney Blood Press Res 2018;43(2):389-405.

9 - AR 01

Disfunzioni del compartimento degradativo in malattie da accumulo lisosomiale: esordio precoce o tardivo?

Gianluca Scerra[1], Maria G Caporaso[1], Valeria De Pasquale[1], Luigi M Pavone[1], Maurizio Renna[1], Andreas Mayer[2], Massimo D'Agostino[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Biochimica, Epalinges, Università di Losanna, Svizzera.

Introduzione ed obiettivi: L'attività lisosomiale consiste principalmente nel degradare substrati e rilasciarne i prodotti nel citosol o, attraverso la fusione con la membrana plasmatica, nello spazio extracellulare. Le malattie da accumulo lisosomiale (Lysosomal Storage Disorders, LSD) sono caratterizzate dall'accumulo cronico di molteplici tipi di substrati all'interno dei lisosomi: ciò porta a disfunzione dell'attività degradativa e a difetti di secrezione. Tuttavia, gli effetti precoci dell'accumulo di substrati sulla omeostasi lisosomiale non sono stati ancora caratterizzati. Lo scopo del lavoro è stato quello di analizzare la risposta precoce del compartimento lisosomiale all'accumulo acuto di un singolo substrato, sia in un sistema cellulare eterologo che primario patologico di LSD, quali Mucopolisaccaridosi I e IIIb.
Risultati: In cellule eterologhe (HeLa), l'accumulo acuto di un singolo substrato causava una rapida redistribuzione ed espansione del compartimento degradativo. In queste condizioni la secrezione, così come la motilità lisosomiale, risultava notevolmente ridotta. Inoltre, alterazioni della morfologia del compartimento reticolare e citoscheletrico suggerivano che i difetti di motilità e secrezione potrebbero essere spiegati da un fenomeno di intrappolamento dei lisosomi da parte delle dense e fitte membrane del reticolo endoplasmatico. Inoltre, tali difetti morfologici sono stati riscontrati anche in fibroblasti primari estratti da pazienti affetti da Mucopolisaccaridosi I e IIIb.
Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'interazione fisica tra i lisosomi e il reticolo endoplasmatico ricopre un ruolo importante sin dalle prime fasi dell'accumulo del substrato. Essa quindi potrebbe rappresentare la causa biologica primaria responsabile dello sviluppo degli effetti secondari cronici osservati nei modelli sperimentali di LSD.

10 - AR 01

Validazione di una metodologia di Next Generation Sequencing per la diagnosi di malattie metaboliche ereditarie

Bruno Mirra[1,2], Ferdinando Barretta[1,2], Marco Sepe[1], Erica D'Acunto[1], Rosa Velardo[1], Cristina Mazzaccara[1,2], Giulia Frisso[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, s.c.a r.l.

Introduzione ed obiettivi: Le tecnologie di sequenziamento di nuova generazione o "Next-Generation-Sequencing" (NGS) hanno rivoluzionato le scienze biomediche, aumentando la quantità di sequenze genetiche prodotte ed analizzabili in breve tempo e a basso costo. L'obiettivo del nostro lavoro è stato la validazione di un protocollo di sequenziamento NGS, utilizzando un pannello multigenico "in silico", per l'identificazione di mutazioni responsabili di malattie metaboliche ereditarie (MME). A tal fine abbiamo selezionato 15 campioni di DNA, di cui 13 con sospetta MME, precedentemente sottoposti a sequenziamento con metodo Sanger, e due appartenenti a soggetti sani, utilizzati come controlli negativi. Quattro dei 13 pazienti con sospetta MME, in cui il sequenziamento Sanger aveva già identificato la presenza di mutazioni causative, sono stati utilizzati come controllo positivo.
Risultati: Tutti i geni analizzati mediante NGS hanno mostrato un coverage minimo medio di 52X, superiore al 20X indicato come obiettivo minimo dalle linee guida in campo diagnostico per l'utilizzo di protocolli di NGS con un numero elevato di geni. Tutte le varianti precedentemente identificate, incluse le 4 mutazioni trovate nei 4 pazienti Sanger-positivi, sono state confermate dal sequenziamento NGS. L'analisi bioinformatica, secondo i recenti criteri dell'American College of Medical Genetics, ha, inoltre, evidenziato in 3 dei 9 pazienti Sanger-negativi la presenza di mutazioni in geni non analizzati con Sanger, permettendo di confermare il sospetto diagnostico. Nei restanti 6 pazienti sono state evidenziate varianti di incerto significato (VUS), che necessitano di successivi approfondimenti.
Conclusioni: L'utilizzo di questa procedura può aprire importanti prospettive nella diagnostica molecolare delle malattie metaboliche ereditarie in termini di tempo, sensibilità e specificità, in quanto permette l'analisi simultanea di molti geni per singolo paziente, aumentando la sensibilità diagnostica dell'indagine molecolare ed consentendo una gestione clinica più mirata ed accurata, in tempi e con costi ridotti, rispetto alle tecnologie di prima generazione.

Referenze

1. D'Argenio V, Esposito MV, Telese A, Precone V, Starnone F, Nunziato M, Cantiello P, Iorio M, Evangelista E, D'Aiuto M, Calabrese A, Frisso G, D'Aiuto G, Salvatore F. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. *Clin Chim Acta.* 2015 Jun 15;446:221-5.
2. Creanza A, Cotugno M, Mazzaccara C, Frisso G, Parenti G, Capaldo B. Successful Pregnancy in aYoung Woman with Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep.* 2018;39:1-6. doi: 10.1007/8904_2017_38.

11 - AR 01

Acidemia glutarica di tipo I: studio dei meccanismi molecolari alla base dell'accumulo cerebrale di NH_4^+

Michele Costanzo[1,2], Roberta Fedele[2], Marianna Caterino[1,2], Mario Capasso[1,2], Vito Alessandro Lasorsa[1,2], Diana Ballhausen[3], Mary Gonzalez-Melo[3], Margherita Ruoppolo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli;
[3]Center of Molecular Diseases, Lausanne University Hospital, Switzerland.

Introduzione ed obiettivi: L'acidemia glutarica di tipo I (GA-I, OMIM #231670) è un disordine autosomico recessivo dovuto al deficit enzimatico di glutaril-CoA deidrogenase (GCDH, EC 1.3.99.7), con una incidenza di 1:100000 nati, caratterizzato dall'accumulo di glutarato (GA), 3-idrossi-glutarato (3-OHGA) e glutaril carnitina in plasma, urine e tessuti (1). Le strategie terapeutiche, ad oggi impiegate, fondano essenzialmente su diete a basso contenuto di proteine, trattamenti anticatabolici e trapianti di fegato o reni. Suddette malattie sono incluse nei programmi di screening neonatale. Tuttavia, l'esito complessivo del trattamento terapeutico dei pazienti affetti non è soddisfacente in quanto i danni cerebrali iniziano prima della nascita determinando anomalie neurologiche irreversibili anche dopo la diagnosi presintomatica. La chiave per lo sviluppo di strategie di trattamento più efficaci è, chiaramente, la completa comprensione dei processi patofisiologici che interessano i tessuti celebrali stessi.
Risultati: Mediante un approccio 'multi-omico', sono state analizzate sia le alterazioni metabolomiche che i profili di espressione proteica nell'intero tessuto cerebrale del modello murino ($Gcdh^{ki/ki}$) a 3, 6 e 9 settimane. Inoltre, particolare attenzione è stata rivolta alla variazione delle abbondanze proteiche in specifiche sezioni del cervello del modello murino (*cerebellum e striatum*) a 6 settimane in risposta al trattamento con L-lysine. Trattamenti dietetici ad alto contenuto di L-Lys, infatti, determinano l'aumento dei livelli di GA e 3-OHGA nel cervello ed accentuano il danno neuronale a carico della 'materia bianca'.
Conclusioni: L'analisi metabolomica evidenzia che il modello murino ricapitola i tratti biochimici dei pazienti GA-I: accumulo di GA e 3-OHGA in siero, urine e in CSF, aumento di Glu, GABA, Tau ed Asp in plasma and urine, riduzione di Gln, Lys ad Arg. Lo studio dei profili proteomici rivela l'alterazione di proteine coinvolte nella trasmissione del segnale sinaptico e nell'organizzazione della sinapsi. Osserviamo, inoltre, un significativo aumento della glutaminasi (Gls), coinvolta nella produzione di NH_4^+ cerebrale, tipico della neuropatogenesi di GA-I. Questi risultati potrebbero essere la base di nuove strategie terapeutiche per la prevenzione dell'accumulo di NH_4^+ cerebrale.

Referenze
1. Kolker S. et al. *Neuropediatrics* 2003, 34:253-60
2. Caterino M. et al *J Inherit Metab Dis*. 2015, 38:969-79
3. Caterino M. et al *Sci Rep*. 2016, 6:25270
4. Ruoppolo M. et al *Sci Rep*. 2018, 16:4663

12 - AR 01

Potenziamento di sicurezza ed efficacia della viro-terapia oncolitica mediante ingegnerizzazioni del genoma di *Herpes simplex* di tipo 1

Chiara Gentile[1,2], Gundaline Froechlich[2,3], Carmen Caiazza[1], Anna Morena D'Alise[4], Mariella De Lucia[4], Sarah Scatigna[1,2], Giovanna Evangelista[1,2], Alfredo Nicosia[1,2], Elisa Scarselli[4], Massimo Mallardo[1], Emanuele Sasso[1,2,4], Nicola Zambrano[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE – Biotecnologie Avanzate S.C. aR.L., Napoli;
[3]European School of Molecular Medicine (SEMM);
[4]Nouscom srl, Roma.

Introduzione ed obiettivi: Negli ultimi anni l'immunoterapia ha rivoluzionato le terapie oncologiche aprendo nuove frontiere terapeutiche anche per quei pazienti con prognosi particolarmente sfavorevoli. Alla categoria degli immunoterapici appartengono i virus oncolitici (OV), il cui genoma può essere ingegnerizzato al fine di ottenere un tropismo selettivo per cellule neoplastiche ed esprimere transgeni direttamente all'interno del tumore, riattivando la risposta immunitaria. Nonostante i promettenti risultati ottenuti in sperimentazioni cliniche, potenziare l'efficacia terapeutica di questi virus rappresenta ancora un importante bisogno clinico. In questo ambito, vi è una fervente ricerca di alternative all'attenuazione per ottenere una buona stringenza tumorale non a scapito della virulenza.
Risultati: A tal fine, abbiamo modificato il genoma di *Herpes simplex* (HSV-1) attraverso la combinazione di due modifiche genetiche di *replication conditioning* e *retargeting*. Il virus SurE_oHSV è stato quindi generato: i) sostituendo il promotore endogeno del gene virale *ICP4* con quello dell'oncogene Survivina; ii) sostituendo parte della glicoproteina D con un frammento anticorpale che ha come bersaglio l'antigene tumorale ERBB2. A fronte di una migliorata selettività nei confronti di cellule tumorali, 'efficacia preclinica di questo virus in combinazione all'inibizione del checkpoint immunitario PD-1 in modelli murini immunocompetenti risulta paragonabile a quella del virus modificato soltanto nel *retargeting*. Al fine di migliorare l'efficacia terapeutica delle terapie oncolitiche, ci siamo concentrati sullo sviluppo di una seconda generazione di virus, "armati" con transgeni immunostimolatori, ottimizzandone la produzione mediante promotori reprimibili. Tale sistema consente di reprimere l'espressione del transgene in fase di produzione e ne garantisce, al contempo, la sintesi nel contesto del tumore.
Conclusioni: In conclusione, abbiamo sviluppato una piattaforma di generazione e produzione di virus oncolitici erpetici che risultano potenziati grazie al rilascio, *in situ*, di opportuni *cargo* immunostimolatori, e che nel contempo presentano un profilo di sicurezza compatibile con un futuro sviluppo clinico.

13 - AR 01

Nanoparticelle ibride con proprietà fotoacustiche coniugate all'albumina umana per la diagnosi precoce del cancro

Barbara Carrese[1], Gennaro Sanità[1], Lucia Liguori[1], Brigida Silvestri[2], Giuseppina Luciani[2], Gaetano Calì[3], Paolo Armenetti[4], Annalisa Lamberti[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Ingegneria chimica, dei Materiali e della Produzione industriale, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche;
[4]Istituto di fisiologia clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Introduzione ed obiettivi: Uno dei limiti della diagnostica per immagini è non poter identificare i tumori nelle primissime fasi della malattia, con una conseguente diagnosi tardiva e con esito infausto. Le nuove metodiche di diagnostica per immagine basate sull'utilizzo di nanoparticelle (NPs) vantano, invece, una maggiore sensibilità e selettività in ambito diagnostico. In particolare, l'uso di NPs con proprietà fotoacustiche (PA) attira l'interesse della comunità scientifica grazie alla semplicità d'utilizzo e alla precisione. Questo lavoro è stato finalizzato alla progettazione e alla caratterizzazione biologica di nanoparticelle ibride con proprietà fotoacustiche da utilizzare in campo diagnostico.
Risultati: Le nanoparticelle ibride sono costituite da un nucleo d'argento metallico, circondato da un guscio di silicio e un composto simile alla melanina (acido 5,6-diidrossiindol-2-carbossilico, DHICA) (MelaSil_Ag NPs). Il DHICA e il silicio sono stati scelti per la loro elevata biocompatibilità, il basso costo e le loro proprietà fisiche, mentre l'argento è in grado di amplificare il segnale PA prodotto dal DHICA.
La valutazione biologica è stata eseguita su due linee cellulari mammarie, una tumorale (HS578T) e l'altra non tumorale immortalizzata (MCF10a), utilizzando MelaSil_Ag NPs bioconiugate all'albumina umana (HSA) (MelaSil_Ag HSA NPs). I risultati hanno mostrato un buon livello d'internalizzazione e di citocompatibilità. Inoltre, per valutare l'emotossicità delle MelaSil_Ag HSA NPs, è stata stimata la percentuale di globuli rossi lisati dopo incubazione con NPs. I dati hanno mostrato assenza di emotossicità anche dopo lunghi tempi d'incubazione, contrariamente a quanto si osserva con NPs non modificate con HSA. L'analisi delle proteine interagenti con le NPs, con e senza HSA, ha indicato come la presenza dell'albumina diminuisca l'interazione di tali proteine con la superficie delle nanoparticelle. Infine, il legame dell'HSA alle MelaSil_Ag NPs non altera le loro proprietà fotoacustiche ma, al contrario, si osserva un aumento della fotostabilità sotto irraggiamento continuo.
Conclusioni: Le nanoparticelle sviluppate mostrano un elevato grado di biocompatibilità, emocompatibilità, stabilità e un buon rapporto segnale-rumore.

14 - AR 01

Ruolo delle beta-defensine umane e dei suoi analoghi nelle infezioni da *Helicobacter pylori*

Mariarita Brancaccio[1], Tiziana Angrisano[2], Sonia Laneri[3], Margherita G De Biasi[3], Barbara Lombardo[4,5], Olga Scudiero[4,5], Raffaela Pero[5]

[1]Dipartimento di Biologia ed Evoluzione degli Organismi Marini, Stazione Zoologica Anton Dohrn, Napoli;
[2]Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]CEINGE-Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli;
[5]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Uno dei ruoli dei peptidi antimicrobici è quello di proteggere la mucosa gastrica dall'azione batterica ma, nonostante ciò, *Helicobacter pylori (H. pylori)* è ugualmente in grado di colonizzare l'apparato gastrico. Per conoscere la funzione delle beta-defensine nelle gastriti croniche associate a *H. pylori*, abbiamo studiato la suscettibilità, i livelli di espressione di mRNA delle beta-defensine umane e i cambiamenti di metilazione del DNA del loro promotore in pazienti affetti da gastrite cronica in assenza o meno di infezione da *H. pylori*.
Risultati: Abbiamo valutato, mediante sequenziamento con sodio bisulfito, i livelli di metilazione dei promotori delle beta-difensine (HBD2-4) in campioni di biopsia gastrica in 15 controlli e in 10 pazienti colonizzati da *H. pylori*. Abbiamo anche testato, mediante Real-Time PCR, i livelli di induzione dell'mRNA di HBD2-4 in seguito ad infezione con *H. pylori* e la sua suscettibilità ai trattamenti con analoghi sintetici di beta-defensine, mediante test antimicrobici.
I risultati dimostrano che l'infezione da *H. pylori* è correlata ad una marcata induzione dei livelli di espressione dell'mRNA di HBD2, mentre i livelli di espressione di HBD3 e HBD4 rimangono invariati. I livelli di metilazione del promotore HBD2 risultano ampiamente incrementati nei campioni *H. pylori*-negativi e relativamente demetilati nei campioni *H. pylori*-positivi. Inoltre, abbiamo valutato la suscettibilità antimicrobica alla crescita su agar sangue. Il ceppo di *H. pylori* Tox+ è risultato sensibile a tutte le defensine testate e ai loro analoghi (3N, 3NI).
Conclusioni: Il nostro studio fornisce, per la prima volta, un'analisi completa dei livelli di trascrizione e metilazione del DNA dei promotori delle beta-defensine umane in pazienti affetti da *H. pylori*. Un'analisi più approfondita dei meccanismi riguardanti la resistenza e la suscettibilità di *H. pylori* contro altri peptidi antimicrobici potrebbe favorire lo sviluppo di possibili bersagli per nuove terapie di eradicazione.

15 - AR 01

Nanosistemi Self-assemblanti per il cancro

Valentina Del Genio[1], Annarita Falanga[2], Lucia Lombardi[1], Giancarlo Morelli[1], Stefania Galdiero[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Agraria, Scuola di Medicina e Veterinaria, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il cancro è senza dubbio una grave malattia potenzialmente letale ed è la seconda causa di morte in tutto il mondo. Le terapie sul mercato presentano gravi effetti collaterali che limitano le applicazioni e non garantiscono trattamenti efficaci. I trattamenti per il cancro sono attualmente limitati a chirurgia, radioterapia e chemioterapia [1, 2]. La chemioterapia utilizza composti altamente tossici che causano effetti indesiderati; possono danneggiare i tessuti normali e non garantiscono la completa eradicazione del cancro [3; 4; 5]. La doxorubicina (Doxo) è uno dei farmaci più utilizzati, ma la sua applicazione a lungo termine può causare cardiomiopatia irreversibile dose-dipendente, danni al fegato e grave tossicità. Lo scopo della nostra ricerca è quello di produrre nanopiattaforme dinamiche (DNP) per la diagnostica e la terapia del cancro capaci di adattarsi in risposta all'ambiente fisiologico e/o a stimoli fisici esterni; che siano inoltre biodegradabili e favoriscano l'indirizzamento mirato e controllato del farmaco (Doxo). E' dunque importante sviluppare nuove terapie che sfruttino le proprietà dei nanomateriali [6].
Risultati: Qui, riportiamo la progettazione, la sintesi e la caratterizzazione di nanostrutture auto-assemblanti sulla cui superficie è integrata la Doxo e il peptide (gH625) [7, 8]. gH625 è un peptide in grado di entrare nelle cellule e trasportare un cargo, migliorando il meccanismo di internalizzazione. Inoltre il sistema dinamico sarà in grado di rilasciare il farmaco (Doxo) in maniera selettiva.
Conclusioni: I nostri risultati preliminari forniscono nuove informazioni sulla progettazione di un concetto innovativo di nanopiattaforme dinamiche, in grado di modulare le loro proprietà su richiesta; potranno essere iniettabili, adattabili a diversi tumori e anche contro altre malattie.

Referenze

1. Hashim, D., Boffetta, P., La Vecchia, C., Rota, M., Bertuccio, P., Malvezzi, M., & Negri, E. (2016). The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncology*, *27*(5), 926-933.
2. Ruddy, K. J., Partridge, A. H., & Burstein, H. J. (2016). Approach to the patient following treatment for breast cancer.
3. Wang, J., & Cui, H. (2016). Nanostructure-Based Theranostic Systems. *Theranostics*, *6*(9), 1274.
4. Zhao, M., Ding, X. F., Shen, J. Y., Zhang, X. P., Ding, X. W., & Xu, B. (2017). Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, *18*(1), 15-26.
5. Hassan, S., Prakash, G., Ozturk, A. B., Saghazadeh, S., Sohail, M. F., Seo, J., ... & Khademhosseini, A. (2017). Evolution and clinical translation of drug delivery nanomaterials. *Nano Today*, *15*, 91-106.
6. Gautier, J., Allard-Vannier, E., Munnier, E., Soucé, M., & Chourpa, I. (2013). Recent advances in theranostic nanocarriers of doxorubicin based on iron oxide and gold nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, *169*(1-2), 48-61.
7. Ben Djemaa, S., Hervé-Aubert K., Lajoie L., Falanga A., Galdiero S., Nedellec S., Soucé M., Munnier E., Chourpa I., David S., & Allard-Vannier E. (2019). gH625 Cell-Penetrating Peptide Promotes the Endosomal Escape of Nanovectorized siRNA in a Triple-Negative Breast Cancer Cell Line. Biomacromolecules, 20(8), 3076-3086.
8. Falanga, A., Iachetta, G., Lombardi, L., Perillo, E., Lombardi, A., Morelli, G., Valiante S. , & Galdiero, S. (2018). Enhanced uptake of gH625 by blood brain barrier compared to liver in vivo: characterization of the mechanism by an in vitro model and implications for delivery. *Scientific reports*, *8*(1), 13836.

16 - AR 02

Utilizzo del Supera stent nelle occlusioni lunghe del tratto femoro-popliteo

Anna M Giribono[1], Liborio Ferrante[1], Marianna Sallustro[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento endovascolare delle le lesioni femoro-poplitee lunghe e complesse è sempre più in aumento: l'utilizzo dei comuni device in nitinolo presentano pervietà a breve e medio termine accettabili, ma con risultati controversi a lungo termine. SUPERA® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) è uno stent autoespandibile in nitinolo intrecciato, sviluppato per fornire flessibilità, resistenza alla rottura e forza radiale superiore agli standard di altri stent e con lo scopo di adattarsi all'anatomia. Presenta buona pervietà primaria, possibilità di utilizzo in aree a elevato stress meccanico e risultati non inferiori al pallone medicato.
Risultati: Da gennaio 2017 a febbraio 2019 presso l'unità operativa chirurgia vascolare Federico II di Napoli, abbiamo trattato 32 pazienti (19M/13F), affetti da ischemia critica con dolore a riposo (stadio IV-VI sec. Rutherford) e non candidabili alla chirurgia tradizionale.
Abbiamo complessivamente impiantato 38 SUPERA® stent. La lunghezza media delle lesioni è stata 102 ± 25 mm. Il successo tecnico è stato del 100% e in nessun caso si è verificata la frattura dello stent. In 2 casi si è verificata una restenosi intrastent trattata con PTA con pallone medicato. In 4 abbiamo avuto l'occlusione dello stent, 2 di questi trattati con successo mediante trombolisi intra-arteriosa e PTA. La pervietà primaria è stata dell'83% a 24 mesi, mentre il tasso di salvataggio d'arto del 97%.
Conclusioni: L'utilizzo di questo nuovo device trova indicazione nelle steno-occlusioni lunghe di arteria femorale superficiale e poplitea, soprattutto in pazienti non candidabili alla chirurgia tradizionale. Nella nostra esperienza, seppur limitata da un numero esiguo di casi trattati, abbiamo avuto buoni tassi di pervietà a breve e medio termine. Tuttavia tali risultati necessitano di una valutazione più a lungo termine e di una casistica più ampia.

17 - AR 02

Determinazione dei meccanismi molecolari coinvolti nel differenziamento endoteliale durante le prime fasi dello sviluppo cardiovascolare embrionale

Ilaria Aurigemma[1-2], Andrea Cirino[3], Gabriella Lania[3], Claudia Angelini[4], Monica Franzese[4], Antonio Baldini[3,5], Elizabeth Illingworth[2]

[1]Dottorato di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chimica e Biologia, Università Degli Studi di Salerno, Fisciano;
[3]Istituto di Genetica e Biofisica "ABT", CNR, Napoli;
[4]Istituto per le Applicazioni del Calcolo, CNR, Napoli;
[5]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo sviluppo del sistema cardiovascolare richiede il differenziamento coordinato di vari tipi cellulari compreso cellule endoteliali (CE), le cellule muscolari lisce e cardiomiociti. Questo processo prevede il differenziamento di progenitori mesodermici dai quali derivano i vari tipi cellulari del sistema cardiovascolare. Il nostro obiettivo è comprendere meglio i meccanismi genetici ed epigenetici responsabili del differenziamento dei progenitori cardiaci multipotenti in tessuti derivati, in particolare CE, utilizzando cellule staminali embrionali murine (mESC-E14Tg2a) WT e ingegnerizzate. Stiamo utilizzando due protocolli di differenziamento senza siero con l'aggiunta di fattori definiti che inducono il differenziamento del lineage cardiovascolare e di cellule endoteliali. Utilizziamo poi tecniche di RNA-seq ed ATAC-seq per definire il trascrittoma e il profilo di accessibilità cromatinica.
Risultati: Abbiamo osservato che l'approccio seguito ha promosso un aumento di espressione di diversi marcatori di differenziamento endoteliale al giorno 4, tra cui *Pecam1*, *VE-Cadherin*, *Endoglin*, *Vegfr2* (*Kdr*), Sox17. Tali risultati sono stati confermati anche da un'analisi di citometria a flusso, dalla quale è possibile individuare la comparsa di una popolazione cellulare Pecam1+. Dati di RNAseq hanno permesso di identificare 4316 geni differenzialmente espressi tra giorno 2 e giorno 4 di differenziamento, di cui 85 coinvolti in angiogenesi, suggerendo un'attivazione del programma di trascrizione endoteliale. L'analisi dei dati di ATACseq ha identificato molte regioni regolative la cui accessibilità cambia durante il differenziamento, compreso due regioni nei geni *Pecam1* e *Notch1*, coinvolti nello sviluppo vascolare. Sfruttando la tecnologia CRISPR-Cas9, abbiamo deleto alcune di queste regioni per validare il loro coinvolgimento nel differenziamento endoteliale.
Conclusioni: L'espressione di molti geni endoteliali specifici indica che l'approccio sperimentale seguito è un buon modello di studio per investigare gli eventi molecolari alla base del differenziamento endoteliale. Inoltre, ci consente di applicare potenti approcci genome-wide per identificare altri geni ed enhancers tessuto-specifici in cellule ed embrioni murini.

18 - AR 02

La nobiletina inibisce l'espressione del *tissue factor* in cellule endoteliali ombelicali umane (HUVEC) trattate con ox-LDL modulando l'inibizione di NF-ΚB

Grazia Pellegrino[1], Andrea Morello[1], Stefano Conte[1], Francesca Lacava[1], Roberta Alfieri[1], Fabiola Cammarota[1], Dimitri Garifalos[1], Alessio Petrone[1], Tiziana Minopoli[1], Barbara Ferrara[1], Plinio Cirillo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Cardiologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I flavonoidi sono nutrienti solitamente inclusi nella dieta umana con diverse attività biologiche significative. La Nobiletina è un flavonoide che, oltre ad avere attività antinfiammatoria e antitumorale, sembra esercitare effetti protettivi sul sistema cardiovascolare. Diversi studi indicano la Nobiletina come farmaco naturale per antagonizzare la malattia aterosclerotica. Al contrario, la letteratura sul suo potenziale ruolo nel modulare la principale complicanza acuta dell'aterosclerosi, la trombosi, è ancora scarsa. Diversi studi hanno indicato che il Tissue Factor (TF) svolge un ruolo fondamentale nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute favorendo la formazione di trombi intracoronarici. Le lipoproteine ossidate a bassa densità (ox-LDL) hanno un ruolo importante nella promozione di eventi atero-trombotici. Pertanto, lo scopo dello studio è indagare il possibile effetto della nobiletina sulle cellule endoteliali (HUVEC) esposte alle lipoproteine ossidate a bassa densità (ox-LDL) valutando l'espressione del TF ed i possibili meccanismi molecolari potenzialmente coinvolti.
Risultati: La preincubazione delle HUVEC con la Nobiletina riduceva significativamente i livelli del mRNA e della proteina codificante il TF rispetto alle HUVEC stimolate con oxLDL in assenza di tale flavonoide. Parallelamente, era apprezzabile la riduzione significativa dell'attività procoagulante. Gli effetti della Nobiletina sono determinati dalla modulazione del fattore di trascrizione nucleare NF-κB attraverso attività come antiossidante.
Conclusioni: Questi dati suggeriscono che la Nobiletina potrebbe essere un potenziale agente antitrombotico di origine alimentare. Questo flavonoide, attraverso le sue proprietà antiossidanti, potrebbe potenzialmente esercitare un'attività antitrombotica inibendo l'espressione e l'attività del TF in una popolazione cellulare mai indagata prima in questo contesto e che è normalmente rappresentata nella parete del vaso, come le cellule endoteliali.

19 - AR 02

Prevenzione degli endoleak di tipo II nel trattamento endovascolare degli aneurismi della aorta addominale: il Ruolo di "Amplatzer Vascular Plug"

Anna Petrone[1], Liborio Ferrante[1], Roberta Garbuglio[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La riparazione endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAR) rappresenta l'alternativa alla chirurgia open. L'endoleak, ovvero l'incompleta esclusione della sacca aneurismatica, è la complicanza più frequente. Per prevenire tale complicanza, viene eseguita preoperatoriamente l'embolizzazione percutanea transcatetere dei vasi potenzialmente responsabili con un device spirali o plugs. Amplatzer Vascular Plug (AVP) è stato introdotto ai fini dell'embolizzazione periferica ed è attualmente un dispositivo molto utilizzato in chirurgia endovascolare. Una revisione della letteratura è stata condotta con lo scopo di confrontare le due tipologie di dispositivo, spirali e AVP, nella prevenzione dell'endoleak tipo IIa. La revisione ha seguito il *PRISMA Statement for Network Meta-analysis*. La ricerca è stata condotta mediante i database Medline, Ovid, Cochrane, Web of Science, Linear Search fino al febbraio 2018, utilizzando le seguenti parole chiave: "abdominal aortic aneurysm"; "aortic aneurysm"; "abdominal aneurysm"; "aneurysm"; "amplatzer plug"; "amplatzer vascular"; "vascular plug"; "endoleak"; "type II endoleak"; "type II".
Risultati: Sono stati selezionati ed analizzati 19 articoli. Il vaso target è risultato l'arteria iliaca interna nel 75,7% dei casi, l'arteria iliaca comune nel 23,5%, l'arteria mesenterica inferiore nel 12,8%. Per quanto riguarda il tipo di AVP utilizzato per l'embolizzazione, dalla revisione si evince che l'AVP è stato utilizzato nell'82,9% dei casi, l'AVP II nel 33,9% dei casi, l'AVP IV nel 38,1% dei casi. Nell'analisi dei costi, è emerso che il costo medio per le spirali è di circa 2262 dollari, mentre per AVP il costo medio è di 310 dollari.
Conclusioni: L'AVP è un dispositivo efficace per l'occlusione di vasi periferici con tassi di complicanze inferiori. Rispetto all'embolizzazione con spirali, l'utilizzo di AVP è più economico, facile da usare e comporta una esposizione a basse dosi di raggi X e utilizzo di minori quantità di contrasto.

20 - AR 02

Lo squilibrio tra l'interleuchina-1β e l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 nel tessuto adiposo epicardico è associato alle sindromi coronariche acute

Pasquale Campana[1], Dario Leosco[1], Laura Petraglia[1], Serena Cabaro[1,2], Vittoria D'Esposito [1,2], Giusy Ferraro[1,2], Fabrizio V Grieco[1], Maddalena Conte[1], Aurelio Caruso[3], Maria G Grimaldi[3], Giuseppe Castaldo[4], Pietro Formisano[1,2], Valentina Parisi[1], Nicola Ferrara[1]

[1]Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia Sperimentale e Oncologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli;
[3]Casa di Cura San Michele, Maddaloni (CE);
[4]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'interleuchina-1beta (IL-1β) è coinvolta nell'aterosclerosi e la sua inibizione ha dimostrato benefici cardiovascolari. Il tessuto adiposo epicardico (TAE) è una fonte locale di mediatori infiammatori che agiscono direttamente sulle coronarie. Nel presente studio abbiamo esplorato la relazione tra livelli sistemici e nel TAE di IL-1β e dell'antagonista del recettore IL-1 (IL-1ra) e sindromi coronariche acute (SCA) nei pazienti con malattia coronarica (CAD).
Risultati: In 70 pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico (CABG) abbiamo ottenuto biopsie del TAE. Abbiamo misurato i livelli sierici e nel TAE di IL-1β e IL-1ra. Di 70 pazienti, 31 pazienti sono stati sottoposti a cardiochirurgia entro 1 settimana dalla SCA (gruppo "CABG urgenti"). I livelli circolanti di IL-1β erano più alti nei pazienti CAD rispetto ai controlli [7,64 pg/ml (6,86; 8,57) vs 1,89 pg/ml (1,81; 2,29); p<0.001]. Non sono state osservate differenze per i livelli di IL-1ra tra CAD e controlli. Livelli comparabili di IL-1β sono stati trovati tra CABG "d'elezione" e "urgenti" [7,6 pg/ml (6,9; 8,7) vs 7,9 pg/ml (7,2; 8,6); p=0,618]. I livelli più bassi di IL-1ra sono stati trovati negli "urgenti" rispetto al gruppo CABG "d'elezione" [603 pg/ml (334; 1022) vs 274 pg/ml (220; 577); p= 0,035]. Il gruppo "CABG urgenti" presentava livelli simili di IL-1β secreti nel TAE rispetto ai "CABG d'elezione" [3,4 pg/ml (2,3; 8,4) contro 2,4 pg/ml (1,9; 8,0); p=0,176]. I livelli TAE più bassi di IL-1ra sono stati trovati nei CABG urgenti rispetto quelli d'elezione [101 pg/ml (40; 577) vs 1344 (155; 5327); p=0,002].
Conclusioni: Il presente studio ha esplorato, per la prima volta, i livelli di IL-1β e IL-1ra nel siero e nel TAE di pazienti con CAD con e senza recente infarto del miocardio. La principale scoperta dello studio è che la SCA sembra essere associata a livelli inferiori locali e sistemici di IL-1ra, risultando potenziata l'attività di IL-1β.

21 - AR 02

Esosomi Secreti da Cellule Primitive Cardiache come Trasportatori Biologici e Regolatori del Profilo Genetico per la Riprogrammazione Cellulare Diretta

Immacolata Belviso[1], Veronica Romano[1], Franca Di Meglio[1], Anna M. Sacco[1], Oriana Casciello[1], Giorgio Zinno[1], Daria Nurzynska[1], Cristiano Amarelli[2], Ciro Maiello[2], Stefania Montagnani[1], Clotilde Castaldo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare e dei Trapianti, Ospedale Monaldi, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Gli esosomi trasportano materiale biologico funzionalmente attivo, quali mRNA, miRNA e fattori di crescita in grado di modificare il profilo metabolico e genetico delle cellule bersaglio. In particolare, recenti studi hanno dimostrato che gli esosomi secreti dalle cellule progenitrici cardiache (CPC) promuovono i meccanismi di proliferazione e differenziamento cellulare, e riducono l'apoptosi indotta da stress ossidativo. Essi, in aggiunta, favoriscono la sintesi di matrice extracellulare maggiormente ricca di fibronectina e collagene di tipo IV da parte dei fibroblasti cardiaci, intervenendo così nel processo di rimodellamento cardiaco. Sulla base di tali evidenze, la possibilità di impiego di esosomi in medicina rigenerativa, per il trattamento delle malattie cardiovascolari, diviene sempre più concreta e fondata. Poiché gli esosomi rappresentano dei validi regolatori dell'espressione genica delle cellule riceventi, l'obiettivo del presente studio è di stabilire se la somministrazione di esosomi da CPC possa produrre, *in vitro*, modificazioni del profilo genico di fibroblasti cardiaci, al fine di valutare il loro potenziale di riprogrammazione cellulare diretta.
Risultati: L'analisi molecolare condotta mediante Real-time PCR ha mostrato nei fibroblasti cardiaci trattati con esosomi da CPC, rispetto alle colture di controllo, una evidente up-regolazione di trascritti coinvolti nel differenziamento cardiaco, quali Nkx 2.5, Mef2C, Miosina e SMA. L'immunofluorescenza ha confermato tali dati, mostrando immunopositività per i marcatori tipicamente espressi dai progenitori di linee cellulari cardiache, quali cardiomiociti e cellule muscolari lisce dei vasi.
Conclusioni: La riprogrammazione diretta di fibroblasti residenti a cellule progenitrici cardiache mediante l'utilizzo di esosomi da CPC rappresenta un approccio alla rigenerazione cardiaca meno invasivo e probabilmente più sicuro rispetto all'utilizzo di vettori virali, o alla manipolazione genetica della cellula. Tuttavia, ulteriori studi saranno necessari per stabilire con certezza l'efficacia e la sicurezza relative all'utilizzo degli esosomi nella riprogrammazione cellulare diretta.

22 - AR 02

L'insulino-resistenza predice la severità e l'estensione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti non-diabetici

Danilo Franco[1], Teresa Strisciuglio[1], Raffaele Izzo[1], Emanuele Barbato[1], Giuseppe Di Gioia[1,2], Giuseppe Ammirati[1], Iginio Colaiori[2], Antonella Fiordelisi[1], Carmine Morisco[1], Jozef Bartunek[2], Mariangela Losi[1], Bruno Trimarco[1], Antonio Rapacciuolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Cardiovascular Research Center Aalst OLV Hospital, Belgium.

Introduzione ed obbiettivi: Il danno d'organo cardiovascolare predice l'insorgenza di diabete mellito tipo 2 (DM) in pazienti ipertesi. Non è noto se un incremento dell'incidenza di DM sia legato alla severità dell'aterosclerosi coronarica. Abbiamo investigato la relazione tra insulino-resustenza (HOMA-IR) e l'estensione (numero di vasi malati) e la severità (Syntax score=SS) dell'aterosclerosi coronarica in pazienti non-diabetici sottoposti ad angiografia coronarica (AC) per angina stabile o sindrome coronarica acuta.
Metodi: Sono stati inclusi pazienti consecutivi sottoposti ad AC presso i Laboratori di Emodinamica dell'Università di Napoli Federico II e presso il Centro OLV Heart di Aalst (Belgio). Sono stati inclusi nello studio 120 pazienti, mentre 74 sono stati esclusi per la presenza di diabete o pre-diabete.
Risultati: La maggior parte dei pz erano uomini con ipertensione e frazione d'eiezione conservata. Il SS medio era di 12 (IQR 5.25-20.5). E' stata osservata una correlazione significativa tra l'HOMA-IR e il SS, con valori crescenti di HOMA-IR all'aumentare della severità e dell'estensione dell'aterosclerosi coronarica. L'analisi multivariata ha mostrato che l'HOMA-IR è il più forte predittore indipendente di aterosclerosi coronarica severa (terzile più alto di SS) ed estesa (malattia trivasale).
Conclusioni: I pazienti non-diabetici con un alto HOMA-IR dovrebbero essere considerati ad alto rischio e potrebbero beneficiare di un trattamento più intensivo.

23 - AR 02

Insufficienza cardiaca cronica: ruolo del recettore beta 3 adrenergico sull'innervazione adrenergica cardiaca e sui livelli di BDNF

Giuseppina Gambino[1], Daniela Liccardo[1], Leonardo Bencivenga[1], Claudia Perna[1], Pasquale Perrone Filardi[2], Nicola Ferrara[1], Alessandro Cannavo[1], Giuseppe Rengo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'insufficienza cardiaca (IC) è una patologia con un alto tasso di incidenza a livello mondiale. Al fine di verificare il ruolo del β3AR nell'IC, abbiamo studiato la presenza di una variante polimorfica ipofunzionante di tale recettore Trp64Arg (T/C).
Risultati: abbiamo arruolato 84 pazienti con diagnosi di IC, frazione di eiezione <45%; Tutti i pazienti hanno effettuato scintigrafia miocardica con 123I-MIBG per la valutazione dell'innervazione simpatica; in tutti è stata valutata la presenza del polimorfismo Trp64Arg del β3AR. Degli 84 pazienti, 15 presentavano il polimorfismo (17.9%) in eterozigosi. La terapia con β-bloccante era presente in 55/84 pazienti. Tra i pazienti con entrambi gli alleli WT, 47/84 utilizzavano il β-bloccante, mentre tra quelli con variante polimorfica 8/15erano trattati con β-bloccante. Sebbene la differenza non risultasse statisticamente significativa, il più basso uso del β-bloccante nel gruppo di pazienti con polimorfismo suggerisce che tale variante ipofunzionante del β3AR possa essere associata a minore tolleranza o risposta terapeutica. Per quanto attiene all'innervazione cardiaca, i pazienti con polimorfismo presentavano una riduzione significativa del rapporto cuore mediastino alla scintigrafia rispetto al gruppo WT (p=0.027). Il wash out rate presentava un trend alla riduzione nei pazienti polimorfici (p=0.06), mentre non si sono osservate differenze significative per il rapporto cuore mediastino precoce tra i due gruppi. Questi dati supportano fortemente l'ipotesi che il β3AR sia coinvolto nei processi di innervazione miocardica in corso di IC. Per rafforzare tale ipotesi abbiamo dosato i livelli sierici della neurotrofina BDNF, mediante saggio ELISA; osservando una significativa riduzione nei pazienti WT *(p=0,004)*.
Conclusioni: I dati supportano l'ipotesi che il β3AR sia coinvolto nei processi di innervazione miocardica in corso di IC e che pazienti con polimorfismo ipofunzionante di tale gene presentano una ridotta innervazione cardiaca e una riduzione dei livelli circolanti di BDNF.

24 - AR 02

Fattori predisponenti il delirium in una terapia intesiva di cardiochirurgia: studio osservazionale

Silvio Simeone[1], Teresa Rea[2], Assunta Guillari[2], Marco Perrone[3], Gianluca Pucciarelli[1], Gaetano Castellano[5], Luigi Di Tommaso[4], Massimo Niola[6], Gianpaolo Gargiulo[6], Loredana Grande[5], Alessandro Saccenti[5], Gabriele Iannelli[4]

[1]Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Direzione Sanitaria, AOU Federico II di Napoli;
[4]Dipartimento Emergenze Cardiovascolari, Medicina clinica e dell'invecchiamento, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Chirurgia Generale e Chirurgie Specialistiche, dei Trapianti di Rene, Nefrologia, Cura intensiva e del dolore, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[6]Dipartimento di Oncoematologia, Diagnostica per Immagini e Morfologica e Medicina Legale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed Obiettivi: Il Delirium è un disturbo cognitivo acuto, notevolmente sotto diagnosticato, che si manifesta con fluttuazioni nella cognizione ed un pensiero disorganizzato. Spesso erroneamente definito sindrome da Terapia Intensiva, associato ad un disturbo dell'attività psicomotoria, può essere classificato in diverse tipologie cliniche: (1) iperattivo, (2) ipoattivo o (3) misto. La sua presenza si associa spesso a complicanze da rimozione accidentale di device, asincronia con la Ventilazione Meccanica Assistita e, nello specifico della cardiochirurgia, a complicanze post operatorie come l'insufficienza respiratoria, problemi sternali con la possibilità che il paziente possa necessitare di ulteriore intervento chirurgico.
La prevalenza di delirium nelle terapie intensive post operatorie di cardiochirurgia varia dal 23% al 52%, mentre l'incidenza tra l'8% al 52%
Attraverso uno studio osservazionale condotto su 80 pazienti ricoverati in una terapia intensiva post operatoria di cardiochirurgia, attraverso un questionario che indagava le caratteristiche socio demografico, la Confusion Assessment Method for the ICU e la Richmond Agitation Sedation Scale, si sono voluti precocemente individuare i fattori clinici ed ambientali predittivi del delirium.
Risultati: Il modello di regressione lineare mostra come l'età del paziente, la durata della VAM, esposizione continua a luce naturale ed artificiale e disturbi del sonno siano predittori dell'insorgenza del delirium (R^2=.411; F=6.587, p<.001).
Conclusioni: L'individuazione dei fattori scatenanti e predisponenti l'insorgenza del delirium in una terapia intensiva post operatoria di cardiochirurgia permetterebbe il corretto sviluppo di programmi sanitari specifici alla prevenzione di tale sindrome. Una riduzione dell'insorgenza del delirium comporterebbe un miglioramento degli outcomes assistenziali.

25 - AR 02

Relazioni struttura-attività di una libreria di isotiocianati come H_2S *donors*: il 3-piridil-isotiocianato un nuovo promettente agente cardioprotettivo

Angela Corvino[1], Elisa Perissutti[1], Antonia Scognamiglio[1], Vincenzo Calderone[2], Valentina Citi[2], Vincenzo Santagada[1], Beatrice Severino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa.

Introduzione ed obiettivi: L'acido solfidrico (H_2S) endogeno è coinvolto in molti processi fisiopatologici. Esso mostra attività cardioprotettiva ottenuta attraverso diversi meccanismi d'azione [1,2]. Inoltre, H_2S agisce da antiossidante, riducendo le specie reattive dell'ossigeno. Il suo ruolo fisiopatologico è stato studiato o inibendone la produzione fisiologica o utilizzando fonti esogene di H_2S [3]. Tra queste ultime gli isotiocianati naturali e sintetici hanno destato un crescente interesse in virtù della loro cinetica lenta e dipendente dalla L-Cys. Sulla base di tali presupposti, una libreria di quarantacinque isotiocianati, selezionati per le loro diverse proprietà chimiche, è stata valutata per la sua capacità di rilascio dell'H_2S allo scopo di derivare uno studio dettagliato delle relazioni struttura-attività.
Risultati: I composti selezionati, valutati per via amperometrica, hanno rilasciato H_2S solo quando incubati in presenza di L-Cys, con il composto **25** (3-piridil-isotiocianato) che fornisce il rilascio maggiore (C_{max} 65.436 µM). I composti aromatici, con sostituenti elettron-attrattori, sono risultati donatori più efficienti. I profili *drug-like* delle molecole selezionate sono stati studiati con un approccio *in silico* e, da una combinazione dei risultati ottenuti, si è pervenuti all'identificazione del composto **25** quale miglior candidato da sottoporre ad una completa caratterizzazione farmacologica.
Il composto **25** è risultato in grado di rilasciare H_2S a livello intracellulare. Inoltre, ha mostrato un chiaro effetto vasorilassante e ha contrastato efficacemente la vasocostrizione coronarica indotta da AngII. In un modello sperimentale *ex vivo* di I/R miocardico, la pre-somministrazione del composto **25** ha portato ad una significativa ed evidente riduzione della lesione tissutale. Infine, il composto **25** (20 µg · kg^{-1}) ha mostrato effetti cardioprotettivi anche *in vivo*, in un modello sperimentale di infarto miocardico acuto nei ratti.
Conclusioni: I risultati ottenuti indicano, quindi, il composto **25** come opzione farmacologica adatta nella terapia anti-ischemica.

Referenze

1. Geng B, Yang J, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 313(2): 362-8.
2. Calvert JW, Jha S, Gundewar S, Elrod JW, Ramachandran A, Pattillo CB, et al. Circ Res. 2009; 105(4): 365-74.
3. Corvino A, Severino B, Fiorino F, Frecentese F, Magli E, Perissutti E, et al. Sci Rep. 2016; 6(34398).

26 - AR 02

Livelli sierici ed espressione della Galectin-3: correlazione con presenza e caratteristiche della placca aterosclerotica avanzata

Daniela Palma[1], Maria D Di Taranto[1], Carola Giacobbe[1], Giovanna Maione[1], Antonio Travaglino[2], Anna Petrone[3], Luca del Guercio[3], Umberto M Bracale[3], Giuliana Fortunato[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, e CEINGE S.C.a.r.l. Biotecnologie Avanzate, Napoli;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'aterosclerosi rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. L'infiammazione svolge un ruolo chiave nella formazione e progressione della lesione aterosclerotica.
L'obiettivo è stato quello di valutare il ruolo della galectina-3 (Gal-3), proteina coinvolta in processi biologici come la chemiotassi dei macrofagi, lo stress ossidativo e l'infiammazione, nell'aterosclerosi.
Risultati: I livelli sierici di Gal-3 erano significativamente più alti nei 99 pazienti rispetto ai 78 controlli (19,8 ± 5,8 contro 14,0 ± 3,6 ng/mL, p <0,0001). Alla regressione logistica multivariata i livelli sierici di Gal-3 rimanevano associati alla presenza di placca indipendentemente dall'età, dal sesso e da LDL-c con un Odds ratio di 1,26 (1,13-1,41, p <0,0001). I livelli di espressione del mRNA di Gal-3 erano simili nelle placche aterosclerotiche e nelle regioni adiacenti (1,58 ± 0,69 vs 1,55 ± 0,67 eu rispettivamente, p = 0,869 al test T). Non sono state osservate correlazioni tra i livelli circolanti di Gal-3 e i livelli di mRNA nella placca. Non sono state trovate differenze tra i livelli sierici e di espressione di Gal-3 tra i diversi tipi di placche, né tra placche complicate e non complicate. L'espressione del mRNA di Gal-3 è stata valutata in cellule endoteliali aortiche umane (EC) e cellule muscolari lisce (SMC) dimostrando che queste ultime avevano livelli più alti di Gal-3 rispetto alle EC (8,81 ± 2,36 vs 1,25 ± 0,13 eu rispettivamente, p = 0,033 al T-test).
Conclusioni: I nostri dati mostrano che Gal-3 è un buon marcatore periferico capace di discriminare soggetti con e senza placca aterosclerotica avanzata. Gal-3 è espresso dalle cellule della placca ed in particolare le SMC esprimono alti livelli di Gal-3. L'assenza di differenze dei livelli sierici e di espressione di Gal-3 tra i diversi tipi di lesione suggerisce che la sua produzione è indipendente dalle caratteristiche specifiche della placca.

27 - AR 02

Multilayer Strain e late gadolinium enhancemente nella malattia di Anderson-Fabry

Ciro Santoro[1], Eleonora Riccio[1], Andrea Ponsiglione[1], Sirio Cocozza[1], Roberta Esposito[1], Antonio Pisani[1], Massimo Imbriaco[1], Maurizio Galderisi[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nella malattia di Anderson-Fabry (AFD), l'accumulo dei glicosfingolipidi nei cardiomiociti causa infiammazione, ipertrofia e fibrosi interstiziale. Una nuova tecnica ecocardiografica, il multi-layer longitudinal strain (LS), mediante l'utilizzo dello Speckle Tracking Echocardiography (STE) consente di stimare la deformazione longitudinale specifica per strato, differenziando la deformazione longitudinale media da quella subendocardica e subepicardica (LSsubendo e LSsubepi, rispettivamente). L'obiettivo dello studio è stato valutare la corrispondenza tra le anomalie strutturali e funzionali nei pazienti AFD confrontando la risonanza magnetica cardiaca(CMR) con late gadolinium enhancement (LGE) ed il multi-layer LS.
Risultati: 20 pazienti AFD (età = 37±13 years; F/M =10/10) e 20 controlli sani, abbinati per età e sesso, sottoposti ad ecocardiogramma con color Doppler, includendo la valutazione dello spessore relativo di parete (RWT) e della massa ventricolare indicizzata (LVMI). Il global longitudinal strain (GLS) transmurale, derivato dallo STE, LSsubendo, LSsubepi ed il gradiente LS (LSsubendo - LSsubpepi) furono inoltre determinati. Furono eseguite le sequenze CMR inclusa la valutazione del LGE. I pazienti AFD avevano indice di massa corporea, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frazione d'eiezione e gli indici di funzione diastolica comparabili con i controlli sani. LVMi ($p=0.006$) e RWT ($p<0.02$) furono maggiori nei pazienti AFD rispetto ai controlli. GLS ($p=0.006$), LSsubendo ($p=0.005$) e LSsubepi ($p<0.001$) furono più bassi nei pazienti AFD. Alla CMR, solo 4 pazienti (F/M=3/1), 3 con LVH (75%), mostravano focale LGE, sempre centroparietale. I pazienti AFD con LGE hanno una LVMi più grande rispetto a quelli senza LGE ($p=0.04$). Non c'era corrispondenza tra LGE e la riduzione del LS regionale e del multi-layer. Tuttavia, i pazienti AFD con LGE hanno un più alto gradiente LS comparato a quelli senza LGE ($p<0.02$).
Conclusioni: I pazienti AFD mostrano una riduzione della deformazione longitudinale, che coinvolge sia lo strato subendocardico che quello subepicardico. I pazienti con LGE presentano più alta massa ventricolare ed increment del gradiente LS, in assenza di correspondenza tra LGE con la riduzione LS regionale e strato specifico. Di conseguenza, questa compromissione potrebbe essere dovuta all'infiammazione del miocardio che si verifica nelle prime fasi della malattia più che alla stessa fibrosi del miocardio.

28 - AR 02

Risultati a breve termine dell'ablazione meccanico-chimica con Flebogrif delle varici tronculari: ruolo della concentrazione del polidocanolo

Raffaele P Ammollo[1], Anna M Giribono[1], Marianna Maisto[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Flebogrif® (Balton, Poland) è un nuovo dispositivo di ablazione meccanochimica per l'insufficienza venosa cronica. Esso combina il danno endoteliale eseguito da uncini radiali retraibili con l'ablazione chimica ad opera di iniezione di sclerosante di schiuma di polidocanolo al 3%, come indicato dalle IFU. Obiettivo dello studio è valutare l'efficacia in termini di tasso di ricanalizzazione e recidiva al variare della concentrazione della schiuma di polidocanolo.
Risultati: Abbiamo eseguito 24 MOCA con Flebogrif® tra gennaio e aprile 2019, in 23 pazienti, di cui 4 uomini e 19 donne. Al controllo preoperatorio, erano considerati eligibili al trattamento con Flebogrif soggetti con segni e sintomi riferibili a IVC (pesantezza, gonfiore, dolore, prurito, peggiori la sera), diametro della VGS non superiore a 55 mm, tragitto rettilineo del vaso e assenza di cavernomi. In 12 casi la schiuma di polidocanolo era stata preparata alla concentrazione del 3%, in altrettante procedure a una concentrazione dell'1.5%. La ricanalizzazione della GSV e le recidive tronculari sono state analizzate a 1 e 3 mesi tramite esame ecocolordoppler.
Al follow-up con ECD a 1 e 3 mesi, non è stata osservata ricanalizzazione della vena grande safena e recidive tronculari in nessuno dei 12 vasi trattati con la schiuma di polidocanolo al 3%. Solo in 2 dei 12 (14.3%) vasi trattati con la schiuma di polidocanolo all'1.5% c'è stata evidenza, al follow-up a 3 mesi, di ricanalizzazione nei primi centimetri dalla giunzione safeno-femorale ($p > .05$). Tutti i pazienti hanno osservato un beneficio clinico, senza ricorrenza dei sintomi.
Conclusioni: La MOCA con Flebogrif è una alternativa sicura, relativamente economica ed efficace ai metodi classici di trattamento dell'insufficienza venosa, con risultati incoraggianti nel breve termine. Nonostante il relativamente piccolo campione di pazienti, non c'è stata differenza statisticamente significativa in termini di recidiva nel gruppo di pazienti trattato con schiuma di polidocanolo al 3 e all'1,5%. È necessaria una analisi a lungo termine della pervietà della VGS e delle recidive, per valutare l'impatto e le indicazioni precise di questo device nel trattamento della malattia venosa cronica.

29 - AR 02

Valvola aortica bicuspide con ipertrofia ventricolare sinistra: ruolo del myocardial work nella valutazione della disfunzione sistolica subclinica

Roberta Esposito[1], Ciro Santoro[1], Mario E Canonico[1], Maria Prastaro[1], Valentina Capone[1], Ofelia Casciano[1], Maria Lembo[1], Raffaele Izzo[1], Maurizio Galderisi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'analisi del lavoro miocardico attraverso lo studio del "Myocardial work" permette di incorporare sia dati sulla deformazione del VS che sul post-carico. Nei pazienti con valvola aortica bicuspide (BAV) è stata osservata una compromissione subclinica della deformazione ventricolare sinistra (VS) secondaria ad anomalie delle proprietà elastiche aortica. L'impatto della massa del VS sulla deformazione miocardica non è ancora stato studiato. Lo scopo dello studio è stato analizzare le differenze in termini di deformazione e di lavoro miocardico in pazienti con BAV con e senza ipertrofia del VS (LVH).
Risultati: sessantacinque pazienti con BAV sono stati sottoposti a un esame ecocardiografico completo. I parametri del lavoro miocardico come l'indice di lavoro globale (GWI), il lavoro efficace globale (GCW), il lavoro inefficace globale (GWW) e l'efficienza globale (GWE) sono stati misurati secondo procedure standardizzate. I pazienti con BAV sono stati divisi in base alla presenza di LVH: 10 con LVH (indice di massa LV> 47 g / m ^ 2,7 nelle donne e> 50 g / m ^ 2,7 negli uomini) e 55 senza LVH. I due gruppi erano comparabili per sesso, età e frequenza cardiaca mentre la pressione arteriosa sistolica (p = 0,006) e la pulse pressure (PP) (p = 0,002) erano più elevate nei pazienti con LVH. Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i due gruppi in termini di funzione sistolica e diastolica. L'analisi del lavoro miocardico ha evidenziato valori di GWW più elevati (119,5 ± 72,9 vs 72,3 ± 38,7 mmHg%, p = 0,003) e valori di GWE ridotti (94,4 ± 3,0 vs. 92,2 ± 1,6%, p = 0,007) nei pazienti con BAV e LVH. L'indice di massa VS era correlato a GWW (r = 0,26, p = 0,03) e GWE (r = -0,30, p <0,01). La relazione tra GWE e indice di massa VS è rimasta significativa anche dopo la correzione per la PP (r = -0,28, p <0,02).
Conclusioni: nei pazienti con BAV, LVH ha un effetto dannoso sulla funzione sistolica del VS che non può essere identificato da parametri convenzionali di funzione sistolica. Tale disfunzione viene identificata dallo studio del lavoro miocardico. In presenza di LVH, il lavoro inefficace dei pazienti con BAV è aumentato e l'efficienza del miocardio è sostanzialmente ridotta, essendo negativamente correlata alla massa VS anche dopo la correzione per un indice grezzo di rigidità aortica come la PP.

30 - AR 02

Valutazione del sistema nervoso simpatico cardiaco con scintigrafia ^{123}I-MIBG in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Valentina Mercurio[1,2], Teresa Pellegrino[3], Giorgio Bosso[1], Giacomo Campi[1], Paolo Parrella[1], Valentina Piscopo[4], Carlo G Tocchetti[1], Paul M Hassoun[2], Mario Petretta[1], Alberto Cuocolo[4], Domenico Bonaduce[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimora, USA;
[3]IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero sul Vulture;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'iperattività del sistema nervoso simpatico (SNS) ha un ruolo definito nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca (HFrEF). È stato ipotizzato un possibile ruolo del SNS anche nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), tuttavia non è chiaro quali siano le alterazioni del SNS cardiaco e se tali alterazioni correlino a parametri clinici, emodinamici e funzionali nei pazienti PAH. Obiettivi dello studio sono stati: valutare l'attività del sistema nervoso simpatico cardiaco mediante scintigrafia cardiaca con ^{123}Iodio-metaiodobenzilguanidina (I-MIBG) in pazienti PAH, ed esplorare la sua possibile correlazione con markers di gravità della malattia.
Risultati: Dodici pazienti PAH (9 donne, età mediana 56,5 (RIQ 17,8)), 8 con PAH idiopatica e 4 con PAH associata a connettivopatia, sono stati sottoposti a scintigrafia cardiaca I-MIBG. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli di 12 soggetti con anamnesi negativa per patologie cardio-polmonari sottoposti alla scintigrafia per sospetto paraganglioma/feocromocitoma, dall'esito negativo (controlli), e di 12 pazienti HFrEF. Per i pazienti PAH sono stati raccolti dati di cateterismo cardiaco destro, ecocardiografia, test del cammino, test cardiopolmonare e NTproBNP effettuati entro una settimana dalla scintigrafia. L'uptake di I-MIBG, valutato come H/M ratio precoce e tardivo, era significativamente ridotto nei pazienti PAH rispetto ai controlli (p=0,001), ma simile a quello osservato nei pazienti HFrEF. Il turnover miocardico di I-MIBG, espresso come washout-rate, era simile tra PAH e HFrEF, e significativamente peggiore rispetto ai controlli (p=0,016). Nei pazienti PAH i parametri I-MIBG correlavano significativamente con parametri emodinamici, clinici e funzionali di gravità della malattia (resistenze vascolari polmonari, pressione atriale destra, TAPSE, NTproBNP e VO_2 di picco).
Conclusioni: Sebbene queste valutazioni derivino da un piccolo numero di soggetti, questo studio ha mostrato la presenza di una significativa compromissione del SNS cardiaco in pazienti PAH, analoga a quella osservata nei pazienti HFrEF. L'entità di questa compromissione è correlata con indici di gravità della malattia.

31 - AR 02

Impatto del volume atriale sinistro stimato sulla prognosi nei pazienti asintomatici con stenosi della valvola aortica da lieve a moderata

Dario Bertolone[1], Grazia Canciello[1], Costantino Mancusi[1], Helga Midtbø[1], Sahrai Saeed[1], Giovanni de Simone[1], Eva Gerdts[1], Emanuele Barbato[1], Maria-Angela Losi[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'impatto prognostico dell'aumento del volume atriale sinistro nella stenosi della valvola aortica (SA) da lieve a moderata non è chiaro. Abbiamo studiato l'associazione del volume stimato dell'atrio sinistro con la prognosi in un ampio studio prospettico di pazienti con SA asintomatica da lieve a moderata L'associazione del volume atriale sinistro stimato con i principali eventi cardiovascolari (MACE, morte cardiovascolare combinata, ricovero per insufficienza cardiaca e ictus non emorragico) è stata valutata in 1534 pazienti con SA asintomatica inizialmente lieve-moderata, inclusi nello studio Simvastatin Ezetimibe per una mediana di follow-up di 4,3 anni. Il volume dell'atrio sinistro è stato stimato dal diametro dell'atrio sinistro applicando un'equazione non lineare convalidata e indicizzata per l'altezza del corpo in metri quadrati (eLAVI). Un eLAVI ingrandito è stato identificato utilizzando cut-off specifici per sesso (> 19 ml / altezza^2 negli uomini e> 17 ml / altezza^2 nelle donne).
Risultati: I pazienti con eLAVI ingrandito erano più anziani, più obesi e avevano una pressione sanguigna sistolica e un indice di massa ventricolare sinistra più alti (tutti p <0,001). Durante il follow-up, un MACE incidente si è verificato in 137 pazienti, più spesso in pazienti con eLAVI ingrandito (20% vs. 7,7%, p <0,001). Utilizzando la sostituzione della valvola aortica come evento di rischio competitore, l'eLAVI ingrandito al basale aumentava il tasso di rischio (HR) di MACE (HR 2,21 [intervallo di confidenza 95% 1,37-3,55], p = 0,001) indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di età avanzata, di maggiori velocità di picco del getto aortico e creatinina sierica, e minori frazione di eiezione e stroke volume del ventricolo sinistro.
Conclusioni: La presenza di eLAVI ingrandito è indipendentemente associata ad un aumentato rischio di MACE in pazienti con SA asintomatica da lieve a moderata.

32 - AR 02

Valutazione dell'aderenza alle terapie con combinazioni fisse dei farmaci antipertensivi: una analisi di farmacoutilizzazione

Antonella Piscitelli[1,2], Valeria M Monetti[1,2], Valentina Orlando[1,2], Enrica Menditto[1,2]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'aderenza alle terapie farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione risulta subottimale in una significativa percentuale di pazienti. Le terapie di combinazione di più farmaci antipertensivi in formulazione fissa (più principi attivi in un unico prodotto farmaceutico) sono state proposte come strategia terapeutica per migliorare l'aderenza al trattamento.
Obiettivo del seguente studio è stato quello di descrivere la farmacoutilizzazione degli antipertensivi nella pratica clinica e valutare se i farmaci in combinazione fissa favoriscono la persistenza alla terapia.
Risultati: Dalla banca dati di popolazione 'Campania Region DataBase' sono stati selezionati, nel periodo 1 gennaio 2010-31 dicembre 2015, i soggetti utilizzatori di antiipertensivi. Nella analisi di persistenza sono stati inclusi 14.999 soggetti, identificati come: "continuer", "discontinuer" "switching" e "add-on". L'approccio terapeutico di prima linea più utilizzato è stato la monoterapia (67,0%). Tra i soggetti che hanno iniziato la terapia combinata, le combinazioni fisse sono state le più utilizzate (60,0%). Il 55,1% dei casi in monoterapia è risultato discontinuer contro il 36,5% dei casi in terapia combinata ($p< 0,001$).
Nella terapia di combinazione, la percentuale più alta di soggetti discontinuer è stata per le combinazioni libere (42,3%) rispetto alle combinazioni fisse (32,7%) ($p < 0,001$).
L'analisi di regressione di Cox ha mostrato che all'aumentare dell'età e del rischio cardiovascolare aumenta la probabilità di persistenza al trattamento. Inoltre, i soggetti in trattamento con terapia di combinazione hanno una minore probabilità di essere non-persistenti rispetto ai soggetti in monoterapia. Tale probabilità di non persistenza si riduce maggiormente nei trattamenti in combinazione fissa (combinazioni fisse: HR 0,57; combinazioni libere: HR 0,83).
Conclusioni: Lo studio ha mostrato come l'uso di farmaci in combinazione fissa migliora la persistenza in trattamento. Tale strategia terapeutica rappresenta, pertanto, una importante opportunità per migliorare la qualità del trattamento dell'ipertensione in pazienti che devono assumere due o più farmaci antiipertensivi.

33 - AR 02

Severità dell'aterosclerosi coronarica e il rischio di diabete mellito

Danilo Franco[1], Iginio Colaiori[2,*], Raffaele Izzo[1,*], Emanuele Barbato[1,2], Giuseppe Di Gioia[1,2], Antonio Rapacciuolo[1], Jozef Bartunek[2], Costantino Mancusi[1], Maria Angela Losi[1], Teresa Strisciuglio[1], Maria Virginia Manzi[1], Giovanni de Simone[1], Bruno Trimarco[1], Carmine Morisco[1]

[1]Dipartimento di scienza Biomediche avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Cardiovascular Research Center Aalst OLV Hospital, Belgium.

Introduzione ed obbiettivi: Il danno d'organo cardiovascolare predice l'insorgenza di diabete mellito tipo 2 (DM) in pazienti ipertesi. Non è noto se un incremento dell'incidenza di DM sia in relazione con la severità dell'aterosclerosi coronarica. Abbiamo valutato l'insorgenza di DM in relazione all'estensione e alla severità della malattia aterosclerotica coronarica utilizzando il SYNTAX score (SS), in pazienti con angina stabile o sindrome coronarica acuta sottoposti ad angiografia coronarica (CA).
Metodi: Sono stati inclusi pazienti non-diabetici sottoposti a CA per la prima volta ed è stato calcolato il SS. Sono stati investigati i predittori di incidenza di DM nei pz con SS basso, medio ed alto.
Risultati: Cinquecentosettanta pazienti sono stati inclusi nello studio e il SS medio era 6.3±7.6. Durante un follow-up di 79 mesi (IQR: 67–94), 74 pazienti (13%) hanno sviluppato DM. Il rischio di insorgenza di DM era significativamente più alto nei pz con SS medio o alto (HR [95% C.I.]: 16 [4-61], $p<0.0001$; e 30 [9-105], $p<0.0001$ vs. SS basso, rispettivamente), anche dopo aggiustamento per obesità, storia di ipertensione, intolleranza glucidica e terapia cardiovascolare.
Conclusioni: La severità e l'estensione dell'aterosclerosi coronarica, valutata mediante il SS, è un forte predittore indipendente di insorgenza di DM in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica.

34 - AR 02

Ruolo della terapia immunosoppressiva nello sviluppo dell'aneurismosi delle fistole artero-venose per emodialisi in pazienti con trapianto renale

Alessia Viscardi[1], Antonio Travaglino[2], Edoardo Cavallo[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'aneurismosi venosa, con un'incidenza di circa il 5-6%, è una nota complicanza a lungo termine delle fistole arterovenose (FAV) per emodialisi. Scopo dello studio è quello di valutare il possibile ruolo della terapia immunosoppressiva nella degenerazione aneurismatica delle fistole artero-venose in pazienti con trapianto renale. Tra febbraio 2013 e settembre 2019, quarantadue pazienti di cui 34 trapiantati e 8 appartenenti al gruppo di controllo, che avevano sviluppato un aneurisma sintomatico della FAV, sono stati sottoposti a legatura e resezione della stessa. I pazienti trapiantati erano in trattamento anti-rigetto con Tacrolimus, Ciclosporina e corticosteroidi.
Ogni aneurisma asportato è stato sottoposto a colorazione ematossilina-eosina ed analisi immunoistochimica per linfociti CD3+ (sottopopolazioni CD4+; CD8+).
Risultati: Le colorazioni immunoistochimiche per linfociti CD3+ (CD4+ e CD8+) mostravano maggiore predominanza di tali popolazioni a carico di plurime zone della parete vasale degenerata nei campioni dei pazienti trapiantati (53,4%) rispetto al gruppo di controllo (24,5%) ($p < 0,03$).
Inoltre si poteva notare una maggiore predominanza a favore della sottopopolazione linfocitaria CD4+ (69,84 % vs 12,56 % del gruppo di controllo).
Conclusioni: La terapia immunosoppressiva determina un rischio significativamente maggiore di sviluppare aneurismi di FAV. Per questo motivo dovrebbe essere considerata la chiusura chirurgica della FAV in pazienti trapiantati, con buona funzionalità del rene trapiantato e con accertato basso rischio di rigetto.

35 - AR 02

Ruolo della ceramide nella disfunzione endoteliale associata all'iperglicemia in un modello murino di diabete di tipo 1

Anna Lucia d'Angelo[1], Onorina L Manzo[1], Valentina Vellecco[1], Mariarosaria Bucci[1], Giuseppe Cirino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli sfingolipidi (SLs) sono importanti costituenti delle membrane cellulari, coinvolti in differenti processi biologici: proliferazione, apoptosi, permeabilità cellulare. La loro biosintesi inizia nel reticolo endoplasmatico dove l'enzima serina-palmitoil-transferasi (SPT) converte la serina e il palmitoil-CoA nella 3-ketodiidrosfingosina. Attraverso diverse reazioni enzimatiche, si giunge alla sintesi della ceramide, capostipite degli SLs. Recenti studi ipotizzano un coinvolgimento degli SLs in differenti patologie caratterizzate da disordini vascolari come: aterosclerosi, ipertensione, obesità. Scopo dello studio è di valutare il ruolo degli SLs nella disfunzione endoteliale associata all'iperglicemia in un modello animale di diabete di topo 1 (Non-Obese diabetic mice, NOD) in cui il diabete si sviluppa progressivamente nel tempo. I topi sono stati divisi in due gruppi, NOD I = topi normoglicemici e NODIII = topi diabetici. L'aorta toracica è stata utilizzata per studi di reattività vascolare e per dosaggi di mediatori quali: NOx e H_2O_2.
Risultati: nelle aorte di topi NODI esposte alla ceramide, la valutazione della reattività vascolare ha mostrato una significativa riduzione sia della vasocostrizione indotta da fenilefrina, che della vasodilatazione indotta da Acetilcolina e da Isoprenalina. Tali risultati sono pressochè identici a quelli osservati nei topi diabetici NODIII. Il dosaggio dei livelli di NOx ed H_2O_2 nelle aorta di topi NODI, NODIII e NODIII trattati con mioricina (myo), un inibitore selettivo di SPT, ha mostrato una diminuzione (circa 20%) dei livelli di NOx nei topi NODIII rispetto ai NODI, ed un parziale rispristino di tali valori nelle aorte dei NODIII trattati con myo. Contestualmente, nei topi NODIII si osserva un aumento dei livelli di H_2O_2 (circa 20%) rispetto ai NODI, il trattamento con myo riporta tali valori a quelli dei NODI.
Conclusioni: Tali risultati suggeriscono che un aumento di ceramide al livello vascolare possa contribuire allo sviluppo della disfunzione vascolare associata all'iperglicemia inducendo un'alterazione dell'equilibrio redox NO/H_2O_2.

36 - AR 02

È ancora utile il tilt test negli adolescenti e nei giovani adulti?

Jolanda Buonocore[1], Aniello Viggiano[1], Giuseppe Ammirati[1], Teresa Strisciuglio[1], Livio Imparato[1], Valerio Pergola[1], Rosaria Chiappetti[1], Marco Micillo[1], Luciano U Rossi[1], Cristina Carella[1], Elisabeta Koci[1], Francesco Coppola[1], Marco D'Amato[1], Francesco Caruso[1], Dalila Nappa[1], Antonio Rapacciuolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sincope riflessa è la più frequente causa di sincope in pazienti senza patologie strutturali del cuore e la sua prevalenza è ancora più elevata in giovane età. Le tre diverse condizioni che possono scatenarla sono differenziate mediante il tilt test, metodica la cui utilità nella gestione terapeutica dei pazienti è stata accertata da numerosi studi. Tuttavia, il pacing cardiaco non è raccomandato in un'età minore di 40, e in questa popolazione il trattamento è difficile a causa della mancanza di evidenze a riguardo.
Abbiamo cercato di verificare l'utilità di sottoporre una popolazione giovane al tilt test e l'efficacia del tilt training nel prevenire le recidive in un gruppo di tilt test sia positivi che negativi.
Risultati: Su 163 pazienti valutati, 68 hanno avuto risultato positivo al tilt test. Di questi, circa il 50% ha eseguito il tilt training consigliato almeno per un anno. Inoltre, in questo gruppo 20 pazienti hanno riferito almeno un'altra sincope, mentre 24 dei facenti parte del gruppo con tilt test negativo hanno sperimentato nuovi episodi sincopali al follow-up (tempo medio 5.5+/- 2.5 mesi).
Molti dei pazienti positivi al tilt test al follow-up non hanno riferito recidive, specialmente quando hanno rispettato le raccomandazioni sullo stile di vita ed eseguito il tilt training. D'altro canto, la percentuale di pazienti negativi al test che hanno avuto recidive sincopali è simile a quella dei pazienti con esito positivo, presumibilmente poiché non consigliati circa le modifiche comportamentali e il training.
Conclusioni: Alla luce dei dati sovraesposti, l'effettivo ruolo del tilt test nei pazienti giovani (under 40) appare limitato. Al contempo, questi risultati confermano la pregnanza del trattamento non farmacologico (educazione, modifiche stile di vita e tilt training) nel ridurre le recidive nei pazienti giovani con sincopi neuro-mediate ricorrenti, indipendentemente dalla tipologia con la quale si manifestano.

37 - AR 02

Ruolo dello spessore ecocardiografico del tessuto adiposo epicardico nella stratificazione del rischio di pazienti con insufficienza cardiaca

Teresa Cante[1], Laura Petraglia[1], Maddalena Conte[1], Pasquale Campana[1], Gerardo Gerundo[1], Brunella Puzone[1], Veronica Flocco[1], Salvatore Esposito[1], Carmela Russo[1], Nicola Ferrara[1], Dario Leosco[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: È stato dimostrato che il tessuto adiposo epicardico (TAE) è coinvolto nella patogenesi e nella progressione dell'insufficienza cardiaca (IC), tuttavia il reale valore prognostico è ancora sconosciuto. A questo scopo, abbiamo esplorato il valore predittivo dello spessore del TAE ecocardiografico sulla prognosi dell'IC ad alto rischio. La popolazione comprendeva 69 pazienti con IC sistolica con indicazione al posizionamento di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) in prevenzione primaria o secondaria. Il follow-up mediano era di 49,8 mesi e gli outcome valutati erano gli eventi clinici, quali decessi e nuovi ricoveri ospedalieri, ed eventi aritmici potenzialmente letali.
Risultati: All'analisi univariata, il TAE è stato significativamente associato al risultato, mostrando, per ogni aumento di unità, un incremento del 16% nel rischio dell'evento composito [H.R. 1.16; 95% C.I. (Da 1,08 a 1,24); p <0.001]. Un valore LVEF inferiore al 35% determinava un aumento di circa due volte del rischio dell'evento composito [H.R. 1.91; 95% C.I. (Da 1,08 a 3,37), p = 0,026]. All'analisi multivariata, il TAE è rimasto significativamente associato al risultato composito, mentre LVEF no. Quando l'analisi è stata ripetuta escludendo gli eventi atriali, i risultati erano quasi gli stessi; LVEF ed TAE erano entrambi predittori di esito all'analisi univariata (p = 0,003 e p = 0,026 rispettivamente) ma solo TAE è stato confermato all'analisi multivariata (p = 0,008). Tale significatività era ripetibile nelle analisi degli eventi aritmici e clinici analizzati separatamente.
Conclusioni: I risultati del presente studio suggeriscono un ruolo potenziale della valutazione TAE ecocardiografica nella previsione degli esiti clinici e aritmici nei pazienti con scompenso cardiaco, in quanto il TAE potrebbe essere in grado di promuovere la fibrosi cardiaca e il decadimento adrenergico, che rappresentano due importanti determinanti della progressione dell'IC e contribuiscono allo sviluppo di un substrato pro-aritmico. La valutazione ecocardiografica del TAE, sembra essere un promettente marker diagnostico per migliorare l'adeguatezza delle terapie dell'IC e della selezione dei candidati all'impianto dell'ICD.

38 - AR 02

Screening genetico in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare

Giovanna Maione[1], Carola Giacobbe[1], Maria Donata Di Taranto[1], Gabriella Iannuzzo[2], Marco Gentile[2], Daniela Palma[1], Giovanna Cardiero[1], Michela Proto[3], Ilenia Calcaterra[2], Alessio Buonaiuto[2], Renata Auricchio[3], Giuliana Fortunato[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, e CEINGE S.C.a r.l. Biotecnologie Avanzate, Napoli;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'ipercolesterolemia familiare (IF), la patologia genetica più frequente, con trasmissione autosomica dominante, è caratterizzata da alti livelli di colesterolo totale (CT) e colesterolo LDL (LDL-c) associati ad aumentato rischio cardiovascolare. È causata da varianti patogeniche nei geni codificanti proteine coinvolte nel metabolismo delle LDL: *LDLR, APOB e PCSK9*.
Risultati: 516 pazienti (adulti e pediatrici) non imparentati tra loro e con sospetto clinico di ipercolesterolemia familiare sono stati analizzati per identificare varianti patogeniche nei geni causativi. Lo screening genetico ha rilevato la presenza di varianti patogeniche in 398 pazienti, con un tasso di varianti del 77%. Di questi, 375 erano eterozigoti, 3 omozigoti, 19 eterozigoti composti, un paziente doppio eterozigote e 118 negativi. Dei 375 pazienti eterozigoti, il 98,1% aveva una mutazione in *LDLR*, lo 0,5% in *APOB* e l'1,4% nel gene *PCSK9*. Sono stati analizzati anche 175 familiari dei pazienti attraverso lo screening a cascata. Sono state identificate 102 differenti varianti in LDLR, di cui 6 giustificavano la patologia nel 54% dei pazienti.
Dall'analisi di correlazione genotipo-fenotipo abbiamo osservato un aumento significativo di CT, LDL-c e del rapporto LDL/HDL nei pazienti con mutazione missenso, mutazione nulla e omozigoti/eterozigoti composti rispetto ai non mutati ($p < 0,0001$).
Conclusioni: I risultati ottenuti analizzando la casistica di pazienti hanno suggerito che i diversi tipi di varianti patogeniche hanno un impatto diverso sulla struttura e sulla funzione della proteina e ciò si riflette nei valori circolanti di CT e LDL-c. Quindi, l'identificazione del tipo di variante patogenica permette un inquadramento prognostico del paziente. Lo screening ha confermato la notevole eterogeneità genetica della IF, evidenziando la presenza di cluster di varianti patogeniche caratteristiche della nostra regione. Infine, lo screening a cascata ha permesso l'identificazione di ulteriori pazienti affetti.

39 - AR 02

Impatto cardiaco della chemioterapia e radioterapia combinate nel trattamento dei pazienti con linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin

Alessandra Cuomo[1], Valentina Mercurio[1], Roberta Della Pepa[2], Deasy Ciervo[1], Laura Cella[3], Flora Pirozzi[1], Paolo Parrella[1], Giacomo Campi[1], Riccardo Franco[1], Gilda Varricchi[1], Pasquale Abete[1], Gianni Marone[1], Mario Petretta[1], Domenico Bonaduce[1], Roberto Pacelli[4], Marco Picardi[4], Carlo G Tocchetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Centro Nazionale delle Ricerche;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: È ben noto che sia le antracicline che la radioterapia, alla base di molti protocolli antineoplastici attualmente utilizzati, possano provocare cardiotossicità. Il nostro studio vuole valutare prospetticamente se la radioterapia provochi danno cardiaco addizionale in pazienti con linfoma, già trattati con antracicline.
Risultati: Ventidue pazienti (14 donne, età mediana 41 [20-88]) con diagnosi di linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin, candidati a ricevere terapie a base di antracicline, sono stati sottoposti a valutazione della funzionalità cardiaca (prima dell'inizio dei trattamenti antineoplastici, BA), entro 1 mese dalla fine della chemioterapia (CA) ed entro 6 mesi dal completamento di tutte le terapie antineoplastiche (FA). Le valutazioni comprendevano ecocardiografia standard 2D e Speckle-Tracking per la valutazione dello strain longitudinale globale (GLS). Di questi, 8 pazienti sono stati trattati solo con chemioterapia (S1), mentre 14 sono stati trattati anche con radioterapia (S2).
Dopo il completamento dei cicli di chemioterapia si è assistito ad una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nell'intera popolazione (BA vs CA, p-value=0.033). Inoltre, l'analisi Speckle-Tracking permette di evidenziare un peggioramento del GLS confrontando i dati dei tempi BA e FA (p-value<0.01 sia per S1 che per S2). D'altro canto, dopo la terapia radiante, nel gruppo S2, si è assistito ad un peggioramento della funzione diastolica cardiaca, con aumento del rapporto E/E' (CA vs FA, p-value<0.05) e ad un interessamento, valutato mediante strain longitudinale segmentario, soprattutto delle regioni medio-ventricolari ed apicali del ventricolo sinistro tra BA ed FA (p-value=0.01).
Conclusioni: Questo studio permette di confermare che, in pazienti con linfoma, le antracicline compromettono la funzionalità cardiaca e di ipotizzare che la radioterapia abbia un ulteriore impatto negativo a livello cardiaco. Inoltre, emerge che il danno da radioterapia potrebbe interessare soprattutto le regioni medio-ventricolari ed apicali, che d'altronde sono quelle maggiormente esposte all'irradiazione.

40 - AR 02

La vitamina D inibisce l'espressione del “Tissue Factor” in cellule endoteliali ombelicali umane (HUVEC) trattate con ox-LDL

Mariarosaria Morello[1], Stefano Conte[1], Grazia Pellegrino[1], Andrea Morello[1], Francesca Lacava[1], Roberta Alfieri[1], Fabiola Cammarota[1], Dimitri Garifalos[1], Alessio Petrone[1], Tiziana Minopoli[1], Barbara Ferrara[1], Plinio Cirillo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Cardiologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo sviluppo della malattia aterotrombotica contempla l’iniziale formazione della placca aterosclerotica come conseguenza di diversi meccanismi, inclusa la disfunzione endoteliale. In tale contesto, un ruolo fondamentale è svolto dalle lipoproteine ossidate a bassa densità (oxLDL). La rottura della placca aterosclerotica determina l’esposizione della tromboplastina o Tissue Factor (TF) che, innescando la cascata della coagulazione è responsabile della formazione di trombi intravascolari, causa di eventi clinici acuti, come le sindromi coronariche acute e l'ictus. Le cellule endoteliali non espongono normalmente il TF ma sono in grado di farlo in risposta a numerosi stimoli, incluse le oxLDL. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra carenza di vitamina D e lo sviluppo di diverse patologie incluse le malattie cardiovascolari. In particolare, bassi livelli plasmatici di Vitamina D sono stati misurati anche in pazienti con sindromi coronariche acute facendo ipotizzare un potenziale ruolo protettivo per questa vitamina. Tuttavia, i possibili meccanismi responsabili di tali effetti sono ancora parzialmente ignoti. Pertanto, scopo dello studio è stato di valutare gli effetti della vitamina D sull’espressione del TF in un modello in vitro di cellule endoteliali (HUVEC) stimolate con ox-LDL.

Risultati: La preincubazione delle HUVEC con la Vitamina D riduceva significativamente i livelli del mRNA e della proteina codificante il TF rispetto alle HUVEC stimolate con oxLDL in assenza di Vitamina D. Parallelamente, era apprezzabile la riduzione significativa dell’attività procoagulante. Gli effetti della Vitamina D sono determinati dalla modulazione del fattore di trascrizione nucleare NF-κB.

Conclusioni: I dati del presente studio, sebbene *in vitro*, indicano che la Vitamina D esercita un ruolo “protettivo” in cellule endoteliali stimolate con uno stimolo parafisiologico come le oxLDL, determinando effetti inibitori sull'espressione e sull'attività del TF. Questi risultati suggeriscono uno dei potenziali meccanismi attraverso cui questa vitamina agirebbe in maniera benefica anche in campo cardiovascolare.

41 - AR 02

La maturazione di biocostrutti cardiaci di cute decellularizzata e cellule progenitrici cardiache è stimolata da uno stiramento fisiologico ciclico

Veronica Romano[1], Anna M Sacco[1], Immacolata Belviso[1], Giorgio Zinno[1], Oriana Casciello[1], Giulia Ricci[2], Marcella Cammarota[2], Daria Nurzynska[1], Diana Massai[3], Cristiano Amarelli[4], Ciro Maiello[4], Fabrizio Schonauer[1], Stefania Montagnani[1], Franca Di Meglio[1], Clotilde Castaldo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania Luigi Vanvitelli;
[3]Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aereospaziale, Politecnico di Torino;
[4]Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare e dei Trapianti, Ospedale Monaldi, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'infarto del miocardio altera l'architettura e la composizione della matrice extracellulare cardiaca (ECM) e influenza la sopravvivenza e la funzione dei cardiomiociti. Scopo dell'ingegneria tissutale cardiaca (CTE) è lo sviluppo di nuovi approcci volti a ripristinare il cuore danneggiato combinando scaffold, segnali biomimetici e cellule. Abbiamo recentemente dimostrato che la cute umana decellularizzata (d-HuSk) stimola la sopravvivenza e il differenziamento delle cellule progenitrici cardiache umane (hCPCs). L'obiettivo del presente studio è quello di valutare *in vitro* gli effetti di una stimolazione meccanica fisiologica tipica del cuore umano fetale (2Hz) o adulto (1Hz) su biocostrutti di d-HuSk ripopolati con hCPCs e coltivati in bioreattore, rispetto a biocostrutti coltivati in condizioni statiche.
Risultati: Dall'analisi istologica è emerso che le hCPCs stratificano sulla superficie di d-HuSk, sia in condizioni statiche che dinamiche, ma migrano verso gli strati più interni solo quando coltivati in bioreattore. Inoltre, in condizioni statiche le cellule presentano un orientamento casuale, mentre in condizioni dinamiche si distribuiscono parallelamente le une alle altre e perpendicolarmente alla direzione dello stiramento, e quando sono stimolate a 2 Hz presentano una localizzazione di membrana della connessina-43 tipica dei cardiomiociti maturi, come dimostrato dall'analisi al SEM e al confocale.
Dall'analisi dell'espressione genica è emerso che la stimolazione meccanica a 2Hz induce inoltre una up-regolazione dei geni tipici delle cellule indifferenziate come CD117 o dei geni di stadi precoci di differenziamento cardiomiocitario, come TBX-5 e CX37; mentre una stimolazione a 1Hz induce una up-regolazione dei geni coinvolti nel differenziamento tardivo e tipici dei cardiomiociti maturi, come MYH7 e CX43.
Conclusioni: I nostri risultati supportano l'ipotesi che la stimolazione meccanica fisiologica del biocostrutto cardiaco di d-HuSk stimoli il differenziamento delle hCPCs. Pertanto d-HuSk potrebbe rappresentare lo scaffold ideale per l'ingegneria tissutale cardiaca.

42 - AR 02

Endoarteriectomia Carotidea Versus Stenting Carotideo con Stent a Celle Chiuse e Protezione Embolica Distale

Antonio Peluso[1], Davide Turchino[1], Anna Petrone[1], Anna M Giribono[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'endoarteriectomia carotidea (CEA) è considerata il "gold standard" per il trattamento delle stenosi carotidee, sia in pazienti sintomatici che asintomatici. Lo stenting carotideo (CAS), grazie al suo approccio mininvasivo, costituisce una valida alternativa terapeutica, soprattutto nei pazienti ad alto rischio chirurgico e nei pazienti con controindicazioni relative alla CEA (es. precedente intervento chirurgico al collo e/o tracheostomia, paralisi laringea controlaterale, restenosi post-CEA etc.). Lo scopo di questo studio è quello di valutare i risultati a breve e medio termine del CAS e della CEA sulla base di 3 endpoints: sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da stroke e sopravvivenza libera da restenosi.
Gli stessi endpoints sono stati inoltre valutati in 2 differenti fasce di età (maggiore e minore di 70 anni) per evidenziare possibili differenze età-correlate.
In ogni caso, il CAS è stato effettuato utilizzando la stessa tipologia di stent a celle chiuse (XACT Carotid Stent, Abbott Vascular) e lo stesso dispositivo di protezione embolica distale (Emboshield NAV, Abbott Vascular).
Risultati: A 12 mesi, nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in termini di sopravvivenza globale (CEA 93.2% vs CAS 93.5%, p=0.967) e sopravvivenza libera da stroke (CEA 94.5% vs CAS 96.8%, p=0.662).
Un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da stroke è stato evidenziato a favore della CEA (CEA 100.0% vs CAS 93.5%, p=0.028).
Conclusioni: I risultati suggeriscono che la CEA rimane ancora il gold standard per il trattamento della stenosi carotidea grazie alla sua maggiore efficacia nel prevenire lo stroke rispetto al CAS. Tuttavia, il CAS rappresenta una valida alternativa alla CEA, da utilizzare soltanto in casi selezionati.

43 - AR 02

Ruolo del pathway della sfingosina-1-fosfato nel contesto fisiopatologico dello scompenso cardiaco

Rosaria Chiappetti[1], Giuseppe Ammirati[1], Teresa Strisciuglio[1], Livio imparato[1], Valerio Pergola[1], Marco Micillo[1], Jolanda Buonocore[1], Cristina Carella[1], Luciano Rossi[1], Elisabeta Koci[1], Francesco Coppola[1], Marco D'amato[1], Francesco Caruso[1], Antonio Rapacciuolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo scompenso cardiaco è una patologia a prognosi infausta, pertanto risulta importante approfondire i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base.
Interessante risulta il pathway della sfingosina-1-fosfato che attraverso la via Akt-GSK3B/Jack-STAT3 svolge un essenziale ruolo cardioprotettivo.
Dai pochi dati presenti in letteratura si evincerebbe un'alterazione del suddetto pathway nello scompenso cardiaco.
Scopo di questo studio è stato l'inquadramento fisiopatologico di tali alterazioni.
Sono stati arruolati 24 soggetti di cui 16 affetti da scompenso cardiaco a ridotta FE, impiantati con CRT-D (8) o ICD (8), e 8 volontari sani.
I pazienti scompensati sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso ed ecocardiografia prima dell'impianto e al follow-up (9 mesi); i controlli a prelievo di sangue venoso. Nei campioni ematici è stata dosata la s1p mediante ELISA.
I dati (media±ES) sono stati confrontati con test t-Student ($p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo).
Risultati: I livelli basali di S1P sono lievemente inferiori nei pazienti scompensati (31.6±2.3) rispetto ai controlli (33.5±3.0), ma in maniera non statisticamente significativa ($p=0.65$).
Negli scompensati i livelli di s1p al follow-up (39.2±1.8) risultano aumentati rispetto ai basali ($p=0.02$). Questi ultimi, inoltre, sono più elevati nei pazienti con CRT-D (36.4±3.6) rispetto a ICD (26.8±2.3)($p=0.03$).
Inoltre, i pazienti con CRT-D, data la terapia di resincronizzazione/rimodellamento inverso, mostrano miglioramento al follow-up ecocardiografico rispetto a quelli con ICD, che tendono invece a peggiorare.
Si può ipotizzare che i livelli di S1P, dato il ruolo cardioprotettivo, tendano ad aumentare in maniera congrua al grado di scompenso. Ad una peggiore performance cardiaca, il pathway risponderà con un incremento compensatorio dei livelli di S1P circolante.
Tale ipotesi viene confermata dall'aumento dei livelli al follow-up che risulta statisticamente significativo solo nei paziente con ICD (36.8±1.9)($p=0.005$).
Conclusioni: Dopo un follow-up di 9 mesi la s1p aumenta in maniera più marcata nei pazienti con un più esiguo miglioramento ecocardiografico.

44 - AR 02

Esperienza iniziale dell'E-Ventus stent-graft nel trattamento endovascolare con IBD degli aneurismi aorto-iliaci

Davide Turchino[1], Anna Petrone[1], Luca del Guercio[1], Salvatore De Vivo[2], Giovanni Fornino[2], Giancarlo Accarino[2], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Unità di Chirurgia Vascolare, Ospedale Ruggi di Salerno.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento endovascolare degli aneurismi aorto-iliaci è terapia oramai consolidata. Possono verificarsi, però, diverse complicanze, come l'ischemia pelvica, dovute all'occlusione intenzionale dell'arteria ipogastrica. Per prevenire questa complicanza sono state descritte tecniche e dispositivi differenti con l'obiettivo di preservare il flusso nell'arteria ipogastrica. Gli Iliac Branch Device (IBD) sono stati introdotti a tal fine. Scopo dello studio è valutare lo stent-graft E-Ventus utilizzato in corso di IBD.
Risultati: Sono stati valutati retrospettivamente i dati di tutti i pazienti trattati con IBD, tra gennaio 2016 e gennaio 2019 in due centri. Il successo tecnico è stato definito come assenza di endoleak di tipo I e III al rilascio completo del branch e dello stent di raccordo. Una TC di controllo è stata eseguita a 30 giorni in tutti i pazienti. La pervietà dell'arteria ipogastrica e l'integrità del branch è stata valutata durante il follow-up effettuato con visita clinica ed esame ecocolorDoppler ogni 6 mesi. Ventisette pazienti sono stati tratti con IBD nel periodo descritto. Il successo tecnico è stato del 91%. Nessun caso di ischemia pelvica o morte a 30 giorni. In 18 pazienti è stato impiantato il branch E-liac Jotec e in 9 pazienti, invece, è stato impiantato il branch ZBIS Cook. In tutti i pazienti lo stent di raccordo rilasciato è stato l'E-ventus Jotec. In due casi trattati con branch Jotec non è stato possibile rilasciare lo stent di raccordo. Durante il follow-up medio di 18 mesi si è riscontrato un caso di endoleak di tipo IB, trattato con rilascio di stent ricoperto. Vi è stato un solo caso di endoleak tardivo di tipo III del corpo principale dell'endoprotesi aortica, trattato con *relining* con endoprotesi aorto-uniliaca.
Conclusioni: In questa esperienza iniziale l'utilizzo dello stent E-ventus, in corso di impianto di IBD, è sicuro ed efficace.

45 - AR 02

Varianti genetiche associate alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) non sono associate a misure di aterosclerosi subclinica. Risultati studio IMPROVE

Luigi Castaldo[1,2], Luana Izzo[2], Alfonso Narváez[2], Anna Gaspari[2], Giulia Graziani[2], Carolina L Ronca[2], Giovanni Di Minno[1], Bruna Gigante[3], Alberto Ritieni[2]

[1]Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Unità di epidemiologia cardiovascolare e nutrizionale, Istituto di medicina ambientale, Karolinska Institutet.

Introduzione ed obiettivi: I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni *PNPLA3* (rs738409), *TM6SF2* (rs10401969) e *GCKR* (rs1260326) sono considerati strettamente associati alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Siccome le malattie cardiovascolari (CVD) e la NAFLD condividono percorsi metabolici comuni, in questo lavoro abbiamo indagato se gli SNPs associati alla NAFLD fossero anche associati a marcatori di aterosclerosi subclinica. In particolare, abbiamo valutato le possibili associazioni con lo spessore dell'intima-media della carotide (c-IMT) e del diametro dell'arteria carotide comune (ICCAD). Inoltre, sono state investigate le possibili associazioni con i livelli di alanina aminotransferasi (ALT), glucosio, lipidi e indice di massa corporea (BMI). Come analisi secondaria, è stata testata l'associazione dei 3 SNPs con le misure di c-IMT ed ICCAD dopo stratificazione per livelli di ALT. Abbiamo eseguito il nostro studio in una coorte Europea (IMPROVE study) che comprendeva 7 centri presenti in 5 nazioni diverse (Finlandia, Francia, Italia, Paesi Bassi e Svezia). I partecipanti allo studio (n = 3711) erano liberi da CVD clinicamente evidente ma avevano almeno tre fattori di rischio CVD.
Risultati: Non sono state osservate associazioni tra le varianti rs738409, rs1260326, rs10401969 e livelli c-IMT o ICCAD. Rs738409-G e rs10401969-C erano associati ai livelli di ALT ($p<0,001$). Inoltre, rs738409-G era associato a un valore di BMI più elevato ($p=0,045$). Rs1260326-T era associato a livelli di trigliceridi (TG) ($p<0,001$) e BMI inferiori ($p=0,028$). Nei pazienti con livelli di ALT superiori a 28 U/L (quartile più alto), è stata osservata un'associazione tra rs10401969-C e c-IMT_{max} e c-$IMT_{mean-max}$ ($p=0,018$ e $p=0,021$, rispettivamente).
Conclusione: In questa popolazione ad alto rischio cardiovascolare, le varianti genetiche associate alla NAFLD non hanno dimostrato effetti significativi sulle misure dell'aterosclerosi subclinica (c-IMT ed ICCAD), tranne che in presenza di livelli di ALT circolanti elevati. Questi risultati supportano una possibile influenza della compromissione della funzionalità epatica sull'aterosclerosi.

46 - AR 02

GRK5 controlla la funzione cardiaca basale e il rimodellamento attraverso la modulazione diretta dei livelli di p53

Federica Marzano[1], Nicola Ferrara[2], Antonio Rapacciuolo[1], Giuseppe Rengo[2], Alessandro Cannavo[2]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La chinasi dei recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) di tipo 5 (GRK5) è una proteina multifunzionale. Quando ancorata alla membrana plasmatica, GRK5 esercita effetti "canonici", regolando la funzione di diversi GPCR. Alternativamente, GRK5 può accumularsi nel nucleo, dove promuove l'ipertrofia cardiaca. In questo studio abbiamo cercato di determinare se e in che modo l'attività catalitica GRK5 cardiaca influisce sulla funzionalità cardiaca.
Risultati: In vivo, abbiamo utilizzato il sistema CRISPR/Cas9 per generare una linea di topi *knock-in* con la mutazione lisina 215 arginina (K215R) nella proteina GRK5, che è nota abolire l'attività catalitica di tale chinasi. Quindi, abbiamo studiato topi *wild-type* (WT) e K215R in condizioni normali e dopo sovraccarico pressorio indotto mediante costrizione dell'aorta trasversa (TAC). Rispetto agli animali WT, i topi K215R non sottoposti a stress mostravano un marcato deterioramento della funzionalità cardiaca. In maniera interessante, questi mutanti presentavano una maggiore apoptosi miocardica, eppure nessun segno di ipertrofia o fibrosi. Tuttavia, la TAC induceva una progressione più rapida verso l'IC nei topi K215R.
Al fine di investigare gli effetti di GRK5 sulla risposta apoptotica abbiamo trasdotto cellule H9c2 con adenovirus codificanti per GFP (Ad-GFP), GRK5 (Ad-GRK5) o per una forma di GRK5 mancante del sito di localizzazione nucleare (Ad-ΔNLS). Dopo 24 ore, le cellule sono state stimolate o meno con Doxorubicina (DOXO 2 μM, per 24 ore), al fine di indurre l'attivazione di p53. Come atteso, nelle cellule esprimenti GFP e trattate con DOXO, si osservava un significativo incremento dell'espressione di p53 e della morte cellulare. Al contrario, gli effetti della DOXO erano significativamente ridotti nelle cellule esprimenti GRK5 e ΔNLS.
Conclusioni: Alterazioni dell'attività catalitica basale di GRK5 compromettono la funzionalità cardiaca basale e accelerano la progressione verso l'IC in topi con sovraccarico di pressione, a causa della repressione delle vie di segnalazione pro-sopravvivenza.

47 - AR 02

Validazione e accuratezza diagnostica di un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione del tessuto adiposo epicardico in pazienti anziani con FA

Francesco Esposito[1], Fabrizio V Grieco[1], Laura Petraglia[1], Maddalena Conte[1], Sandra Provenzano[1], Carmen Napolitano[1], Renato Maramaldi[1], Teresa Saltalamacchia[1], Pasquale Campana[1], Valentina Parisi[1], Nicola Ferrara[1], Dario Leosco[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il tessuto adiposo epicardico (TAE) è il grasso viscerale cardiaco. In condizioni patologiche si assiste ad un aumento del TAE e ad un cambiamento del suo stato infiammatorio che risulta in una aumentata secrezione di citochine pro-infiammatorie e pro-aterogeniche. Evidenze scientifiche correlano lo spessore del TAE all'insorgenza di fibrillazione atriale (AF). Il nostro gruppo ha validato un nuovo metodo di rilevazione ecocardiografica del TAE (rilevazione del TAE 1), confrontando la sensibilità e la specificità di questa metodica versus la tecnica precedentemente utilizzata (rilevazione del TAE 2), nei pazienti affetti da FA. TAE 1: il TAE è stato visualizzato in proiezione parasternale-asse lungo, a livello della piega di Rindfleish, tra la parete libera del ventricolo destro e la superficie anteriore dell'aorta ascendente. Lo spessore massimo di TAE è stato misurato in tele-sistole, in tre cicli cardiaci consecutivi. TAE 2: lo spessore del TAE è stato misurato in proiezione parasternale-asse lungo, in tele-sistole, lungo la linea mediana del fascio di ultrasuoni, usando l'anulus aortico come punto di riferimento anatomico e misurando la lunghezza verticale tra la parete libera del ventricolo destro e il pericardio parietale.
Risultati: All'analisi ROC, l'accuratezza predittiva di TEA1 sulla presenza di FA era superiore a quella di TEA2 (EAT1: AUC = 0,77, IC 95% 0,73 a 0,81; EAT2: AUC = 0,68, IC 95% da 0,63 a 0,73; p <0,001). Il valore di TAE di 10,5 mm è emerso come il punto di cut-off ottimale per distinguere tra pazienti con FA e soggetti senza FA. Questo valore si associava a una sensibilità di 0,76 e una specificità di 0,66.
Conclusioni: il potere di TEA1 di predire la presenza di FA era superiore a quello espresso dal metodo di misurazione TEA2 attualmente utilizzato, a supporto della potenziale introduzione di questa nuova valutazione del grasso viscerale cardiaco nella pratica clinica.

48 - AR 02

Produzione di scaffold biologici per applicazioni di ingegneria tissutale mediante l'utilizzo di un innovativo portacampioni specificamente progettato

Anna M Sacco[1], Immacolata Belviso[1], Veronica Romano[1], Franca Di Meglio[1], Oriana Casciello[1], Giorgio Zinno[1], Daria Nurzynska[1], Cristiano Amarelli[2], Ciro Maiello[2], Stefania Montagnani[1], Clotilde Castaldo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare e dei Trapianti, Ospedale Monaldi, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'ingegneria tissutale cardiaca (CTE) mira a ripristinare l'integrità del miocardio infartuato basandosi sulla combinazione di cellule, segnali biomimetici e scaffold. La scelta del tipo di scaffold è di fondamentale importanza per l'ottimizzazione del processo di riparazione. Infatti, lo scaffold ideale riproduce le caratteristiche biochimiche e biofisiche del tessuto nativo ed è, quindi, in grado di sostenere l'omeostasi cellulare. La matrice extracellulare è senz'altro lo scaffold ideale per la CTE.
Sulla base di tali considerazioni l'obiettivo del presente lavoro è quello di produrre, mediante un metodo innovativo che consente una decellularizzazione semplice, rapida ed efficace del miocardio umano, una matrice extracellulare cardiaca decellularizzata (d-ECM) che sia preservata nella sua architettura e composizione. A tale scopo è stato appositamente progettato un portacampioni a quattro alloggi per cassette di inclusione in grado di garantire un'esposizione omogenea dei campioni agli agenti decellularizzanti evitando che le cassette possano fluttuare all'interno del becher in maniera casuale.
Risultati: L'assenza di nuclei evidenziata mediante Ematossilina ed Eosina e la quantizzazione di dsDNA residuo, risultato ben al di sotto del valore soglia richiesto per un'effettiva decellularizzazione, hanno confermato l'efficienza della procedura. L'analisi istologica ha dimostrato una d-ECM cardiaca ben conservata nella sua architettura tridimensionale, mentre l'immunopositività per fibronectina, tenascina e laminina all'immunoistochimica ne ha evidenziato una preservata composizione proteica. Inoltre, dai saggi quantitativi è emerso che il contenuto di collagene, glicosaminoglicani ed elastina della d-ECM cardiaca non varia in modo significativo rispetto all'ECM nativa. Analogamente, mediante array proteico specifico è stata riscontrata la permanenza di fattori di crescita nella d-ECM ottenuta. Infine, il saggio di vitalità ha dimostrato che la d-ECM cardiaca ottenuta è citocompatibile.
Conclusioni: In conclusione, la d-ECM cardiaca ottenuta mediante l'utilizzo del portacampioni appositamente costruito è preservata nella sua composizione e architettura, e può essere impiegata in possibili applicazioni di ingegneria tissutale.

49 - AR 02

La colchicina inibisce l'aggregazione piastrinica modulando l'attività esercitata dalle proteine MIPT, LIMK-1 e cofilina sul citoscheletro

Stefano Conte[1], Andrea Morello[1], Grazia Pellegrino[1], Mariarosaria Morello[1], Gaetano Calì[2], Francesca Lacava[1], Roberta Alfieri[1], Fabiola Cammarota[1], Dimitri Garifalos[1], Alessio Petrone[1], Tiziana Minopoli[1], Barbara Ferrara[1], Plinio Cirillo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione Cardiologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'attivazione e conseguente aggregazione delle piastrine gioca un ruolo chiave nella formazione del trombo, evento fondamentale nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute. Il processo di aggregazione contempla il riarrangiamento del citoscheletro delle piastrine che, una volta attivate, cambiano forma e formano pseudopodi che facilitano l'interazione con altre piastrine determinando, infine, la formazione del "trombo bianco". La colchicina è un farmaco con proprietà antinfiammatorie utilizzato anche in ambito cardiovascolare soprattutto per il trattamento delle pericarditi. Essa provoca la depolimerizzazione dei microtubuli, uno dei componenti del citoscheletro cellulare. Recenti evidenze hanno indicato che la colchicina esercita effetti protettivi anche nei pazienti con SCA, sebbene i meccanismi di tale azione siano ignoti. Pertanto, scopo dello studio è stato quello di valutare se la colchicina possa agire in ambito cardiovascolare, interferendo con il citoscheletro e modulando il processo di aggregazione piastrinica.
Risultati: In piastrine isolate da volontari sani, l'incubazione con colchicina 10 μM ha determinato la significativa riduzione dell'aggregazione indotta con Adenosine Diphosphate (ADP, 20 μM) Collageno (60 μg/ml) e Thrombin Activating Receptor Peptide (TRAP, 25 μM) misurata con light aggregometry (LTA). L'analisi mediante immunofluorescenza ha evidenziato gli effetti della colchicina sul citoscheletro piastrinico con depolimerizzazione dei microtubuli. L'analisi mediante Western Blot ha indicato l'azione su proteine coinvolte nella regolazione del fenomeno di assemblaggio/contrattilità dei filamenti di actina come la Myosin Phosphatase Targeting subunit (MYPT), la LIM domain kinase 1(LIMK1) e la cofilina**.**
Conclusioni: I nostri dati, sebbene *in vitro*, indicano che la colchicina esercita effetti antiaggreganti modulando l'attività di proteine coinvolte nell'attivazione del citoscheletro. Questi risultati permettono di speculare che gli effetti benefici esercitati dalla colchicina in ambito cardiovascolare possano essere attribuiti, almeno in parte, alla sua azione sull' attività piastrinica.

50 - AR 02

Nefropatia acuta da contrasto nella terapia di resincronizzazione cardiaca; incidenza e significato prognostico

Marco Micillo[1], Giuseppe Ammirati[1], Teresa Strisciuglio[1], Livio Imparato[1], Valerio Pergola[1], Jolanda Buonocore[1], Rosaria Chiappetti[1], Marco Micillo[1], Luciano U Rossi[1], Cristina Carella[1], Elisabeta Koci[1], Francesco Coppola[1], Marco D'Amato[1], Francesco Caruso[1], Dalila Nappa[1], Antonio Rapacciuolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Ad oggi la letteratura presenta pochi studi relativi all'incidenza e all'impatto prognostico della nefropatia acuta indotta da radiocontrasto (CIN)in corso di impianto di dispositivo per la resincronizzazione cardiaca(CRT).
L'obiettivo primario dello studio è stato stabilire l'incidenza di nefropatia acuta da contrasto, definendola come "aumento della creatinina sierica ≥ 25% o di almeno 0.3 mg/dl entro 48 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto". Il secondo obiettivo è stato valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (morte e ospedalizzazione) nel gruppo di pazienti che avevano sviluppato nefropatia acuta da contrasto (Gruppo I), comparandola al gruppo che invece non aveva mostrato tale complicanza (Gruppo II).
Risultati: Dei 107 pazienti arruolati, 13 (12.1%) hanno sviluppato nefropatia acuta da contrasto dopo impianto di CRT. La dose di mezzo di contrasto iso-osmolare utilizzata durante la procedura non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di quantità (nel Gruppo I la dose media di mezzo di contrasto utilizzata è stata di 21,82 mL ± 18,622; nel Gruppo II è stata di 21,73 mL ± 11,565) (p=0.982).
Sintomi, FE e LVESV a 6 mesi sono migliorati in entrambi i gruppi, con simile percentuale di responders alla CRT. Tra i responders, a 6 mesi, i pazienti con CIN presentavano una FE significativamente più bassa (28.5% vs. 35.7% p=0.003). Dopo un FU medio di 112 settimane, il 43% dei pazienti ha sviluppato un evento clinico, con incidenza e sopravvivenza sovrapponibile nei due gruppi. I pazienti non-responders alla CRT avevano peggiore sopravvivenza; tra i pazienti responders, invece, quelli che avevano sviluppato CIN mostravano una peggiore sopravvivenza (71% vs. 90%, p=0.0035).
Conclusioni: La nefropatia acuta da contrasto è una frequente complicanza peri-procedurale dell'impianto di CRT. Sebbene la CIN non influenzi la risposta alla CRT in termini assoluti, riduce il recupero della FE e la sopravvivenza.

51 - AR 02

Ematoma dissecante intracardiaco: complicanza rara di infarto acuto del miocardio

Salvatore Chianese[1], Maria-Angela Losi[1], Massimo Imbriaco[1], Maria Grazia Ronca[1], Letizia Spinelli[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Riportiamo un caso di Infarto acuto del miocardio complicato da acinesia apicale. Ad un iniziale ecocardiogramma si pensò ad un trombo intraventricolare ma una successiva valutazione evidenziò quello che è stato descritto in letteratura come ematoma intramiocardico, complicanza rara e temuta dell'infarto acuto del miocardio.
Risultati: Un uomo di 62 anni si presentò alla nostra attenzione con diagnosi di infarto acuto del miocardio STEMI. Eccetto il tabagismo non prestava altri fattori di rischio di cardiopatia ischemica. Il suo elettrocardiogramma mostrava sopraslivellamento del tratto ST nelle derivate I, avl e V1-V4 con onda Q nelle stesse,
Emodinamicamente stabile fu sottoposto ad impianto di stent medicato al tratto medio dell'IVA.
L'ecocardiogramma mostrava una frazione di eiezione di circa 42% con acinesia apicale ed evidenza di formazione simil-trombotica in apice. Al IV giorno il paziente fu sottoposto nuovamente ad esame ecocardiografico che evidenziava versamento pericardico circonferenziale ed a livello apicale un flap endocardico con formazione di neo-cavità dissecante nel miocardio. Per la presenza di tamponamento cardiaco il paziente fu sottoposto a pericardiocentesi e successivamente a risonanza magnetica cardiaca che confermava la presenza di ematoma dissecante intramiocardico. Dopo un'attenta discussione sulla necessità o meno di operare il paziente si decise di optare per un approccio conservativo con necessità di uno stretto monitoraggio del paziente.
Dopo circa 8 giorni vi era ecocardiografica di riduzione dell'ematoma e chiusura della breccia endocardica il paziente veniva dimesso a domicilio con controllo programmato ad un mese.
Conclusioni: L'ematoma dissecante intracardiaco è una complicanza spesso misconosciuta dell'infarto acuto del miocardio.
L'ecocardiografia transtoracica consente la diagnosi di ematoma intramiocardico documentando la sua evoluzione e gli effetti sul rimodellamento ventricolare. La risonanza magnetica va sempre eseguita per una più completa caratterizzazione anatomica delle complicanze.
Il trattamento dipende dal tasso di espansione dell'ematoma. In alcuni pazienti l'ematoma regredisce col tempo e non necessita di interventi, mentre in altri casi gli ematomi che si espandono rapidamente con compromissione emodinamica richiedono un rapido intervento.

52 - AR 02

Massa ventricolare sinistra nella cardiomiopatia ipertrofica valutata mediante ecocardiografia 2D: validazione con risonanza magnetica

Carlo Di Nardo[1], Massimo Imbriaco[1], Grazia Canciello[1], Andrea Ponsiglione[1], Serena Dell'Aversana[1], Raffaella Lombardi[1], Raffaele Izzo[1], Costantino Mancusi[1], Bruno Trimarco[1], Giovanni de Simone[1], Alberto Cuocolo[1], Emanuele Barbato[1], Maria-Angela Losi[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è la cardiomiopatia genetica più comune, con una prevalenza di 1: 500 nella popolazione generale. La CMI è caratterizzata da ipertrofia cardiaca non spiegata dalle condizioni di carico, un ventricolo sinistro non dilatato e una frazione di eiezione normale o aumentata. Poiché la distribuzione è eterogenea, la massa ventricolare sinistra (VS) viene valutata con risonanza magnetica cardiaca (CMR) non essendo applicabili le formule ecocardiografiche disponibili. Il nostro obiettivo è convalidare un nuovo metodo per la misura ecocardiografica della massa VS (echoLVM) in sessantuno pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, utilizzando le misure di risonanza magnetica cardiaca (cmrLVM) come standard di riferimento.
Risultati: La CmrLVM è stata calcolata utilizzando immagini dell'asse corto del ventricolo sinistro, dalla base all'apice, mentre l'ecoLVM è stata misurata come differenza tra i volumi epicardici ed endocardici del ventricolo sinistro dalle proiezioni apicali 4 e 2 camere, usando la somma dei dischi di Simpson; le trabecole ed i muscoli papillari sono stati esclusi sia nella cmrLVM che nella echoLVM. La cmrLVM e la echoLVM non differivano con il t test appaiato (145 ± 66 vs 147 ± 61; $p = 0.240$) e la loro correlazione era buona ($r = 0.977$; $p < 0.0001$). La correlazione intraclass ha dimostrato l'affidabilità dell'echoLVM con la cmrLVM ($\rho = 0.987$; Cls = 0,978–0,992; $p < 0,0001$) .Il volume tele-diastolico del ventricolo sinistro era maggiore con la CMR rispetto a quello con l'eco (137 ± 33 vs 85 ± 28mL, $p < 0,0001$), con un conseguente rapporto massa/volume inferiore (1,1 ± 0,4 vs 1,8 ± 0,8, $p < 0,0001$).
Conclusioni: L' EchoLVM può essere determinata in pazienti con CMI. Tuttavia, il rapporto massa / volume è maggiore usando l'ecocardiografia rispetto a quello ottenuto con la CMR.

53 - AR 02

Impatto delle comorbidità sullo stato di innervazione adrenergica cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca valutata mediante imaging con ^{123}I-mIBG

Brunella Puzone[1], Leonardo Bencivenga[1,2], Klara Komici[1], Stefania Paolillo[2], Paola Gargiulo[2], Roberta Assante[2], Carmen Nappi[2], Fabio Marsico[2], Antonio Cittadini[1], Alberto Cuocolo[2], Pasquale Perrone Filardi[2], Nicola Ferrara[1], Giuseppe Rengo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'iperattività del sistema nervoso simpatico è una caratteristica peculiare dell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta ed influisce negativamente sulla prognosi. L'obiettivo del presente studio è la valutazione del ruolo dalle comorbidità sullo stato di innervazione simpatica cardiaca, determinata mediante scintigrafia miocardica con ^{131}I-MIBG.
Risultati: A tal fine, sono stati arruolati 274 pazienti con insufficienza cardiaca cronica afferenti all'A.O.U. "Federico II" di Napoli. In tutti i pazienti lo stato di innervazione cardiaca è stato determinato mediante scintigrafia miocardica con ^{131}I-MIBG e sono stati raccolti dati demografici, clinici ed ecocardiografici, in particolare è stata documentata la presenza di 7 comorbidità: tabagismo, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito, vasculopatia periferica, fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica cronica, insufficienza renale cronica.
La popolazione è composta principalmente da maschi (231), con età media 66,1±10,7 anni e valori medi di frazione d'eiezione 31,9±8,2%. È stata successivamente divisa in due gruppi in base alla mediana del numero di comorbidità: ≤2 (128 pazienti) e >2 (146 pazienti). I pazienti con maggior numero di comorbidità risultano mediamente più anziani (67,9±9,5 vs 64.0±11,6 anni, p <0.0025) con una peggiore funzionalità renale (eGFR secondo CKD-EPI 73,6±32,8 vs 86,5±34,5 mL/min/1.73m^2) e cardiaca (FE 32,9±8,9 vs 30,9±7,3%). Differenze non significative emergono tra i due gruppi in merito a BMI e parametri miocardioscintigrafici. Relativamente allo stato di innervazione cardiaca adrenergica, tra le variabili incluse nel modello finale di regressione multipla utilizzato per determinare l'impatto del numero di comorbidità sui parametri miocardioscintigrafici, risultano significative per il rapporto precoce e tardivo cuore/mediastino: età, BMI, terapia con ACE-I/Sartani e frazione d'eiezione; per il washout rate: età e frazione d'eiezione.
Conclusioni: Lo stato di innervazione cardiaca adrenergica in pazienti con insufficienza cardiaca a bassa frazione d'eiezione è influenzato da età, BMI, terapia con ACE-I/Sartani e frazione d'eiezione ma non risente significativamente del numero di comorbidità.

54 - AR 02

La Fenilalanina-Butirrammide, un nuovo derivato dell'Acido Butirrico, previene la cardiotossicità indotta dalla doxorubicina

Michele Russo[1,10], Fiorentina Guida[1], Lorella Paparo[1], Giovanna Trinchese[2], Rosita Aitoro[1], Carmen Avagliano[3], Antonella Fiordelisi[4], Fabiana Napolitano[9], Valentina Mercurio[1], Valentina Sala[10], Mingchuan Li[10], Daniela Sorriento[4], Michele Ciccarelli[5], Alessandra Ghigo[10], Emilio Hirsch[10], Roberto Bianco[9,11], Guido Iaccarino[4], Pasquale Abete[1], Domenico Bonaduce[1,8], Antonio Calignano[3], Roberto Berni Canani[1,6,7,8], Carlo G Tocchetti[1,8,11]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipaertimento di Biologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno;
[6]Ceinge Biotecnologie Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[7]European Laboratory for the Investigation of Food Induced Diseases (ELFID), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[8]Task Force for the Study of Microbiome, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[9]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[10]Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la salute, Centro di Biotecnologie Molecolari, Università di Torino;
[11]Centro Interdipartimentale di Ricerca Clinica e Traslazionale (CIRCET), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Con l'innalzarsi della sopravvivenza dal cancro, un numero sempre crescente di pazienti è a rischio di sviluppare cardiotossicità da farmaci antitumorali, tra cui la Doxorubicina (DOXO). È stato dimostrato che l'Acido Butirrico (BUT), un acido grasso a catena corta prodotto quotidianamente dal microbiota intestinale, può esercitare molteplici effetti benefici in diversi modelli di malattie cardiovascolari. In questo lavoro abbiamo valutato per la prima volta *in vivo* l'effetto della Fenilalanina-Butirrammide (FBA), un derivato sintetico del BUT, nel prevenire il rimodellamento cardiaco e stress ossidativo/nitrosativo indotto dalla DOXO.
Risultati: In topi C57BL6, a livello ecocardiografico, l'FBA previene la dilatazione del ventricolo sinistro, associata ad una riduzione della fibrosi, atrofia e apoptosi cardiomiocitaria indotti dalla DOXO. L'FBA previene l'aumento d'espressione genica di marcatori dello stress e rimodellamento cardiaco (peptide natriuretico atriale, peptide natriuretico di tipo B, fattore di crescita del tessuto connettivo e metalloproteasi di matrice-2) aumentati dal trattamento con DOXO. In aggiunta, l'FBA contrasta lo sbilanciamento dello stato redox intracellulare indotto dalla DOXO, normalizzando l'espressione della ossido-nitrico sintetasi inducibile, con conseguente abbassamento della S-nitrosilazione proteica, e della Catalasi. In accordo con queste evidenze, l'FBA contrasta la produzione delle specie reattive dell'ossigeno a livello mitocondriale, riducendo l'attività della superossido dismutasi e rilascio di H2O2 provati dalla DOXO, prevenendone l'aumento del grado di

accoppiamento termodinamico e migliorandone la respirazione mitocondriale in condizioni non fosforilanti (Stato 4) e fosforilanti (Stato 3). Dati preliminari ottenuti *in vitro* su modelli cellulari umani evidenziano la duplice azione dell'FBA nel proteggere cardiomiociti e cellule endoteliali dalla tossicità della DOXO e sinergizzare con la citotossicità del chemioterapico in cellule di tumore alla mammella.

Conclusioni: FBA è in grado di attenuare la cardiotossicità indotta sperimentalmente dalla DOXO *in vivo*, attraverso un meccanismo che prevede la riduzione dello stress ossidativo e nitrosativo e il miglioramento della funzione mitocondriale.

55 - AR 02

Impatto dell'indice di massa corporea sull'innervazione adrenergica cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca valutata mediante imaging con ^{123}I-mIBG

Leonardo Bencivenga[1,2], Klara Komici[1], Stefania Paolillo[2], Paola Gargiulo[2], Roberta Assante[2], Carmen Nappi[2], Fabio Marsico[2], Antonio D'Antonio[2], Giovanni De Simini[2], Antonio Cittadini, Alberto Cuocolo[2], Pasquale Perrone Filardi[2], Nicola Ferrara[1], Giuseppe Rengo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il sovrappeso e l'obesità rappresentano problemi di salute rilevanti ed è stato descritto un aumento del tono nervoso adrenergico nei pazienti con aumentato indice di massa corporeo (BMI). Un'ampia letteratura sostiene che la denervazione cardiaca determinata dall'insufficienza cardiaca IC, misurata attraverso l'imaging con iodio-123 metadiodobenzilguanidina (^{123}I-mIBG), rappresenti un predittore indipendente di outcome cardiovascolari e mortalità. Tuttavia, l'influenza del BMI sull'uptake cardiaco del ^{123}I-mIBG non è stata adeguatamente studiata, pertanto l'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'impatto del BMI sull'alterazione cardiaca adrenergica nei pazienti con IC, misurata mediante imaging ^{123}I-mIBG.
Risultati: Abbiamo studiato 249 pazienti con IC a frazione d'eiezione ridotta sottoposti a imaging cardiaco con ^{123}I-mIBG per valutare la gravità e la prognosi dell'HF, raccogliendo dati demografici, clinici, ecocardiografici e parametri scintigrafici. La popolazione ha presentato età media di 66,4 ± 10,6 anni e frazione di eiezione ventricolare sinistra media (FE) di 30,7% ± 6,4. Settantotto pazienti (31,3%) hanno presentato un indice di massa corporea ≥30 kg/m^2 e i pazienti obesi hanno mostrato una riduzione significativa del rapporto tra cuore precoce e mediastino (H/M) (1,66 ± 0,19 vs. 1,75 ± 0,26; p = 0,008), con una tendenza alla riduzione del washout rate (33,6 ± 18,3 vs. 38,1 ± 20,1; p = 0,092) rispetto ai pazienti con BMI <30 kg/m^2. L'analisi di regressione multipla ha rivelato che BMI, età e FE sono significativamente correlati con i rapporti H/M precoci e tardivi.
Conclusioni: I risultati del presente studio indicano che il BMI, insieme a FE ed età, è indipendentemente correlato all'uptake cardiaco di ^{123}I-mIBG in pazienti con IC.

56 - AR 02

La Lipoproteina a è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente in un gruppo di donne dell'area napoletana. Risultati del Progetto Atena

Marco Gentile[1], Vittorio Simeon[2], Gabriella Iannuzzo[1], Amalia Mattiello[1], Alessio Buonaiuto[1], Francesco Forte[1], Arcangelo Iannuzzi[3], Maria Donata di Taranto[4], Salvatore Panico[1], Paolo Rubba[1,*]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Unità Statistica Medica, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli';
[3]UO Medicina Interna, AORN "A. Cardarelli", Napoli;
[4]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli e CEINGE S.C.a r.l. Biotecnologie Avanzate, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La malattia cardiovascolare (CVD) è la causa di un terzo della morti nella popolazione femminile. Concentrazioni elevate di Lipoproteina a [Lp (a)] sono risultate associate alla CVD. Il Progetto Atena è uno studio di coorte realizzato nel periodo 1992-1996 su 5062 donne di età compresa tra i 30 e i 69. Al basale sono state raccolte informazioni dettagliate sullo stile di vita e sulle informazioni cliniche, conservando in azoto liquido un campione di sangue prelevato a digiuno. Nell'ambito di questo Progetto è stato condotto uno studio caso-controllo (1:1) 'nested' utilizzando come casi 148 donne che hanno sviluppato eventi cardiaci dopo la prima visita per valutare il rapporto fra Lp (a) e CVD.
Risultati: I due gruppi sono risultati comparabili per età, gruppo 1 (55,9 ± 7.6 anni), gruppo 2 (55,8 ± 7.6 anni).
I livelli sierici di Colesterolo-LDL, Trigliceridi, Pressione arteriosa Sistolica, Pressione arteriosa diastolica, Score LDL e Lp(a) sono risultati maggiori nel gruppo con eventi cardiovascolari, mentre nello stesso gruppo sono risultati più bassi i livelli di Colesterolo-HDL e diametro medio delle LDL. Inoltre la percentuale di fumatori è risultata più elevata nel gruppo in cui si sono sviluppati gli eventi cardiovascolari. La regressione logistica condizionale ha mostrato un'associazione significativa della Lp(a) come fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari con un OR di 1,26 (95% IC 1,03 – 1,55; p=0,03). Anche valutando la Lp(a) con un cut-off clinico (>50 mg/dL) l'associazione è statisticamente significativa (OR 4,5; 95% IC 1,06 – 18,9; p=0,04).
Conclusione: Questi risultati indicano che in questo gruppo di donne elevati livelli di Lp (a) risultano essere indipendentemente associati alla CVD dopo correzione per i principali fattori di rischio cardiovascolare. Lo screening ed il trattamento dei valori elevati di Lp (a) devono essere tenuti in considerazione nella valutazione del rischio cardiovascolare nelle donne.

57 - AR 02

Determinanti della dilatazione della radice aortica nel tempo in pazienti con ipertensione essenziale: il Campania Salute Network

Grazia Canciello[1], Costantino Mancusi[1], Raffaele Izzo[1], Giovanni de Simone[1], Carmine Morisco[1], Teresa Strisciuglio[1], Bruno Trimarco[1], Nicola De Luca[1], Emanuele Barbato, Maria-Angela Losi[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I determinanti nel tempo delle dimensioni della radice aortica (AR) non sono ben conosciuti. Per individuare un fenotipo cardiovascolare (CV) capace di predire la dimensione dell'AR al follow-up, abbiamo studiato 4856 pazienti ipertesi trattati afferenti al Campania Salute Network. La dimensione AR era misurata in telediastole dalla parasternale asse lungo a livello del seno di Valsalva sia all'ecocardiogramma di base che all'ultimo disponibile. Il punteggio z della dimensione AR (AOz) era generato in base alla differenza tra l'AR osservata e la dimensione AR prevista, divisa per la SD osservata specifica per sesso. La dilatazione AR era definita in presenza di un valore >75 ° percentile della distribuzione AOz
Risultati: Di base, 3642 pazienti (75%) presentavano AR normale, mentre 1214 (25%) presentavano AR dilatata. Dopo una mediana di 6.1 anni di follow-up (IQR 3,0-8,8 anni), 366 (11%) pazienti con AR normale di base mostravano sviluppo di dilatazione, mentre 457 (38%) con AR dilatata iniziale, mostravano normalizzazione dell'AR. Dall'analisi multivariata rilevavamo che: 1) i pazienti con sviluppo di dilatazione avevano più probabilità di essere donne, obese, con ipertrofia ventricolare sinistra, pressione arteriosa (PA) sistolica inferiore ma diastolica più alta al basale, stroke volume index (SVi) più alto ed un valore medio più alto di PA diastolica durante il follow-up ($p < 0,05$); 2) i pazienti che normalizzavano le dimensione dell'AR erano donne non obese, con basale PA sistolica, SVi, PA diastolica media durante il follow-up inferiori e con follow-up più lungo ($p < 0,05$). La terapia con farmaci anti-RAS era associata con una probabilità del 45% di normalizzare la dimensione AR
Conclusioni: Il nostro studio dimostra che sia il volume (SVi) che i carichi di pressione (PA diastolica) influenzano la dilatazione dell'AR nel tempo. La normalizzazione dell'AR è prevedibile nelle donne non obese che assumono più terapia anti-RAS.

58- AR 02

Embolizzazione percutanea con spirali mediante tecnica a doppio microcatetere di aneurisma sacciforme dell'arteria splenica in presenza di anatomia complessa

Marco Panagrosso[1], Antonio Peluso[1], Armando Leone[1], Luca del Guercio[1], Umberto M Bracale[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli aneurismi dell'arteria splenica, dopo quelli aortici e delle arterie iliache, sono terzi in termini di frequenza tra quelli addominali e primi tra gli aneurismi viscerali, con una predominanza nel sesso femminile (rapporto circa 4:1). Negli ultimi anni grazie all'evoluzione delle tecniche di diagnostica per immagini è stato possibile identificarli in fasi precoci della loro storia naturale, prevenendo la complicanza più temibile: la rottura.
Abbiamo riportato un caso di un aneurisma sacciforme dell'arteria splenica asintomatico, in una donna di 53 anni, con colletto largo ed estrema tortuosità del vaso, embolizzato tramite spirali con tecnica endovascolare con doppio microcatetere.
Risultati: Il trattamento di questa tipologia di aneurismi può essere chirurgico tradizionale oppure tramite embolizzazione endovascolare con spirali, colla o esclusione dell'aneurisma con stent ricoperti. Nel caso da noi riportato, l'estrema tortuosità del vaso ci ha fatto optare per l'esclusione dell'aneurisma con la tecnica a doppio microcatetere, un'evoluzione della tecnica standard di embolizzazione endovascolare. Questa tecnica permette di lavorare su arterie molto tortuose sia per la dimensione che per la manovrabilità dei dispositivi utilizzati, avendo la possibilità di ritirare le spirali prima di posizionarle definitivamente, in modo da essere il più accurati possibile senza dover utilizzare stent o palloni.
Conclusioni: Al termine della procedura non si sono verificate complicanze. Dopo tre mesi la paziente ha eseguito una RM con contrasto che ha evidenziato la completa esclusione dell'aneurisma e la pervietà dell'arteria splenica. In conclusione la tecnica con doppio microcatetere rappresenta una buona opzione di trattamento per gli aneurismi dell'arteria splenica con anatomia molto tortuosa o con colletto largo.

59 - AR 03

Le Recidive peristomali: analisi dei fattori di rischio

Massimo Mesolella[1], Salvatore Alosso[1], Sarah Buono[1], Giuseppe Di Lorenzo[1], Graziella Salerno[1], Maurizio Iengo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La recidiva neoplastica in prossimità del tracheostoma, dopo intervento chirurgico di laringectomia totale, è un'evenienza rara ma molto temuta perché di severo significato prognostico in quanto associata, indipendentemente dal trattamento, ad una sopravvivenza inferiore al 10% a 2 anni nelle varie casistiche della lettaratura. Il meccanismo patogenetico che determina la comparsa della recidiva peristomale (R.S.P.) è ancora poco chiaro. Varie ipotesi sono state prospettate di cui le più accreditate sembrano essere la tracheotomia d'urgenza effettuata 24 ore prima dell'intervento chirurgico di laringectomia totale e la chirurgia conservativa open che favorirebbero la disseminazione di cellule neoplastiche nella regione del tracheostoma. Sono, inoltre, stati considerati altri potenziali fattori etiopatogenetici quali lo stadio, la sede del tumore, l'estensione, specie quella alla sottoglottide, la metastatizzazione per via linfatica. Questo studio si propone di: a) valutare l'incidenza globale delle recidive peristomali nei nostri pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di laringectomia totale (d'emblée o di recupero dopo interventi conservativi) e SLLC; b) rilevare l'incidenza delle R.P.S. in rapporto a vari fattori di rischio (interventi chirurgici conservativi prima della laringectomia totale, tracheotomia preoperatoria, sede e stadio).
Sono stati inclusi nello studio 658 pazienti affetti da carcinoma della laringe, afferiti al Dipartimento ad attività integrata Testa-Collo, Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, dell'Università Federico II di Napoli dal 1992 fino al 2013, con un follow up minimo di 12 mesi; 580 sono uomini e 78 donne con età media di 63,8 anni (range da 49 a 79). In particolare, 534 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di laringectomia totale d'emblée e 124 ad intervento di laringectomia totale di salvataggio. L'intervento di laringectomia totale è stato associato ad asportazione delle catene linfonodali laterocervicali (funzionale bilateralmente in 452 casi, radicale da un lato e radicale modificato dall'altro in 160, radicale da un lato e selettivo dall'altro in 35 casi e selettivo monolaterale, omolateralmente alla lesione in 11 casi).
L'analisi statistica è stata eseguita mediante il programma Med Calc (versione 9.3.7.0) confrontando i diversi gruppi mediante il test di Fisher X^2, per le variabili quantitative dicotomichee valutando i rischi mediante l'Odd Ratio (OR). Per comparare il tempo di sopravvivenza libero da eventi (metastasi-morte per patologia), è stato applicato il metodo Kaplan- Meier normalizzando le diverse categorie mediante log-rank Mantel–Haenszel test. La P value < 0,05 è stata considerata statisticamente significativa.
Risultati: La R.P.S. si è verificata in 41 pazienti, l'incidenza globale è pertanto del 6,2%. Dividendo la nostra casistica in due gruppi, uno dal 1990 al 2000 e l'altro dal 2001 al 2013 si osserva una forte disparità di incidenza che è 7,8% nei primo gruppo e solo 1,7% nel secondo. Confrontando i due gruppi test di Fisher X^2 p=0,007. Tale cospicua differenza è da attribuirsi al ruolo della terapia adiuvante radiochemioterapica praticata in tutti i casi di T avanzati ed N nel secondo gruppo.
La R.P.S. a seguito di precedenti interventi chirurgici conservativi si è verificata in 18 casi con valori percentuali del 14,8%; nei casi in cui la laringectomia totale non era stata preceduta da alcun tipo di intervento, la R.P.S. si è registrata in 23 pazienti, con un'incidenza del 4,3%. Confrontando i due gruppi test di Fisher X^2 p= 0,0001 con OR di 2,3.
In merito alla tracheotomia preoperatoria almeno 24 ore prima della laringectomia totale, le R.P.S. sono comparse in 11 pazienti su 53 (20,7%), mentre fra i 605 pazienti tracheotomizzati durante

l’intervento di laringectomia totale 30 (4,9%) hanno presentato successivamente una recidiva al tracheostoma. Confrontando i due gruppi test di Fisher X^2 $p<0,0001$ con OR di 5.
Considerando la sede, analogamente ai risultati della letteratura, il 75,6% delle recidive peristomali sono insorte nei 31 soggetti con lesione localizzata primitivamente o secondariamente in regione sottoglottica con $p<0,0001$.
Analizzando lo stadio, le R.P.S. si sono manifestate esclusivamente in pazienti con neoplasie di T3 e 23 in T4, nessuna recidiva si è riscontrata in T2. Si evidenzia una maggiore frequenza di recidive peristomali in pazienti N2 rispetto ad N1 ed N0. Tuttavia, in merito a T ed N, non si rilevano correlazioni staticamente significative.
Conclusioni: La R.S.P. ha un’incidenza del 6,2% che nell’ultimo decennio i trattamenti adiuvanti hanno contribuito a ridurre all’1,7%. L’insorgenza di R.S.P. è favorita da manovre chirurgiche precedenti all’intervento di laringectomia (tracheotomia preoperatoria, interventi conservativi precedenti) ed è, inoltre associata al coinvolgimento neoplastico della sede sottoglottica. I dati sono avvalorati da test statisticamente significativi.

60 - AR 03

Linfografia con fluorescenza con verde indocianina: una nuova tecnica per risparmiare i vasi linfatici durante la varicocelectomia laparoscopica secondo palomo in eta' pediatrica

Serena Izzo[1], Giuseppe Autorino[1], Mariapina Cerulo[1], Fulvia Del Conte[1], Vincenzo Coppola[1], Ester Ricci[1], Roberto Cardone[1], Alessandra Farina[1], Rachele Borgogni[1], Maria Escolino[1], Alessandro Settimi[1], Ciro Esposito[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La varicocelectomia laparoscopica sec. Palomo è l'approccio più comunemente adottato per trattare il varicocele in età pediatrica, ma l'idrocele post-operatorio rimane tuttora una potenziale complicanza di questa procedura. Il seguente studio mira a valutare i risultati di una nuova tecnica linfografica utilizzando la fluorescenza con verde indocianina (ICG) per il risparmio dei vasi linfatici durante la varicocelectomia laparoscopica secondo tecnica di Palomo. I dati di 50 pazienti sottoposti a varicocelectomia laparoscopica sinistra presso la nostra struttura da Marzo 2017 a Marzo 2019 sono stati analizzati retrospettivamente. L'età media dei pazienti era di 13,7 anni (range 12-16). Tutti i pazienti erano affetti da varicocele di alto grado associato ad ipotrofia testicolare omolaterale e sintomatologia associata. Tutti gli interventi sono stati eseguiti in laparoscopia usando 3 trocars. Dopo il posizionamento dei trocars, 2mL di ICG diluito venivano iniettati direttamente nel testicolo sinistro. Usando la fluorescenza, i vasi linfatici venivano chiaramente identificati e risparmiati, l'intero funicolo spermatico veniva clippato e sezionato secondo principio di Palomo.
Risultati: Il tempo operatorio medio è risultato 18 minuti (10-25). Non sono stati riportati eventi avversi indotti dall'ICG né conversioni in chirurgia open. A un follow-up massimo di 28 mesi, non sono stati riportati casi di recidiva o idrocele post-operatorio.
Conclusioni: La nostra esperienza preliminare mostra che la linfografia con fluorescenza ICG-mediata è una tecnica sicura ed efficace per eseguire la varicocelectomia laparoscopica sec. Palomo in bambini ed adolescenti con varicocele di alto grado risparmiando i vasi linfatici. L'iniezione intratesticolare di ICG e l'uso della fluorescenza permettono infatti l'identificazione dei vasi linfatici nel 100% dei casi. Nessuna allergia all'ICG né idrocele post-operatorio sono stati riportati nella nostra esperienza.

61 - AR 03

Lembi perforanti nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa

Fabrizio Schonauer[1], Barbara Maisto[1], Umberto Rega[1], Ludovica Giordano[1], Antonio Zaffiro[1], Luigi Sorbino[1], Francesco D'andrea[1]

[1]Dipartimento Assistenziale Integrato di Nefrologia, Urologia, Chirurgia generale e dei trapianti di rene, Anestesia e rianimazione, U.O.C. Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'Idrosadenite suppurativa è una malattia infiammatoria cronica ricorrente delle ghiandole sudoripare apocrine. Si manifesta clinicamente con noduli, ascessi e tragitti fistolosi localizzandosi prevalentemente in regione ascellare ed inguinale. L'idrosadenite costituisce un problema medico per le caratteristiche delle lesioni, la forte dolorabilità e la necessità di continue medicazioni.
Rappresenta, altresì, un problema sociale in quanto limita decisamente le relazioni interpersonali dei pazienti.
La terapia delle lesioni iniziali è medica mentre per lesioni più avanzate, è necessaria l'asportazione chirurgica radicale e ricostruzione del difetto.
Sono stati selezionati per lo studio i pazienti sottoposti ad intervento di ricostruzione dell'ascella con lembi perforanti dopo asportazione di lesioni da idrosadenite suppurativa. Sono stati allestiti lembi fascio-cutanei ad isola basati sulle perforanti dell'arteria toracordorsale (TDAP Flap), arteria circonflessa scapolare, arteria intercostale laterale (LICAP Flap) e sulle arterie perforanti mediali del braccio.
I lembi sono stati isolati come lembi di avanzamento tipo V-Y oppure lembi propeller per lesioni di maggiori dimensioni.
Risultati: Nel periodo compreso tra il 2009 e il 2017 sono stati operati 17 pazienti, 14 dei quali hanno avuto decorso post-operatorio regolare e guarigione completa. Un paziente sottoposto ad intervento di ricostruzione dell'ascella con lembo LICAP propeller ha sofferto di una complicanza post-operatoria immediata (ematoma) ed infine due pazienti sono andati incontro a recidiva delle lesioni.
Il follow-up è stato di 12 mesi e tutti i pazienti hanno avuto guarigione fisiologica delle ferite tale da non compromettere la mobilità dell'arto superiore.
Conclusioni: L'idrosadenite è una patologia invalidante che necessita nelle sue forme avanzate di un trattamento chirurgico radicale. La ricostruzione di ampi difetti rappresenta una sfida per il chirurgo plastico che dispone di multiple opzioni terapeutiche. In particolare, per la ricostruzione del cavo ascellare, ottimi risultati funzionali ed estetici si possono ottenere attraverso l'uso di lembi fascio-cutanei perforanti tipo v-y o propeller.

62 - AR 03

Utilizzo dei blocchi ecoguidati della parete toracica nella gestione del dolore postoperatorio nella chirurgia oncologica della mammella

Nicola Logrieco[1], Alfredo Maresca[1], Federica Merciai[1], Federica Blasio[1], Giuseppe Servillo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I blocchi interfasciali della parete toracica (PECS I e PECS II, blocco parasternale (SPB) e blocco del muscolo serrato) sono largamente impiegati, in aggiunta all'anestesia generale, come tecnica analgesica nelle pazienti sottoposte a chirurgia oncologica mammaria. Il nostro studio ha valutato l'efficacia della combinazione di tali blocchi, a concentrazione diversa di anestetico, con l'analgosedazione al fine di ridurre i rischi e le complicanze associate all'anestesia generale.
Risultati: Lo studio ha incluso 53 pazienti sottoposte a chirurgia per malattia oncologica mammaria suddivise in due gruppi. Ai blocchi interfasciali sono stati associati rispettivamente, analgosedazione nel gruppo A (n=39), ottenuta con midazolam 0,05-0,1 mg/kg; clonidina 1-2 mcg/kg; atropina 0,005-0,01mg/kg; remifentanil 0,05-0,1 mcg/kg/min e anestesia generale nel gruppo B (n=14), ottenuta con propofol 1,5-3 mg/kg; remifentanil 0,2-0,25 mcg/kg/min; rocuronio 0,6-0,8 mg/kg per l'induzione, desfluorano MAC 0,8-1; remifentanil 0,05-0,15 mcg/kg/min per il mantenimento. Nel gruppo A i blocchi sono stati realizzati con ropivacaina allo 0,5%, nel gruppo B con ropivacaina allo 0,25%, utilizzando un volume di 10ml per PECS I e blocco parasternale e di 20 ml per PECSII e SPB. La combinazione di uno o più blocchi è stata fatta in relazione al tipo di intervento chirurgico. Il dolore postoperatorio è stato valutato con scala VAS (verbal analog scale) a 0, 3 e 6 h dalla procedura chirurgica. Un valore VAS >3 è stato riscontrato solo in una paziente del gruppo A sottoposta a mastectomia bilaterale. Nessun oppioide è stato somministrato nel postoperatorio.
Conclusioni: Il nostro studio ha ottenuto risultati paragonabili nei due gruppi, con buona gestione del dolore postoperatorio. Questo riscontro consentirebbe di scegliere di eseguire interventi di chirurgia mammaria in analgosedazione con anestesia loco-regionale riducendo i potenziali rischi connessi all'anestesia generale come quelli relativi alla gestione delle viee aeree, le complicanze emodinamiche e respiratorie, l'uso di oppioidi e i loro effetti collaterali.

63 - AR 03

La gastrectomia laparoscopica con linfoadenectomia D2 è oncologicamente sicura per il carcinoma gastrico avanzato? Studio multicentrico sul follow-up

Michele De Capua[1], Vania Silvestri[1], Alberto Coppellotti[1], Marcello De Luca[1], Michele Danzi[1], Luciano Grimaldi[1], Assunta Caiazza[1], Nicola Della Volpe[1], Francesco Corcione[1]

[1]Dipartimento ad Attività Integrata di Chirurgia Generale e Specialistica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Dal 1994 quando Kitano et Al. ha eseguito la prima gastrectomia distale laparoscopica (LDG), la gastrectomia laparoscopica (LG), in particolare per il carcinoma gastrico precoce (EGC), ha guadagnato molti consensi tra i chirurghi. Tuttavia, la gastrectomia laparoscopica nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato (ADG) rimane controverso a causa delle difficoltà tecniche associate alla linfoadenectomia D2 completa e alla mancanza di prove per la sicurezza oncologica a lungo termine. Lo scopo del nostro studio multicentrico era valutare la sicurezza oncologica della gastrectomia laparoscopica per ADG.
Dopo l'approvazione del comitato etico, tutti i pazienti sottoposti a LG elettiva da gennaio 2012 a dicembre 2018 presso cinque dipartimenti chirurgici italiani (Università di Medicina Federico II di Napoli, Ospedale Monaldi di Napoli, Ospedale Santa Maria delle Grazie di Pozzuoli, Policlinico San Marco dello Zingonia e
dell'Ospedale San Camillo di Trento) sono stati inclusi nello studio. Prima di includere in questo studio, ciascun dipartimento invia due video inediti: una gastrectomia subtotale laparoscopica e una gastrectomia totale con linfenectomia d2, al fine di valutare la qualità del chirurgo che ha eseguito tali procedure. Utilizzando un database prospettico di chirurgia colorettale, sono stati identificati 453 pazienti. Tra questi, 214 pazienti sono stati classificati come ADG e reclutati per questo studio. Il test Kaplan-Meier (KM) è stato utilizzato per valutare i tassi di sopravvivenza globale (OS) e di sopravvivenza libera da malattia (DFS) dopo l'intervento chirurgico. La regressione univariata di Cox è stata utilizzata per esplorare l'associazione tra OS e altri fattori indipendenti.
Risultati: Duecentoquattordici (214) pazienti sono stati analizzati per questo studio. L'età media era di 68,1 ± 11 anni. L'indice di massa corporea media era di 24,9 ± 3,6. È stato eseguito un numero totale di 146 gastrectomie subtotali. Il tempo operativo medio è stato di 229 ± 109 min. Sono state effettuate quaranta conversioni all'approccio open. Sono state riscontrate in totale 56 complicanze post-operatorie, in particolare 3 classificate come Clavien Dindo 3a, 14 Clavien Dindo 3b; 3 decessi post-operatori. Il numero mediano di nodi raccolti era di 25 ± 11. Durante il follow-up medio di 58 mesi si è verificato un numero di 63 decessi per progressione della malattia. KM per tutte le fasi ha mostrato un tasso di sopravvivenza del 58,28%. Il tasso di sopravvivenza stratificato per gli stadi era rispettivamente del 65%, 63% e 52% per gli stadi IIa, IIb e III, con una differenza statisticamente significativa al test logrank p = 0,002. Anche la regressione di Cox ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra Stadio III e tasso di sopravvivenza. Non è stata trovata alcuna associazione con procedure, conversione o complicanze post-operatorie.
Conclusione: Nonostante la natura retrospettiva di questo studio, la gastrectomia laparoscopica, anche per gastrectomia totale e subtotale, sembra essere una procedura oncologicamente sicura ed efficace per il trattamento dell'ADG e può essere considerata come un metodo chirurgico standard per la gestione elettiva della malattia.

64 - AR 03

Gestione postoperatoria delle fratture dell'arco zigomatico mediante maschera 3D

Emanuele Carraturo[1], Eliana Esposito[1], Giovanni Dell'Aversana Orabona[1], Paola Bonavolontà[1], Vincenzo Abbate[1], Umberto Committeri[1], Pasquale Graziano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obbiettivi: Le fratture zigomatiche rappresentano dal 10% al 15% di tutte le fratture del viso. La problematica principale nel trattamento chiuso di tali fratture risiede nella difficoltà di ottenere una riduzione valida per un periodo abbastanza lungo da garantire il fisiologico processo di guarigione dell'osso. Il protocollo standard prevede la realizzazione di una contenzione esterna mediante un device termosensibile che viene applicato dopo la riduzione della frattura dell'arco zigomatico. Gli svantaggi principali di questa metodica sono relativi all'inaccuratezza del template, essendo modellata su di un distretto tumefatto quale è l'arco zigomatico. Lo scopo del nostro studio è dimostrare l'affidabilità e l'efficacia di un protocollo `` interno " di prototipazione rapida (RP) per la fabbricazione di una maschera 3D per le fratture zigomatiche. Oltre che valutare il corretto grado di protezione e l'efficacia, prima che il dispositivo potesse essere rimosso, è stato somministrato un questionario di scelta che prevedeva l'assegnazione di un valore numerico da 1 a 15, indice della *compliance* del paziente.
Risultati: Il nostro studio include 16 pazienti sottoposti a riduzione chirurgica aperta per la frattura isolata di zigomo senza fissazione. Non sono state rilevate complicanze durante i controlli ambulatoriali associate al posizionamento del dispositivo. L'esecuzione della TAC ha mostrato la corretta riduzione della frattura in tutti i casi studiati. Inoltre 9 pazienti hanno riportato un buon risultato, dando un punteggio tra 8 e 11; 2 pazienti hanno classificato il dispositivo come molto buono, con punteggio tra 13 e 15; 4 pazienti hanno riportato un punteggio accettabile compreso tra 4 e 7. Solo 1 caso ha lasciato lo studio a causa dell'intollerabilità totale della maschera.
Conclusioni: Sulla base della nostra esperienza, possiamo in primis stabilire la quasi totale tollerabilità della maschera come riportato dai questionari, oltre che l'affidabilità della stessa come strumento terapeutico nell'ambito della traumatologia maxillo-facciale.

65 - AR 03

TME Robotica VS Laparoscopica, è finalmente arrivato il momento di valutare quale sia l'approccio migliore? Revisione sistematica e metanalisi

Marcello Filotico[1], Roberto Peltrini[1], Carolina Bartolini[1], Michela Di Nuzzo[1], Umberto Bracale[1], Carlo De Werra[1], Sergio Manfredini[1], Giuseppe Aliperti[1], Francesco Corcione[1]

[1]Dipartimento ad Attività Integrata di Chirurgia Generale e Specialistica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo di questa metanalisi condotta era quello di stabilire quale tra TME Robotica (RTME) o Laparoscopica (LTME) fosse preferita dai pazienti. Lo studio si prefissa inoltre di comparare le due procedure chirurgiche, da una prospettiva ospedaliera, comparando altresì efficacia e sicurezza delle stesse. PubMed, MedLine, Web on Science e Ovid sono le fonti sistematiche di ricerca, fino al Gennaio 2019, per identificare gli studi che confrontano la TME Robotica alla TME Laparoscopica. Le carte così ottenute sono state scrutinate da due differenti autori per stabilirne l'eleggibilità. I dati ottenuti sono stati, poi, analizzati usando Open Meta- Analyst.
Risultati: 25 sono gli studi analizzati, di questi, 2 erano trials randomizzati controllati (RCT), 5 erano caso- controllo o casi- appaiati, 1 era un questionario basato sulla sopravvivenza, ed il resto degli studi erano analisi retrospettive di dati collezionati prospetticamente. I risultati mostrano che sui 7 fattori considerati, 4 hanno mostrato osservazioni statisticamente significative, in particolare: tempo dell'intervento, perdita ematica media, tempo di degenza post-operatoria e conversione alla chirurgia tradizionale open. Per il tempo operatorio, ha mostrato che la RTME ha una tempistica maggiore rispetto alla LTME. Per la perdita ematica media, la RTME ha mostrato una minore perdita di sangue rispetto la LTME. Si è osservato che la LTME ha una più alta qualità di escissione rispetto alla RTME, basandosi sulle ODDS della completezza di TME. Infine, si è osservato che la RTME ha una minore probabilità di conversione alla chirurgia tradizionale open rispetto alla LTME. I 3 fattori che non hanno dimostrato alcun risultato statisticamente significativo sono stati: deiscenza anastomotica, qualità di TME e margini di resezione circonferenziali positivi.
Conclusioni: Dall'analisi emerge che la LTME è associata ad un minor tempo operatorio, che la RTME è associata ad una minor perdita ematica e ad un minor rischio di conversione alla chirurgia open. Alla luce della significatività statistica appare quindi non esserci differenze sostanziali tra le due procedure chirurgiche per quanto riguarda la deiscenza anastomotica, il tempo di degenza post-operatorio, margini di resezione circonferenziali positivi e qualità di TME.

66 - AR 03

Sistema di guida CAD/CAM auto-realizzato, a basso costo, per ricostruzione mandibolare

Eliana Esposito[1], Emanuele Carraturo[1], Giorgia Sandu[1], Giovanni Dell'aversana Orabona[1], Paola Bonavolonta[1], Vincenzo Abbate[1]

[1]Dipartimento di Scienze riproduttive ed Odontomastologiche, Chirugia Maxillo-Facciale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La simmetria facciale, così come la funzione, rimane la grande sfida per i chirurghi che tentano la ricostruzione mandibolare. Al giorno d'oggi diversi studi raccomandano l'uso della chirurgia assistita da computer (CAS) e della tecnologia CAD/CAM per guidare le osteotomie segmentali della mandibola e la ricostruzione con lembo di perone libero. Lo scopo dello studio è valutare l'affidabilità e l'efficienza di protocolli autoprodotti al fine di ottenere guide di taglio a basso costo.
Risultati: Lo studio ha incluso quattro pazienti consecutivi, tre maschi e una femmina con età media di 62 anni, sottoposti a mandibolectomia segmentale e ricostruzione mediante lembo libero di perone per carcinoma orale squamo cellulare (OSCC) tra Gennaio e Settembre 2016. I pazienti sono stati trattati utilizzando il protocollo CAD / CAM e la tecnologia di stampa 3D. La resezione radicale è stata ottenuta per ciascuno dei 4 casi. Tutti i pazienti erano vivi alla fine dello studio e nessun paziente era perso al follow-up. Un totale di 33 cm di difetto osseo, compreso tra 4 e 12 cm in ciascun paziente, è stato rimosso e ricostruito. Tutte le procedure di ricostruzione mandibolare hanno avuto un risultato positivo di corrispondenza tra i modelli 3D pianificati digitalmente e i risultati finali dell'intervento. Nessun paziente necessitava di importanti modifiche della resezione dell'osso mandibolare durante l'intervento chirurgico rispetto alla simulazione 3D prevista.
Conclusioni: Questo studio non ha dimostrato che le guide di taglio interne fossero migliori o peggiori di quelle fornite dal sistema commerciale, ma ha dimostrato che i nostri algoritmi forniscono risultati sovrapponibili. Con questa procedura interna, il tempo necessario per produrre le guide di taglio personalizzate era più breve se confrontato con il tempo impiegato dal sistema commerciale. Ulteriori studi sono necessari per confermare i nostri risultati e definirne meglio l'applicabilità nella pratica chirurgica quotidiana.

67 - AR 03

Chirurgia mandibolare guidata: un metodo innovativo

Giorgia Sandu[1], Domenico Mariniello[1], Andrea foderini[1], Giovanni Dell'aversana Orabona[1], Pasquale Piombino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le osteotomie mandibolari sono generalmente necessarie per trattare i disturbi cranio-maxillo-facciali. Le perdite di continuità mandibolare causano problemi estetici e funzionali. Negli ultimi 30 anni, la diffusione delle tecniche di chirurgia assistita da computer, la prototipazione rapida e la chirurgia guidata hanno migliorato l'affidabilità e gli esiti delle resezioni mandibolari e delle ricostruzioni, fornendo un feedback in tempo reale al chirurgo. Recenti studi hanno riportato l'affidabilità e la precisione della navigazione chirurgica applicata alla resezione chirurgica mandibolare e alla ricostruzione con lembo di fibula, ma nessuno di loro descrive un metodo di guida della mascella che consente la sua piena motilità durante l'operazione. Per quanto ne sappiamo, questa è la prima descrizione di questo tipo di metodo di guida negli interventi alla mascella posizionando il telaio di riferimento dinamico direttamente sul ramo mandibolare per mantenere la piena mobilità della mandibola.
Risultati: Tra il 2011 e il 2015, 4 pazienti che sono stati sottoposti a resezione mandibolare e ricostruzione con lembo di fibula libero sono stati arruolati nel nostro studio. Una biopsia incisionale preoperatoria è stata eseguita per ottenere una diagnosi patologica. La ricostruzione è stata indicata per tutti i pazienti. Nel dettaglio, 2 pazienti, rispettivamente, di età compresa tra 16 e 34 anni hanno sperimentato un ameloblastoma emimandibolare sinistro. Un paziente di 71 anni ha avuto un ameloblastoma destro emimandibolare e un paziente di 68 anni ha richiesto una corretta resezione mandibolare per l'osteonecrosi della mascella correlata ai bifosfonati.
Conclusioni: Il metodo da noi descritto potrebbe facilitare notevolmente la resezione e le procedure chirurgiche ricostruttive della mascella garantendo precisione e accuratezza. I risultati incoraggianti ottenuti nel presente rapporto suggeriscono di studiare ulteriormente le possibilità di questa tecnica per definire meglio il metodo e le sue indicazioni.

68 - AR 03

Nuovo approccio chirurgico per il trattamento del rinofima

Domenico Mariniello[1], Emanuele Carraturo[1], Andrea Foderini[1], Giovanni Dell'Aversana Orabona[1], Federica Goglia[1], Pasquale Piombino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il rinofima è una patologia rara e benigna che colpisce il naso. Due sono i meccanismi implicati nelle manifestazioni della patologia: l'infiammazione ed uno sviluppo aberrante della vascolarizzazione della pelle del naso, che diventa particolarmente sensibile, cosicché anche un minimo trauma esterno può causarne sanguinamento. Clinicamente è caratterizzato da deformità nasale e dalla crescita del tessuto phimatoso sulla punta nasale e sulle narici, che può determinare un'ostruzione nasale. Sono stati descritti diversi metodi di trattamento: escissione a lama fredda, laser CO2, YAG laser e dermoabrasione con Versajet. Tuttavia non esistono studi prospettici controllati che stabiliscono definitivamente l'adeguatezza di uno di questi. Qui riportiamo un caso di rinofima trattato con l'aiuto del Microdebrider Storz®.
Risultati: Il paziente è stato sottoposto a uno debridment del rinofima, combinando dermoabrasione e decorticazione utilizzando Microdebrider Storz®. Dopo aver disinfettato il sito chirurgico con Iodopovidone e l'iniezione locale con soluzione di adrenalina, la lesione è stata asportata con Microdebrider Storz® in anestesia generale. Dopo l'intervento chirurgico, le ferite chirurgiche sono state coperte con una medicazione biologica, una spugna di collagene eterologo (Condress®), che è stata applicata dal settimo giorno post-operatorio per promuovere il processo di guarigione. Sono necessarie circa 3-4 cc di soluzione salina per l'attivazione del Condress®. Le ferite nasali venivano medicate ogni 4 giorni, per 45 giorni. Durante l'ultimo follow-up il paziente è completamente guarito senza complicazioni confermando questo approccio come una valida opzione per il trattamento del rinofima.
Conclusioni: Per quanto ne sappiamo, questo è il primo rapporto sul trattamento del rinofima usando Microdebrider Storz® seguito dall'applicazione di Condress®. A nostro avviso si tratta di una procedura sicura, e di facile apprendimento che permette di ottenere risultati estetici piacevoli e stabili. Purtroppo questo è solo un caso clinico e ulteriori studi devono confermare i nostri risultati preliminari.

69 - AR 03

Correzione delle deformità del labbro superiore mediante l'utilizzo di innesti di cicatrice

Fabrizio Schonauer[1], Tatiana Zaporojan[1], Giovanni Esposito[1], Francesco Biffaro[1], Francesco D'Andrea[1]

[1]Dipartimento Assistenziale Integrato di Nefrologia, Urologia e Chirurgia Generale e dei Trapianti di Rene, Anestesia e Rianimazione, UOC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le labbra sottolineano la bellezza del volto. Molti fattori possono contribuire a irregolarità o perdita di volume delle labbra e la ricerca della tecnica correttiva ideale è ancora in corso. Tale tecnica dovrebbe consentire di ottenere risultati durevoli con un basso tasso di complicanze. Viene descritto l'impiego di tessuto cicatriziale come innesto autologo per la correzione delle deformità residue in seguito alla correzione di labioschisi bilaterale e per la correzione dell'ipotrofia labiale età-correlata. In entrambi i casi si desiderava un risultato permanente dopo aver ottenuto un risultato transitorio mediante iniezioni di filler a base di acido ialuronico.
Risultati: Gli innesti di cicatrice chirurgica da pregressa appendicectomia sono risultati idonei per ottenere risultati soddisfacenti ad 1 anno di follow-up. Per la valutazione del miglioramento della pienezza del labbro è stata utilizzata la LFS (Lip Fullness Scale). Le pazienti hanno riferito elevata soddisfazione ad 1 anno di follow - up per la procedura eseguita. L'impiego di innesti di tessuto cicatriziale permette di ottenere nello stesso intervento un incremento del volume del labbro e una revisione cicatriziale. Il metodo, grazie ad un attecchimento ottimale si è rivelato efficace e affidabile in un contesto sia ricostruttivo che estetico. Nel modello animale studiato da Saringuney et al. gli innesti di derma cicatriziale hanno una sopravvivenza a 3 e 5 mesi, paragonabile agli innesti dermici, con un riassorbimento minimo.
Conclusioni: Gli innesti di cicatrice quindi rappresentano un metodo sicuro, affidabile e versatile per la correzione del volume labiale in associazione ad una revisione cicatriziale, con una minima comorbidità del sito donatore.

70 - AR 03

Valutazione della performance della citologia agoaspirativa mammaria in una serie di 4624 casi e confronto con la letteratura

Filippo De Rosa[1], Eduardo Clery[1], Ilaria Migliatico[1], Pasquale Pisapia[1], Daniela Russo[2], Luigi Insabato[2], Umberto Malapelle[1], Elena Vigliar[1], Claudio Bellevicine[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: l'agoaspirato (FNA) mammario è uno strumento diagnostico sicuro ed economico per la gestione delle lesioni sospette. Tuttavia, ad oggi manca ancora un sistema di refertazione standardizzato per la citologia mammaria, cosa che può portare ad un management inappropriato delle pazienti. Per questo, nel 2016 l'International Academy of Cytology (IAC) ha introdotto un sistema di refertazione a cinque classi, con diverso rischio di malignità (ROM) e gestione: inadeguato (C1), benigno (C2), atipico, probabilmente benigno (C3), sospetto (C4) e maligno (C5). La nostra Istituzione ha un'esperienza di 40 anni in FNA mammari e, dal 2010, abbiamo adottato una classificazione 5-tiered. Lo scopo dello studio è di confrontare la nostra esperienza contemporanea con la nostra esperienza storica (1976-1984/1985-1988) e con la letteratura.
Risultati: sono stati recuperati dati su n=4624 FNA (Gennaio 2010-Dicembre 2017): n=889 erano C1 (19,23%), n=1707 C2 (36,92%), n=498 C3 (10,77%), n=218 C4 (4,71%) e n=1312 C5 (28,37%). In n=1745 (37,74%) era disponibile la diagnosi istologica; di questi, n=129 avevano precedentemente un agoaspirato C1, n=243 C2, n=280 C3, n=164 C4 e n=929 C5. La sensibilità era 95,79%, la specificità 86,61%, il valore predittivo positivo 93,73%, il valore predittivo negativo 90,78% e l'accuratezza 92,82%. Il ROM era 49,61% per la categoria C1, 4,94% per C2, 20,71% per C3, 78,66% per C4 e 98,82% per C5.
Conclusioni: il ROM delle categorie C2 e C5 era comparabile alla letteratura ed ai nostri dati storici; il ROM associato alla categoria "sospetto" era più alto negli studi 5-tiered, probabilmente per l'introduzione della categoria C3, che ha portato alla riclassificazione di lesioni "atipiche, probabilmente benigne", evitando l'overtreatment di queste pazienti. I nostri risultati mostrano come la citologia rappresenti ancora uno strumento prezioso per la diagnosi e corretta gestione dei noduli mammari sospetti.

71 - AR 03

Approccio conservativo all'osteoradionecrosi dei mascellari – Case report

Giulio de Paolis[1], Paolo Bucci[1], Fabrizio Milano[1], Dalia Izzo[1], Adolfo Accarino[1], Michele D Mignogna[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'osteoradionecrosi delle ossa mascellari causa numerosi deficit estetici e funzionali che compromettono gravemente la qualità della vita del paziente. I casi sono spesso difficili da trattare sia a causa delle comorbilità associate, che per la fibrosi secondaria alla terapia radiante e per la ridotta vascolarizzazione. Quando indispensabile si effettua un lembo di tessuto libero, che nel caso fallisse, condurrebbe a rientri chirurgici più invasivi come importanti innesti ossei o resezioni segmentali mandibolari, seguiti da ricostruzioni mediante placche di titanio.
Paziente di 72 anni cardiopatico, con pregresso infarto del miocardio nel 2009, operato piu volte negli anni (98-03-08-15) per la rimozione di un carcinoma squamoso linguale, inizia la radioterapia testa-collo nell'agosto 2015. Giunge alla nostra osservazione clinica con esposizione ossea nel quarto quadrante e spiccata sintomatologia algica. Quasi tutti gli elementi dentari presenti sono affetti da patologia cariosa e odontoradionecrosi. Radiograficamente presenta osteoradionecrosi in regione 46 e una lesione radiopaca in regione 37 (sospetto di secondarismo osseo). Il protocollo terapeutico ha previsto come primo step sedute di ossigenoterapia iperbarica (HBOT). Lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare che un caso particolarmente complesso, può essere gestito tramite sedute di chirurgia exodontica e toilette della lesione osteonecrotica, rese possibili dalla HBOT, dall'uso sistematico di clorexidina e dalla specifica terapia antibiotica
Risultati: Nonostante una residua zona di esposizione ossea, di dimensioni molto più contenute, il recupero post operatorio del paziente è stato eccellente con una buona riabilitazione funzionale e una diminuzione della sintomatologia algica.
Conclusioni: È importante avere una conoscenza approfondita delle caratteristiche cliniche, radiografiche e istopatologiche dell'osteoradionecrosi delle ossa mascellari al fine di effettuare una diagnosi di conferma rapida e accurata e superare possibili dilemmi diagnostici. La terapia condotta dal paziente si è dimostrata un'opzione sicura e affidabile ai fini della risoluzione del caso.

72 - AR 03

Il blocco ecoguidato del plesso brachiale per via sovraclaveare in continuo: la nostra esperienza

Danilo Esposito[1], Roberta Galletta[1], Alessia Eminente[1], Antonio Coviello[1], Giovanna Grasso[1], Francesco Smeraglia[2], Morena Basso[2], Giuseppe Servillo[1]

[1]DAI di Chirurgia Generale e Chirurgie Specialistiche, dei Trapianti di Rene, Nefrologia, Cure Intensive e del Dolore, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; [2]Dipartimento di Sanità Pubblica – Sezione Ortopedia e Traumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il blocco ecoguidato del plesso brachiale consente di visualizzare le strutture anatomiche e di ridurre l'incidenza di puntura vascolare accidentale e pneumotorace. Il blocco continuo consente un ottimo controllo dell'analgesia postoperatoria, data la possibilità di somministrare anestetico locale secondo necessità; i blocchi multipli rappresentano un'alternativa all'anestesia generale quando le comorbidità aumentano il rischio anestesiologico



Risultati: Case Report Il paziente di 48anni, 75kg x 175cm, giungeva presso il blocco operatorio per lesione del nervo mediano sinistro. Indicazione chirurgica: prelievo autologo di nervo surale dx e innesto su nervo mediano leso. Anamnesi: tabagismo(20sig/die), BPCO moderata e disturbo d'ansia generalizzato in trattamento. Considerato il quadro clinico, si decideva per tecnica locoregionale, per arto superiore sinistro e inferiore destro. Previa premedicazione con 0.03mg/kg di midazolam e 1mcg/kg di fentanyl, si praticava blocco ecoguidato del nervo sciatico popliteo (20ml di ropivacaina0.6%); dei nervi femorale e otturatorio superficiale, (rispettivamente 15ml e 5ml di ropivacaina0.5%).





Infine, veniva praticato blocco ecoguidato sovraclaveare del plesso brachiale in continuo, posizionando catetere perineurale20G tramite ago di Tuohy18G e iniettando 20ml di ropivacaina0.5%. Il paziente, in respiro spontaneo con MdV FiO2 40%, veniva sedato con midazolam 0.03-0.05mg/kg (target RASS:-3). Durata totale dell'intervento: 4h; emodinamica stabile (FC68bpm, PA125/80mmHg, SpO2 99%). Per l'analgesia postoperatoria si somministrava, attraverso il catetere sovraclaveare, ropivacaina0.1% a 5ml/h per 12h tramite elastomero a velocità variabile da 5 a 7ml/h. Si effettuavano controlli seriati del dolore (scala NRS) a 0-6-12-24h. Se NRS≥4 si sarebbe aumentata la velocità a7ml/h tuttavia, non è stato necessario.

Conclusione: Discussione: La durata totale dell'intervento era incerta e dipendente dalle difficoltà chirurgiche, per cui si optava per il posizionamento di un catetere per il blocco continuo del plesso brachiale. Ciò ha ridotto il dosaggio di AL per prevenire le complicanze dovute alla LAST. Questo approccio anestesiologico ha consentito inoltre di ridurre eventuali problematiche legate alla patologia respiratoria.

73 - AR 03

FICCT: una strategia sperimentale per i pazienti non impiantabili

Rosaria D'Amico[1], Vera Cirillo[1], Alfredo Maresca[1], Martina D'Aniello[1], Caterina De Crescenzo[1], Antonella Langone[1], Ileana Finotti[1], Giuseppe De Simone[1]

[1]D.A.I. di chirurgia generale e chirurgie specialistiche, dei trapianti di Rene, nefrologia, cure intensive e del dolore, Direttore: Prof. Giuseppe Servillo; Servizio accessi vascolari avanzati, U.O.S.D di anestesia in chirurgia epatobiliare e trapianti di fegato (Resp: Prof. Giuseppe De simone), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: nei pazienti che presentano controindicazioni all'impianto di un catetere PICC (catetere centrale a inserimento periferico) al braccio e/o alle vene del collo, l'unico accesso disponibile è la vena femorale.L'obiettivo del nostro studio è stato quello di dimostrare che la tunnellizzazione dei cateteri FICC (catetere centrale a inserimento femorale) aumenta i giorni di durata del device in assenza di complicanze (391±53,4 giorni), potendo assimilare i FICC tunnellizzati ad accessi venosi a lungo termine.
Risultati: sono stati osservati 25 pazienti di età media 56±11,6 anni candidati all'impianto di catetere FICC.La media della durata del dispositivo in assenza di complicanze è stata di circa 391±53,4 giorni. È stato osservato che dopo 100 giorni dall'impianto l'incidenza di fenomeni di CRBSI (infezioni del sangue catetere-correlate) e'stata dello 0%. Dopo 200 giorni l'incidenza di fenomeni di CRBSI è stata dell'8% e solo dopo 300 giorni dall'impianto del catetere, l'incidenza è salita al 18%. Per quanto riguarda l'incidenza di trombosi catetere-correlata, si è verificata in un solo caso dopo ben 273 giorni dall'impianto del dispositivo. E' stata valutata con un questionario la qualità di vita dei pazienti ed è stato dimostrato che l'83% è risultato molto soddisfatto del dispositivo, il 15% è risultato moderatamente soddisfatto e il 2% è risultato scarsamente soddisfatto.
Conclusioni: la tunnellizzazione dei cateteri FICC aumenta i giorni di durata del device in assenza di complicanze (391±53,4 giorni), potendo assimilare i FICC tunnellizzati ad accessi venosi a lungo termine. Alla maggior durata si associa una minore incidenza di eventi di CRBSI e di trombosi catetere- correlata rendendo il dispositivo estremamente vantaggioso e sicuro. Si associa, inoltre, un maggior comfort da parte del paziente rispetto ai PICC, come dimostrato dai risultati del questionario somministrato.

74 - AR 03

Resezione segmentale laparoscopica dei tumori dell'angolo di Treitz: una difficile ma utile opzione chirurgica. Analisi retrospettiva

Andrea Coppola[1], Emanuele Pontecorvi[1], Nello Pirozzi[1], Giuseppe Boccia[1], Antonio Mastantuono[1], Michele D'Ambra[1], Saverio Di Lillo[1], Ruggero Lionetti[1], Francesco Corcione[1]

[1]Dipartimento ad Attività Integrata di Chirurgia Generale e Specialistica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I tumori del piccolo intestino sono rari e contano all'incirca il 5 % delle neoplasie del tratto gastroenterico. L' angolo di Treitz (AT) può essere definito come l'ansa intestinale compresa tra la terza porzione duodenale ed i primi 10 cm di anse digiunali. Il gold standard del trattamento chirurgico per l'AT non è stato ancora ben definito. Molte sono le procedure chirurgiche suggerite in letteratura, in particolare Resezioni Segmentali e Duodeno cefalo-pancreasectomie. Noi riportiamo una serie di casi di tumori dell'AT trattati con resezione segmentale laparoscopica, approfondendo alcuni aspetti tecnici standardizzati e risultati a lungo termine. Usando un database prospettico, tutti i dati dei pazienti sono consecutivi, dal gennaio 2017 al maggio 2019, e sono stati sottoposti a chirurgia dei tumori dell'AT ed analizzati da due diversi istituti. Sono stati collezionati dati demografici, intra e post operatori, mortalità a 30 giorni e sopravvivenza complessiva dei pazienti.
Risultati: Dal gennaio 2017 al maggio 2019 un totale di 16 pazienti sono stati arruolati per il nostro studio. Il tempo operatorio medio è stato di 206,5±79 minuti. In due casi si è resa necessaria la conversione ad intervento open: in un caso per le dimensioni tumorali (15 cm) e nel secondo caso per infiltrazione del colon trasverso, per il quale si è resa necessaria una resezione di più visceri. I margini di resezione dal tumore sono stati rispettivamente 7,4±2,2 e 3,9±1,2 cm. La media dei linfonodi isolati è stata di 9±3. Le caratteristiche patologiche sono state: GIST in 11 casi, Adenocarcinoma e Sarcoma in 4 casi ed 1 caso rispettivamente. Durante un follow-up medio di
51±38 mesi, sono occorsi 6 decessi: in 2 casi correlati alla patologia e nei restanti 4 casi non correlati al tumore.
Conclusioni: In conclusione, nonostante le difficoltà correlate ad uno studio retrospettivo ed alle difficili procedure, noi crediamo che i tumori dell'AT possano essere trattati con una resezione segmentale laparoscopica. Inoltre, ulteriori studi sono necessari per confermare la nostra opinione.

75 - AR 03

Utilizzo intra-operatorio della fluorescenza con verde indocianina (icg) in chirurgia laparoscopica e robotica pediatrica: esperienza preliminare su 55 casi

Fulvia Del Conte[1], Giuseppe Autorino[1], Serena Izzo[1], Mariapina Cerulo[1], Vincenzo Coppola[1], Ester Ricci[1], Roberto Cardone[1], Alessandra Farina[1], Rachele Borgogni[1], Maria Escolino[1], Alessandro Settimi[1], Ciro Esposito[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Questo studio ha lo scopo di standardizzare dosaggio, timing e tecnica dell'uso della fluorescenza con verde indocianina(ICG) in chirurgia laparoscopica e robotica pediatrica in base alle differenti indicazioni. La fluorescenza con ICG è stata adoperata in 55 procedure laparoscopiche e/o robotiche effettuate presso la nostra struttura negli ultimi 20 mesi: 30(27 laparoscopiche e 3 robot-assistite) varicocelectomiesinistre con linfografia intra-operatoria, 7 eminefrectomie laparoscopiche, 5 colecistectomie laparoscopiche in adolescenti obesi, 5 escissioni robotiche di masse neoplastiche, 2 lobectomie toracoscopiche. La soluzione di ICG è stata iniettata per via intravenosa in tutti i casi tranne per il varicocele in cui la soluzione di ICG è stata iniettata direttamente a livello intra-testicolare. La somministrazione di ICG è stata effettuata in fase intra-operatoria in tutti i casi tranne che per la colecistectomia, in cui la somministrazione è stata effettuata 18-20 ore prima della procedura chirurgica.
Risultati: Tutte le procedure laparoscopiche e robot-assistite sono state completate senza effettuare conversioni in chirurgia open. Non è stato riportato alcun effetto collaterale o reazione allergica all'ICG.
Conclusioni: La fluorescenza con ICG si è dimostrata una tecnica utile e versatile in chirurgia mini-invasiva pediatrica, consentendo una migliore identificazione delle strutture anatomiche e una più semplice resezione e dissezione chirurgica nei casi complessi. Nella nostra esperienza, le principali indicazioni all'utilizzo della fluorescenza ICG sono rappresentate dallavaricocelectomia, la colecistectomia difficile, l'eminefrectomia, l'asportazione dimasse neoplastiche. La fluorescenza ICG è risultata sicura per il paziente, non avendo riportato reazioni avverse locali o sistemiche. La maggior limitazione rimane la necessità di acquisire una strumentazione dedicata per l'utilizzo della tecnologia ICG.

76 - AR 03

Gestione chirurgica delle cisti odontogene della mandibola

Andrea Foderini[1], Eliana Esposito[1], Giorgia Sandu[1], Antonio Romano[1], Vincenzo Abbate[1], Marco Friscia[1], Antonio Romano[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le cisti odontogene derivano dall' epitelio odontogeno e insorgono nelle regioni relative alle creste alveolari portatrici di denti. Cistectomia, marsupializzazione o decompressione della cisti odontogena sono i trattamenti più comuni proposti per questa patologia. Lo scopo di questo studio è di valutare retrospettivamente il risultato della decompressione in base alla riduzione volumetrica della cavità cistica e alla nuova formazione ossea mediante tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT). Sono stati arruolati nello studio 16 pazienti affetti da grande cisti odontogena della mandibola.
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a decompressione chirurgica della cisti seguita dall' enucleazione, con successivo follow-up che va dai 6 ai 9 mesi, in base al volume riduzione e nuova formazione ossea. Tutti i pazienti sono stati valutati con un CBCT prima e dopo la decompressione chirurgica con misura ed analisi della percentuale di riduzione del volume cistico prima di procedere con l'enucleazione.
Risultati: La decompressione della cisti ha mostrato una riduzione del volume cistico che varia dal 38,2% al 54,4% in proporzione alla durata del trattamento. La più alta percentuale di riduzione del volume osservato è stato del 54,4% in 1 paziente seguito per 9 mesi, prima dell'enucleazione chirurgica.
Conclusione: Secondo la nostra esperienza, la decompressione sembra essere la tecnica più adatta per il trattamento primario della grande cisti odontogena delle mascelle, seguita dall' enucleazione dopo 6-9 mesi. La CBCT è un metodo oggettivo per valutare la riduzione del volume cistico dopo la decompressione e aiuta il chirurgo nella pianificazione chirurgica.

77 - AR 03

Studio retrospettivo su posizionamento e follow-up di catetere per dialisi peritoneale tipo Tenckhoff

Lorenzo Capezzuoli[1], Ilaria Angelone[1], Salvatore Mauro[1], Giuseppe Paribello[1], Gaia Paduano[1], Domenico Russo[1], Maurizio Sodo[1]

[1]DU di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'onere globale della malattia renale cronica continua ad aumentare. Le innovazioni tecniche nella dialisi peritoneale (PD), hanno ridotto significativamente le complicanze legate alla terapia. In Italia la prevalenza di PD al 31 dicembre 2016 era di 4.607 pazienti, di cui 2.147 in CAPD e 2.460 in APD. La prevalenza invece della HD era di 21.286 con una prevalenza percentuale della PD pari al 17,4%. Il nostro studio restrospettivo analizza il posizionamento e follow-up di cateteri di tipo Tenckhoff nel periodo tra gennaio 2014 e dicembre 2019 impiantati presso l'UOSD di "chirurgia in paziente in trattamento dialitico".
Risultati: A partire da gennaio 2014, 85 pazienti sono stati sottoposti ad impianto di catetere di tenckhoff per via laparotomica con incisione mediana o pararettale. I pazienti con catetere peritonele ancora funzionante a dicembre 2019 sono 39 (45,9%). Dei 46 pazienti usciti dalla DP, 15 (32,6%) sono stati sottoposti a trapianto renale, 18 (39,1%) sono passati ad emodialisi di cui solo 4 (8,7%) per scelta personale e 14 (30,4%) per complicanze, 8 (17,4%) sono usciti dal follow-up per motivi ignoti, 5 (10,9%) risultano deceduti. Dei 14 pz le cui complicanze, hanno determinato la necessità di rimozione del catetere, 7 (50%) hanno avuto infezione resistente a terapia antibiotica, 2 (14,3%) laparoceli sul sito di impianto, 2 (14,3%) leakage del sito d'impianto, 2 (14,3%) hanno sviluppato neoplasie addominali, 1 (7,1%) pz ha avuto scompenso cardiaco.
Conclusioni: Ancora oggi la PD è poco diffusa. Le strategie chiave per facilitarne ed estenderne l'utilizzo sono una più vasta conoscenza e formazione dei nefrologi, oltre ad una maggiore competenza dei chirurghi nel posizionamento e nella gestione intraoperatoria del catetere. È necessaria un'ulteriore crescita nell'uso della dialisi peritoneale per consentire a questa metodica di diventare parte integrante dei programmi di terapia di sostituzione renale.

78 - AR 03

Embolia settica polmonare: possibile complicanza misconosciuta da infezione catetere-correlata

Lidia Santarpia[1], Alfredo Maresca[1], Rosaria D'Amico[1], Soraya De Razza[1], Antonietta Maccarone[1], Giuditta M Chieffo[1], Vera Cirillo[1], Andrea De Felice[1], Giuseppe De Simone[1]

[1]D.A.I. di chirurgia generale e chirurgie specialistiche, dei trapianti di Rene, nefrologia, cure intensive e del dolore, Direttore: Prof. Giuseppe Servillo; Servizio accessi vascolari avanzati, U.O.S.D di anestesia in chirurgia epatobiliare e trapianti di fegato (Resp: Prof. Giuseppe De simone), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'embolia settica polmonare (SPE) e' una complicanza frequentemente non rilevata delle infezioni del flusso sanguigno correlate al catetere venoso centrale. Lo scopo dello studio è di valutare retrospettivamente l'incidenza di infezioni correlate a catetere vascolare centrale (CRBSI) ed embolia settica polmonare in una coorte di pazienti non oncologici in terapia nutrizionale parenterale. Sono stati valutati tutti i pazienti in terapia nutrizionale parenterale domiciliare portatori di un catetere venoso centrale o di un PICC (catetere centrale a inserimento periferico) che sono stati ricoverati per una batteriemia catetere-correlata. Al momento della diagnosi tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiogramma transtoracico, ecocolordoppler vascolare venoso e TC torace ad alta risoluzione.
Risultati: sono stati reclutati 181 pazienti (81 di sesso maschile, 100 di sesso femminile, con età media 55 anni, range 13-90) affetti da patologia gastrointestinale non oncologica in nutrizione parenterale domiciliare per un totale 51,563 giorni di terapia. In totale sono stati registrati 23 casi di infezione con un'incidenza di 0,45/1000 giorni di terapia. Le 23 infezioni si sono sviluppate in 15 pazienti: un paziente ha sviluppato quattro infezioni in quattro anni, due pazienti tre infezioni in tre anni, un paziente due infezioni in un anno, e i rimanenti undici pazienti una sola infezione.
Alla diagnosi, tutti i pazienti con batteriemia CVC correlata sono stati sottoposti a TC Torace ad alta risoluzione. In 10 dei 23 casi (43.5%, 5 pz) sono state riscontrate lesioni polmonari compatibili con embolia settica polmonare.
Tutti i pazienti sono stati trattati con una terapia antibiotica della durata di circa due settimane.
Conclusioni: i nostri risultati hanno dimostrato che una CRBSI può produrre SPE asintomatica con infiltrati polmonari nel 43,5% dei casi, suggerendo la necessità di verificare la presenza di infezioni polmonari secondarie per scegliere la terapia antimicrobica più appropriata.

79 - AR 03

Standardizzazione del management dei bambini con patologia del seno pilonidale con la tecnica endoscopica (PEPSiT) ed epilazione laser

Giuseppe Autorino[1], Serena Izzo[1], Mariapina Cerulo[1], Fulvia Del Conte[1], Vincenzo Coppola[1], Ester Ricci[1], Roberto Cardone[1], Alessandra Farina[1], Rachele Borgogni[1], Maria Escolino[1], Alessandro Settimi[1], Ciro Esposito[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Questo studio mira a standardizzare il trattamento endoscopico della fistola pilonidale (PEPSiT) associato ad epilazione laser. I dati di 59 pazienti, 23 ragazze e 36 ragazzi con un'età media di 16 anni (range 13-18), affetti da fistola pilonidale e trattati con tecnica PEPSiT in un periodo di 30 mesi, sono stati analizzati retrospettivamente. Dieci pazienti su 59 (16,9%) presentavano malattia recidiva intervento open. Inoltre, 4 pazienti su 59 (6,7%) presentavano una cisti pilonidale concomitante. Sono stati valutati: management pre- e post-operatorio, tecnica operatoria, eventuali recidive, dolore post-operatorio, durata della degenza ed intensità dell'analgesia.
Risultati: Tutti i pazienti hanno eseguito epilazione laser prima e dopo l'intervento negli ultimi 15 mesi. La durata dell'intervento è stato di 27,5 minuti (range 20-45). Il punteggio del dolore nelle prime 48 ore post-operatorie, valutato con la scala VAS, è stato 2,7 (range 2-5). L'analgesia è stata necessaria solo nelle prime 24 ore post-operatorie (range 18-36). Le medicazioni sono state effettuate quotidianamente dai genitori, applicando una soluzione topica di eosina al 2%, uno spray a base di sulfadiazina argentica e un gel a base di olio ozonizzato, senza limitazioni nel movimento. Ad 1 mese, gli orifizi esterni erano chiusi in tutti i pazienti e a un follow-up massimo di 30 mesi una sola recidiva (1,6%) è stata riportata e ritrattata con successo mediante PEPSiT.
Conclusioni: La nostra esperienza preliminare ha confermato che la PEPSiT rappresenta la tecnica di scelta per il trattamento della fistola pilonidale nella popolazione pediatrica. È fondamentale standardizzare gli steps del trattamento che consistono nell'epilazione laser pre-operatoria, seguita dall'intervento con tecnica PEPSiT e dal management post-operatorio con medicazioni a base di eosina, sulfadiazina argentica in forma di spray e olio ozonizzato in forma di gel nelle 2-3 settimane successive all'intervento e nell'epilazione laser definitiva dopo guarigione della ferita chirurgica.

80 - AR 26

Orecchio di Stahl: correzione non chirurgica

Fabrizio Schonauer[1], Rosita Pensato[1], Giuseppe Pezone[1], Annachiara Cavaliere[1], Andrea Murante[1], Francesco D'Andrea[1]

[1]UOC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Dipartimento Assistenziale integrato di Nefrologia, Urologia, e Chirurgia Generale e dei Trapianti di Rene, Anestesia e Rianimazione, Azienda ospedaliera universitaria Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Molte anomalie auricolari congenite non ipoplasiche sono associate a difetti di ripiegamento delle pliche auricolari, coinvolgenti soprattutto l'elice e l'antielice. Tali malformazioni possono essere corrette in modo non chirurgico, senza anestesia e con costi ridotti, mediante l'applicazione di un corretto splinting auricolare nel periodo neonatale, epoca in cui la cartilagine auricolare risulta molto malleabile a causa dell'incrementata attività estrogenica. Tra queste malformazioni assume rilievo l'orecchio di Stahl, che si configura come una deformità della piega dell'elice, che risulta appiattita, a cui si associa la presenza di una terza crus dell'antielice, e anomalie della fossa scafoidea.
Presentiamo una serie di 12 casi di pazienti affetti da orecchio di Stahl, trattati mediante applicazione di splint auricolare in età neonatale. Lo splint si compone di una guida cilindrica flessibile di silicone (silastic), che racchiude un'anima di metallo. Tale device viene modellato secondo le esigenze del caso specifico e fissato in sede auricolare con strip adesive cutanee, in maniera tale da riprodurre le pliche auricolari iposviluppate. Il dispositivo viene lasciato in sede per 3-4 settimane, nel corso delle quali si effettuano follow up con cadenza programmata.
Risultati: Risultati eccellenti sono stati ottenuti nell'82% dei casi di orecchio di Stahl trattati con splinting auricolare. Nella restante quota di casi (18%) i risultati appaiono soddisfacenti o buoni. Non si segnalano complicazioni occorse nella serie.
Conclusioni: Ne deriva che lo splinting auricolare risulta particolarmente efficace per il trattamento, in età neonatale, di questa deformità auricolare, e che tale soluzione non chirurgica dovrebbe essere offerta con maggiore frequenza ai genitori di neonati affetti.

81 - AR 26

Tecniche di ricostruzione oncoplastica nella skin-sparing mastectomy

Fabrizio Schonauer[1], Rosita Pensato[1], Andrea Murante[1], Francesco Biffaro[1], Francesco D'Andrea[1]

[1]Dipartimento Assistenziale Integrato di Nefrologia, Urologia, Chirurgia Generale e dei Trapianti di Rene, Anestesia e Rianimazione, U.O.C. di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La "Skin-Sparing Mastectomy" (SSM) è, al giorno d'oggi, una tecnica ampiamente accettata come intervento standard per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale. La SSM è associata ad un miglioramento della qualità della vita, anche nei casi in cui la radioterapia adiuvante, che fa seguito al trattamento conservativo, può in parte compromettere il risultato estetico finale della mammella ricostruita. È stato dimostrato che i risultati estetici di una ricostruzione mammaria immediata dopo SSM sono superiori a quelli che fanno seguito alle tecniche di mastectomia tradizionali. Quando indicata, quindi, la "Skin-sparing Mastectomy" è da preferire alle metodiche più invasive.
Dopo un'attenta revisione della letteratura, tuttavia, è apparso come non esista alcun elenco preciso che raggruppi le diverse tecniche descritte per la chirurgia conservativa del seno. Lo scopo di questo studio, quindi, era quello di sviluppare una classificazione semplice ed accurata dei diversi modelli di incisione cutanea che potrebbero essere utilizzati nella Chirurgia Oncoplastica della mammela.
Risultati: Ad oggi sono state descritte differenti tipologie di incisione cutanea che possono essere associate alla SSM; Carlson et al. hanno classificato questi differenti approcci in 4 metodiche principali.
Partendo da questa prima classificazione, e facendo una review accurata della letteratura circa i differenti pattern di incisione che possono essere adoperati nella SSM, proponiamo una nuova classificazione delle metodiche di Chirurgia Oncoplastica della mammella.
Conclusioni: Le tecniche chirurgiche di oncoplastica mammaria ottimizzano i risultati estetici migliorando la forma, la distribuzione del volume e la posizione della cicatrice finale. Tra le varie procedure ricostruttive da impiegare nelle mammelle di dimensioni medio-grandi, abbiamo classificato i diversi approcci chirurgici delle "Skin-reducing Mastectomies". Questa classificazione indirizza la scelta della migliore tecnica chirurgica da utilizzare rispetto alla sede della lesione neoplastica primaria.

82 - AR 04

Studio della volumetria cerebellare in pazienti con distonia cervicale

Elvira Guerriero[1], Giuseppe Pontillo[1], Anna Castagna[2], Sirio Cocozza[1], Camilla Russo[1], Francesca Baglio[2], Fiore Manganelli[3], Marcello Esposito[3], Arturo Brunetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]IRCCS Santa Maria Nascente, "Don Carlo Gnocchi" Fondazione ONLUS, Milano;
[3]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Distonia Cervicale Idiopatica ("Cervical Dystonia" - CD) è un disordine neurologico cronico caratterizzato da contrazioni involontarie della muscolatura cervicale. Tale patologia è stata recentemente considerata come un disordine riguardante un complesso network motorio legato ad anomalie non solo dei gangli della base, ma anche di talamo, corteccia cerebrale e cervelletto.
Scopo di questo studio è stato quello di verificare la presenza di alterazioni volumetriche coinvolgenti i lobuli cerebellari nei pazienti con CD, ed investigarne il possibile significato fisiopatologico.
Risultati: Comparando i risultati ottenuti da un'analisi automatizzata di dati di Risonanza Magnetica volumetrica in un gruppo di 27 pazienti CD (età media=50.4±11.3 anni; M/F=13/14) con quelli ottenuti in una popolazione di controllo (età media= 51.7±11.5 anni; M/F=13/14), abbiamo riscontrato una significativa riduzione volumetrica del lobo anteriore del cervelletto ($p=0.006$), con una più marcata atrofia dei lobuli cerebellari I-IV ($p=0.004$) e VI ($p=0.009$), con un trend di riduzione volumetrica del lobulo V ($p=0.01$) e dei peduncoli cerebellari medio ($p=0.03$) e superiore ($p=0.04$), non significativo dopo correzione per confronti multipli.
Conclusioni: In questo studio abbiamo dimostrato la presenza di atrofia cerebellare significativa in pazienti affetti da CD.
In particolare, abbiamo dimostrato una riduzione significativa del cervelletto anteriore, che è considerato topograficamente più correlato alle funzioni sensori-motorie. I risultati di questo studio possono, potenzialmente, aiutare ulteriormente nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base del danno in pazienti con CD.

83 - AR 04

RT Safe 3D printed PseudoPatient: implementazione di un innovativo sistema antropomorfo di verifica pre-trattamento in radioterapia stereotassica

Caterina Oliviero[2], Francesca Itta[1], Manuel Conson[2], Chiara Feoli[1], Stefania Clemente[2], Roberto Pacelli[2]

[1]Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I trattamenti di radioterapia stereotassica (SRS) utilizzando piccoli campi, geometrie ad archi co-planari e non complanari, permettono di rilasciare a livello di piccole lesioni intracraniche alte dosi di radiazione conformate e con alti gradienti. Alla luce della complessità dell'approccio, sistemi di verifica pre-trattamento tridimensionali sono di particolare rilevanza per valutare e garantire una adeguata accuratezza geometrica e dosimetrica. Il presente lavoro ha come obiettivo quello di testare e validare un innovativo sistema antropomorfo di verifica pre-trattamento SRS: RT Safe Psudopatient capace di combinare sistemi dosimetrici tridimensionali (gel dosimetrici) alla morfologia e densità delle strutture ossee e dei tessuti molli riprodotte grazie all'utilizzo della tecnologia di stampa 3D a partire dalla CT del paziente di interesse (fig.1). Il fantoccio RT Safe riempito d'acqua e di un inserto cilindrico contenente un dosimetro gel (RT-gel 100) è stato sottoposto al workflow tipico di un paziente SRS: acquisizione CT di pianificazione, countouring delle strutture di interesse (PTV c-shaped), creazione del piano di trattamento e irradiazione all'acceleratore. Una immagine T2 pesata del fantoccio è stata acquisita a 24 h dall'irradiazione utilizzando una risonanza 3T per disporre di una mappa di dose misurata.



Fig.1 Fantoccio antropomorfo RT Safe Pseudo Patient riempito d'acqua e con inserto per dosimetria 3D gel in fase di acquisizione CT di pianificazione (sinistra) e irraggiamento all'acceleratore (destra)

Risultati: L'accordo tra la mappa di dose calcolata e quella pianificata è stata valutata dopo una co-registrazione rigida tra le due, in termini di gamma index 1D, 2D e 3D (fig.2). Il gamma index 3D è stato valutato con il passing criteria 2mm/5% (fig.3).

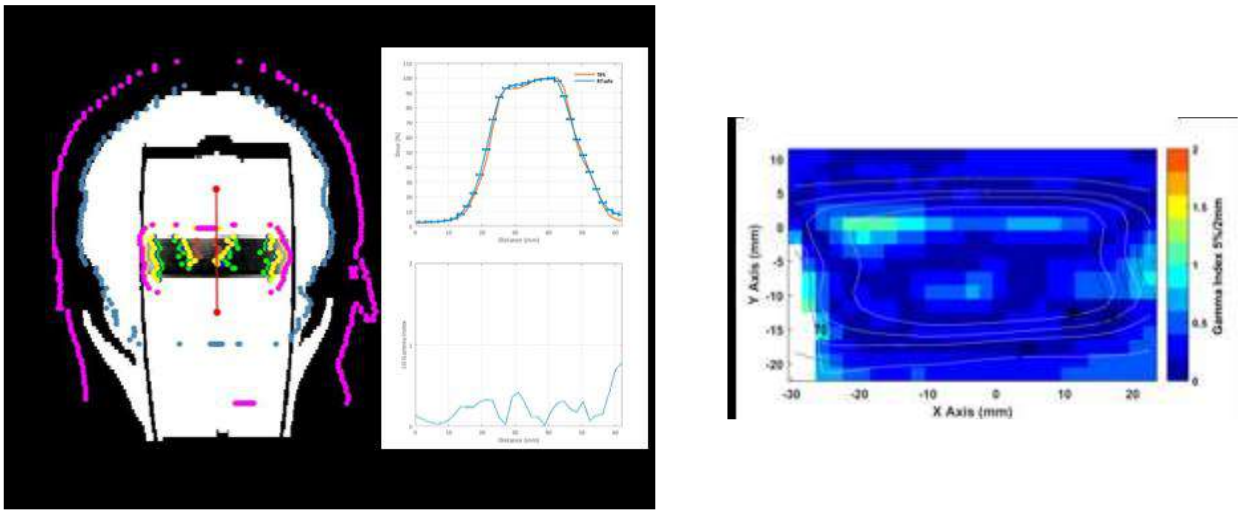
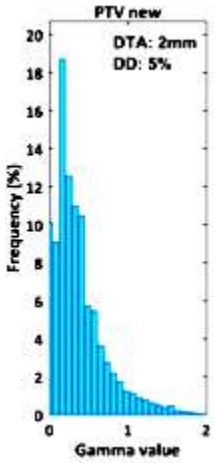


Fig.2 Risultato dell'analisi dell'accordo tra calcolato e misurato in termini di Gamma Index 1D e 2D



Passing criteria		Passing Rate
DTA (mm)	DD (%)	GI ≤ 1 (%)
2	5	93.69

Fig.3 Risultato dell'analisi dell'accordo tra calcolato e misurato in termini di Gamma Index 3D ed il relativo passing criteria

Conclusioni: RT safe pseudo patient rappresenta ad oggi l'unica soluzione di verifica pretrattamento capace di combinare forme antropomorfe a sistemi dosimetrici ad alta risoluzione spaziale superiore a qualsiasi sistema standard di verifica basato su matrici di diodi e camere a ionizzazione. Il suo utilizzo è promettente soprattutto per la verifica di casi critici che richiedono una elevata accuratezza di realizzazione geometrica oltre che dosimetrica.

84 - AR 04

La valutazione della riserva di perfusione miocardica mediante CZT-SPECT: confronto con la PET/TC con ^{82}Rb

Fabio Volpe[1], Giovanni De Simini[1], Adriana D'Antonio[1], Alessia Giordano[1], Antonio D'Addio[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Simona Limone[1], Pasqualina Buonomano[1], Leandra Piscopo[1], Marina De Risi[1], Pietro Buongiorno[1], Roberta Assante[1], Emilia Zampella[1], Teresa Mannarino[1], Wanda Acampa[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) rappresenta il gold standard per la valutazione non invasiva della riserva di perfusione miocardica (MPR); tuttavia il flusso ematico miocardico (MBF) e la MPR possono essere calcolati anche mediante tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo, utilizzando gamma-camere cardio-dedicate con cristalli Cadmio-Zinco-Tellurio (CZT-SPECT). Lo studio ha lo scopo di confrontare i valori di MBF e MPR ottenuti mediante acquisizione dinamica con CZT-SPECT e PET/TC con 82Rb in 25 pazienti con cardiopatia ischemica (CAD) sospetta o nota e dati angiografici disponibili, e studiare l'accuratezza della MPR nel predire la presenza di CAD ostruttiva. In tutti i pazienti sottoposti a CZT-SPECT dinamica con 99mTc-sestamibi dopo sforzo e a riposo e PET/TC con 82Rb sono stati calcolati l'MBF basale ed iperemico e la MPR. L'accuratezza diagnostica della MPR ottenuta sia mediante CZT-SPECT che PET/TC è stata valutata utilizzando la curva ROC.
Risultati: I valori di MBF basale valutato mediante CZT-SPECT erano simili a quelli ottenuti utilizzando la PET/TC, mentre MBF iperemico e MPR risultavano più elevati con la CZT-SPECT. All'analisi della curva ROC, la MPR globale alla CZT-SPECT ha mostrato una buona capacità nel predire una MPR ridotta alla PET, con AUC di 0.85. Un valore di 2.5 risultava il migliore cut-off nel predire una ridotta MPR alla PET (sensibilità 86%, specificità 73% ed accuratezza 80%). Per la CZT-SPECT, un valore di MPR regionale di 2.1 rappresentava il migliore cut-off per l'identificazione della CAD ostruttiva. L'accuratezza diagnostica della CZT-SPECT e della PET nell'identificazione della CAD ostruttiva utilizzando i rispettivi cut-off era sovrapponibile.
Conclusioni: L'elevata accuratezza della MPR ottenuta mediante CZT-SPECT nell'identificazione della ridotta MPR alla PET e un'accuratezza simile dei due metodi nell'identificare la CAD ostruttiva possono incoraggiare l'utilizzo della CZT-SPECT per una migliore stratificazione del rischio e gestione del paziente.

85 - AR 04

Uso delle misure lineari RM di dilatazione ventricolare come possibile biomarker di predizione della disabilità clinica in Sclerosi Multipla

Ludovica Fulgione[1], Giuseppe Pontillo[1], Chiara Paolella[1], Teresa Perillo[1], Elena A Vola[1], Vincenzo Brescia Morra[2], Mario Quarantelli[3], Sirio Cocozza[1], Maria Petracca[2], Arturo Brunetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: L'atrofia cerebrale è un importante biomarker neuroradiologico di disabilità nella Sclerosi Multipla, ma la sua individuazione è limitata dall'esistenza di diversi tipi di acquisizione e protocolli di post-elaborazione. Sono state indagate l'affidabilità e la validità di misure lineari di dilatazione ventricolare come marcatori indiretti di atrofia cerebrale e possibili predittori di disabilità clinica.
Risultati: Il campione era costituito da 87 pazienti (61/26=F/M; 34 ± 8.5 anni) esaminati al *baseline* e dopo 10 anni. La distanza inter-caudata (*ICD)* e l'ampiezza del terzo ventricolo (*TVW)* sono stati correlati con il volume cerebrale normalizzato (*NBV*; p<0.001). La variazione percentuale annua del volume cerebrale (PBVC / y) è stata correlata alle variazioni annuali di ampiezza del corno frontale (*FHW), ICD* e *TVW* (p≤0.005). La disabilità al *baseline* è stata associata a ***NBV***, *ICD* e *TVW* (p <0,001), mentre PBVC / y prevedeva un progressione di disabilità confermata (*CDP)* a 10 anni (p = 0,01). Un *cut-off* percentuale annuo di variazione di *ICD* (PICDC / y) del valore di 4.38 %, corrispondente a -0.91%PBVC/y, era correlato con la *CDP* a 10 anni (p = 0,04). Questi *cut-off* stimati hanno fornito un valore aggiunto per la predizione di *CDP* a 10 anni (PBVC / y: p <0,001; PICDC / y: p = 0,002).
Conclusioni: Le misure lineari di dilatazione ventricolare sono biomarker riproducibili e clinicamente rilevanti di atrofia cerebrale, con *ICD* ed il suo incremento nel tempo che mostrano la migliore associazione con disabilità clinica. In particolare, un cut-off PICDC / y del 4,38% potrebbe servire come potenziale marcatore alternativo di progressione di disabilità a lungo termine.

86 - AR 04

I cambiamenti del tessuto linfoide alla PET-TC con 18F-FDG nei pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con immunoterapia

Antonio D'Addio[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Ciro G Mainolfi[1], Vincenzo Damiano[2], Elide Matano[2]

[1]Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento con agenti immunoterapici come ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab è diventato lo *standard of care* dei pazienti con melanoma metastatico, dimostrando tassi di risposta alla terapia e sopravvivenza incrementati rispetto alla chemioterapia classica. Tuttavia, a causa del loro particolare meccanismo d'azione questi agenti sono collegati in maniera dose dipendente ad eventi avversi immuno-mediati la cui identificazione precoce è di estrema importanza. La PET-TC con 18F-FDG può indicare aree ad aumentata attività metabolica collegate sia a tessuto tumorale che a reazioni di tipo infiammatorio, pertanto, obiettivo principale di questo lavoro è valutare tramite PET-TC con 18F-FDG i cambiamenti del tessuto linfoide in risposta alla somministrazione di agenti immunoterapici in pazienti con melanoma metastatico.
Risultati: Sono stati raccolti ed analizzati retrospettivamente i dati di 21 pazienti con melanoma metastatico trattati con immunoterapia (4 cicli per ipilimumab e pembrolizumab e 6 cicli per nivolumab), di cui 13 pazienti hanno praticato ipilimumab, 6 pazienti nivolumab e 2 pembrolizumab. La PET-TC con 18F-FDG è stata effettuata al tempo zero, a 12 e 24 settimane dall'inizio dell'immunoterapia per un totale di 46 PET-TC esaminate; l'analisi dei dati si è focalizzata sull'attività metabolica dei linfonodi mediastinici/ilari e sulla milza ed ha rivelato che due pazienti su ventuno hanno mostrato un incremento simmetrico dell'uptake di 18F-FDG nelle PET-TC post-terapia a livello dei linfonodi mediastinici/ilari mentre non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi nel metabolismo glucidico a livello splenico.
Conclusioni: I nostri risultati hanno mostrato che l'uptake di18F-FDG riscontrato in 2/21 pazienti (9.5%) alla PET-TC post terapia è stato associato ad una risposta al trattamento, suggerendo che l'accumulo del tracciante in tali sedi non va confuso con progressione di patologia. Al contrario le modifiche nell'uptake splenico non si sono rivelate efficaci nel predire la risposta al trattamento immunoterapico.

87 - AR 04

Analisi radiomica dei dati di risonanza magnetica per la predizione del grading nei carcinomi renali a cellule chiare

Michela Sarnataro[1], Arnaldo Stanzione[1], Carlo Ricciardi[1], Renato Cuocolo[1], Valeria Romeo[1], Jessica Petrone[1], Pier Paolo Mainenti[2], Giovanni Improta[3], Filippo De Rosa[1], Luigi Insabato[1], Arturo Brunetti[1], Simone Maurea[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche;
[3]Dipartimento di Salute Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il grading di Fuhrman (FG) è un importante fattore prognostico per i pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare (CRCC). In questo studio, sperimentiamo un approccio combinato di radiomica e machine learning basato su immagini di risonanza magnetica (RM) per una predizione non invasiva del FG. In particolare, l'obiettivo primario è differenziare i tumori di alto grado (gradi III e IV) da quelli di basso grado (gradi I e II); obiettivo secondario è la predizione esatta del FG. Immagini T2-pesate e post-contrasto di 32 pazienti (20 con tumore di basso grado e 12 con tumore di alto grado), acquisite con una RM 3 Tesla, sono state segmentate per generare volumi di interesse contenenti l'intero tumore. Da questi, sono stati estratti i parametri radiomici. La popolazione in studio è stata suddivisa in due partizioni, una per l'addestramento ed una per il test del modello (rispettivamente 75% e 25%). Sulla prima, è stato applicato un processo di selezione dei parametri radiomici, per identificare quelli maggiormente informativi ed eliminare i ridondanti. L'algoritmo selezionato per costruire il modello era il Random Forest (RF), un classificatore d'insieme ottenuto dall'aggregazione di alberi decisionali.
Risultati: In totale, 2438 parametri radiomici sono stati estratti per ogni tumore. Le tecniche di selezione dei parametri hanno permesso di identificare i 3 parametri maggiormente informativi che l'algoritmo RF ha utilizzato per la differenziazione tra tumori di alto e basso grado, raggiungendo un'accuratezza massima pari al 91.7%. Nella predizione esatta del grading tuttavia, il RF ha dovuto impiegare un numero maggiore di parametri (5) per raggiungere un'accuratezza dell'84,4%.
Conclusioni: Queste evidenze supportano l'ipotesi che un approccio combinato di radiomica e machine learning basato su immagini RM potrebbe rappresentare un possibile strumento diagnostico non invasivo per la predizione del FG nei pazienti affetti da CRCC.

88 - AR 04

Ruolo dell'imaging di perfusione miocardica mediante CZT-SPECT dinamica a bassa dose nell'identificazione della coronaropatia ostruttiva

Adriana D'Antonio[1], Alessia Giordano[1], Giovanni De Simini[1], Antonio D'Addio[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Simona Limone[1], Pasqualina Buonomano[1], Leandra Piscopo[1], Fabio Volpe[1], Marina De Risi[1], Pietro Buongiorno[1], Teresa Mannarino[1], Emilia Zampella[1], Roberta Assante[1], Wanda Acampa[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Tomografia Computerizzata ad emissione di fotone singolo con gamma-camera cardio-dedicata con cristallo Cadmio-Zinco-Tellurio (CZT-SPECT) è comunemente utilizzata nella valutazione prognostica dei pazienti con cardiopatia ischemica (CAD), sospetta o nota. Abbiamo valutato il ruolo del flusso ematico miocardico (MBF) e della riserva di perfusione miocardica (MPR) mediante protocollo di acquisizione CZT-SPECT dinamica a bassa dose nel predire la presenza di stenosi coronarica in pazienti con CAD sospetta o nota. Abbiamo studiato 173 pazienti indirizzati ad una CZT-SPECT dinamica con 99mTc-Sestamibi (155MBq a riposo e 370MBq dopo stress farmacologico). La presenza di un difetto di perfusione (TPD) <5% è stata considerata normale. La CAD ostruttiva è stata definita in presenza di una stenosi ≥70% all'angiografia.
Risultati: Nei pazienti con TPD ≥5% (n=90), la MPR globale (2.40±0.7 vs. 2.70±0.8, $p<0.05$) e l'MBF iperemico (2.90±1.2 vs. 3.54±1.1 ml/min/g, $p<0.05$) sono risultati ridotti rispetto ai pazienti con TPD normale (n=83), con una debole ma significativa correlazione tra TPD e MPR globale ($r= 0.179$, $p<0.05$).
Dei 91 pazienti con angiografia disponibile, 21 presentavano CAD ostruttiva (23%). All'analisi per vaso, il MBF iperemico regionale (2.59±1.2 vs. 3.24±1.1 ml/min/g) e la MPR regionale (1.96±0.7 vs. 2.74±0.9) sono risultati entrambi ridotti ($p<0.01$) nei vasi con CAD ostruttiva (n=31) rispetto a quelli senza (n=242). All'analisi di regressione logistica univariata, TPD ($p<0.05$), MBF iperemico regionale ($p<0.01$) e MPR regionale ($p<0.01$) sono risultati predittori di CAD ostruttiva. All'analisi multivariata, solo la MPR regionale ($p<0.01$) è risultata essere predittore indipendente di CAD ostruttiva.
Conclusioni: In pazienti con CAD sospetta o nota, la MPR stimata mediante CZT-SPECT dinamica a bassa dose ha mostrato una significativa correlazione con il TPD e può essere utilizzata come predittore di CAD ostruttiva.

89 - AR 04

Relazione tra la risposta della frequenza cardiaca allo stress farmacologico ed innervazione cardiaca in pazienti con coronaropatia sospetta o nota

Giovanni De Simini[1], Alessia Giordano[1], Adriana D'Antonio[1], Marina De Risi[1], Fabio Volpe[1], Leandra Piscopo[1], Antonio D'Addio[1], Pasqualina Buonomano[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Simona Limone[1], Carmela Nappi[1], Roberta Assante[1], Valeria Gaudieri[1], Teresa Mannarino[1], Emilia Zampella[1], Wanda Acampa[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: È stato osservato che la risposta cronotropa al test da stress farmacologico risulta ridotta in pazienti con neuropatia autonomica. La relazione tra le modifiche della frequenza cardiaca allo stress test farmacologico (HRR) e la disfunzione autonomica non è stata tuttavia ancora pienamente investigata. Abbiamo valutato la potenziale interazione tra l'HRR e l'innervazione miocardica in pazienti con patologia coronarica sospetta o nota.
Risultati: Abbiamo studiato 71 pazienti consecutivi con coronaropatia (CAD) sospetta o nota, indirizzati a imaging di perfusione miocardica dopo stress farmacologico con somministrazione e.v. di ^{99m}Tc-sestamibi e imaging di innervazione miocardica dopo somministrazione di ^{123}I – metaiodobenzilguanidina (^{123}I- MIBG). L'HRR è stata calcolata come massima variazione percentuale della frequenza cardiaca rispetto alla frequenza basale. All'imaging di innervazione miocardica con ^{123}I- MIBG sono stati inoltre calcolati i rapporti tra i conteggi medi per pixel in corrispondenza del miocardio ed i conteggi medi per pixel a livello mediastinico (H/M) in fase precoce e tardiva. Per l'analisi dei dati, i pazienti sono stati categorizzati in base ai terzili di H/M tardivo. Sebbene non siano state osservate differenze tra le caratteristiche cliniche, i dati emodinamici e i risultati dell'imaging di perfusione tra le categorie di terzili di H/M tardivo, è stata evidenziata una progressiva diminuzione dell'HRR in relazione alla riduzione dell'H/M tardivo (P for trend =0.02). Inoltre, all'analisi di regressione lineare l'HRR risulta predittivo della riduzione dell'H/M tardivo ($P < .05$). È stata infine dimostrata, una correlazione significativa tra HRR e H/M tardivo ($r = 0.24$, $P < .05$).
Conclusioni: La relazione tra HRR e l'innervazione cardiaca simpatica, in pazienti con CAD sospetta o nota, conferma una forte interazione tra la stimolazione cardiaca del sistema nervoso autonomo e la risposta cardiaca allo stress test farmacologico suggerendo il possibile impiego dell'HRR come parametro surrogato per la valutazione della funzione cardiaca simpatica.

90 - AR 04

Displasia Cerebellare in pazienti con mutazione *PIK3CA*: presentazione di una case-series

Fabiana Trifari[1], Martina Di Stasi[1], Giana Izzo[2], Cecilia Parazzini[2], Chiara Doneda[2], Andrea Righini[2], Lorenzo Ugga[1], Elisa Cattaneo[3], Vittoria Baraldini[4], Arturo Brunetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, ASST FBF SACCO, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano;
[3]Unità di Genetica Clinica, Divisione di Medicina Materno-Fetale, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, ASST FBF SACCO, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano;
[4]Unità di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Chirurgia Vascolare, ASST FBF SACCO, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano.

Introduzione ed obiettivi: Il termine PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum) indica un ampio spettro di sindromi da iperaccrescimento correlate a mutazioni somatiche nella via di segnalazione mediata dalla subunità catalitica alfa della fosfatidil-inositolo-3-chinasi. La Risonanza Magnetica (RM) encefalica mostra differenti reperti, quali anomalie di sviluppo corticale, alterazioni della sostanza bianca, ampliamento del sistema ventricolare e degli spazi liquorali periencefalici.
In particolare, le alterazioni cerebellari note in letteratura consistono essenzialmente nel riscontro di "macrocerebellum". Scopo di questa case-series è ampliare lo spettro di reperti caratteristici evidenziabili al neuroimaging.
Risultati: Presentiamo tre casi di pazienti con mutazione documentata nella via di segnalazione *PIK3CA* e prevalente coinvolgimento delle strutture cerebellari allo studio RM dell'encefalo, con asimmetrico incremento dimensionale cerebellare e concomitanti caratteristiche displastiche, quali anomalo ispessimento del rim corticale ed aberrante orientamento dei folia cerebellari.
Conclusioni: La displasia cerebellare potrebbe costituire un reperto encefalico peculiare nei pazienti PROS e in caso di un quadro clinico con malformazione capillare, iperaccrescimento segmentario ed anomalie distali degli arti, alla RM encefalica andrebbe prestata particolare attenzione alle alterazioni cerebellari in quanto il riscontro di suddette anomalie potrebbe indirizzare a specifici test genetici.

91 - AR 04

Identificazione e tipizzazione dell'amiloidosi cardiaca con l'utilizzo di metodiche di imaging non invasivo: due casi studiati con scintigrafia whole-body con ^{99m}Tc-DPD

Marina De Risi[1], Fabio Volpe[1], Leandra Piscopo[1], Alessia Giordano[1], Adriana D'Antonio[1], Giovanni De Simini[1], Antonio D'Addio[1], Pasqualina Buonomano[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Simona Limone[1], Carmela Nappi[1], Emilia Zampella[1], Valeria Gaudieri[1], Teresa Mannarino[1], Roberta Assante[1], Wanda Acampa[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'amiloidosi cardiaca (AC) è una cardiomiopatia restrittiva infiltrativa caratterizzata da prognosi infausta. Le forme più comuni, amiloidosi a catene leggere (AL) e da accumulo di transtiretina (ATTR), differiscono per eziologia, prognosi e terapia. Riportiamo due casi di AC a diversa eziologia con distinti pattern all'imaging con scintigrafia whole-body con ^{99m}Tc-DPD eseguita con gamma-camera CZT.

Risultati: Il primo caso riguarda un uomo (60 anni) con sindrome nefrosica e dispnea ingravescente in cui l'elettrocardiogramma mostrava ritmo sinusale ad alto voltaggio; l'ecocardiogramma evidenziava disfunzione diastolica con ridotta frazione d'eiezione (FE 36%) del ventricolo sinistro (VS) e globale riduzione dello strain longitudinale (-7.1%). La risonanza magnetica (RM) mostrava asimmetrica ipertrofia del VS con ridotta funzione sistolica (FE 40%) e diffusa impregnazione post-contrastografica tardiva, come da amiloidosi cardiaca. Sebbene gli esami di laboratorio evidenziassero una discrasia cellulare del plasma suggerendo AL, la biopsia del grasso ombelicale non risultava diagnostica e la scintigrafia whole-body risultava negativa all'accumulo di tracciante a livello del VS. La biopsia miocardica (BM) confermava diagnosi di AL.

Il secondo caso riguarda un uomo (81 anni) iperteso con pregressa angina instabile trattata mediante rivascolarizzazione coronarica e dispnea ingravescente. L'elettrocardiogramma mostrava fibrillazione atriale, l'ecocardiogramma disfunzione diastolica e ipocinesia globale con FE ridotta (36%). La RM riportava ipertrofia del VS con ridotta FE (41%) e diffusa impregnazione post-contrastografica tardiva, come da amiloidosi cardiaca mentre la scintigrafia dimostrava accumulo del tracciante in corrispondenza del VS suggerendo la presenza di ATTR. In particolare, le acquisizioni tomografiche mostravano accumulo del tracciante in corrispondenza dell'apice e della regione antero-settale del VS. La diagnosi di ATTR è stata confermata dalla BM.

Conclusioni: La scintigrafia con ^{99m}Tc-DPD è una metodica che può essere utilizzata nella tipizzazione di AC. In particolare, la captazione del tracciante in corrispondenza del tessuto miocardico orienta verso una diagnosi di ATTR.

92 - AR 04

Valutazione del tumore prostatico con RM: aderenza della letteratura scientifica ai criteri PI-RADSv2

Michele Gambardella[1], Renato Cuocolo[1], Arnaldo Stanzione[1], Andrea Ponsiglione[1], Francesco Verde[1], Antonio Ventimiglia[1], Valeria Romeo[1], Mario Petretta[2], Massimo Imbriaco[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: le linee guida PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) sono state ideate per standardizzare l'acquisizione, l'interpretazione e la refertazione della Risonanza Magnetica (RM) prostatica. Obiettivo di questa revisione sistematica è valutare l'aderenza in letteratura ai requisiti tecnici minimi del PI-RADSv2 (aggiornamento 2014), per una migliore comprensione delle problematiche che ne limitano la diffusione. Sono stati selezionati tutti gli studi originali di RM prostatica pubblicati da Gennaio 2016, utilizzando una stringa di ricerca appropriata su più database di letteratura medica. Le informazioni relative ai protocolli di acquisizione e all'arruolamento dei pazienti sono state recuperate dal manoscritto e/o dai materiali supplementari. I parametri tecnici sono stati valutati in relazione all'aderenza o meno ai requisiti minimi del PI-RADSv2.
Risultati: 150 studi sono stati inclusi nell'analisi. Di questi, il 15% riportava i dettagli del protocollo di acquisizione relativi a tutte le specifiche tecniche richieste per le sequenze T2-pesate (T2w), solo l'8% per le sequenze di diffusione (DWI) e la corrispettiva mappa del coefficiente di diffusione apparente (ADC), mentre il 10% per le sequenze di perfusione (DCE). Complessivamente, solo il 5% degli studi riportava tutti i parametri tecnici richiesti da PI-RADSv2, nessuno dei quali però soddisfaceva completamente le specifiche delle linee guida.
Solo il 19% degli studi era in linea con il PI-RADSv2 per tutti i parametri tecnici riportati. In particolare, l'aderenza risultava più bassa per la T2w frequency in-plane resolution (12%), per i bassi valori di b della mappa ADC (27%) e per la risoluzione temporale delle sequenze DCE (43%). Inoltre, solo il 59% degli studi che riportavano alti valori di b delle sequenze DWI aderiva alle raccomandazioni del PI-RADSv2.
Conclusioni: L'aderenza al PI-RADSv2 è eterogenea in letteratura. I nostri risultati confermano la necessità di una maggiore diffusione delle linee guida PI-RADSv2 e di indicazioni meno stringenti per alcuni parametri tecnici.

93 - AR 04

Differenti tecniche di misurazione del volume prostatico ed impatto sul potere predittivo del PSA density, nei pazienti con sospetto carcinoma prostatico

Alfonso Suppa[1], Renato Cuocolo[1], Arnaldo Stanzione[1], Martina Di Stasi[1], Mario Petretta[2], Massimo Imbriaco[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: dal rapporto tra l'antigene prostatico specifico (PSA) ed il volume prostatico (VP) è possibile ottenere il PSA density (PSAd), un parametro in grado di predire la presenza di tumore prostatico di alto grado (TP). Attualmente, il metodo più utilizzato per calcolare il VP è la formula dell'ellissoide, basata su misure lineari ottenute da immagini di Risonanza Magnetica prostatica (RM). Tuttavia, questo approccio potrebbe sottostimare il reale volume prostatico ed una formula alternativa (bullet) è stata proposta. Scopo di questo studio è valutare l'accuratezza della formula bullet nel calcolare il VP, calcolando il relativo cut-off del PSAd predittivo di TP e comparandolo con i risultati ottenuti tramite la formula dell'ellissoide e con la segmentazione manuale (standard di riferimento).
Risultati: Sono stati inclusi 195 pazienti che avevano eseguito una RM ed entro 30 giorni da questa erano stati sottoposti a biopsia prostatica. L'analisi delle curve ROC del PSAd calcolato con i tre metodi non ha mostrato differenze statisticamente significative nel potere predittivo del parametro dipendenti dal metodo di calcolo del VP (formula ellissoide, bullet e segmentazione manuale).
L'indice di Youden, utilizzato per calcolare il cut-off di PSAd per predire la presenza di TP, è risultato $\geq 0,15$ con la segmentazione manuale e la formula dell'ellissoide, e $\geq 0,12$ con la formula bullet.
Conclusioni: I risultati di questo studio dimostrano che la formula bullet per calcolare il VP, i cut-off di PSAd riportati nelle attuali linee guida (0,15) e confermati nel nostro studio, sottostimano la presenza di TP. Il metodo dell'ellissoide si confermato la strategia più valida e maggiormente in linea con la segmentazione manuale.

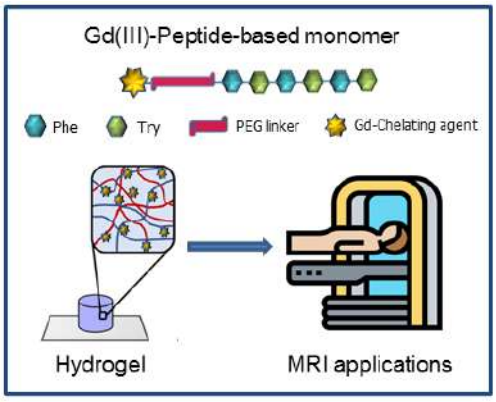
94 - AR 04

Sviluppo di agenti di contrasto supramolecolari basati sull'aggregazione di peptidi aromatici per applicazioni in Risonanza Magnetica Imaging

Carlo Diaferia[1], Elisabetta Rosa[1], Diego Tesauro[1], Filomena Rossi[1], Giancarlo Morelli[1], Antonella Accardo[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Risonanza Magnetica per Immagini (MRI) è una tecnica diagnostica largamente impiegata in clinica per la visualizzazione di lesioni tumorali. L'informazione spaziale sul tessuto viene recuperata grazie alla somministrazione nel paziente di mezzi di contrasto (MdC) a base di complessi dello ione paramagnetico gadolinio nel suo stato di ossidazione +3 [1]. Nonostante l'eccezionale valore diagnostico dell'MRI, nell'ultima decade c'è stata una crescente preoccupazione associata alla tossicità dello ione Gd^{3+} libero in paziente affetti dalla patologia della Fibrosi Nefrogenica Sistemica (NSF). Recentemente è stato anche riscontrato un accumulo di tale ione nel cervello e nelle ossa di pazienti non affetti da NSF che ricevono somministrazioni multiple di MdC [2]. L'obiettivo del presente progetto di ricerca è sviluppare nuovi MdC dotati di maggiore capacità contrastante e minore tossicità in vivo.
Risultati: Sono stati sintetizzati nuovi sistemi supramolecolari (nanostrutture fibrillari, idogeli e nanogel) ottenuti dall'auto-aggregazione di polipeptidi aromatici (come Tyr, Phe e Trp, 2-Nal) derivatizzati con complessi di gadolinio. Tutti i nanosistemi ottenuti a partire da tali coniugati peptidici hanno evidenziato buone proprietà relassometriche con valori di $12<r_{1p}<15$ $mM^{-1}s^{-1}$, ben al di sopra del valore atteso per i complessi a basso peso molecolare attualmente usati in clinica ($4.0<r_{1p}<5.0$ $mM^{-1}s^{-1}$). Gli studi di citotossicità in vitro hanno inoltre dimostrato un buon grado di internalizzazione e moderata tossicità dei sistemi sul modello cellulare utilizzato.
Conclusioni: I risultati preliminari ottenuti negli studi in vitro, suggeriscono che sistemi supramolecolari basati sull'auto-aggregazione di peptidi aromatici, grazie alle loro *performance* relassometriche e alla loro moderata tossicità, possono essere impiegati come MdC alternativi a quelli tradizionalmente impiegati in clinica.



Referenze
1. Di Gregorio, E. et *al.* (2013). Anal. Chem., 85(12), 5627-5631.
2. Gianolio, E. et *al.* (2017). Radiology, 285(3), 839-849.

95 - AR 04

Studio di verifiche pre-trattamento di piani SRS/SBRT realizzati con tecnica VMAT: l'implementazione dell'algoritmo Anatomy

Chiara Feoli[1], Stefania Clemente[2], Francesca Itta[1], Manuel Conson[2], Roberto Pacelli[2], Caterina Oliviero[2]

[1]Scuola di Specializzazioni in Fisica Medica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La radiochirurgia stereotassica (SRS) e la radioterapia stereotassica body (SBRT) realizzate mediante la Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) son procedure complesse ad alta precisione che erogano elevate dose di radiazioni su piccoli volumi bersaglio. In considerazione della complessità della tecnica e degli elevati gradienti di dose, un programma di assicurazione di qualità è clinicamente rilevante al fine di verificare e garantire in fase pretrattamento la corrispondenza tra la dose calcolata dal sistema per piani di trattamento (TPS) e la dose erogata. L'accuratezza del rilascio di dose in relazione all'anatomia del paziente, è stata analizzata attraverso l'implementazione dell'algoritmo di calcolo Anatomy, sviluppato dalla ScandiDos in associazione al sistema di misura con matrici ortogonali di diodi Delta Phantom +. L'algoritmo consente di retroproiettare fluenze energetiche misurate dal Delta4 su strutture CT del paziente specifico, al fine di valutare le dosi rilasciate al target e agli organi a rischio (OAR) attraverso un'analisi basata sulla metrica gamma e sulla valutazione del dose volume histogram (DVH).
Risultati: Risultati preliminari ottenuti su una ristretta coorte di pazienti SRS/SBRT relativamente a differenti distretti anatomici e differenti dosi di prescrizione hanno mostrato una variazione degli indici gamma in un range del -1,4%- 2% nell'analisi dei target e una variazione massima del 4 % per gli OAR valutati.
Conclusioni: L'analisi preliminare mostra un buon accordo in termini di gamma index per il target e gli OAR in presenza di strutture anatomiche omogenee. Trattandosi di un algoritmo a convoluzione basato sul pencil beam in presenza di non piccole eterogeneità si osserva una variazione fino anche al 10%.

96 - AR 04

Valutazione comparativa di parametri qualitativi e quantitativi derivati da 18F-FDG PET/TC nella prognosi di pazienti con mieloma multiplo

Sara Pellegrino[1], Rosa Fonti[1], Elisa Caiazzo[1], Vincenzo Parisella[1], Emanuele Criscuolo[1], Anna Vanacore[1], Maria L Cutolo[1], Alessia L Vastarella[1], Lucio Catalano[2], Ciro G Mainolfi[1], Fabrizio Pane[2], Silvana Del Vecchio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il mieloma multiplo (MM) è un disordine linfoproliferativo caratterizzato dall'espansione clonale di plasmacellule che infiltrano il midollo osseo e dalla produzione di immunoglobuline omogenee responsabili del danno d'organo. Nella gestione dei pazienti con MM, la 18F-FDG PET/TC consente di visualizzare sia caratteristiche morfologiche che funzionali quali l'infiltrazione plasmacellulare diffusa del compartimento osteo-midollare, la presenza di lesioni ossee focali, le localizzazioni extrascheletriche della malattia ed eventuali fratture. L'analisi delle immagini PET/TC è basata sulla valutazione visiva di aspetti qualitativi come entità ed estensione della captazione del tracciante e sulla definizione di parametri quantitativi quali il "metabolic tumor volume" (MTV) e la "total lesion glycolysis" (TLG). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare comparativamente il contributo dei parametri qualitativi e dei parametri volumetrici nella predizione di progression-free survival (PFS) ed overall survival (OS) in pazienti con MM. Abbiamo quindi arruolato 47 pazienti con MM in stadio IIIA che erano stati sottoposti a 18F-FDG PET/TC presso il nostro istituto.
Risultati: Tra tutti i parametri qualitativi e volumetrici analizzati, il SUVmax, il MTV, il TLG ed il numero di lesioni litiche erano i parametri significativamente differenti nei pazienti con (n=26) e senza (n=21) progressione così come nei pazienti morti (n=24) o sopravvissuti (n=23). I risultati dell'analisi univariata e multivariata hanno mostrato che il MTV e l'emoglobina sono fattori prognostici indipendenti sia di PFS (p=0.008) che di OS (p=0.0026). All'analisi di sopravvivenza, i pazienti con valori di MTV $\leq$ 39.4 ml hanno mostrato una PFS significativamente prolungata e una OS significativamente migliore dei pazienti con valori di MTV > 39.4 ml (p=0.0004 and p=0.0001, rispettivamente).
Conclusioni: Nei pazienti con MM il parametro volumetrico MTV derivato da 18F-FDG PET/TC è in grado di predire meglio di ogni altro parametro di imaging la PFS ed OS.

97 - AR 04

Pianificazione automatizzata del trattamento radiante del linfoma di Hodgkin

Francesca Buonanno[1], Laura Cella[2], Caterina Oliviero[3], Stefania Clemente[3], Raffaele Liuzzi[2], Manuel Conson[3], Roberto Pacelli[3]

[1]Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli sviluppi tecnologici della radioterapia (RT) del linfoma di Hodgkin (HL) permettono di avere un trattamento altamente conformato ai volumi da irradiare, con una ridotta esposizione degli organi-a-rischio (OAR). Tuttavia, l'ottimizzazione del piano di trattamento richiede dispendio di tempo ed è operatore dipendente. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'introduzione nella routine clinica di una procedura automatizzata, basata sull'algoritmo di Auto-Planning (AP) di Pinnacle[3] per pianificare il trattamento RT di pazienti di sesso femminile con HL sovradiaframmatico (SHL) e implementata presso il nostro Dipartimento (Clemente et al, 2018).
Risultati: Sono state arruolate 10 pazienti in trattamento per SHL. Per ciascuna paziente si è pianificato il trattamento con la tecnica volumetrica ad intensità modulata ad arco (VMAT) ottimizzato utilizzando il nuovo approccio automatizzato. I piani RT ottenuti sono stati valutati sulla base degli istogrammi-dose-volume (DVH) dei PTV (planning treatment volume) e degli OAR. La pianificazione AP tramite la procedura implementata ha fornito per tutte le pazienti arruolate un indice di conformità sul PTV >0.95. Tutti i piani di trattamento hanno rispettato i limiti di dose per gli OAR. Nel 60% dei casi non è stato necessario alcun intervento manuale dopo la prima ottimizzazione AP. Nei restanti, è stata necessaria un'unica ottimizzazione human-driven per soddisfare i criteri di accettabilità. In generale, utilizzando l'algoritmo di AP il tempo di pianificazione è ridotto di un fattore 10 rispetto alla pianificazione human-driven.
Conclusioni: Abbiamo dimostrato che è possibile ottenere la pianificazione di un trattamento RT del SHL in modo completamente automatizzato, con risultati confrontabili con quelli di una pianificazione human-driven. L' approccio AP permette di ottenere, non solo, dei piani di trattamento clinicamente accettabili, ma anche la riduzione della dose agli OAR, con un intervento minimo dell'operatore, una rilevante riduzione dei tempi di pianificazione ed alti livelli di standardizzazione.

98 - AR 04

Brachiterapia oftalmica con placche di Ru-106: valutazione della dose assorbita dalle strutture oculari in funzione della posizione dell'applicatore

Francesca Itta[1], Raffaele Liuzzi[2], Antonio Farella[3], Maria Angelica Breve[4], Gilda Cennamo[4], Laura Cella[2], Caterina Oliviero[3], Chiara Feoli[1], Manuel Conson[3], Stefania Clemente[3], Roberto Pacelli[3]

[1]Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La brachiterapia oftalmica con placche di Ru-106, è una efficace modalità di trattamento per melanomi oculari di piccole-medie dimensioni che riesce a combinare il controllo di crescita tumorale alla preservazione del globo oculare. Tuttavia la maculopatia radiondotta (RIM) rimane una possibile complicanza. Nella pianificazione standard si calcola il tempo di permanenza della placca a contatto con il bulbo oculare, affinché l'apice tumorale raggiunga una dose di prescrizione di 100 Gy e si utilizzano esclusivamente i dati di dose-rate lungo l'asse centrale della placca. Nessuna valutazione viene effettuata sulla dose agli OARs: macula, fovea, cristallino, disco ottico e retina. Scopo del lavoro è utilizzare il software di pianificazione (TPS) 3D, Plaque Simulator (PS), per quantificare le dosi agli OARs in funzione della posizione dell'applicatore. Sono stati retrospettivamente pianificati 25 pazienti con RIM (follow-up ad 1 anno). Per ogni paziente è stato realizzato un modello 3D di occhio e tumore (PTV) sulla base di immagini ecografiche. Per i melanomi posteriori è stato inoltre valutato l'effetto di uno shift della placca allontanandola dalla macula pur preservando la copertura del PTV.
Risultati: Il melanoma è posteriore per il 52% dei casi, equatoriale per il 17% ed anteriore per il 31%. Lo spessore medio della lesione è 3.5 mm [2.3÷5.9 mm]. Le dosi medie assorbite dagli OARs sono riportate in tab.1 - fig.1. Per melanomi posteriori allontanare la placca dalla macula determina una riduzione media di dose alla macula stessa di 8Gy/mm, 7Gy/mm al disco ottico e 3 Gy/mm alla fovea ed un incremento medio di 0.4 Gy/mm e 0.6 Gy/mm per cristallino e retina (fig.1).

	Macula	Disco ottico	Retina	Fovea	Cristallino
Posteriore	18 [9-31]	19 [2-63]	45 [24-66]	12.5 [1.9-20]	0.8 [0.2-1.7]
Anteriore	0.2 [0.1-0.4]	0.01 [0.01-0.02]	25.8 [22-35]	0.14 [0.04-0.3]	37.8 [17-51]
Equatore	3.11 [0.2-5.3]	7.8 [0.15-24.3]	74 [42-143.7]	2.65 [0.9-4.6]	9.2 [0.06-26.7]

Tab.1 Dosi medie assorbite dagli OARs oculari per diverse posizioni dell'applicatore oftalmico

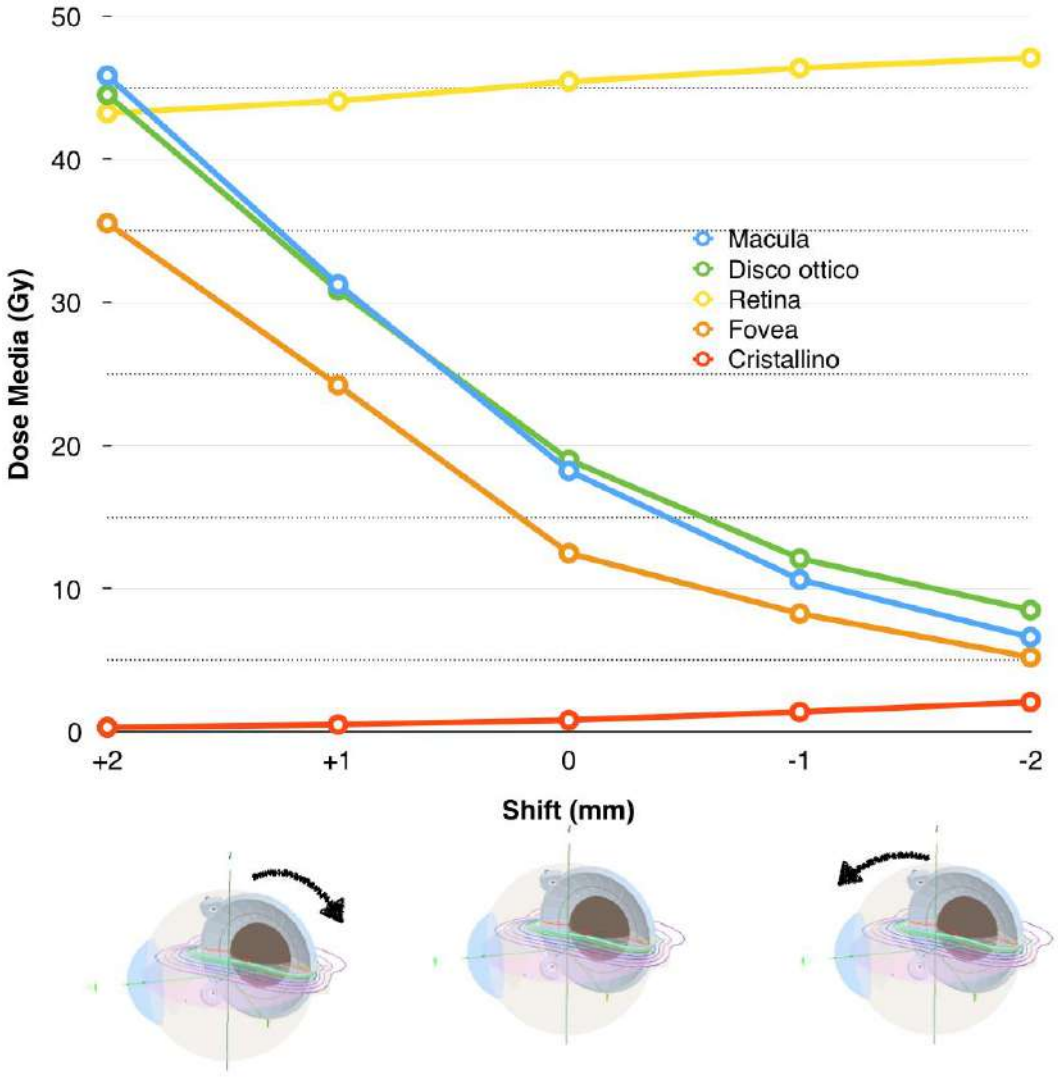


Fig.1 Effetto dosimetrico degli shift dell'applicatore per melanomi in posizione posteriore

Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano il vantaggio dell'utilizzo di un TPS 3D per brachiterapia oftalmica per quantificare le dosi agli OARs nell'ottica di ottimizzazione del trattamento per ridurre la probabilità di complicanze radioindotte.

99 - AR 04

Aneurismi cerebrali trattati con protesi a diversione di flusso: nuovo approccio endovascolare e risultati a 10 anni

Amedeo Guida[1], Giuseppe Buono[1], Mariano Marseglia[1], Fabio Tortora[1], Francesco Capasso[1], Margherita Tarantino[1], Andrea Elefante[1], Arturo Brunetti[1], Francesco Briganti[1]

[1]U.O.S.D. Neuroradiologia interventistica, DAI di Oncoematologia, Diagnostica per Immagini e morfologica e Medicina Legale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'utilizzo delle protesi a diversione di flusso (SILK e PED) ha aperto la strada al trattamento di aneurismi in sedi prima difficilmente aggredibili dal punto di vista endovascolare. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di questi devices su un prolungato follow-up. Tra Novembre 2008 e Aprile 2018, presso l'unità di Neuroradiologia Interventistica della nostra Università sono stati trattati 86 pazienti (73 femmine e 13 maschi) per un totale di 96 aneurismi intracranici. Gli indicatori dello studio sono stati: l'evidenza angiografica di occlusione completa dell'aneurisma, il tasso di ricanalizzazione, il rapporto colletto/sacca e le complicanze peri/post-procedurali come difficoltà tecniche o eventi ischemici.
Risultati: L'occlusione completa si è realizzata in 90 aneurismi (93,75%) su 96, l'occlusione parziale in 4(4,1%), occlusione dell'arteria "parente" in 2(2,15%). Solo in 5(5,8%) pazienti si sono verificati problemi procedurali legati alla tecnica, mentre in 3(3,5%) si sono osservate nel post-operatorio, ma nessuna di esse si è manifestata con deficit neurologici. Gli aneurismi con basso rapporto colletto/sacca hanno mostrato una maggiore rapidità nella risoluzione del quadro angiografico. Non abbiamo avuto casi di rottura ritardata della sacca aneurismatica o di emorragie subaracnoidee o intraparenchimali, di complicanze ischemiche o decessi legati alla procedura o all'impinato del device.
Conclusioni: Alla luce dei risultati di questo studio possiamo considerare il trattamento endovascolare con protesi a diversione di flusso una soluzione sicura per aneurismi cerebrali non rotti, mostrando un alto tasso di guarigione. Questo approccio dovrebbe essere ritenuto di prima scelta in aneurismi a colletto largo del sifone carotideo.

100 - AR 04

Identificazione dell'infiltrazione miometriale profonda: approccio radiomico con risonanza magnetica

Anna Nardiello[1], Arnaldo Stanzione[1], Renato Cuocolo[1], Renata Del Grosso[1], Valeria Romeo[1], Antonio Travaglino[1], Antonio Raffone[2], Giuseppe Bifulco[2], Fulvio Zullo[2], Luigi Insabato[1], Simone Maurea[1], Pier Paolo Mainenti[3]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Salute Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Introduzione ed obiettivi: Scopo del lavoro è valutare le prestazioni di un modello di machine learning basato sulla radiomica applicata alla Risonanza Magnetica (RM) per l'identificazione dell'invasione miometriale profonda (IMP) in pazienti con carcinoma endometriale (CE) ed esplorarne l'applicabilità clinica.
Le scansioni RM preoperatorie delle pazienti affette da CE sono state selezionate retrospettivamente. Tre radiologi hanno eseguito la segmentazione delle intere lesioni su immagini T2 pesate per estrarre i parametri radiomici. La riproducibilità di questi ultimi è stata valutata prima di dividere in maniera casuale la popolazione in una partizione di addestramento ed una di verifica (percentuali 80/20%). Nella prima partizione, un processo di selezione dei parametri ha permesso di escludere quelli a bassa varianza, non informativi e ridondanti. Infine, l'algoritmo Random Forest è stato usato per identificare i più significativi. L'algoritmo J48 è stato dunque addestrato tramite cross-validation e la sua performance valutata sulla partizione di verifica.
Un radiologo ha valutato gli esami RM senza e con l'aiuto del modello per rilevare la presenza di IMP. Il test di McNemar è stato impiegato per confrontare le due letture.
Risultati: Delle 54 pazienti incluse, 17 avevano IMP. In tutto, sono stati estratti 1132 parametri, di cui 3 sono risultati i maggiormente significativi e sono stati impiegati per costruire il modello. L'algoritmo J48 ha raggiunto un'accuratezza dell'86% e del 91% rispettivamente in cross-validation e sulla partizione di verifica. Le prestazioni del radiologo sono aumentate dall'82% al 100% utilizzando il modello di machine learning ($p = 0,48$).
Conclusioni: Abbiamo dimostrato che un modello di machine learning basato sulla radiomica per il rilevamento di IMP su immagini RM T2 pesate potrebbe incrementare l'accuratezza diagnostica della lettura radiologica.

101 - AR 04

Lesioni surrenaliche con disomogenea perdita di segnale alle sequenze chemical shift di risonanza magnetica: correlazione con i dati contrastografici quantitativi

Roberta Galatola[1], Arnaldo Stanzione[1], Francesco Verde[1], Valeria Romeo[1], Raffaele Liuzzi[2], Pier Paolo Mainenti[2], Michele Klain[1], Giovanni Aprea[1], Elia Guadagno[1], Marialaura Del Basso De Caro[1], Simone Maurea[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Introduzione ed obiettivi: Le sequenze chemical-shift (CS) di Risonanza Magnetica (RM) permettono di individuare la presenza di tessuto adiposo nel contesto di una lesione surrenalica (LS). Lo scopo è di valutare la correlazione del pattern qualitativo di disomogenea perdita di segnale al CS con parametri quantitativi estratti sia dalle sequenze CS che contrastografiche dinamiche (DCE). Sono state retrospettivamente incluse le immagini di RM 3T di pazienti con LS. Le immagini CS sono state valutate qualitativamente per la suddivisione delle LS in tre gruppi in base alla presenza di un pattern di perdita di segnale omogenea (Gruppo 1), disomogenea (Gruppo 2) ed assente (Gruppo 3). Sono state disegnate regioni di interesse (ROIs) sia sulle immagini CS che DCE per ottenere i seguenti parametri quantitativi: indice di intensità di segnale surrenalico (ASII), washout assoluto (AWO) e relativo (RWO). Questi dati sono stati confrontati tra i gruppi con il test ANOVA e post-hoc di Dunn. La diagnosi definitiva è stata ottenuta con riscontro istopatologico o follow-up.
Risultati: Sono stati inclusi 65 pazienti per un totale di 72 LS, divise in Gruppo 1 (n=19), 2 (n=23) e 3 (n=30). I valori di ASII sono risultati significativamente diversi tra i 3 gruppi ($p<0.001$) con valore medio di 71%, 48% e 4%, rispettivamente. Nel Gruppo 1 e 2, i valori di AWO (54% e 46%, rispettivamente) e RWO (33% and 29%, rispettivamente) riflettono pattern suggestivi di LS benigne (prevalentemente adenomi tipici, 86%), senza differenze tra i 2 gruppi. Al contrario, i valori di AWO (15%) e RWO (5%) nel Gruppo 3 sono risultati significativamente più bassi rispetto al Gruppo 1 e 2 ($p<0.001$), riflettendone la malignità (67%). Il restante 33% delle LS nel Gruppo 3 erano adenomi atipici.
Conclusioni: LS con disomogenea perdita di segnale al CS mostrano valori di AWO e RWO suggestivi di benignità.

102 - AR 04

Trattamento delle metastasi ossee sintomatiche con Radio-223 dicloruro in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione

Pasqualina Buonomano[1], Simona Limone[1], Mariarosaria Manganelli[1], Leandra Piscopo[1], Fabio Volpe[1], Adriana D'Antonio[1], Giuseppe Danilo Di Stasio[1], Giovanni De Simini[1], Alessia Giordano[1], Marina De Risi[1], Antonio D'Addio[1], Vittorio Riccio[2], Valeria Gaudieri[1], Emilia Zampella[1], Carmela Nappi[1], Roberta Assante[1], Giuseppe Di Lorenzo[2], Michele Klain[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma della prostata resistente alla castrazione (CPRC) costituisce una patologia eterogenea dal punto di vista clinico e biologico che può essere caratterizzata dalla presenza di malattia localmente avanzata e/o metastatica. A differenza di altri tumori, le metastasi ossee nel carcinoma della prostata hanno un'attività osteoblastica predominante con l'estensione della malattia ossea che è spesso caratterizzata dal dolore. Il radio-223 dicloruro (Ra-223) è il primo radiofarmaco ad azione specifica sul tessuto osseo in grado di aumentare la sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi scheletriche da CPRC, senza indurre evidenti danni a carico del midollo osseo. Scopo di questo lavoro è quello di analizzare i benefici del trattamento con Ra-223 dicloruro in pazienti con CPRC e metastasi ossee sintomatiche.
Risultati: Sono stati reclutati 30 uomini (125 infusioni di Ra-223 dicloruro) con età media di 69 anni (range 57-83). Sei pazienti hanno praticato in precedenza terapia di privazione degli androgeni, 4 chemioterapia con docetaxel e/o cabazitaxel e 20 terapia di privazione e chemioterapia. Quattordici (47%) pazienti hanno completato i sei cicli di infusione di Ra-223 dicloruro, i restanti 16 pazienti hanno interrotto la terapia per progressione di malattia ossea e/o ematochimica. Dopo la prima somministrazione del farmaco, 5 pazienti (17%) hanno riferito un peggioramento della sintomatologia dolorosa, 6 pazienti (20%) stabilità dei sintomi e 19 pazienti (63%) hanno riportato un netto miglioramento dei sintomi e del performance status ($P<0.05$). I 14 pazienti che hanno completato i cicli di terapia hanno riportato che la terapia ha migliorato i sintomi e la loro qualità della vita.
Conclusioni: Il Ra-223 dicloruro rappresenta una valida alternativa per il trattamento delle metastasi ossee in pazienti con CPRC, riducendo il numero di eventi scheletrici sintomatici e migliorando la qualità della vita attraverso una riduzione del dolore osseo.

103 - AR 04

La PET-TC con 18F-FDG nella valutazione della risposta alla terapia nei pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con immunoterapia

Giuseppe D Di Stasio[1], Antonio D'Addio[1], Ciro G Mainolfi[1], Vincenzo Damiano[2], Elide Matano[2]

[1]Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il melanoma costituisce una patologia con un'elevata propensione alla diffusione metastatica, soprattutto per via linfatica; metastasi sono spesso osservate in linfonodi, polmone, fegato, cervello, ossa e altre sedi viscerali. Il trattamento con agenti immunoterapici come ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab migliora in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico rispetto alla chemioterapia standard; tuttavia allo stato attuale non esistono predittori affidabili della risposta al trattamento. Pertanto, obiettivo principale di questo lavoro è valutare se la PET/TC con 18F-FDG tramite l'utilizzo dei criteri funzionali PERCIMT può predire l'outcome a lungo termine di questi pazienti in maniera più efficace rispetto ai criteri morfologici RECIST 1.1 ed iRECIST attualmente in uso.
Risultati: Sono stati raccolti ed analizzati retrospettivamente i dati di 21 pazienti con melanoma metastatico trattati con immunoterapia (4 cicli per ipilimumab e pembrolizumab e 6 cicli per nivolumab), di cui 13 pazienti hanno praticato ipilimumab, 6 pazienti nivolumab e 2 pembrolizumab. La PET-TC con 18F-FDG è stata effettuata al tempo zero, a 12 e 24 settimane dall'inizio dell'immunoterapia per un totale di 46 PET-TC esaminate; la valutazione della risposta alla terapia è stata analizzata secondo i criteri RECIST 1.1, iRECIST e PERCIMT con un threshold di quattro nuove lesioni avide di 18F-FDG. Il tempo medio tra l'inizio dell'immunoterapia e la prima PET-TC con 18F-FDG è stato di 11.83 ± 2.32 settimane.
Conclusioni: I nostri risultati hanno mostrato che tutti i pazienti in remissione clinica di patologia, sia essa RP o RC, non hanno evidenziato insorgenza di nuove lesioni al controllo post-terapia, laddove invece un cut-off di quattro nuove lesioni avide di 18F-FDG alla PET-CT post-terapia ha fornito un'indicazione affidabile di fallimento della immunoterapia nei pazienti con melanoma metastatico. La validazione di questi risultati in una coorte di pazienti più numerosa è tuttavia necessaria.

104 - AR 04

Valutazione combinata del calcio coronarico e della perfusione miocardica regionale con ^{82}Rb PET/TC nel predire l'evento correlato alla stenosi coronarica

Alessia Giordano[1], Adriana D'Antonio[1], Giovanni De Simini[1], Antonio D'Addio[1], Pasqualina Buonomano[1], Giuseppe D Di Stasio[1], Simona Limone[1], Marina De Risi[1], Fabio Volpe[1], Leandra Piscopo[1], Teresa Mannarino[1], Pietro Buongiorno[1], Emilia Zampella[1], Roberta Assante[1], Wanda Acampa[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'imaging cardiaco con tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) consente in un unico esame la valutazione del calcio coronarico (CAC), dell'ischemia miocardica (ITPD) e della riserva coronarica (MPR) globale e regionale. Abbiamo studiato il valore prognostico dello studio combinato del CAC score, dell'ITPD e della MPR regionale nel predire l'evento cardiovascolare in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica (CAD). Sono stati studiati 206 pazienti con sospetta CAD indirizzati all'esecuzione di una PETC/TC con ^{82}Rb ed in possesso di angiografia coronarica. La morte cardiaca, l'infarto del miocardio e/o la rivascolarizzazione correlati alla stenosi coronarica sono stati considerati eventi nel follow-up di 34 mesi (range 5-64 mesi).
Risultati: I vasi con evento cardiovascolare hanno mostrato valori di CAC e di ITPD più elevati e valori di MPR più bassi ($p<0.001$) rispetto ai vasi senza evento. All'analisi di regressione di Cox, la stenosi coronarica ≥50 % ($p<0.001$), un valore di CAC ≥300 ($p<0.01$) e di MPR <2 ($p<0.01$) sono risultati predittori indipendenti di evento. La *decision trees analysis* per la identificazione di evento ha prodotto 5 nodi terminali di stratificazione prognostica. La stratificazione iniziale è stata eseguita in base ai valori del CAC. Per i vasi con CAC ≥300 un ulteriore stratificazione è stata eseguita solo sulla base dei valori di MPR. Per i vasi con CAC <300 in presenza di una MPR ≥2 non c'è stata ulteriore stratificazione prognostica mentre con valori di MPR <2 c'è stata una ulteriore stratificazione mediante l'ITPD. La prognosi peggiore è stata osservata nei vasi coronarici con CAC ≥ 300 e MPR <2 e nei vasi con CAC <300, MPR <2 e ITPD ≥5%.
Conclusione: La combinazione del valore di CAC score e di riserva coronarica regionale è utile nel predire l'evento cardiovascolare correlato alla presenza di una stenosi coronarica.

105 - AR 04

Ruolo della PET/RM con 18F-FDG nel follow-up dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide

Leandra Piscopo[1], Alessia Giordano[1], Pasqualina Buonomano[1], Simona Limone[1], Mariarosaria Manganelli[1], Fabio Volpe[1], Adriana D'Antonio[1], Danilo Di Stasio[1], Giovanni De Simini[1], Marina De Risi[1], Carmela Nappi[1], Valeria Gaudieri[1], Emilia Zampella[1], Valeria Romeo[1], Michele Klain[1], Emanuele Nicolai[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II e IRCCS-SDN, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Nonostante il tumore differenziato della tiroide (DTC) abbia un'eccellente prognosi, alcuni pazienti mostrano una forma di malattia più aggressiva. La PET/RM è una modalità di imaging ibrido che offre la possibilità di ottenere dati complementari simultaneamente. Scopo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo prognostico della PET/RM in 40 pazienti (11 maschi; età media 49±15 anni) sottoposti a precedente tiroidectomia totale e terapia con radio-iodio per DTC con sospetto di ripresa di malattia.
Risultati: Al momento della PET/RM, 22 (55%) dei 40 pazienti studiati presentavano livelli sierici di tireoglobulina (Tg) >2ng/ml. Undici pazienti (28%) sono risultati positivi alla PET/RM. Durante il follow-up (21.6±8.9 mesi), 18 pazienti (45%) hanno evidenziato ripresa di malattia. Le caratteristiche cliniche non erano differenti tra pazienti con e senza ripresa di malattia. Al contrario, la prevalenza di valori di Tg>2ng/ml e di PET/RM positiva è risultata significativamente più alta nei pazienti con ripresa di malattia rispetto a quelli con follow-up negativo. All'analisi di regressione di Cox valori di Tg>2ng/ml e il riscontro di PET/RM positiva sono risultati predittivi di ripresa di malattia. All'analisi di Kaplan-Maier, i pazienti con Tg >2ng/ml avevano una prognosi peggiore rispetto a quelli con Tg ≤2ng/ml (log-rank 8.64, P=0.003). Allo stesso modo, i pazienti con PET/RM positiva presentavano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con PET/RM negativa (log-rank 7.4, P=0.007). Inoltre, categorizzando i pazienti in base alla localizzazione delle lesioni evidenziate alla PET/RM, quelli con lesioni a distanza mostravano una prognosi peggiore rispetto a quelli con lesioni loco-regionali e a quelli con PET/RM negativa (log-rank 15.97, P<0.001).
Conclusioni: Il riscontro di Tg>2ng/ml e di una PET/RM positiva sono fattori predittivi di ripresa di malattia. Questi risultati suggeriscono che la PET/RM può essere un valido strumento prognostico in pazienti con DTC e sospetto di ripresa di malattia.

106 - AR 04

Vertebroplastica: efficacia e sicurezza nella terapia del dolore nei pazienti oncologici

Margherita Tarantino[1], Giuseppe Buono[1], Mariano Marseglia[1], Amedeo Guida[1], Elide Matano[1], Vincenzo Damiano[1], Rocco Morra[1], Sabatino De Placido[1], Fabio Tortora[1], Arturo Brunetti[1], Francesco Briganti[1]

[1]Dipartimento di scienze biomediche avanzate, Unità operativa di Neuroradiologia interventistica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La vertebroplastica è una procedura terapeutica mini-invasiva di Neuroradiologia Interventistica effettuata sotto controllo fluoroscopico in sala angiografica, utilizzata per il trattamento delle fratture vertebrali dolorose traumatiche e/o osteoporotiche e di quelle secondarie (da tumori primitivi o secondari quali metastasi, linfomi, plasmocitomi, mielomi, ecc.). L'intervento viene eseguito in anestesia locale con l'introduzione di un ago attraverso il peduncolo della vertebra sotto controllo scopico, cui segue l'introduzione di polimetilmetacrilato a bassa viscosità, da tempo impiegato in interventi ortopedici. Tale materiale cementante determina il consolidamento dell'osso fratturato, mentre la temperatura sviluppata (circa 90°C) durante la polimerizzazione causa anche la necrosi del tessuto tumorale con conseguente risoluzione del dolore. La vertebroplastica rappresenta oggi il trattamento di prima scelta nelle fratture da osteoporosi e nelle metastasi vertebrali, permettendo di ottenere rapidamente la stabilizzazione della stessa e la riduzione/risoluzione del dolore entro 12-24h dal trattamento nel 96-98% dei casi, con miglioramento significativo della qualità di vita del paziente.
Risultati: La vertebroplastica nei pazienti trattati con secondarismi vertebrali, ha determinato la risoluzione algica nei pazienti sottoposti a procedura con un miglioramento della qualità della vita.
Conclusioni: La vertebroplastica appare oggi una procedura di grande

107 - AR 04

Valutazione tramite "Resting State fMRI" della connettività cerebrale in paziente affetti da CMT-1A

Teresa Perillo[1], Giuseppe Pontillo[1], Sirio Cocozza[1], Raffaele Dubbioso[2], Stefano Tozza[2], Fiore Manganelli[2], Mario Quarantelli[3], Arturo Brunetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Numerose evidenze hanno dimostrato che in caso di patologia primitiva o di coinvolgimento secondario del sistema nervoso periferico, la connettività cerebrale risulta alterata in maniera significativa, estendendosi ben oltre il semplice coinvolgimento del network sensori-motorio. Scopo del nostro studio osservazionale è stato valutare in maniera sistematica le alterazioni della connettività funzionale cerebrale in pazienti affetti da Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) utilizzando un approccio di Risonanza Magnetica funzionale a riposo ("Resting-State fMRI").
Risultati: Dal confronto dei dati di RM funzionale tra i 18 pazienti affetti da CMT1A e i 20 controlli sani di età e sesso comparabile arruolati in questo studio, si è riscontrato un aumento della connettività funzionale a livello di diversi network cerebrali, ed in particolare il "Default Mode Network", il "Dorsal Attention Network", il "Language Network" ed il "Salience Network". Assieme a questo aumento di connettività, si è inoltre registrata una riduzione della connettività funzionale tra la corteccia occipitale e nucleo lentiforme di sinistra.
Conclusioni: I pazienti con CMT1A mostrano estese alterazioni della connettività funzionale cerebrale. In particolare, l'aumento della connettività funzionale potrebbe essere spiegato da una riduzione della fisiologica anti-correlazione tra il "Default Mode Network" e gli altri network cerebrali, mentre un'altra interpretazione potrebbe risiedere nella presenza di un meccanismo compensatorio. La ridotta connettività funzionale tra corteccia occipitale e nucleo lentiforme di sinistra potrebbe invece riflettere un meccanismo maladattativo del circuito visivo cortico-striatale.

108 - AR 04

Predizione del grado tumorale e dello stato linfonodale nei carcinomi squamocellulari dell'orofaringe e del cavo orale con approccio radiomico

Teresa Perillo[1], Valeria Romeo[1], Renato Cuocolo[1], Carlo Ricciardi[1], Lorenzo Ugga[1], Sirio Cocozza[1], Francesco Verde[1], Arnaldo Stanzione[1], Virginia Napolitano[2], Daniela Russo[2], Giovanni Improta[3], Andrea Elefante[1], Stefania Staibano[2], Arturo Brunetti[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Diagnostica per Immagini, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Anatomia Patologica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Scopo del lavoro è stato valutare se fosse possibile predire il grado tumorale e lo stato linfonodale nei pazienti affetti da carcinomi squamocellulari dell'orofaringe e del cavo orale usando un approccio radiomico. In particolare, sono stati utilizzati diversi metodi di Texture Analysis, un sottotipo di Radiomica di tipo Machine Learning, per individuare caratteristiche significative dei tumori primitivi dalle TAC eseguite con mezzo di contrasto di 40 pazienti affetti dalla patologia.
Risultati: Per la predizione del grado tumorale, la migliore accuratezza diagnostica (92.9%) è stata raggiunta da Naïve Bayes e K Nearest Neighbor. Per la predizione dello stato linfonodale, l'accuratezza è stata del 90% per J48 e Naïve Bayes.
Conclusioni: Un approccio di Radiomica di tipo Machine Learning applicato ai tumori primitivi è in grado di predire il grado tumorale e lo stato linfonodale in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare dell'orofaringe e del cavo orale.

109 - AR 04

Andamento prognostico dei pazienti pediatrici con carcinoma differenziato della tiroide sottoposti a trattamento radio-metabolico con 131I

Simona Limone[1], Mariarosaria Manganelli[1], Leandra Piscopo[1], Fabio Volpe[1], Adriana D'Antonio[1], Pasqualina Buonomano[1], Danilo Di Stasio[1], Giovanni De Simini[1], Alessia Giordano[1], Marina De Risi[1], Antonio D'Addio[1], Emilia Zampella[1], Valeria Gaudieri[1], Carmela Nappi[1], Teresa Mannarino[1], Michele Klain[1], Alberto Cuocolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma differenziato della tiroide (CDT) è tra le neoplasie più diffuse negli adulti, mentre risulta meno frequente in ambito pediatrico dove l'esordio clinico è più aggressivo. Il trattamento dei CDT pediatrici è rappresentato dalla chirurgia e in casi selezionati dalla terapia radio-metabolica. L'individuazione di popolazioni ad alto rischio di recidiva potrebbe essere utile per la selezione dei pazienti che possono beneficiare di trattamenti mirati. Scopo di questo studio è stato quello di valutare la prognosi di pazienti pediatrici con CDT sottoposti a tiroidectomia totale e successivo trattamento radio-metabolico con iodio-131.
Risultati: Sono stati arruolati 42 pazienti affetti da CDT di età ≤18 anni, sottoposti a trattamento radio-metabolico con iodio-131 dopo intervento chirurgico di tiroidectomia. Durante il follow-up (media 70 mesi; range 11-177) sono stati osservati 15 eventi: 6 pazienti (40%) sono stati sottoposti a un secondo intervento chirurgico per recidiva linfonodale e 9 (60%) sono stati nuovamente trattati con terapia radio-metabolica. I pazienti con evento presentavano valori di tireoglobulina (Tg) più elevati rispetto ai pazienti senza evento (73±104 vs. 15±21 ng/dl, P<0.01). Inoltre, la frequenza di eventi è aumentata in maniera significativa nei pazienti a rischio intermedio-alto rispetto ai pazienti a basso rischio (48% vs. 8%, P<0.01). Alla ROC analisi, un livello sierico di Tg ≥10 ng/dl è risultato il valore soglia ottimale per predire il rischio di recidiva. All'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier, la prognosi peggiore è stata osservata nei pazienti a rischio intermedio-alto (188 vs. 88 mesi, P<0.05) e in quelli con valori di Tg ≥10 ng/dl (154 vs. 73 mesi, p<0.01).
Conclusioni: I pazienti pediatrici sottoposti a tiroidectomia totale per DTC con un rischio intermedio-alto e valori di Tg ≥10 ng/dl hanno un maggior rischio di recidiva di malattia. Il trattamento radio-metabolico resta pertanto raccomandato, così come una stretta sorveglianza durante il follow-up.

110 - AR 04

Valutazione del valore prognostico di parametri volumetrici derivati da 18F-FDG PET/TC nel carcinoma polmonare non-a piccole cellule

Sara Pellegrino[1], Rosa Fonti[1], Elisa Caiazzo[1], Vincenzo Parisella[1], Emanuele Criscuolo[1], Anna Vanacore[1], Maria L Cutolo[1], Alessia L Vastarella[1], Vincenzo Damiano[2], Elide Matano[2], Ciro G Mainolfi[1], Sabino De Placido[2], Silvana Del Vecchio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'imaging funzionale con 18F-FDG PET/TC è in grado di visualizzare alcune caratteristiche biologiche, metaboliche e fenotipiche di neoplasie umane che possono orientare l'oncologo nelle scelte terapeutiche. Oltre che qualitativa, l'interpretazione di tali esami diagnostici può essere anche quantitativa con l'estrazione di parametri volumetrici quali il "metabolic tumor volume" (MTV) e la "total lesion glycolysis" (TLG). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il valore prognostico di tali parametri volumetrici in pazienti con carcinoma polmonare non-a piccole cellule (NSCLC). Sono stati arruolati 65 pazienti con diagnosi istologica di NSCLC che avevano eseguito una 18F-FDG PET/TC presso il nostro istituto prima di qualunque terapia.
Risultati: Sono state analizzate 298 lesioni di cui 65 tumori primitivi, 114 lesioni linfonodali metastatiche e 119 metastasi a distanza**.** Su tali lesioni abbiamo quindi determinato il SUVmax, SUVmean, MTV e TLG della lesione primitiva, MTV e TLG totale ($MTV_{TOT,}$ TLG_{WB}). L'analisi univariata ha mostrato che il diametro e il MTV del tumore primitivo, lo stadio, il trattamento, il MTV_{TOT} ed il TLG_{WB} erano in grado di predire la progression-free survival (PFS). Analogamente il MTV del tumore primitivo, lo stadio, il trattamento, il MTV_{TOT} ed il TLG_{WB} sono risultati associati alla overall survival (OS). L'analisi multivariata ha mostrato che l'età, il TLG_{WB} e lo stadio sono fattori prognostici indipendenti della PFS ($p<0.0001$). Analogamente l'età, il MTV_{TOT} e lo stadio sono fattori prognostici indipendenti di OS ($p<0.0001$). All'analisi di sopravvivenza, i pazienti con valori di $TLG_{WB} \leq 54.7$ g avevano una PFS significativamente prolungata rispetto ai pazienti con valori di $TLG_{WB} > 54.7$ g ($p<0.0001$). Inoltre, la OS era significativamente migliore in pazienti con valori di $MTV_{TOT} \leq 9.5$ ml rispetto ai pazienti con valori di $MTV_{TOT} > 9.5$ ml ($p<0.0001$).
Conclusioni: I parametri volumetrici derivati da esami PET/TC sono in grado di predire l'outcome clinico dei pazienti con NSCLC.

111 - AR 27

Il complesso CAF1: possibile ruolo prognostico nel melanoma uveale

Rosa M Di Crescenzo[1], Silvia Varricchio[1], Gennaro Ilardi[1], Daniela Russo[1], Loredana Stasio[1], Francesco Merolla[2], Gloria Nurri[1], Massimo Mascolo[1], Stefania Staibano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Anatomia Patologica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]DiMeS "V. Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso.

Introduzione ed obiettivi: Il melanoma uveale (UM) è la neoplasia intraoculare più comune negli adulti. Nonostante i recenti progressi nel controllo della malattia locale, oltre il 50% dei pazienti con melanoma uveale sviluppa metastasi a distanza dopo 5 anni dalla diagnosi della neoplasia primitiva (1), con un tasso di sopravvivenza, dalla diagnosi di malattia metastatica, ad oggi molto basso (2,3). L'imprevedibilità del comportamento biologico del UM ha reso necessaria l'individuazione di fattori prognostici, efficaci nella valutazione del potenziale metastatico e nella selezione dei casi di UM ad alto rischio. I test molecolari, attualmente utilizzati, presentano alcuni limiti e l'obiettivo della nostra attività di ricerca risiede nell'individuazione di nuovi fattori prognostici che discriminino i pazienti ad elevato rischio metastatico.
Il Chromatin Assembly Factor-1 (CAF-1) è un complesso proteico necessario nell'assemblaggio della cromatina dopo la replicazione, contribuisce infatti all'integrazione degli istoni al nascente filamento di DNA, ed è stato individuato come nuovo promettente fattore prognostico in diverse neoplasie solide, tra cui il melanoma cutaneo (4,5).
Abbiamo testato l'espressione immunoistochimica delle due principali subunità di CAF-1 (p60 e p150) sulle sezioni ottenute da 4 TMA (tissue microarrays). I TMA sono stati precedentemente allestiti effettuando due prelievi da 3 mm da 68 blocchi in paraffina relativi a campioni selezionati di enucleazione per melanoma uveale, giunti presso l'UOC di Anatomia Patologica dell'Università Federico II, tra il 2005 ed il 2018.
Risultati: L'espressione di CAF-1/p60 e CAF1/p150 è stata riscontrata nel 47% dei casi di melanoma uveale testati e ne è stata evidenziata una significativa correlazione con un outcome sfavorevole.
Conclusioni: I risultati di questo studio dimostrano che le proteine CAF-1/p60 e CAF-1/p150 sono in grado di identificare i pazienti con UM ad alto rischio di recidiva o metastasi, aprendo la possibilità di aggiungere l'indagine immunoistochimica per queste proteine, all'algoritmo prognostico di routine dell'UM.

Referenze

1. Piperno-Neumann, S. et al. Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. Cancers (Basel). 11, 817 (2019).
2. Krantz, B. A., Dave, N., Komatsubara, K. M., Marr, B. P. & Carvajal, R. D. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clinical Ophthalmology (2017).
3. Nahon-Esteve, S. et al. The molecular pathology of eye tumors: A 2019 update Main interests for routine clinical practice. Curr. Mol. Med. 19, (2019).
4. Volk, A. & Crispino, J. D. The role of the chromatin assembly complex (CAF-1) and its p60 subunit (CHAF1b) in homeostasis and disease. Biochim. Biophys. Acta - Gene Regul. Mech. 1849, 979–986 (2015).
5. Mascolo, M. et al. Overexpression of Chromatin Assembly Factor-1/p60 helps to predict the prognosis of melanoma patients. BMC Cancer 10, 63 (2010).

112 - AR 27

Ruolo di CAIX negli OSCC: un approccio digitale

Silvia Varricchio[1], Daniela Russo[1], Francesco Merolla[2], Gennaro Ilardi[1], Francesco Martino[1], Rosa De Crescenzo[1], Sara Pignatiello[1], Ester Del Prete[1], Massimo Mascolo[1], Stefania Staibano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]DiMeS V. Tiberio, Università degli studi del Molise.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma squamoso di cavo orale (OSCC) rappresenta il più diffuso dei tumori del distretto testa-collo ed è a tutt'oggi un importante problema di salute pubblica, con un ancora rilevante impatto clinico in termini di incidenza, prevalenza e tassi di mortalità [1,2]. Il microambiente tumorale degli OSCC è caratterizzato dalla presenza di ipossia, caratteristica patofisiologica dei tumori localmente avanzati, implicata in recidive, metastasi e nella scarsa risposta alle terapie [3]. L'anidrasi carbonica IX (CAIX) è una proteina transmembrana ritenuta un marker di ipossia in vivo, la cui overespressione è risultata correlata a maggiore aggressività in diverse neoplasie [4]. Ad oggi, la valutazione di CAIX negli OSCC si è limitata ad un'analisi semi-quantitativa con risultati eterogenei legati a cut-off che vanno dall'1% al 50% di cellule neoplastiche positive [5,6]. Lo scopo dello studio è stato valutare, mediante analisi digitale, l'espressione immunoistochimica di CAIX in una serie selezionata di OSCC, al fine di fornire un approccio riproducibile per la stratificazione dei pazienti in classi di rischio più definite.
Risultati: I vetrini colorati per CAIX sono stati acquisiti digitalmente ed analizzati mediante il software open source QuPath per l'elaborazione automatica delle immagini [7]. È stato, inoltre, utilizzato il software X-Tile 9 per identificare il miglior cut-off per l'espressione del marcatore [8]. Livelli elevati di CAIX sono risultati associati a casi di OSCC a prognosi infausta e ad un ridotto tasso di sopravvivenza.
Conclusioni: In conclusione, l'approccio digitale per la quantificazione automatizzata del segnale di CAIX ha confermato il valore prognostico del marcatore negli OSCC. Inoltre, alla luce dei recenti successi ottenuti da una serie di inibitori di CAIX utilizzati come agenti antitumorali in diversi modelli di neoplasie [9], tali risultati potrebbero preludere ad una nuova possibile svolta terapeutica mediante l'introduzione di tali farmaci nei trattamenti combinati degli OSCC.

Referenze

1. Torre LA et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jan;25(1):16-27.
2. Ghani WMN et al. Survival of Oral Cancer Patients in Different Ethnicities. Cancer Invest. 2019;37(7):275-287.
3. Joseph JP et al. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC. Oral Oncol. 2018 May;80: 23-32.
4. Pastorekova S.et al. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond. Cancer Metastasis Rev. 2019 Jun;38(1-2):65-77
5. Pérez-Sayáns M et al. The role of carbonic anhydrase IX in hypoxia control in OSCC. J Oral Pathol Med. 2013 Jan;42(1):1-8.
6. Swartz JE. Clinical implications of hypoxia biomarker expression in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. Cancer Med. 2015 Jul; 4(7): 1101-1116
7. Bankhead P. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. Sci Rep. 2017 Dec 4;7(1):16878.
8. Camp RL. et al. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization. Clin Cancer Res. 2004 Nov 1;10(21):7252-9.
9. Supuran CT. Carbonic Anhydrase Inhibition and the Management of Hypoxic Tumors. Metabolites. 2017 Sep 16;7(3)

113 - AR 27

Utilizzo del machine learning per la previsione del compartimento proliferativo su ematossilina-eosina

Francesco Martino[1], Francesco Merolla[2], Daniela Russo[1], Silvia Varricchio[1], Rosa M Di Crescenzo[1], Gennaro Ilardi[1], Marialuisa Vecchione[1], Viviana Strazzullo[1], Massimo Mascolo[1], Stefania Staibano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]DiMeM "V. Tiberio", Università degli Studi del Molise.

Introduzione ed obiettivi: La valutazione dell'attività replicativa cellulare è decisiva nella valutazione del comportamento biologico di differenti tumori. [1–10]
Per poter stimare la frazione proliferante dei tumori solidi, una delle metodologie più utilizzate in Anatomia Patologica è la valutazione dell'indice di espressione della proteina nucleare Ki67, determinato mediante l'immunocolorazione con l'anticorpo monoclonale MIB1 su tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina. [11,12]
Proponiamo un workflow digitale per predire l'indice di espressione per il marker Ki67 su vetrini colorati con ematossilina-eosina (EE), analizzando le caratteristiche morfometriche nucleari mediante un algoritmo di machine learning.
Risultati: Dopo aver digitalizzato una serie di vetrini colorati con EE, quest'ultimi sono stati decolorati e sottoposti a colorazione immunoistochimica (IHC) con anti-Ki67/MIB1. Abbiamo utilizzato QuPath [13] per estrarre le features nucleari dai vetrini di EE, annotando le cellule positive e negative per Ki67, identificandole tramite un classificatore basato su un algoritmo Random Trees, addestrato sui vetrini di IHC.
Confrontando tutte le features nucleari estratte, abbiamo identificato la Nuclear Haematoxylin Mean Optical Density (NHMOD) come la feature con la maggiore capacità di distinguere le cellule positive per Ki67 da quelle negative.
Per validare l'approccio, abbiamo confermato la capacità predittiva per Ki67 della NHMOD su vetrini colorati con EE provenienti da differenti laboratori (AUC=0.688, 95% C.I: 0.639-0.740)
Conclusioni: Il nostro approccio garantisce una metodologia rapida per fornire tempestivamente al patologo informazioni sul comparto proliferativo di una neoplasia attraverso la valutazione della NHMOD su vetrini colorati con EE.
L' approccio che proponiamo appare un promettente metodo per valutare la frazione tumorale proliferante direttamente su vetrini colorati con EE, limitando la necessità della IHC, riducendo i tempi diagnostici e il consumo di materiali.

Referenze

1. Kim, B. hui *et al.* Usefulness of Ki-67 (MIB-1) immunostaining in the diagnosis of pulmonary sclerosing hemangiomas. *APMIS* 121, 105–110 (2013).
2. Lind-Landström, T., Habberstad, A. H., Sundstrøm, S. & Torp, S. H. Prognostic value of histological features in diffuse astrocytomas WHO grade II. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 5, 152–8 (2012).
3. Kim, J. Y., Hong, S. M. & Ro, J. Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of Diagnostic Pathology* (2017). doi:10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
4. Klöppel, G. & La Rosa, S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Archiv* (2018). doi:10.1007/s00428-017-2258-0
5. 5. Morimoto, R. *et al.* Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr. J.* 55, 49–55 (2008).
6. Ishihara, M. *et al.* Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: Effects of biologic subtype and ki67 overexpression on survival. *Oncol.* 84, 135–140 (2013).
7. Sorbye, S. W. *et al.* Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas. *BMC Clin. Pathol.* 12, (2012).
8. Sorbye, S. W. *et al.* Prognostic Impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki67 and Skp2 in Soft Tissue Sarcomas. *PLoS One* 7,

(2012).
9. Ciancio, N. *et al.* Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer. *Multidiscip. Respir. Med.* 7, (2012).
10. Josefsson, A. *et al.* Low endoglin vascular density and Ki67 index in Gleason score 6 tumours may identify prostate cancer patients suitable for surveillance. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 46, 247–257 (2012).
11. Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H. & Stein, H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer* 31, 13–20 (1983).
12. Cattoretti, G. *et al.* Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J. Pathol.* 168, 357–363 (1992).
13. Bankhead, P. *et al.* QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci. Rep.* 7, 1–7 (2017).

114 - AR 05

Massa e funzione cardiaca in bambini con ipotiroidismo subclinico: effetti di due anni di terapia con levotiroxina

Sara Alfano[1], Donatella Capalbo[2], Ida D'Acunzo[1], Edoardo Vassallo[1], Antonio Cittadini[1], Mariacarolina Salerno[1]

[1]Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento Materno Infantile AOU Federico II, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'ipotiroidismo subclinico (IS) è caratterizzato da un aumento delle concentrazioni sieriche di TSH con ormoni tiroidei nella norma. Il suo management diagnostico-terapeutico è attualmente dibattuto, in particolare per le forme lievi con livelli di TSH compresi tra 4.5-10 mU/l. Sebbene l'IS sembri costituire una condizione benigna ed autolimitantesi in età pediatrica, recenti evidenze suggeriscono possibili lievi alterazioni biochimiche proaterogeniche in bambini con aumento modesto della concentrazione di TSH. Obiettivo del nostro lavoro è stato valutare gli effetti della terapia con levotiroxina (L-T4) sulla geometria e la funzionalità del ventricolo sinistro (VS) nei bambini con IS.
Trentasei bambini di età 8.25±0.88 anni con IS, idiopatico e persistente nel tempo sono stati confrontati con 36 controlli sani appaiati per sesso, età, BMI e stadio puberale. All'ingresso nello studio ciascuno di essi ha effettuato una valutazione clinica, antropometrica ed ecocardiografica. Ventidue IS hanno quindi accettato di sottoporsi ad un trial terapeutico di 2 anni con L-T4, al termine del quale sono stati rivalutati tramite esame ecocardiografico insieme a 22 controlli sani, osservati clinicamente per la stessa durata temporale.
Risultati: Le dimensioni e la funzione sistolica del VS erano nella norma negli IS e paragonabili ai controlli al baseline e tali rimanevano nel tempo. La funzione diastolica all'ingresso nello studio risultava lievemente compromessa nei bambini con IS con un significativo prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) rispetto ai controlli (85.95±3.74 vs 76.13±2.75 msec, $p=0.04$), con normali rapporti E/A e E/E' in entrambi i gruppi. Dopo terapia con L-T4, l'IVRT degli IS si riduceva significativamente rispetto ai valori basali (72.43±5.28 vs 85.95±3.74; $p<0.05$), diventando simile ai controlli.
Conclusioni: L'IS lieve in età pediatrica sembra associarsi ad una lieve disfunzione diastolica subclinica a carico del VS, che migliora con il trattamento con L-T4. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per valutare l'impatto clinico di tale condizione.

115 - AR 05

Ruolo del Metilgliossale nella disfunzione dopaminergica associata al diabete

Francesca C Pignalosa[1,2], Antonella Nicolò[1,2], Alessia Leone[1,2], Immacolata Prevenzano[1,2], Angelica Casella[1,2], Paola Mirra[1,2], Pietro Formisano[1,2], Francesco Beguinot[1,2], Claudia Miele[1,2], Francesca Fiory[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali/Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" – Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Il diabete, caratterizzato da iperglicemia cronica, è associato a complicanze a lungo termine, tra cui neurodegenerazione e declino cognitivo. Studi recenti condotti nell'uomo e su modelli animali hanno evidenziato una chiara associazione tra diabete e ridotti livelli di dopamina, un importante modulatore della funzione cognitiva, oltre che di quella motoria. Nei pazienti diabetici si riscontrano anche aumentati livelli di metilgliossale (MGO), un dicarbonile altamente reattivo che si lega irreversibilmente alle proteine intra- ed extracellulari, alterandone struttura e funzione. In soggetti anziani livelli sierici di MGO più elevati sono associati ad un aumentato declino cognitivo e in cellule neuronali in coltura il trattamento con MGO modifica l'espressione di geni coinvolti nella sintesi e nel turnover della dopamina. Tuttavia, non è noto come, a livello molecolare, il MGO agisca sul sistema dopaminergico e sulla funzione cognitiva. Lo scopo di questo lavoro è di investigare la capacità del MGO di indurre disfunzione dopaminergica e di comprendere i meccanismi molecolari coinvolti.
Risultati: Saggi di vitalità condotti in cellule neuronali SH-SY5Y indicano che un trattamento di 48h con MGO 400 μM non modifica significativamente la vitalità cellulare e induce formazione di prodotti di glicosilazione avanzata (AGEs), evidenziati mediante Western blot. Tale trattamento riduce il contenuto intracellulare di dopamina del 40% ($p<0,001$). Parallelamente, il trattamento con MGO determina un aumento dell'espressione genica e dei livelli proteici di α-sinucleina, rispettivamente del 25% ($p<0,001$) e del 48% ($p<0,05$), rispetto alle cellule di controllo non trattate, ed un aumento dell'espressione genica del 25% ($p<0,01$) di COMT, rispetto alle cellule di controllo non trattate. Tali proteine sono note come importanti modulatori negativi dei livelli di dopamina.
Conclusioni: Il MGO può regolare i livelli di dopamina e l'espressione di geni del sistema dopaminergico, inducendo modifiche potenzialmente rilevanti per la disfunzione dopaminergica associata al diabete.

116 - AR 05

Valutazione dell'aderenza ai farmaci antidiabetici in condizioni di Real World tramite l'utilizzo di banche dati sanitarie: una analisi di farmacoutilizzazione

Sara Mucherino[1,2], Valeria M Monetti[1,2], Valentina Orlando [1,2], Enrica Menditto[1,2]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Un fattore chiave per il successo a lungo termine della terapia antidiabetica è l'aderenza al trattamento prescritto. Un'aderenza non ottimale comporta conseguenze negative sia da un punto di vista clinico che economico. Pertanto, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'aderenza alle terapie e di investigare i fattori predittivi della mancata aderenza nei pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici.
Risultati: Dalla banca dati di popolazione Campania Region DataBase sono stati selezionati tutti i soggetti con età ≥ 40 anni incidenti al trattamento cronico (almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici nell'anno 2016, N=14.679). L'80,3% era in trattamento con metformina, il 7,7% con sulfanilurea ed il restante 12% con altri farmaci antidiabetici. L'analisi di persistenza ha mostrato che i pazienti in trattamento con sulfanilurea avevano una minore persistenza alla terapia rispetto ai pazienti in trattamento con metformina (ad un anno: 70% vs 80%).
Infine, i fattori predittivi di non persistenza sono risultati essere: l'età (over 80: HR 1,4), trattamento con sulfanilurea (HR 1,8) regimi di politerapia (≥10 farmaci/die: HR 1,5).
Conclusioni: Il presente studio di farmacoutilizzazione fornisce importanti spunti basati su dati Real-World volti a migliorare la gestione del paziente diabetico nonchè implementare l'aderenza al trattamento con il fine di ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie.

117 - AR 05

Nelle cellule VSMC l'apoptosi è indotta dal diabetogene Prep1

Ilaria Cimmino[1,2], Angela Palma[1,2], Mariangela De Rosa[1,2], Silvia Parente[1,2], Alessandro Furno[1,2], Carmela Malandrino[1,2], Marta Gattozzi[1,2], Francesco Beguinot[1,2,] Pietro Formisano[1,2], Francesco Oriente[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).

Introduzione ed obiettivi: L'apoptosi è un processo regolato da una complessa interazione tra recettori di membrana e l'espressione di specifici geni intracellulari, come la famiglia delle proteine Bcl-2. L'apoptosi delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) è stata identificata sia nel rimodellamento fisiologico che in diverse malattie vascolari umane. Prep1 è un fattore di trascrizione ad omeodominio che svolge un ruolo primario nell'organogenesi e nel metabolismo. È stato dimostrato che Prep1 regola l'apoptosi controllando la proteina anti-apoptotica Bcl-xl in embrioni di topi ipomorfi eterozigoti per Prep1 (Prep1i/+). Lo scopo di questo studio è di investigare il possibile ruolo di Prep1 nella regolazione dell'apoptosi delle VSMC.
Risultati: In topi Prep1i/+ e di controllo WT è stata effettuata l'analisi istologica delle sezioni di aorta. I risultati ottenuti rivelano una diminuzione nello spessore della tunica media dei topi Prep1i/+ rispetto ai topi di controllo WT, che risulta essere correlata ad un aumento dei livelli di caspasi 3 e caspasi 9. Inoltre, la riduzione di Prep1 determina un aumento del gene proapoptotico p53 e ad una diminuzione del gene antiapoptotico Bcl-xl. La sovraespressione di Prep1 nelle VSMC determina una riduzione dei livelli, sia proteici che di mRNA, di caspasi 9, caspasi 3 e di p53, ed un aumento dei livelli di Bcl-xl con conseguente riduzione del danno al DNA, utilizzando come marcatore l'istone H2AX. In aggiunta, il test di Annessina V indica che la sovraespressione di Prep1 riduce il processo di apoptosi nel nostro modello *in vitro*.
Conclusioni: Tali dati rivelano una nuova funzione di Prep1 nel processo apoptotico e suggeriscono questo fattore trascrizionale come potenziale bersaglio nella regolazione delle patologie vascolari, quali l'aterosclerosi.

118 - AR 05

Adesione ai percorsi di screening per diabete gestazionale raccomandati dalle linee guida. Uno studio osservazionale di coorte

Luisa Palmisano[1], Domenico Barone[1], Angela A Rivellese[1], Olga Vaccaro[1], Gabriele Riccardi[1], Maria Masulli[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In letteratura mancano dati sull'implementazione, nella pratica clinica, dei percorsi di screening per diabete gestazionale (GDM), raccomandati dalle linee guida. Scopo è analizzare, in donne con GDM, le modalità di screening seguite, in relazione ai fattori di rischio pregravidici.
Risultati: Nel 2017-2019 sono state seguite 125 donne con GDM, presso l'ambulatorio di diabetologia dell'AOUP Federico II. Al concepimento, le donne avevano un'età media di 34±5 anni, IMC = 28±7 kg/m2, stile di vita sedentario (72%). Tra le donne ad alto rischio pregravidico, solo il 27% aveva effettuato l'OGTT tra la 16ª-18ª settimana, come indicato dalle linee guida. Invece 8 donne a medio rischio e 15 donne a basso rischio avevano praticato OGTT in assenza di indicazioni secondo le linee guida, per glicosuria (40%), glicemie borderline (30%) o accrescimento fetale anomalo (20%). A fine gravidanza il compenso glicemico e l'incremento ponderale erano in linea con le raccomandazioni. Le complicanze materne più frequenti erano: taglio cesareo (36%) e parto pretermine (24%). Quelle fetali erano: ittero (9%), ricovero in TIN (7%) e ipoglicemia (5%).
Conclusioni: Nella nostra popolazione di donne con GDM, l'età al concepimento era mediamente elevata, con elevata prevalenza di sovrappeso e stile di vita sedentario. Nella pratica clinica, lo screening con OGTT nelle donne ad alto rischio viene effettuato più tardivamente rispetto alle indicazioni delle linee guida. Altri parametri clinici, come glicosuria, glicemie borderline, accrescimento fetale anomalo potrebbero essere utili per identificare donne a maggior rischio per GDM. Un buon compenso glicemico riduce il rischio di complicanze materno-fetali.

119 - AR 05

Il bisfenolo A esacerba la disfunzione immuno-metabolica e induce lo stato ansioso in topi alimentati con una dieta grassa

Federica Comella[1], Adriano Lama[1], Claudio Pirozzi[1], Chiara Annunziata[1], Anna Monnolo[2], Maria Carmela Ferrante[2], Rosaria Meli[1], Giuseppina Mattace Raso[1]

[1] Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Scuola di Agraria e Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il bisfenolo A (BPA) rappresenta uno dei più diffusi contaminanti ambientali tra gli interferenti endocrini ed è presente in materie plastiche di policarbonato e resine epossidiche. L'obiettivo di questo studio si basa sulla valutazione dei disordini metabolici e centrali dovuti all'esposizione subcronica al BPA in un modello murino di obesità indotta da una dieta ricca di grassi (HFD).
Risultati: Topi maschi C57Bl/6J venivano suddivisi in quattro gruppi sperimentali: un gruppo di controllo alimentato con dieta standard (STD), un gruppo STD ricevente BPA (50 µg/kg/die), un gruppo alimentato con HFD ed un gruppo HFD trattato con BPA (HFD+BPA). Il trattamento orale con BPA veniva eseguito dopo 12 settimane di HFD per 3 settimane. Nonostante, il peso corporeo e la presa alimentare degli animali HFD+BPA, non risultassero significativamente maggiori al gruppo HFD, il trattamento con BPA esacerbava l'effetto obesogeno della HFD con l'incremento di massa grassa. Analogamente, ALT, ALP, trigliceridi, leptina e adiponectina sierici, rilevati mediante test ELISA, risultavano alterati dall'HFD e aggravati dal BPA. Successivamente, è stato valutato il coinvolgimento del sistema immunitario nelle alterazioni metaboliche indotte da BPA. In effetti, il trattamento orale con BPA aumentava i livelli sierici della proteina chemoattrattrice dei monociti-1 e del lipopolisaccaride e riduceva quelli dell'IL-10. Infine, sono stati eseguiti l'open field e l'elevated plus maze, dei test comportamentali specifici per la valutazione dello stato ansioso. I topi obesi esposti al BPA manifestavano un'avversione maggiore per gli spazi aperti rispetto a tutti gli altri gruppi sperimentali, effetto correlato ad un incremento dello stato ansioso.
Conclusioni: Il BPA esacerba il danno immuno-metabolico indotto dalla HFD alterando il profilo lipidico e infiammatorio. L'esposizione a tale distruttore endocrino provoca, inoltre, disordini comportamentali inducendo lo stato ansioso nei topi obesi e rappresenta un fattore di rischio per la progressione di patologie neurologiche correlate a malattie metaboliche.

120 - AR 05

La familiarità al diabete è associata ad ipo-metilazione del gene *ZMAT3* e senescenza prematura nei pre-adipociti del tessuto adiposo sottocutaneo

Pasqualina Florese[1,2], Rosa Spinelli[1,2], Luca Parrillo[1,2], Michele Longo[1,2], Federica Zatterale[1,2], Jamal Naderi[1,2], Ulf Smith[3], Francesco Beguinot[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" – Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia;
[3]Lundberg Laboratory for Diabetes Research, Dipartimento di Medicina Molecolare e Clinica, Accademia Sahlgrenska, Università di Göteborg, Göteborg, Svezia.

Introduzione ed obiettivi: I pre-adipociti senescenti contribuiscono alle disfunzioni del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) caratteristiche dell'invecchiamento. Tuttavia, giovani adulti sani con un parente di primo grado affetto da diabete di tipo 2 (DT2) (*first degree relatives* - FDR) mostrano, prematuramente rispetto alla loro età cronologica, anomalie del SAT che riflettono gli effetti deleteri dell'accumulo di pre-adipociti senescenti. La comparazione del metiloma dei pre-adipociti degli FDR e di individui senza familiarità al DT2 (CTRL) suggerisce che tali anomalie siano riconducibili a modifiche epigenetiche. Per validare la regolazione epigenetica della senescenza pre-adipocitaria prematuramente indotta negli FDR, *ZMAT3* è stato selezionato come gene candidato. Pertanto, l'obiettivo del lavoro è stato investigare il significato funzionale della metilazione del DNA sia nella regolazione genica di *ZMAT3* che nell'induzione della senescenza.
Risultati: La regione differenzialmente metilata (DMR) associata a *ZMAT3*, identificata dall'analisi del metiloma, è stata validata mediante sequenziamento con bisolfito del DNA dei pre-adipociti degli FDR e dei CTRL. Tale analisi, unitamente ad analisi di espressione genica, ha confermato ipo-metilazione e sovra-espressione di *ZMAT3* negli FDR. Queste modifiche sono risultate correlate all'acquisizione del fenotipo di senescenza nei medesimi campioni. Infatti, i pre-adipociti degli FDR mostrano un significativo aumento dell'attività della beta-galattosidasi associata a senescenza, dell'espressione dei marcatori di senescenza (*p21*, *LMNB1*) e della secrezione di fattori pro-infiammatori. La relazione di causa-effetto tra l'ipo-metilazione della DMR e l'aumentata attività trascrizionale del gene *ZMAT3* è stata confermata mediante saggi di luciferasi. Verificata la regolazione epigenetica, il suo ruolo funzionale in relazione alla senescenza è stato investigato sovra-esprimendo *ZMAT3* nei pre-adipociti dei CTRL. Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato un aumento della senescenza nei pre-adipociti sovra-esprimenti *ZMAT3*.
Conclusione: Tale studio ha fornito dati utili a chiarire, meccanicisticamente, come modifiche della metilazione del DNA associate alla familiarità al DT2 interferiscano negativamente con la funzione del SAT, contribuendo alla senescenza pre-adipocitaria.

121 - AR 05

Effetti di una dieta multifattoriale sul grasso epatico in pazienti con diabete tipo 2: risultati di uno studio randomizzato

Giuseppe Della Pepa[1], Claudia Vetrani[1], Lutgarda Bozzetto[1], Serena Monti[4], Marilena Vitale[1], Anna Izzo[1], Gianluca Lombardi[1], Gennaro Clemente[3], Paola Cipriano[1], Giovanni Annuzzi[1], Marcello Mancini[4], Valentina Brancato[2], Peppino Mirabelli[2], Marco Salvatore[2], Gabriele Riccardi[1], Angela A Rivellese[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Fondazione SDN, Napoli;
[3]Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Fisciano;
[4]Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Diverse componenti alimentari possono influenzare il contenuto epatico di grasso. Una dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) presenti nell'olio d'oliva, ad esempio, riduce il grasso epatico in pazienti con diabete tipo 2 (DT2), mentre scarse evidenze o risultati contrastanti si hanno sull'effetto di altre componenti della dieta, come polifenoli, fibra, carboidrati a basso indice glicemico, vitamine ed omega 3. Non è noto se la combinazione delle diverse componenti possa determinare effetti più evidenti sulla steatosi epatica.
Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto a medio termine di una dieta Multifattoriale sul grasso epatico in pazienti con DT2 rispetto ad una dieta ricca in MUFA (dieta MUFA). Quarantanove pazienti con DT2, di entrambi i sessi, sovrappeso-obesi, in buon compenso glicemico, sono stati randomizzati a seguire per 8 settimane una dieta Multifattoriale (n=23) o una dieta MUFA (n=26). Le due diete erano isocaloriche, con uguale composizione in macronutrienti e differenti per contenuto in polifenoli, fibra, carboidrati a basso indice glicemico, vitamine, omega 3, più elevati nella dieta Multifattoriale. Il grasso epatico è stato misurato all'inizio e alla fine dell'intervento dietetico mediante spettroscopia di risonanza magnetica.
Risultati: l'adesione alle diete è stata ottimale. In entrambi i gruppi si è osservata una riduzione sovrapponibile di peso (-1.2 Kg per entrambe le diete) e di emoglobina glicosilata (MUFA: -0.2%; Multifattoriale: -0.3%). Il grasso epatico si è ridotto significativamente con entrambe le diete (Multifattoriale: 9.2±7.8 *vs.* 5.2±4.8%, p=0.003; MUFA: 9.5±8.9 *vs.* 8.1±8.5%, p=0.027), con una riduzione significativamente maggiore con la dieta Multifattoriale (p=0.035, *ANOVA a due vie per misure ripetute*).
Conclusioni: Una dieta multifattoriale ispirata ad un modello mediterraneo riduce il contenuto epatico di grasso in modo significativamente maggiore (-40%) rispetto ad una dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi (-19%), rappresentando un'opzione nutrizionale di prima scelta per il trattamento della steatosi epatica nel DT2.

122 - AR 05

Obesi “Quota 100”: Alterazioni glicometaboliche in obesi di età pediatrica sopra i 100 chili di peso

Irene Cuccurullo[1], Gilda Nasti[1], Martina Chiurazzi[1], Federica Cantelli[1], Valentina Fattorusso[1], Enza Mozzillo[1], Adriana Franzese[1]

[1]D.A.I Materno infantile – Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nell’adulto l’obesità è un fattore di rischio per la comparsa di alterazioni glucidiche che con il tempo possono evolvere in Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2). Scopo delle nostre osservazioni è la valutazione delle alterazioni glucidiche in obesi severi sopra i 100 kg di peso di età pediatrica. Abbiamo considerato alterata glicemia a digiuno (**IFG**) valori 100-125 mg/dl; intolleranza al glucosio (**IGT**) valori a 120 minuti di un test da carico orale di glucosio (OGTT) 140-199 mg/dl; “**HbA1c-borderline**” livelli di emoglobina glicosilata 6,0-6,5%. Inoltre abbiamo considerato il recente concetto di alterata tolleranza al glucosio a T60 dell’OGTT (**AGT60**), definito da una glicemia > 155 mg/dl. Abbiamo esaminato l’OGTT di 33 pazienti pediatrici di peso > 100 kg, età 10-17 anni (Media 13,9), 17 Maschi, BMI z-score medio 2,7. Sono stati esclusi i pazienti diabetici.
Risultati: 22 pazienti (67%) erano normo-tolleranti, 11 IFG (33%), 4 (12%) IGT e 6 (18%) AGT60; di questi ultimi, 3 erano NGT, 3 IFG, 2 sia IFG che IGT. Il valore medio di HbA1c era 5,4%: nessuno superava 6.0%.
Conclusioni: nel nostro campione di severi obesi le alterazioni del metabolismo glicidico IFG e IGT erano presenti nel 45%. L’alterazione AGT60 era presente nel 9%. Il valore dell’HbA1c non è stato discriminante. Nei pazienti >100 kg di peso, pur così giovani, le alterazioni glicometaboliche sono state riscontrate in 18/33 soggetti (54%).

123 - AR 05

Monitoraggio dello stato di salute e della performance sportiva in atleti professionisti di pallacanestro: indicazioni per la realizzazione di un passaporto biologico dell'atleta

Cristina Mennitti[1], Luca Gentile[1], Michele Cennamo[4], Evelina La Civita[4], Antonietta Liotti[4], Adelaide Franco [5], Margherita G De Biasi[5,] Cristina Mazzaccara [1,2], Giovanni D'Alicandro[3], Barbara Lombardo[1, 2], Daniela Terracciano[4], Giulia Frisso[1,2], Olga Scudiero[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE-Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli;
[3]Centro di Medicina dello Sport e delle Disabilità, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN, Santobono-Pausillipon, Naples, Italy;
[4]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Studi epidemiologici e clinici hanno fornito prove dei molteplici effetti benefici che l'esercizio fisico determina nei soggetti che lo praticano. Tuttavia, non sono da trascurare gli eventi avversi che possono verificarsi quando l'attività fisica è svolta in condizioni di elevata intensità.
È stato ampiamente dimostrato che l'esercizio fisico intenso e continuo, l'allenamento e le competizioni possono indurre variazioni di numerosi parametri biochimici ed ematologici in termini di concentrazione ed attività. Tali alterazioni variano in base al tipo di esercizio fisico praticato, alla sua durata ed intensità. L'individuazione della variazione di tali parametri potrebbe rappresentare un nuovo metodo di valutazione clinica degli atleti.
L'obiettivo di tale studio è quello di verificare se e come variano alcuni parametri biochimici ed ematologici in un gruppo di 11 atleti professionisti di pallacanestro. Nel dettaglio tale studio ha preso in considerazione i seguenti analiti: creatinchinasi (CK), lattato deidrogenasi (LDH), vitamina D, cortisolo, testosterone, ormoni tiroidei ed indici eritrocitari.
I campioni sono stati prelevati ed analizzati in differenti fasi della stagione sportiva: nel periodo di preparazione pre-campionato, dopo 1 mese e dopo 3 mesi dall'inizio dell'allenamento.
Risultati: nel gruppo di atleti preso in esame non abbiamo riscontrato nessuna variazione significativa di CK e degli indici eritrocitari. Abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa nei valori di vitamina D ed LDH, ed una riduzione, seppur lieve, delle concentrazioni degli ormoni tiroidei. I valori di testosterone, dopo una riduzione nel primo mese, ritornano ai valori basali, mentre i livelli di cortisolo risultano aumentati.
Conclusioni: i parametri analizzati in questo studio potrebbero essere riportati all'interno di un passaporto biologico dell'atleta ed utilizzati come indici per la valutazione ed il monitoraggio delle condizioni fisiche nelle differenti fasi della sessione sportiva, al fine di garantire la salvaguardia dello stato di salute dell'atleta e, in aggiunta, prevenire eventuali cali di forma.

124 - AR 05

Valutazione molecolare rapida *on-site* su agoaspirato tiroideo: diagnosi citologica e molecolare nello stesso giorno

Caterina De Luca[1], Severo Campione[2], Roberta Sgariglia[1], Gianluca Gragnano[1], Mariantonia Nacchio[1], Floriana Conticelli[1], Maria Luigia Maresca[1], Pasqualina Galasso[1], Francesca Pizzo[1], Pasquale Pisapia[1], Gianfranco De Dominicis[2], Eduardo Clery[1], Claudio Bellevicine[1], Umberto Malapelle[1], Elena Vigliar[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Gli agoaspirati tiroidei con morfologia indeterminata possono essere inviati a laboratori centralizzati per determinarne il profilo molecolare. La possibilità di eseguire, nella stessa struttura, l'agoaspirato ed un rapido screening per l'individuazione di mutazioni nei geni *BRAF* e *NRAS*, evita l'esternalizzazione del campione in laboratori centralizzati, con un notevole risparmio economico. Una valida soluzione a tale problema può essere il sistema completamente automatizzato Idylla, approvato per l'utilizzo in diagnostica a partire da tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina. Tale sistema è di facile utilizzo e permette di ottenere una diagnosi molecolare in circa 2 ore.
In questo studio è stata valutata la possibilità di utilizzare il residuo dell'agoaspirato tiroideo per eseguire l'analisi molecolare, questo consentirebbe agli stessi citopatologi, che eseguono l'agoaspirato, di ottenere un rapido screening molecolare, mediante una procedura denominata valutazione molecolare rapida on-site (*Rapid On-site Molecular Evaluation*, ROME). Per validare questo approccio metodologico lo studio è stato articolato in due parti.
Risultati: In una prima parte dello studio, è stato eseguito il test *Idylla NRAS-BRAF Mutation Test* su 25 agoaspirati simulati, ottenuti mediante risciacquo dell'ago. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti sulle corrispondenti sezioni istologiche, dimostrando una perfetta concordanza.
Nella seconda parte dello studio è stata valutata la performance del saggio *Idylla NRAS-BRAF* su 25 agoaspirati di routine, raccolti prospetticamente. Confrontando i risultati prodotti con quelli ottenuti con il metodo di riferimento, *Real Time PCR* (RT PCR), è stata ottenuta una sensibilità dell'88.9% ed una specificità del 100%.
Conclusioni: Il residuo dell'agoaspirato tiroideo, ottenuto mediante risciacquo dell'ago, può essere direttamente genotipizzato rendendo possibile, in un solo giorno, una rapida valutazione morfologica e molecolare combinata.

125 - AR 05

Distribuzione delle mutazioni BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARg nei diversi sottotipi di agoaspirati tiroidei con diagnosi citologica indeterminata

Ilaria Migliatico[1], Francesca Scognamiglio[1], Claudio Bellevicine[1], Roberta Sgariglia[1], Elena Vigliar[1], Mariantonia Nacchio[1], Umberto Malapelle[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il sistema di classificazione citologica tiroidea, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, include nella categoria "Atipia di significato indeterminato/lesione follicolare di significato indeterminato" (AUS/FLUS) campioni di agoaspirato tiroideo (FNA) con morfologia dubbia. In questa categoria rientrano quadri citologici eterogenei caratterizzati da alterazioni a cellule di Hürthle, da atipie architetturali o da atipie citologiche [CyA]. La correlazione tra ciascuno di questi subtipi di AUS/FLUS (*qualifier*) e specifiche alterazioni molecolari non è nota.
Risultati: Ciascuno di 162 casi di AUS/FLUS è stato sub-tipizzato secondo uno specifico *qualifier* (alterazioni a cellule di Hürthle, atipie architetturali e CyA) e testato per le mutazioni in *BRAF, N-H-KRAS, RET/PTC e PAX8/PPARg*. Il *qualifier* CyA è più frequentemente associato ai casi AUS/FLUS mutati (14 su 37 [37,84%] rispetto ai casi non mutati (20 su 125 [16,00%]; P <.0084). La mutazione BRAF V600E è specificamente associata (100%) al *qualifier* CyA. Al contrario, le mutazioni dei geni *RAS*, le più frequentemente identificate nel totale dei casi AUS/FLUS (26 su 37 casi [70,27%]; P <.0001), non hanno mostrato una significativa associazione con alcun *qualifiers*.
Conclusioni: La mutazione *BRAF*V600E è associata al *qualifier* atipia citologica, che rappresenta il sottogruppo a maggiore rischio di malignità. Di conseguenza, un sistema ibrido di categorizzazione sia morfologica che molecolare può migliorare la stratificazione dei casi appartenenti alla categoria *AUS/FLUS*.

126 - AR 05

Stratificazione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 1: uno studio osservazionale monocentrico

Nicola Tecce[1], Gianluca Lombardi[1], Maria Masulli[1], Brunella Capaldo[1], Gabriele Riccardi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I pazienti con diabete tipo 1 (DM1) hanno un rischio cardiovascolare (CVD) 3 volte superiore a quello della popolazione generale. Di recente è stato validato un algoritmo per la predizione del rischio CVD specifico nei pazienti DM1: lo Steno Type 1 Risk Engine(ST1RE). Valutare la stratificazione del rischio CVD in una coorte di pazienti DM1 e simulare l'ottimizzazione di uno/multipli fattori di rischio.
Risultati: Di 575 DM1 di 18-74 anni, afferenti all'UOC di Diabetologia dal 2012 al 2018, sono state analizzate caratteristiche antropometriche, biochimiche, fumo, attività fisica, presenza di complicanze, comorbidità e farmaci usati. L'età media della popolazione era 36±12 anni; il 53% erano uomini. Le donne presentavano BMI, PA e Tg più bassi (p=0.000-p=0.018) rispetto agli uomini ma livelli di colesterolo totale e HDL più elevati. La prevalenza di sovrappeso/obesità era maggiore negli uomini (48.8%vs40.4% p=0.044), le malattie autoimmuni nelle donne. Il 71.3% presentava Hba1c>7% e il 45% un BMI>25 kg/m2. Il 9% dei pazienti non raggiungeva i target pressori, il 45% aveva LDL>100 mg/dl. Il rischio CVD è stato stratificato in tre fasce (basso<10%, medio10-20%, alto>20% a 10 anni) utilizzando lo ST1RE. Suddividendo il campione in base alla durata del diabete (>o<20 anni), si è osservato un aumento della percentuale di DM1 ad alto rischio nella categoria con età>20 anni (24.4%vs.3%, p=0.000). L'ottimizzazione simulata dei singoli fattori di rischio CVD non riduceva il rischio in maniera significativa; al contrario, l'ottimizzazione simultanea dei fattori riduceva la percentuale di DM1 ad alto rischio da 37% a 20.6% (p=0.001).
Conclusioni: Il rischio CVD è particolarmente elevato nei DM1 di età>40 anni e nei pazienti con maggiore durata di diabete. Per la riduzione del rischio CVD bisogna controllare tutti i fattori di rischio. Lo ST1RE è un utile strumento per stratificare il rischio CVD nel DM1 e guidare le scelte terapeutiche.

127 - AR 05

Screening neonatale esteso in Campania: i risultati dei primi 12 anni di attività

Guglielmo RD Villani[,2], Lucia Albano[2], Daniela Crisci[2], Giovanna Gallo[2], Mariagrazia Fisco[2], Silvia Di Tommaso[2], Rosa Sacchettini[2], Rosa Perfetto[2], Fabiana Vallone[2], Francesca Auriemma[2], Maria Felicia Ruggiero[2], Rita Pecce[1,2], Margherita Ruoppolo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Ceinge Biotecnologie Avanzate scarl, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: nello screening neonatale esteso (SNE) il dosaggio di amminoacidi e acilcarnitine nei dried blood spot samples (DBS) identifica precocemente neonati affetti da uno dei numerosi difetti congeniti del metabolismo, che possono evolvere in patologie anche molto gravi. Una diagnosi precoce permette spesso di iniziare terapie pre-sintomatiche e di prevenire danni permanenti al neonato.
Risultati: Dal 2007 al 2019 il nostro programma di SNE in Campania, adoperando la metodica LC-MS/MS per il dosaggio di aminoacidi ed acilcarnitine in circa 140000 neonati ha identificato 58 neonati affetti (1,2): 1 caso di propionico acidemia, 2 di isovalerico acidemia (1:70000), 6 di ipermetioninemia (carenza di MAT I/III) (1:23333), 3 di citrullinemia tipo I (1:46667), 1 difetto di formimino transferasi ciclodeaminasi, 1 deficit di isobutirril-CoA deidrogenasi, 1 difetto di beta-chetotiolasi, 5 pazienti affetti da metilmalonico acidemia con omocistinuria (MMA tipo Cblc) (1:28000), 7 casi di SBCADD (carenza di deidrogenasi degli acil-CoA a catena corta/ramificata) (1:20000), 6 di 3-MCCD (carenza di 3-Metilcrotonil-CoA carbossilasi) (1:23333), 1 di deficit di cistationina beta-sintasi, 2 di deficit di carnitina (CUD) (1:70000), 7 di acidemia metilmalonica isolata (MMA tipo mut) (1:20000), 9 di MCADD (difetto di deidrogenasi degli acil-CoA a media catena) (1:15555), 4 di VLCADD (difetto di deidrogenasi degli acil-CoA a catena molto lunga) (1:35000), 1 di MTHFRD (carenza di metilenetetraidrofolato reduttasi), 1 di MGCA (3-metilglutaconico aciduria), 1 di carenza multipla di acil-CoA deidrogenasi (MADD).
Conclusioni: In 12 anni quello che ora è il Laboratorio Regionale per lo Screening delle Malattie Metaboliche Ereditarie, ha identificato 58 casi di malattie metaboliche con un'incidenza di circa 1:2414. I nostri dati sono simili a quelli di altri paesi e confermano 3-MCCD, MMA e MCADD fra le patologie a maggiore incidenza.

Referenze
1. Scolamiero et al, Mol Biosyst, 2015, 11(6):1525-1535.
2. Villani et al, Mol Genet Metab Reports, 2019, 21:100520.

128 - AR 05

Il controllo intracellulare del signaling dell'ormone tiroideo nell'attività biologica delle cellule staminali

Maria A De Stefano[2], Raffaele Ambrosio[3], Cristina Luongo[1], Melania Murolo[2], Federica Saracino[2], Monica Dentice[2], Domenico Salvatore[1, 4]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]IRCCS SDN, Napoli;
[4]CEINGE–Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule satellite (SC) sono cellule staminali miogeniche necessarie per la rigenerazione dei muscoli scheletrici adulti. L'equilibrio tra quiescenza, attivazione e differenziamento è essenziale per il mantenimento del pool delle SC a lungo termine e per la loro funzione rigenerativa. L'ormone tiroideo (OT) esercita svariati effetti sul metabolismo, sulla crescita e il differenziamento di molti tessuti, organi e apparati, compreso il muscolo. La concentrazione intracellulare dell'OT è regolata dall'azione della desiodasi, la D2 e la D3 che attivano e inibiscono rispettivamente l'ormone tiroideo nel muscolo scheletrico. In questo lavoro abbiamo studiato il ruolo della D2 (l'enzima che produce TH) nelle SC quiescenti. Durante la miogenesi e rigenerazione muscolare i livelli dell'OT sono modificati dinamicamente da parte delle desiodasi, questa modulazione è essenziale per un corretto riparo muscolare.
Risultati: Per studiare il ruolo della D2 nei precursori delle cellule muscolari abbiamo usato un modello murino geneticamente modificato in cui è possibile rimuovere la D2 specificamente nelle SC muscolari; le quali sono state poi isolate mediante FACS. In tale modello, la modulazione del segnale dell'OT da parte delle desiodasi ha un profondo impatto sul controllo della quiescenza e sulla capacità di auto-rinnovamento delle SCs D2 è normalmente espresso nelle SC quiescenti e la sua espressione diminuisce drasticamente in seguito all'attivazione delle SC. Inoltre abbiamo osservato che la deplezione della D2 attenua il "signaling" di Notch, noto per essere importante per il mantenimento della quiescenza e della capacità di auto-rinnovamento.
Conclusioni: In conclusione i nostri dati indicano un ruolo critico della D2 nel mantenere le SC in uno stato di quiescenza e una forte interazione tra OT prodotta dalla D2 e il "signaling" di Notch. Questi studi suggeriscono che la modulazione selettiva della concentrazione dell'OT potrebbe essere utilizzata per migliorare il processo di rigenerazione muscolare modulando l'espansione e/o il differenziamento delle SC sia in un contesto fisiologico che patologico.

129 - AR 05

Irisina: un nuovo marker metabolico nelle dermatosi infiammatorie croniche

Sara Cacciapuoti[1], Emanuele Scala[1], Valentina De Pascale[1], Federica Cantelli[1], Nicola Cacciapuoti[1], Gabriella Fabbrocini[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurga, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'idrosadenite suppurativa (H)S è una dermatosi infiammatoria cronica con elevato impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Molteplici studi hanno messo in evidenza una stretta correlazione tra HS, insulino-resistenza e obesità. Restano, tuttavia, da chiarire i meccanismi responsabili di questa relazione patogenetica ed i relativi mediatori biomolecolari. A tal proposito recente interesse ha destato il ruolo dell'irisina, un ormone pleiotropico prodotto durante la contrazione del muscolo scheletrico dotata di funzioni regolatorie nei processi metabolici lipidici e glucidici. Obiettivo primario del nostro studio è stato valutare i livelli sierici della miochina nei pazienti arruolati, confrontandoli con pazienti sani*; obiettivo secondario è stato* stimare in un sottogruppo di pazienti affetti da HS moderato/severa resistente alle terapie convenzionali la concentrazione dell'irisina prima e dopo terapia. I pazienti hanno seguito un programma terapeutico specifico in cui alla terapia farmacologica convenzionale sono stati associati una dieta ipoglucidica ed un programma personalizzato di attività fisica, entrambi finalizzati al miglioramento della sensibilità tissutale all'insulina. È stato in tal modo valutato l'impatto di un approccio terapeutico multidisciplinare sui livelli ematici della miochina e sull'evoluzione clinica della patologia.
Risultati: Dalla valutazione comparativa dei dati relativi ai soggetti analizzati è emerso che la concentrazione ematica media di irisina nei pazienti affetti da HS è inferiore rispetto a quella osservata nei controlli E' stato, inoltre, osservato un incremento della concentrazione ematica media di irisina a seguito di un programma multidisciplinare inclusivo di terapia farmacologica, esercizio fisico regolare, dieta ipoglucidica, seguito per 4 settimane.
Conclusioni: In conclusione, nonostante i nostri dati siano preliminari, possono rappresentare un'interessante base per studi futuri su campioni più numerosi e per periodi di osservazione più lunghi, con molteplici implicazioni sia in campo terapeutico che nel settore della prevenzione.

130 - AR 05

Omeostasi minerale ossea nei bambini con ipotiroidismo subclinico

Gianpaolo Ciccarelli[1], Sara Alfano[1], Raffaella Di Mase[2], Nicola Improda[1], Cristina Moracas[1], Mariacarolina Salerno[1]

[1]Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento Materno Infantile AOU Federico II, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo chiave nell'omeostasi minerale ossea; alterazioni persistenti dei loro livelli circolanti in età pediatrica possono compromettere il processo di crescita scheletrica. Ad oggi non è dimostrato se anche l'ipotiroidismo subclinico (IS), caratterizzato da un aumento delle concentrazioni sieriche di TSH con ormoni tiroidei nella norma, possa associarsi ad alterazioni della mineralizzazione ossea, pertanto il management di tale condizione appare tuttora controverso.
Scopo di questo studio è stato valutare in bambini con IS persistente la mineralizzazione ossea e gli effetti sulla salute dell'osso dopo due anni di terapia con levotiroxina (L-T4).
Diciassette bambini (età 8.7± 1.03 anni) con IS lieve (TSH compreso tra 4.2 e 10 µU/ml) idiopatico e persistente sono stati arruolati nello studio, insieme a 17 controlli, appaiati per sesso, età e BMI. All'ingresso, entrambi i gruppi hanno effettuato una valutazione clinica, laboratoristica e strumentale tramite mineralometria ossea computerizzata (MOC), per valutare la densità minerale ossea (BMD) a livello del rachide lombare. In seguito, i soggetti IS sono stati trattati per due anni con L-T4. Lo studio MOC è stato ripetuto in tale gruppo al termine del trattamento.
Risultati: Al baseline, il valore medio di BMD z-score è risultato simile nei soggetti IS e nei controlli (-0.41±0.42 vs -0.12±0.25, rispettivamente, p ns). Dopo due anni di terapia con L-T4, si osservava un trend in incremento della BMD z-score dei soggetti IS rispetto ai valori basali, sebbene non statisticamente significativo (0.81±0.56, p=0.08). Tutti i valori registrati nei soggetti arruolati sono risultati nella norma per sesso ed età.
Conclusioni: Lo status di mineralizzazione ossea, misurato a livello del rachide lombare tramite MOC, non risulta compromesso nei bambini con IS lieve e persistente nel tempo e due anni di terapia con L-T4 non appaiono modificare significativamente la loro omeostasi scheletrica.

131 - AR 05

L’espressione delle desiodasi è dinamicamente regolata nelle FAPs durante la rigenerazione muscolare

Cristina Luongo[1], Stefania Ciancio[1], Raffaele Ambrosio[2], Maria Angela De Stefano[2], Caterina Miro[1], Melania Murolo[1], Federica Saracino[1], Monica Dentice[2], Domenico Salvatore[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: le cellule progenitrici fibro-adipogeniche (FAP) sono una popolazione eterogenea intramuscolare di cellule multipotenti che differenziano come fibroblasti o adipociti. Danni muscolari attivano le FAP che cooperano con le cellule infiammatorie e staminali muscolari per favorire la rigenerazione. In condizioni patologiche l’interazione tra queste cellule è alterata con conseguente accumulo di FAP responsabile della fibrosi, della deposizione ectopica di grasso e dell’alterata rigenerazione muscolare. La nostra ipotesi è che il destino cellulare delle FAP dipenda dalla disponibilità locale di ormone tiroideo (OT).
Risultati: D2, D3, i trasportatori (THT) e i recettori (TR) degli OT sono espressi nelle FAP, suggerendo che il segnale degli OT è attivo. In FAP isolate da un muscolo sano e coltivate in condizioni favorenti l’adipogenesi si osserva un aumentata espressione della D2, THT e dei TR e una riduzione della D3. Ipotizzando che un incremento dello stato tiroideo favorisca il differenziamento adipocitario, abbiamo coltivato le FAP in presenza di OT o di reverse T3 (rT3), un inibitore della D2. Il trattamento con OT aumenta la capacità delle FAP di differenziare in adipociti, la rT3 riduce il potenziale adipogenico. Questi dati suggeriscono che la T3 D2-prodotta potrebbe avere un ruolo critico nello sviluppo dell’infiltrazione lipidica muscolare osservata in condizioni patologiche. Per verificare la nostra ipotesi, abbiamo iniettato il glicerolo nei muscoli di topi WT e D2KO (modello di danno muscolare che induce infiltrazione lipidica). L’espressione dei marcatori adipogenici è ridotta nei topi D2KO rispetto ai WT, condizione confermata anche dalla riduzione del numero di cellule Red-Oil positive.
Conclusioni: Il segnale degli OT è attivo nelle FAP e la T3 D2-prodotta è necessaria per il loro completo differenziamento adipocitario. La comprensione dei meccanismi che regolano la disponibilità degli OT durante il differenziamento delle FAP in contesti patologici, può fornire informazioni utili per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

132 - AR 05

Gestione del nodulo tiroideo indeterminato: esperienza di un singolo centro

Gilda Pontieri[1], Claudio Bellevicine[2], Carmela Peirce[1], Antonio De Fraia[1], Lucia Berloco[1], Giancarlo Troncone[2], Bernadette Biondi[1]

[1]Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Scopo dello studio è stato valutare l'utilità dell'ecocolordoppler, dell'esame citologico e dei marcatori molecolari nell' iter terapeutico del nodulo tiroideo indeterminato. Presso il nostro ambulatorio di Endocrinologia da Gennaio 2017 a Luglio 2019 sono stati arruolati e valutati per patologia nodulare tiroidea circa 1800 pazienti consecutivi.
455 pazienti sono stati meritevoli di FNAC sulla scorta dei criteri ecografici ATA 2015. Per le lesioni indeterminate e maligne è stato effettuato uno screening molecolare, con valutazione di un pannello di sette geni. Nei pazienti con TIR3A ed assenza di mutazione è stata effettuata una ripetizione a distanza del FNAC e un periodico follow-up ecografico, mentre i TIR3A mutati, i noduli con più segni ecografici di malignità, i TIR3B, i TIR 4 e i TIR5 sono stati inviati alla tiroidectomia.
Risultati: Dei 455 pazienti sottoposti a FNAC sono risultati alla citologia: 2 TIR1C, 3 TIR1, 369 TIR2, 55 TIR3A e 9 TIR3B, 5 pazienti TIR4 e 12 pazienti mostravano citologia maligna (TIR5).
Dei 9 TIR3B, uno presentava mutazione NRAS ed è risultato all'istologia "NIFTP"; gli 8 wild type sono risultati istologicamente benigni. Il rischio ecografico è risultato per lo più intermedio.
Dei 21 TIR3A operati, 12 non mostravano mutazioni, 3 erano positivi per BRAFV600E, 1 PAX8PPARG e 5 RAS. Il pattern ecografico era intermedio o alto. Quelli con mutazione BRAF e PAX8PPARG sono risultati maligni all'istologia, mentre quelli con mutazione RAS sono risultati adenomi follicolari o NIFTP. Abbiamo calcolato sensibilità, specificità, VPP e VPN per il dato ecografico e per BRAF nel nodulo indeterminato. (tab.1)

Ecografia	***Sensibilità***	***Specificità***	***VPP***	***VPN***
	80%	76%	40%	95%

BRAFV600E	***Sensibilità***	***Specificità***	*VPP*	***VPN***
	42%	**100%**	100%	**82%**

Conclusioni: Nel nodulo tiroideo indeterminato l'analisi ecografica e la ricerca di BRAF si sono rivelati utili in quanto hanno fornito informazioni complementari in grado di aumentare l'accuratezza diagnostica. L'approccio multidisciplinare si è rivelato l'unico metodo utile per valutare un trattamento definitivo.

133 - AR 05

Ruolo del miR122 nella patogenesi dell'insulino-resistenza

Monica Pastorino[1,2], Francesca Chiara Pignalosa[1,2], Domenico Conza[1,2], Pietro Formisano[1,2], Luca Ulianich[1,2], Claudia Miele[1,2], Francesco Beguinot[1,2], Paola Mirra[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali/Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale/Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che la prevalenza dell'obesità è più che raddoppiata dal 1980 ad oggi. Numerosi studi rimarcano la stretta associazione obesità-diabete, anche se i meccanismi molecolari alla base non sono ancora del tutto noti. Inoltre, in entrambe le patologie citate, è stato dimostrato il coinvolgimento dei microRNA (miRNA), piccole molecole di RNA a singolo filamento non codificante ma capace di regolare l'espressione genica.
Al fine di fornire chiarimenti sull'instaurarsi di questa 'relazione pericolosa' e proporre nuove strategie terapeutiche, il presente studio indaga il potenziale ruolo del miR122 nell'insorgenza del diabete indotto da obesità. Infatti, è noto che i livelli del miR122 circolante sono aumentati in soggetti obesi ed associati alla resistenza all'insulina, deficit che contribuisce alla comparsa del diabete.
Risultati: negli esperimenti presentati, sono stati utilizzati adipociti ottenuti da cellule 3T3L1 per differenziamento indotto; l'arricchimento in lipidi degli adipociti 3T3L1 è stato realizzato prolungando il tempo di coltura in presenza di glucosio ed insulina. I livelli d'espressione del miR122 sono stati valutati mediante PCR quantitativa, risultando aumentati sia negli adipociti ipertrofici (2.52±0.27) che nel loro mezzo di coltura (2.01±0.39). La trasfezione di mimetico ed antagonista specifici del miR122 ne hanno permesso la modulazione dei livelli endogeni per i successivi studi funzionali.
Dato l'interesse per l'insulino-resistenza e considerato che il muscolo scheletrico è tra i principali utilizzatori di glucosio, si è studiato l'effetto del miR122 sul trasporto del glucosio insulino-stimolato. Una riduzione significativa della captazione di deossiglucosio marcato con C-14 è stata osservata in miotubi L6 dopo trattamento con mezzo condizionato di adipociti 3T3L1 aventi alti livelli del miR122, pari a 30% ($3T3L1_{ipertrofici}$) ed a 20% ($3T3L1_{mimic}$). Sono attualmente in corso esperimenti per l'identificazione dei bersagli del miR122 responsabili dell'effetto osservato.
Conclusioni: in obesità, dunque, un'abnorme espressione e secrezione del miR122 da parte del tessuto adiposo ne potrebbe spiegare gli elevati livelli circolanti, mentre una sua azione a livello del muscolo scheletrico potrebbe contribuire alla comparsa dell'insulino-resistenza in tale condizione.

134 - AR 05

Modulazione dell'espressione proteica di *Ankrd26* mediante stimoli anoressigeni *in vitro*

Giuseppe Cacace[1,2], Antonella Desiderio[1,2], Michele Campitelli[1,2], Sonia de Simone[1,2], Gregory A Raciti[1,2], Claudia Miele[1,2], Francesco Beguinot[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).

Introduzione ed obiettivi: L'obesità è una malattia cronica ad eziologia multifattoriale la cui prevalenza ha raggiunto proporzioni epidemiche, divenendo uno dei principali problemi di salute pubblica mondiale. Recentemente, è stato dimostrato che il gene *Ankyrin repeat domain 26* (*Ankrd26*) svolge un ruolo importante nello sviluppo dell'obesità. L'uso di modelli murini ha permesso di dimostrare che esso è coinvolto nella regolazione del comportamento alimentare, nella distribuzione della massa grassa e nella regolazione alla tolleranza al glucosio.
Alla luce delle suddette evidenze, mi propongo di definire se e come ormoni e/o farmaci ad azione anoressigena siano in grado di modulare l'espressione proteica di *Ankrd26 in vitro.*
Risultati: In cellule murine ipotalamiche *mHypoE-N46* il trattamento con insulina (100 nM) determina un aumento significativo dei livelli proteici di *Ankrd26* già a 5 minuti. Per comprendere quali "*pathway"* molecolari fossero coinvolti nella modulazione proteica di *Ankrd26*, cellule ipotalamiche sono state pretrattate con LY-294002 (50 µM) e U0126 (25 µM), rispettivamente inibitori di *PI3K e MAPK/ ERK*, e successivamente stimolate con insulina. Tali trattamenti hanno dimostrato che l'espressione proteica di *Ankrd26* è modulata tramite *MAPK/ ERK* a 5 e 30 minuti, e tramite *PI3K/AKT* a 30 e 60 minuti dallo stimolo insulinico. Per determinare, inoltre, se la modulazione proteica di *Ankrd26* fosse un effetto specifico della stimolazione insulinica piuttosto che una caratteristica della risposta fisiologica agli stimoli anoressigeni, le cellule *mHypoE-N46* sono state trattate con leptina (100 nM) ed Exenatide-4 (100 nmol/L). Tali trattamenti hanno dimostrato che la leptina così come l'exenatide aumentano significativamente l'espressione proteica di *Ankrd26* già a 5 minuti, e che tale aumento si protrae per tutta la durata dello stimolo.
Conclusioni: In conclusione, i dati ottenuti sostengono il gene *Ankrd26* come un nuovo e diretto *target* dell'insulina e leptina, e un potenziale *target* farmacologico per farmaci anti-obesità ad effetto anoressizzante nei neuroni ipotalamici *in vitro*.

135 - AR 05

Effetti della dieta mediterranea sul metabolismo glicidico postprandiale: possibile ruolo degli SCFAs

Marilena Vitale[1], Rosalba Giacco[1], Manolo Laiola[1], Delia Luongo[1], Dominic Salomone[1], Paola Vitaglione[1], Danilo Ercolini[1], Angela A Rivellese[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Suola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La dieta Mediterranea si associa ad un profilo metabolico più favorevole e alla prevenzione delle più importanti patologie croniche. Tuttavia, pochi sono i dati disponibili sulla risposta metabolica in fase postprandiale e sui meccanismi attraverso cui tale dieta possa esplicare tali effetti. Pertanto, gli scopi del nostro studio sono: 1) valutare gli effetti a medio termine del modello mediterraneo sulla risposta glicemica/insulinemica postprandiale in volontari sovrappeso/obesi, 2) valutare i possibili meccanismi di tale azione con particolare attenzione al possibile ruolo degli acidi grassi a corta catena prodotti dalla fermentazione batterica a livello del colon.
Risultati: Le analisi sono state condotte in 29 volontari sovrappeso/obesi, età 18-60 anni, assegnati in modo random a 2 diete isoenergetiche per 8 settimane: Dieta Mediterranea (Med-D, n=16) e Dieta Controllo (Control-D, n=13). A tutti i partecipanti veniva somministrato, al basale e alla fine dell'intervento, un pasto test che ricalcava le caratteristiche nutrizionali della dieta assegnata. Dopo 8 settimane, sia la risposta glicemica che insulinemica al pasto erano significativamente più basse nel gruppo Med-D rispetto al gruppo Control-D così come l'indice d'insulina sensibilità (OGIS) postprandiale. Le concentrazioni plasmatiche dell'acido acetico e propionico non variavano significativamente. Invece, le concentrazioni di acido butirrico ai diversi tempi, e l'IAUC, aumentavano nel gruppo assegnato a Med-D rispetto alla Control-D (p=.019). Inoltre, l'area incrementale dell'acido butirrico correlava inversamente con l'area incrementale dell'insulina (p=.046) e positivamente con l'OGIS (p=.050).
Conclusioni: I risultati dello studio mostrano che la dieta mediterranea riduce significativamente la risposta glicemica ed insulinemica postprandiale e migliora la sensibilità insulinica. Inoltre, per la prima volta si dimostra che una dieta simil-mediterranea è in grado di incrementare le concentrazioni postprandiali di acido butirrico, suggerendo che i benefici metabolici della dieta Mediterranea potrebbero essere mediati, almeno in parte, da tale aumento.

136 - AR 05

Trattamento locoregionale nell'oligoprogressione di cancro metastatico della tiroide in corso di terapia con Lenvatinib

Michele Mura[1], Tommaso Porcelli[1], Francesca Sessa[1], Cristina Luongo[1], Marianna Cacciapuoti[1], Angela Caputo[1], Domenico Salvatore[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In presenza di carcinoma tiroideo localmente avanzato e/o metastatico, le opzioni terapeutiche prevedono in prima linea l'exeresi chirurgica, l'ablazione con radioiodio-131, infine terapie locoregionali. Scopo dello studio è valutare l'efficacia di trattamenti locoregionali in pazienti con malattia metastatica oligoprogressiva in corso di terapia con Lenvatinib.
Risultati: 2/9 pazienti hanno presentato oligoprogressione durante terapia con Lenvatinib. Il paziente 1 presentava metastasi pre-TKI in sede ossea e linfonodale e ha ottenuto una sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) di 19 mesi. In relazione a progressione su due distretti ossei, il paziente ha proseguito terapia con Lenvatinib al dosaggio in corso ed è stato sottoposto a trattamento con radioterapia. Al follow-up effettuato dopo 3 mesi, le dimensioni delle metastasi hanno mostrato sostanziale stabilità. Il paziente 2 presentava metastasi pre-Lenvatinib in sede ossea, polmonare e linfonodale. Ha ottenuto una PFS di 12 mesi. Dopo progressione su D6 e D7, è stata mantenuta la terapia sistemica e contemporaneamente è stata praticata EBRT, seguita da cementoplastica. Anche in questo caso, al follow-up dopo 4 mesi è stato mantenuto il controllo di malattia.
Conclusioni: Questo studio rappresenta una prima evidenza che l'utilizzo di trattamenti locoregionali in sedi di malattia oligoprogessiva può prolungare la durata di efficacia del TKI in atto e posticipare il ricorso a una successiva linea di terapia sistemica, allo scopo ultimo di aumentare la sopravvivenza.

137 - AR 05

Valutazione della distribuzione delle mutazioni dei geni BRAF, RAS, RET/PTC e PAX8/PPARg nelle categorie diagnostiche in citopatologia tiroidea

Claudio Bellevicine[1], Ilaria Migliatico[1], Francesca Scognamiglio[1], Roberta Sgariglia[1], Mariantonia Nacchio[1], Elena Vigliar[1], Pasquale Pisapia[1], Antonino Iaccarino[1], Dario Bruzzese[1], Umberto Malapelle[1], Maria Triassi[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'agoaspirato tiroideo (FNA) è uno strumento diagnostico piuttosto affidabile ed economico per stabilire la natura dei noduli tiroidei, sebbene fino al 30% degli FNA sia ancora classificato come "indeterminato". I test molecolari eseguiti su questi FNA potrebbero migliorare la diagnosi preoperatoria, riducendo il numero di interventi chirurgici non necessari. A tale scopo, in questo studio prospettico e multicentrico, gli autori hanno analizzato, usando il pannello molecolare *7-gene panel*, la distribuzione e l'impatto diagnostico delle mutazioni in *BRAF, RAS, RET/PTC e PAX8/PPARg* nelle varie categorie diagnostiche in citopatologia tiroidea, ed in particolare nella categoria indeterminata "Atipia di significato indeterminato / lesione follicolare di significato indeterminato" (AUS/FLUS).
Risultati: In totale, 1172 FNA tiroidei di routine diagnostica, provenienti da 7 Ospedali Campani, sono stati classificati secondo il sistema di refertazione citologica internazionale *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Ogni campione è stato testato con il 7-gene panel e i dati molecolari sono stati confrontati o con la diagnosi istologia, qualora disponibile, o con il follow-up clinico-citologico. Il test a 7 geni ha mostrato, per la categoria AUS/FLUS, un alto valore predittivo positivo (VPP) delle mutazioni *BRAFV600E* e *BRAF-like* (80%) che indirizza verso un approccio chirurgico più radicale e, inoltre, un VPP moderato delle mutazioni *RAS-like* (32,4%) che suggerisce, invece, il ricorso ad un team multidisciplinare allo scopo di stabilire il più corretto approccio terapeutico.
Conclusioni: Il test a 7 geni migliora la stratificazione del rischio di malignità preoperatorio di FNA tiroidei definiti indeterminati, implicando una diversa gestione chirurgica dei noduli, a seconda del significato predittivo dei diversi tipi di mutazioni.

138 - AR 05

Effetti della chirurgia versus terapia con cabergolina sul metabolismo glico-insulinemico e lipidico nei prolattinomi resistenti al dosaggio convenzionale di cabergolina

Rosa Pirchio[1], Dario De Alcubierre[1], Domenico Solari[2], Mauro Arnesi[1], Alessia Liccardi[1], Claudia Pivonello[1], Luigi M. Cavallo[2], Paolo Cappabianca[2], Annamaria Colao[1], Rosario Pivonello[1], Renata S Auriemma[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il controllo dell'eccesso di PRL è associato ad un globale miglioramento metabolico, in particolare del profilo glico- insulinemico e lipidico. Il presente studio si prefigge di confrontare gli effetti del trattamento chirurgico (NCH) e medico con cabergolina ad alta dose (HD CAB≥ 2 mg/settimana) sul profilo ormonale e metabolico nei pazienti con prolattinoma resistente ai dosaggi convenzionali di cabergolina (≤ 2mg/settimana). A tale scopo, 34 pazienti (22 M, 12 F, età 33.9±12.5 anni) con prolattinoma, di cui 4 con microadenoma e 30 con macroadenoma (6 tumori giganti), sono stati arruolati nello studio. Di questi, 17 (50%) sono stati sottoposti a NCH dopo HD-CAB (Gruppo 1), mentre 17 (50%) hanno praticato solo HD-CAB (Gruppo 2).
Risultati: In tutti i pazienti la PRL, la glicemia, l'insulina, il colesterolo totale, HDL, LDL, ed i trigliceridi sono stati valutati prima e dopo 6-12 mesi di terapia. Nel Gruppo 1, la PRL (p=0.002), l'insulina (p=0.033), il colesterolo totale (p=0.012) ed i trigliceridi (p=0.030) risultavano significativamente ridotti dopo NCH rispetto alla valutazione basale. Undici pazienti (64.7%) presentavano valori normalizzati di PRL. Dopo NCH, la PRL risultava significativamente correlata alla glicemia (r=0.056, p=0.025), mentre la dose di CAB alla glicemia (r=0.556, p=0.039) ed al colesterolo LDL (r=0.521, p=0.05). Nel Gruppo 2 si riscontrava un trend di miglioramento lieve, ma non significativo di tutti i parametri metabolici. Nove pazienti (52.9%) presentavano valori normalizzati di PRL. La variazione percentuale (Δ%) di tale miglioramento metabolico risultava non significativamente correlata alla dose di CAB. In entrambi i gruppi, il Δ% risultava simile per ciascun parametro metabolico.
Conclusioni: La rapida riduzione della PRL indotta da NCH potrebbe determinare il significativo miglioramento del profilo metabolico già dopo 6-12 mesi, mentre la sola terapia con HD-CAB potrebbe richiedere tempi più lunghi per determinare un analogo effetto benefico sul profilo metabolico.

139 - AR 05

Effetti della terapia con cabergolina sul profilo glico-insulinemico e lipico nelle donne in menopausa: esperienza di un singolo centro

Alessia Liccardi[1], Rosa Pirchio[1], Mauro Arnesi[1], Guendalina Del Vecchio[1], Roberta Scairati[1], Nunzia Verde[1], Rosario Pivonello[1], Annamaria Colao[1,2], Renata S Auriemma[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Cattedra Unesco di Educazione alla Salute ed allo Sviluppo Sostenibile, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nelle donne con prolattinoma la terapia con cabergolina (CAB) può essere sospesa all'accertamento della menopausa. Il presente studio si prefiggeva di valutare gli effetti della prosecuzione della terapia con CAB sul profilo glico-insulinemico e lipidico in donne in PM con prolattinoma. Sono state arruolate 26 donne (15% microprolattinomi, 57.7% macroprolattinomi, 27% empty sella) con menopausa spontanea e valori di PRL completamente normalizzati. In tutte le pazienti, al baseline e 12 mesi PM sono stati valutati i parametri antropometrici (peso, altezza, BMI), ormonali (PRL, TSH, FT4, IGF-1, Cortisolemia) e metabolici (glicemia, insulinemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, HOMA-IR). Nell'ambito dell'intera coorte di pazienti, 17 (65.4%, Gruppo 1) sospendevano la terapia con CAB come previsto dai criteri internazionali, mentre 9 (34.6%, Gruppo 2) continuavano la terapia con CAB. Al baseline il 29,9% delle pazienti presentava ipotirodismo in trattamento sostitutivo, mentre nessuna aveva GHD e/o ipocorticosurrenalismo.
Risultati: Nell'intera popolazione di pazienti, 12 mesi PM si osservava una significativa riduzione della dose di CAB ($p<0.001$) mentre i parametri antropometrici, metabolici ed ormonali risultavano lievemente ma non significativamente modificati rispetto al baseline. Nel gruppo 1, 12 mesi PM si osservava una significativa riduzione del BMI ($p=0.004$) e dell'insulinemia ($p=0.05$); nel Gruppo 2 si osservava una significativa riduzione dei trigliceridi ($p=0.046$). Nell'intera popolazione 12 mesi PM la PRL risultava significativamente correlata ai valori di insulinemia ($r=0.473$; $p=0.047$) e di HOMA-IR ($r=0.42$; $p=0.033$). Le dosi di CAB correlavano significativamente con il peso ($r=0.743$; $p=0.001$), la PRL ($r=0.776$; $p<0.001$), HOMA-IR ($r=0.506$; $p=0,012$). Infine la durata della terapia correlava significativamente con il peso ($r=0,853$; $p<0,001$) e PRL ($r=0.589$; $p=0.002$).
Conclusioni: Nella donna in menopausa la terapia con CAB potrebbe determinare un miglioramento clinicamente rilevante del profilo insulinemico e lipidico. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio l'effetto della terapia con CAB a lungo termine in tali pazienti.

140 - AR 05

Effetto del Metilgliossale sulla capacità angiogenica di cellule endoteliali retiniche umane

Antonella Nicolò[1,2], Alessia Leone[1,2], Marianna Aprile[3], Immacolata Prevenzano[1,2], Angelica Casella[1,2], Valerio Costa[3], Francesco Beguinot[1,2], Alfredo Ciccodicola[3], Claudia Miele[1,2], Cecilia Nigro[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali/Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale/Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia;
[3]Istituto di Genetica e Biofisica/Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Un terzo dei pazienti diabetici sviluppa retinopatia diabetica (DR), una progressiva perdita strutturale e funzionale della retina dovuta ad un danno vascolare, con conseguente crescita incontrollata dei capillari retinici. L'esposizione cronica della retina all'iperglicemia causa danni a carico di cellule endoteliali e periciti. Numerosi studi hanno contribuito alla comprensione degli eventi responsabili della DR. Tuttavia restano da chiarire i meccanismi molecolari coinvolti nelle fasi iniziali di vasoregressione retinica. Il Metilgliossale (MG), prodotto dell'iperglicemia cronica, è un dicarbonile reattivo i cui livelli plasmatici risultano aumentati fino a 5 volte nei pazienti diabetici. Elevati livelli di proteine modificate dal MG si associano allo sviluppo di DR.
Lo scopo dello studio è chiarire l'effetto indotto dal MG sulla funzionalità delle cellule endoteliali retiniche umane (hREC) e identificare i mediatori molecolari coinvolti.
Risultati: Saggi di MTT condotti in hREC indicano che un trattamento cronico (72h) con 500 µM di MG non altera la vitalità cellulare e causa un aumento dei livelli di proteine modificate dal MG nelle hREC trattate rispetto alle hREC non trattate di controllo. Le hREC esposte a MG mostrano una ridotta capacità di migrazione (n° di cellule migrate, hREC+MG 69,9±32,5% vs hREC CTR 100%, $p<0,05$) e formazione di vasi *in vitro* (n° di ramificazioni, hREC+MG 16,1±18 vs hREC CTR 55,7±25,7, $p<0,05$) in risposta ad uno stimolo pro-angiogenico. L'analisi bioinformatica del trascrittoma delle hREC ha rivelato che il trattamento con MG causa la ridotta espressione di 519 geni e la sovraespressione di 1283 geni. Un'analisi di pathway dei geni differenzialmente espressi ha evidenziato un arricchimento di pathway coinvolti nell'interazione ECM-recettore, adesione focale e ciclo cellulare.
Conclusioni: Il MG riduce la capacità angiogenica delle hREC e tale effetto si associa ad una modifica del profilo di espressione di geni potenzialmente coinvolti in questo processo.

141 - AR 05

La terapia con osilodrostat nella malattia di Cushing: esperienza a lungo termine di un singolo centro sul controllo di malattia

Rosario Ferrigno[1], Alessandro Mazzarella[1], Fortuna Papa[1], Chiara Simeoli[1], Maria Cristina De Martino[1], Nicola Di Paola[1], Marina Iacono[1], Livia Barba[1], Annamaria Colao[1], Rosario Pivonello[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'osilodrostat è un inibitore della steroidogenesi recentemente valutato nella terapia della malattia di Cushing (MC), efficace nel controllo di malattia a breve durata.
Lo scopo dello studio è stato valutare l'efficacia a lungo termine dell'osilodrostat sul controllo di malattia in una coorte di pazienti con MC partecipanti a clinical trials prospettici.
Risultati: Sono stati valutati otto pazienti (6 F, 2 M; età: 25-61 anni) con MC, de novo o recidivante, trattati con osilodrostat (dosaggio medio: 8.5 mg/die) per almeno 24 mesi (follow-up medio: 35.6 mesi). Sono stati considerati parametri di malattia ormonali, quali cortisolo libero urinario (CLU) ed ACTH sierico, e strumentali, quali la presenza di lesioni alla risonanza magnetica ipofisaria. La normalizzazione del CLU è stata considerata segno di risposta al trattamento.
Durante la terapia con osilodrostat, tutti i pazienti hanno risposto al trattamento entro 3 mesi dall'inizio della terapia, di cui il 62.5% entro il primo mese. Durante i follow-up, tutti i pazienti hanno ridotto almeno una volta il dosaggio per ipocorticosurrenalismo, sino alla sospensione del trattamento nel 37.5% dei casi, mentre il 37.5% dei pazienti ha richiesto aumento posologico. All'ultimo follow-up, tutti i pazienti rispondevano al trattamento, stabile da almeno 7 mesi nel 87.5% dei pazienti. Inoltre, è stato osservato un incremento significativo ($p = 0.025$) dei livelli di ACTH già dopo un mese di terapia, con valori persistentemente elevati per l'intera durata del trattamento. Considerando l'imaging, è stato osservato sviluppo di nuove lesioni nel 37.5% dei casi, crescita dimensionale nel 37.5% dei casi, riduzione dimensionale nel 12.5% dei casi e stabilità dimensionale nel 12.5% dei casi.
Conclusioni: In conclusione, la terapia con osilodrostat ha mostrato un rapido, efficace e duraturo controllo di malattia nei pazienti con MC, sebbene siano necessari un'adeguata titolazione nel tempo ed un attento monitoraggio ipofisario.

142 - AR 06

Lo score CNP (combinazione tra il rapporto linfociti/neutrofili e piastrine/linfociti) predice la recidiva e la sopravvivenza nei pazienti con epatocarcinoma

Luca De Simone[1], Alba Rocco[1], Pietro Coccoli[1], Debora Compare[1], Savio Saviano[1], Carmen Laurenza[1], Crescenzo Elmo[1], Gerardo Nardone[1]

[1]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta il tumore primitivo maligno epatico più frequente e la quarta causa di morte per cancro nel mondo. Il gold standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgia (trapianto o resezione), anche se nell'ultima decade la terapia loco-regionale mediante termoablazione percutanea con radiofrequenze (RFA) ha dimostrato un tasso di successo sovrapponibile a quello della resezione chirurgica (>85%).
La risposta infiammatoria sistemica (SIR) impatta sulla storia naturale (recidiva e sopravvivenza) di diverse neoplasie. Diversi studi hanno validato il ruolo prognostico del rapporto neutrofili/linfociti (NLR) e piastrine/linfociti (PLR) dimostrando che un NLR elevato si associa a una maggior incidenza di recidiva e una ridotta sopravvivenza libera da malattia e globale.
Obiettivo dello studio è di validare lo score CNP, che combina NLR e PLR nel predire il rischio di recidiva e la sopravvivenza nei pazienti con HCC sottoposti a RFA.
Risultati: Sono stati valutati retrospettivamente 29 pazienti, con un follow-up medio di 52 mesi (range 10-116 mesi), suddivisi in accordo al CNP in: CNP-0 n. 16 (55%), CNP-1 n. 7 (24%) e CNP-2 n. 6 (21%). Complessivamente, una recidiva di HCC si è osservata in 21/29 pazienti (72.4%) con una frequenza significativamente più elevata nel gruppo CNP-1 e CNP-2 rispetto al gruppo CNP-0 (9 CNP-0, 7 CNP-1 e 5 CNP-2; $p=0.04$). Il gruppo dei pazienti CNP-0 aveva inoltre una sopravvivenza media libera da malattia significativamente più elevata rispetto al gruppo CNP-1 e CNP-2 (36.2 versus 9.3 mesi, $p<0.001$). Analogamente, la sopravvivenza globale media era significativamente più elevata nei pazienti CNP-0 rispetto al gruppo CNP-1 e CNP-2 (51.1 versus 29.8 mesi; $p=0.004$).
Conclusioni: Lo score CNP è un valido indicatore prognostico di recidiva, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale nei pazienti con HCC trattati con RFA.

143 - AR 06

Acidosi D-lattica in bambini con sindrome da intestino corto: confronto tra pazienti sottoposti o meno ad allungamento intestinale

Fabrizia Chiatto[1], Maria Immacolata Spagnuolo[1], Alessia Morlando[1], Andrea Lo Vecchio[1], Alfredo Guarino[1]

[1]Dipartimento di scienze mediche traslazionali. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: l'acidosi D-lattica (DLA) è una complicanza metabolica clinicamente rilevante che si sviluppa in bambini con Sindrome da Intestino Corto (SBS), caratterizzata da elevati livelli di D-lattato prodotto dai batteri intestinali in seguito alla fermentazione di carboidrati non assorbiti. La DLA si associa ad un'importante sintomatologia neurologica (atassia, confusione). E' stato condotto uno studio retrospettivo su bambini con SBS afferenti al Royal Manchester Children's Hospital (UK) e all'AOU Federico II (IT). I dati sono espressi come media ± DS e l'incidenza di DLA in 100 giorni-paziente. L'obiettivo dello studio è valutare l'incidenza di DLA in bambini sottoposti ad allungamento intestinale (AGIR) o alla sola terapia medico-nutrizionale.
Risultati: sono stati arruolati 43 pazienti (25 M, 58%) di cui 23 sono stati sottoposti ad AGIR e 20 hanno ricevuto solo terapia medico-nutrizionale; l'età media è di 82±26.6 e 71.5±76.7 mesi, rispettivamente. L'eziologia alla base della SBS era colite necrotizzante (25%), gastroschisi complicata (25%), volvolo/malrotazione (21%), atresia intestinale (19%), malattia di Hirshprung (7%), ernia diaframmatica (3%). L'età al momento della resezione era 13.7±16.7 e 9.8±35.7 mesi, rispettivamente. Nel primo gruppo 8 di 23 pazienti (34%) hanno sviluppato DLA, rispetto ad 11 di 20 (55%) nel secondo. Il numero medio di episodi per bambino risulta maggiore nei pazienti non sottoposti ad allungamento, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (3.56±6.5vs0.91±1.8, p= 0.11); questo trend persiste dopo aver normalizzato gli episodi per 100 giorni/paziente (2.89±4.4vs1.5±3.1/100 giorni, p=0.24). Inoltre, i bambini che hanno sviluppato DLA hanno una lunghezza intestinale più corta rispetto a coloro che non la presentano (38.21vs51.1±36 cm, p=0.18).
Conclusioni: la DLA è una complicanza rara ma potenzialmente severa della SBS che va sospettata in presenza di sintomi neurologici e comportamentali acuti. I nostri risultati mostrano che c'è una riduzione del numero di episodi di DLA nei bambini sottoposti ad AGIR.

144 - AR 06

Ricerca di nuovi composti steroidei con attività agonista inversa nei confronti di ROR-γ

Bianca Fiorillo[1], Federica Moraca[1], Angela Zampella[1], Valentina Sepe[1], Francesco S Di Leva[1], Chiara Cassiano[1], Vittorio Limongelli[1,2], Bruno Catalanotti[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Università della Svizzera italiana (USI), Facoltà di Scienze Biomediche, Istituto di Scienza computazionale, Lugano, Svizzera.

Introduzione ed obiettivi: I recettori orfani correlati all'acido retinoico (RORs), sottofamiglia della famiglia dei recettori nucleari (NR), sono regolatori chiave di molti processi fisiologici[1,2], incluso il metabolismo del glucosio e dei lipidi. Pertanto, i recettori RORs rappresentano obiettivi terapeutici attraenti e promettenti[3]. I recettori RORs condividono le caratteristiche strutturali generali dei NR: 12 eliche α (H1-H12) e 2 filamenti β, un dominio di legame per il DNA (DBD) altamente conservato e un dominio di legame per il ligando (LBD). Quest'ultimo include l'H12 che può adottare diverse conformazioni modulando l'interazione con altri co-fattori. Diversi ligandi possono modulare l'attività dei NR, influenzando il posizionamento di H12[4].
Secondo recenti studi FRET, a raggi X e di dinamica molecolare classica, gli agonisti inversi agiscono distruggendo l'interazione His479-Tyr502 presenti su H11 ed H12, rispettivamente, stabilizzando l'H12 in una conformazione aperta[5].
L'obiettivo dello studio è analizzare il meccanismo di azione di nuovi derivati steroidei con attività agonista inversa nei confronti dell'isoforma recettoriale ROR-γ attraverso metodi computazionali.
Risultati: Sulla base di test in vitro sono stati selezionati due composti, ROR103 e ROR107, sui quali sono state condotte simulazioni di dinamica molecolare (MD).
Dai primi 700 ns di simulazione nella conformazione attiva di ROR-γ (PDB ID:3l0j) emerge un'iniziale rottura dell'interazione tra His479-Tyr502 causata dalla catena laterale dei ligandi legata al C17 la quale, assumendo una conformazione più estesa, si inserisce proprio tra i residui His479 e Tyr502 provocandone un allontanamento e conseguente rottura della rete di legame H. Questo evento altera la conformazione di H12 che si inserisce nel sito di legame del co-attivatore impedendone il legame.
Conclusioni: Le simulazioni di MD hanno permesso di chiarire le basi molecolari dei primi step del meccanismo di apertura del dominio di legame del recettore ROR-γ indotto da agonisti inversi, fornendo importanti informazioni sulle caratteristiche strutturali che devono essere considerate nella progettazione di agonisti inversi.

Referenze
1. Linja, M. J. et al. Expression of Androgen Receptor Coregulators in Prostate Cancer. Clin. Cancer Res. (2004) doi:10.1158/1078-0432.CCR-0990-3.
2. Sever, R. & Glass, C. K. Signaling by nuclear receptors. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. (2013) doi:10.1101/cshperspect.a016709.
3. Jetten, A. M., Kurebayashi, S. & Ueda, E. The ROR nuclear orphan receptor subfamily: Critical regulators of multiple biological processes. Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology (2001) doi:10.1016/s0079-6603(01)69048-2.
4. Zhang, Y., Luo, X. Y., Wu, D. H. & Xu, Y. ROR nuclear receptors: Structures, related diseases, and drug discovery. Acta Pharmacol. Sin. (2015) doi:10.1038/aps.2014.120.
5. Noguchi, M. et al. Ternary complex of human RORγ ligand-binding domain, inverse agonist and SMRT peptide shows a unique mechanism of corepressor recruitment. Genes to Cells (2017) doi:10.1111/gtc.12494.

145 - AR 06

Prevalenza dell'intolleranza al lattosio e analisi dei poliformismi genetici in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali

Olga M Nardone[1], Alba Rocco[1], Caterina D'Onofrio[1], Francesco Manfellotto[2], Francesca Sasso[1], Nicola Imperatore[1], Anna Testa[1], Immacolata Di Luna[1], Elio Biffali[2], Fabiana Castiglione[1]

[1]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centro di sequenziamento ed analisi molecolari, Stazione Zoologica Anton Dohrn, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'intolleranza al lattosio è frequentemente riscontrata nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). L' obiettivo dello studio è stabilire la prevalenza dell'intolleranza al lattosio attraverso breath test all'idrogeno (H-BT) e identificare i polimorfismi genetici associati in pazienti affetti da MICI con sintomi suggestivi di intolleranza al lattosio.
Risultati: Sono stati arruolati 84 pazienti: 33 con MICI, di cui 14 con malattia di Crohn (MC) e 19 con colite ulcerosa (CU) in remissione secondo i seguenti indici di attività clinica Crohn's disease activity Index <150 per MC e partial Mayo score < 2 per CU, e 54 pazienti con gli stessi sintomi, età media, e indice di massa corporea sono stati selezionati come controllo.
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a H-BT e ad analisi genetica dei polimorfismi del gene lattasi localizzati sul cromosoma 2**.**
L'H-BT è risultato positivo in 22 soggetti con MICI (66.6%) e 39 controlli (72.2%). Il dolore addominale è stato riscontrato nel 27.3%, diarrea e meteorismo rispettivamente nel 29.5% e nel 50% dei pazienti MICI. Nel gruppo controllo, dolore addominale, diarrea e meteorismo erano presenti nel 26.6%, 28.3% e nel 48% dei casi. Nei pazienti con MICI l'analisi genetica ha rilevato il genotipo wild-type (WT) nell' 84.8% e il polimorfismo CT22018 nel 14.7 % dei casi. In nessun paziente MICI è stato rilevato il polimorfismo AG13910. Nel gruppo controllo il genotipo WT è stato riscontrato nell'87%, il CT22018 nel 7.4% e l'AG13910 nel 5.5% dei casi.
In tutti i pazienti il genotipo WT è in grado di predirre l'intolleranza al lattosio misurata mediate H-BT (OR 6.706, p=0.004).
Conclusioni: la prevalenza dell'intolleranza al lattosio nei pazienti MICI non risulta differente rispetto alla popolazione generale e il genotipo WT correla significativamente con la sintomatologia clinica e con l'H-BT positivo.

146 - AR 06

L’impatto della nutrizione parenterale di lunga durata sulla crescita dei bambini con insufficienza intestinale

Alessia Morlando[1], Fabrizia Chiatto[1], Andrea Lo Vecchio[1], Alfredo Guarino[1], Maria Immacolata Spagnuolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: sono disponibili pochi dati sulla crescita dei bambini con insufficienza intestinale (IF) in nutrizione parenterale (NP), ma è riportato il ritardo di crescita e pubertà. Obiettivo dello studio è valutare la crescita di bambini in nutrizione parenterale di durata superiore ai 6 mesi. Sono stati raccolti i dati di pazienti seguiti presso l’AUO Federico II dal 2002 al 2017. Peso-per-età (WFA) ed altezza-per-età (HFA) sono stati espressi come Z-score, le variabili continue sono state comparate con T-test e la proporzione di pazienti con Zscore <-2DS nei vari Timepoint con Chi-square e Fischer-test.
Risultati: dei 46 pazienti afferiti al centro ne sono stati arruolati 15 (9M, età media 5 mesi, IQR 2-9) con durata cumulativa della NP di 84.4+61.9 mesi (IQR 50.5-102). WFA e HFA Z-score di partenza erano -2.57+1.03 (CI95% -3.3 a -2.21) e -2.45+1.17 (CI95% -3.07 a -1.84), rispettivamente. Dopo 12 mesi dall’inizio della NP, il numero di bambini con WFA (12/15, 80%) e HFA (8/13; 61%) Z-score <-2DS si è significativamente ridotto (T12: 4/13, 31%, p=0.01 e 1/13, 8%, p=0.013, rispettivamente). Comparando WFA Z-score ad intervalli definiti (Tmesi) è emerso un incremento significativo dello Z-score dopo 6 mesi di NP T0-T6 (p=0.003), con parametri stabili dopo 10 anni di follow-up. Lo stesso pattern è stato osservato per l’HFA-Z-score. Nonostante questo miglioramento, prima della pubertà c’è stata una deflessione nelle curve di crescita (WFA, p = 0.069 and HFA-SD p = 0.107).
Conclusioni: negli ultimi anni la gestione del paziente in NP è molto migliorata. I nostri dati mostrano che i primi 12 mesi di NP hanno un forte impatto sulla crescita del bambino con insufficienza intestinale e che una gestione appropriata consente loro di raggiungere peso (70%) ed altezza (90%) normali per età. Per raggiungere la pubertà bisogna, invece, mantenere la NP più a lungo.

147 - AR 06

Predittori endoscopici di risposta alla terapia con octreotide nel trattamento delle emorragie digestive causate dalle angioectasie del piccolo intestino

Crescenzo Elmo[1], Debora Compare[1], Alba Rocco[1], Pietro Coccoli[1], Luca De Simone[1], Carmen Laurenza[1], Carmine Rea[1], Agrippino Ferrara[1], Alberto Martino[1], Gerardo Nardone[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La terapia con octreotide è attualmente raccomandata come terapia di salvataggio nei pazienti con emorragie del piccolo intestino secondarie ad angioectasie, non candidabili o non responsivi alla terapia standard endoscopica o chirurgica. Sebbene siano stati precedentemente identificati predittori clinici di scarsa risposta al trattamento con octreotide, ad oggi nessuno studio ha analizzato il ruolo degli indicatori endoscopici. Pertanto, obiettivo del nostro studio è stato quello di identificare potenziali predittori endoscopici (sottotipo, numero e distribuzione delle lesioni) di risposta al trattamento con octreotide in pazienti con emorragie del piccolo intestino secondarie ad angioectasie

Risultati: Sono state retrospettivamente revisionate le registrazioni di pazienti sottoposti ad endoscopia con videocapsula per emorragia del piccolo intestino dal 2012 al 2018. La risposta alla terapia con octreotide è stata definita in base all'incremento dei livelli di emoglobina e alla riduzione del numero di emotrasfusioni. Complessivamente 20 pazienti (età media 74.7 ± 9 anni, 9 maschi) sono stati inclusi nell'analisi. In accordo alla risposta alla terapia 15 pazienti (75%) sono stati classificati come responders (gruppo A) e 5 (25%) come non responders (gruppo B). La presenza di multiple lesioni del piccolo intestino (≥9) è stata l'unica covariata significativamente associata alla scarsa risposta all'octreotide (p=0.0001), mentre non è stata riscontrata nessuna significativa associazione tra il sottotipo o la distribuzione delle angioectasie e la risposta all'Octreotide.

Conclusioni: Il nostro studio dimostra che il numero delle angioectasie ma non il sottotipo e la distribuzione, è significativamente associato alla risposta alla terapia con octreotide. Ulteriori studi prospettici sono necessari per confermare i nostri dati.

148 - AR 06

Enhanced Liver Fibrosis score (indice ELF) in soggetti con fibrosi avanzate a seguito di terapia anti HCV con DAAs

Michele Cennamo[1], Evelina La Civita[1], Antonietta Liotti[1], Luca Vallefuoco[1], Rosanna Sorrentino[1], Umberto Braschi[1], Andrea Fiorentino[2], Giuseppina Pontillo[2], Vincenzo Lembo[2], Paolo Romano[1], Lucia Stanziola[1], Mariano Fiorenza[1], Anna Diessa[1], Daniela Terracciano[1], Filomena Morisco[2], Giuseppe Portella[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La valutazione del grado di fibrosi è essenziale per la diagnosi e la prognosi di malattia epatica cronica e per seguirne la terapia. I metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica includono ARFI e Fibroscan, basati sulla misura della stifness epatica mediante transient elastography. Un ulteriore approccio è rappresentato dall'indice ELF (enhanced liver fribrosis), una combinazione matematica di tre parametri sierologici: TIMP-1, acido ialuronico ed il peptide amino terminale del procollagene III. Tale indice, valutato in numerosi studi, ha mostrato una buona correlazione con Fibroscan e AFI. A tal proposito, nel nostro studio abbiamo valutato la variazione dell'indice ELF in soggetti con epatite cronica da HCV e con fibrosi avanzata a seguito di terapia con direct acting antivirals (DAAs).
Risultati: Sono stati valutati campioni di siero di 120 pazienti (67 maschi, età media 67aa - 53 femmine, età media 44aa) tutti affetti da Epatite C cronica. Tutti i pazienti hanno effettuato terapia antivirale per l'HCV con DAAs ed i campioni di siero sono stati ottenuti prima del trattamento e dopo 24 e 48 settimane dalla fine della terapia. La carica virale HCV ha mostrato una SVR (sustained viral response) nella gran parte dei pazienti (> 90%). La valutazione dell'indice ELF ha mostrato valori pretrattamento elevati confermando lo stato di fibrosi avanzata che caratterizzavano la popolazione studiata. L'indice ELF ha mostrato una notevole riduzione in seguito al trattamento indicando un miglioramento del grado di fibrosi, a sua volta strettamente correlato con la risposta virologica. I risultati ottenuti mediante valutazione dell'indice ELF sono stati confermati anche mediante valutazione con Fibroscan.
Conclusione: I nostri dati indicano che la valutazione dell'indice ELF potrebbe affiancare indagini strumentali per un migliore monitoraggio post terapeutico dei soggetti con epatite C cronica.

149 - AR 06

Organoidi intestinali per lo studio delle malattie indotte da alimenti

Mariangela Conte[1], Merlin Nanayakkara[1], Giuliana Lania[1], Monia Porpora[1], Riccardo Troncone[1], Salvatore Auricchio[1], Maria Vittoria Barone[1]

[1]European Laboratory for the Investigation of Food Induced Diseases (ELFID); Dipartimento di Scienze Mediche e Medicina Traslazionale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La mancanza di un modello animale di malattia celiaca, ci ha indotto a verificare la fattibilità di creare un modello cellulare di malattia che possa essere impiegato principalmente, ma non solo, per lo studio dei meccanismi patogenetici, inclusa la maggiore sensibilità al glutine delle cellule epiteliali dei soggetti celiaci.
Risultati: Per questo motivo abbiamo sviluppato mini-intestini (o organoidi) da cellule staminali intestinali derivate da biopsie intestinali di soggetti celiaci a varie fasi di malattia (acuti, remissioni, potenziali) e controlli. Gli organoidi sono un insieme di cellule che ricorda l'organo di origine. Attualmente è possibile derivare organoidi da vari tessuti come l'occhio, la cute ed anche il cervello. Gli organoidi intestinali sono quelli più studiati e i protocolli a disposizione sono piuttosto ben controllati e prevedono l'estrazione delle cellule staminali dal tessuto intestinale e la coltura in presenza di fattori stimolati alternativamente la proliferazione e il differenziamento cellulare in una coltura 3D. Gli organoidi così prodotti possono essere coltivati indefinitamente, possono anche subire cicli di congelo e scongelo e possono anche essere ingegnerizzati. Gli organici intestinali, derivando dalla staminale residente nelle cripte, sono in grado di sviluppare tutti tipi cellulari epiteliali ma non le cellule dell'immunità. Quindi si presentano come un modello ideale per studiare il ruolo dell'epitelio e dell'immunità innata nella patogenesi della malattia celiaca.
Conclusione: Nostro interesse principale è stato quello di identificare e riprodurre negli organoidi di soggetti celiaci le alterazioni funzionali note che si trovano nelle biopsie intestinali di celiaci incluse la proliferazione e l'attivazione dell'infiammazione e dell'immunità innata. Sia in confronto con gli organoidi di controllo che dopo contatto con la gliadina.

150 - AR 06

Validazione del pannello NGS "Lynch-fullexome" per la diagnosi molecolare della sindrome di Lynch

Valentina D'Amore[1,§], Antonio Nolano[1,§], Matilde Lambiase[1], Raffaella Liccardo[1], Paola Izzo[1], Francesca Duraturo[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.
[§] Hanno contribuito in uguale misura

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Lynch (LS), è una malattia genetica autosomica dominante che causa l'insorgenza precoce di tumori colici ed extra-colici. E' associata a mutazioni germinali in uno dei geni del MisMatch Repair (MMR) del DNA. Fino ad oggi, presso il nostro laboratorio, l'analisi molecolare era effettuata su tutte le regioni codificanti dei geni MMR. mediante DHPLC e sequenziamento Sanger, Tuttavia, l'intero processo era molto laborioso e richiedeva tempi molto lunghi. Inoltre, molto spesso non si riusciva a identificare la variante patogenetica responsabile della malattia. Lo scopo di questo studio è stata la validazione di una tecnica innovativa come il Sequenziamento di Nuova Generazione (NGS) per la ricerca di varianti patogenetiche in pazienti affetti da LS.
Risultati: Una coorte di 80 pazienti campani con LS, già negativi per mutazioni patogenetiche nei geni MLH1, MSH2, PMS2 e MSH6, sono stati sottoposti ad analisi mediante NGS, utilizzando un pannello custom di 25 geni, denominato "Lynch-fullexome". Il sequenziamento NGS è stato eseguito su piattaforma Myseq dell'Illumina. L'analisi Bioinformatica è stata eseguita mediante l'uso di "SequenceHUB" e del software Variant Interpreter, per l'interpretazione delle varianti identificate. Il 33% dei pazienti ha mostrato mutazioni patogenetiche nei geni MMR minori e/o in uno degli altri geni presenti nel pannello; il 67% dei pazienti è risultato portatore di varianti genetiche di significato incerto (VUS) nei geni MMR; un campione è risultato portatore di una variante patogenetica nel gene MLH1, non identificata con le metodiche utilizzate in precedenza.
Conclusioni: L'analisi molecolare eseguita mediante NGS ha permesso di identificare un gran numero di varianti geniche in pazienti con LS. I nostri risultati hanno mostrato una sufficiente precisione del metodo NGS, una buona efficacia del pannello "Lynch-fullexome" e, inoltre, hanno rimarcato l'importanza dell'analisi molecolare nella diagnosi clinica.

151 - AR 06

La transizione delle malattie infiammatorie croniche intestinali dalla pediatria alla gastroenterologia dell'adulto

Anna Testa[1], Eleonora Giannetti[2], Olga M Nardone[1], Massimo Martinelli[2], Lucienne Pellegrini[1], Antonio Rispo[1], Imma di Luna[1], Alessia Guarino[1], Erasmo Miele[2], Roberto de Sire[1], Annamaria Staiano[2], Fabiana Castiglione[1]

[1]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La transizione è un momento fondamentale per il passaggio di cure dalla Pediatria alla Gastroenterologia dell'adulto nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). È stato dimostrato che partecipare ad un programma di transizione riduce il tasso di eventi avversi e migliora la compliance alla terapia. L'obiettivo dello studio è analizzare gli outcome un anno dopo il programma di transizione dalla Pediatria alla Gastroenterologia della AOU Federico II di Napoli.
Risultati: Dal 2013 al 2018 sono stati arruolati 106 pazienti, di cui 43 con malattia di Crohn (CD) e 63 con colite ulcerosa (CU), con diagnosi di MICI in età pediatrica ed afferenti all'ambulatorio di transizione. Sono stati raccolti i seguenti parametri nei 12 mesi precedenti e successivi alla transizione: indice di massa corporea (BMI), albuminemia, terapie farmacologiche, numero di visite ambulatoriali, riacutizzazioni, ospedalizzazioni, interventi chirurgici.
Nessuna differenza significativa è stata riscontrata pre e posttransizione in termini di BMI. Una riduzione significativa nel numero di riacutizzazioni e ospedalizzazioni è stata riscontrata nei 12 mesi successivi alla transizione (riacutizzazioni pre 0.74 ±0.79 vs post 0.35 ±0.57, $p < 0.001$; ospedalizzazioni pre 0.28 ± 0.44 vs post 0.1 ± 0.3, $p < 0.001$), mentre non vi era differenza significativa nel numero di visite ambulatoriali (3.40 ± 1.4 vs. 3.25 ± 1.2; p = ns) e nella percentuale di pazienti candidati ad intervento chirurgico (0.9 % vs. 1.8%, p = ns). La valutazione delle strategie farmacologiche ha rivelato una differenza significativa nell'utilizzo della terapia nutrizionale pre e post transizione ($p <0.01$) ed una riduzione dell'uso di immunosoppressori ($p <0.01$).
Conclusioni: I parametri selezionati sono indicatori del successo della transizione e confermano l'importanza della continuità della cura in termini di mantenimento dello stato nutrizionale e di compliance dalla Pediatria alla Gastroenterologia dell'adulto in una fase critica nella storia naturale delle MICI.

152 - AR 06

Effetto degli antivirali ad azione diretta su fibrosi e massa epatica funzionante in soggetti con epatopatia cronica avanzata HCV-correlata

Carmen Laurenza[1], Alba Rocco[1], Debora Compare[1], Pietro Coccoli[1], Costantino Sgamato[1], Luca De Simone[1], Crescenzo Elmo[1], Gerardo Nardone[1]

[1]Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il virus dell'epatite C (HCV) induce un danno epatico cronico caratterizzato da fibrosi progressiva, con compromissione della massa epatocitica. L'eradicazione dell'infezione determina riduzione della fibrosi e delle complicanze epatiche. Recentemente la disponibilità di nuovi agenti antivirali (DAA), efficaci e sicuri, ha permesso di trattare anche pazienti con epatopatia cronica avanzata. Non è ancora definito se l'eradicazione dell'infezione comporti il recupero della funzione epatica. Il breath test al 13C-aminopirina (13C-ABT) è uno strumento semplice, non invasivo, sensibile, validato per stimare la massa epatica funzionante. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare le variazioni del grado di fibrosi e di funzione epatica, valutate mediante elastometria epatica e 13C-ABT, in pazienti con epatopatia cronica avanzata HCV-relata trattati con DAA.
Risultati: sono stati consecutivamente arruolati 49 pazienti (21 maschi, età media 68 anni). Il 63% aveva genotipo HCV-1b. 12 pazienti erano classificati come F3 e 36 pazienti come F4 secondo lo score Metavir (CHILD A n.32, CHILD B n.4). Tutti i pazienti hanno ottenuto risposta virologica. Al livello basale i valori medi di dose/h di 13C% e dose cumulativa di 13C% erano rispettivamente 5.1±2.7 e 8.4±4.6 nel gruppo F3 e 4.5±2.9 e 6.9±4.5 nel gruppo F4. Alla fine del trattamento i valori di dose/h di 13C% e dose cumulativa di 13C% sono migliorati in modo significativo rispetto al livello basale ($p<0.01$). Inoltre, in 12 pazienti (F3 n. 4 e F4 n. 8) il 13C-ABT, alterato al basale, è risultato normalizzato al raggiungimento di SVR24; l'albuminemia era significativamente più alta in questi pazienti rispetto a quelli in cui il valore di 13C-ABT rimaneva al di sotto del range normale.
Conclusioni: Nei pazienti con epatopatia cronica avanzata HCV-relata l'eradicazione del virus è associata a un significativo miglioramento e perfino normalizzazione della funzione epatica determinata con 13C-ABT.

153 - AR 06

Stiffness dell'HCC come valore predittivo precoce di risposta al trattamento locoregionale mediante radiofrequenza

Pietro Coccoli[1], Alba Rocco[1], Debora Compare[1], Antonio Malerba[1], Gerardo Nardone[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'epatocarcinoma è il quinto tumore per frequenza e la seconda più comune causa di morte per cancro nel mondo. La scelta del trattamento è basata sulla classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) che fornisce variabili prognostiche in base allo stato del tumore e alla funzionalità epatica. Nei pazienti in stadio 0 e A il trattamento locoregionale con radiofrequenza (RFTA) è di scelta quando consente necrosi tumorale completa
L'elastosonografia mediante share-wave (RT 2D-SWE) è una metodica ecografica non invasiva che studia la rigidità tissutale (stiffness). La stiffness delle focalità epatiche è utile per differenziare i noduli benigni dai maligni ed il valore correla con il grado di malignità.
Valutare prospetticamente se la variazione di stiffness degli HCC dopo RFTA predica la risposta al trattamento.
Metodi: 17 pazienti con HCC (classe 0 o A) trattati con RFTA erano sottoposti dopo 3 gg a share-wave. La risposta al trattamento era valutata ad un mese con eco-contrastografia CEUS e a tre mesi con Tac o RMN. I risultati erano espressi in accordo ai criteri mRECIST, come risposta completa (CR), assenza di tessuto vitale residuo o come risposta non completa (RNC).
Risultati: Il valore medio di stiffnes del parenchima non tumorale era simile tra i due gruppi (CR vs NRC). Nel gruppo dei CR degli HCC, la stiffness basale (10.3 ± 6) si riduceva post trattamento (4.5 ± 3.2) in maniera significativa ($p = 0.0002$). La stiffness nei noduli RNC risultava più alta ($p=0.004$). Il rapporto SWE fegato/HCC incrementava dopo RFTA nel gruppo RC (1.16 ± 0.1 versus 2.9 ± 0.7, $p = 0.0002$). qui ci manca qualcosa
Conclusioni: la variazione di stiffness dei noduli di HCC valutata con metodica SWE predice in maniere precoce ed accurata la risposta alla RFTA.

154 - AR 06

Prevalenza delle infezioni nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali trattati con anti-TNF-alfa

Nicola Imperatore[1], Maria Foggia[2], Antonio Rispo[1], Marta Patturelli[1], Giulio Calabrese[2], Anna Testa[1], Olga M Nardone[1], Lucienne Pellegrini[1], Alessia D Guarino[1], Simona Ricciolino[1], Grazia Tosone[2], Fabiana Castiglione[1]

[1]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: gli anti-TNF-alfa sono i farmaci biologici più utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Sebbene l'efficacia di tali farmaci abbia cambiato radicalmente l'attuale gestione delle MICI, la loro sicurezza rappresenta ancora un problema rilevante, poiché associati ad un aumentato rischio infettivo. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare incidenza e prevalenza di infezione/riattivazione da Citomegalovirus (CMV), tubercolosi (TBC), epatite B (HBV) e C (HCV) e altre infezioni in soggetti con MICI trattati con anti-TNF-alfa per 1 anno.
Risultati: dei 689 pazienti in terapia con anti-TNF-alfa nel periodo 2015-2018, 288 soggetti (maschi 52,8%, età media 28,5±12,2 anni) sono stati arruolati. Gli anni totali/paziente sono stati 378,08 per infliximab, 627,58 per adalimumab e 8,25 per golimumab. Prima di iniziare il trattamento, gli anticorpi CMV-IgG erano rilevabili nella maggioranza (78,8%) dei pazienti, ma nessun caso di positività IgM; 3 soggetti (1%) avevano un'infezione tubercolare latente (LTBI); sono stati registrati 1 caso di infezione da HBV e 1 da HCV. Durante il trattamento, sono stati registrati 58 eventi infettivi (20,1%): 63,8% con adalimumab e 36,2% con infliximab. Le infezioni più comuni sono state: urinarie (34,5%), cutanee (13,8%), Herpes simplex (HSV) (13,8%), papillomavirus (HPV) (8,6%), infezioni respiratorie superiori (8,6%), gastroenteriti (6,9%), polmoniti (5,2%), batteriemie (3,4%), Herpes-Zoster (VZV) (3,4%) e CMV de novo (1,7%). 13 infezioni (22,4%) sono state considerate gravi, 11 (19%) hanno richiesto ospedalizzazione e 9 (15,5%) hanno portato alla sospensione dell'anti-TNF. Nessuna riattivazione di CMV/TBC è stata registrata. Il tasso di incidenza di infezione è stato quindi di 6,05/100 anni-paziente per adalimumab e 5,55/100 anni-paziente per infliximab (P=NS).
Conclusioni: i pazienti con MICI sono ad alto rischio di sviluppare infezioni durante la terapia con anti-TNF-alfa. Il riconoscimento dello stato sierologico pre-esposizione, nonché il rigoroso monitoraggio durante il trattamento, riducono drasticamente il rischio di riattivazione.

155 - AR 06

Le alterazioni costitutive del traffico vescicolare aumentano la sensibilità delle cellule dei pazienti celiaci alla gliadina

Merlin Nanayakkara[1], Giuliana Lania[1], Mariangela Conte[1], Maria Maglio[1], Renata Auricchio[1], Monia Porpora[1], Salvatore Auricchio[1], Valentina Discepolo[1], Riccardo Troncone[1], Maria Vittoria Barone[1]

[1]European Laboratory for the Investigation of Food Induced Diseases (ELFID), Dipartimento di Scienze Mediche e Medicina Traslazionale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La celiachia (CD) è una malattia autoimmune caratterizzata da enteropatia con alterazioni infiammatorie e strutturali che causano il rimodellamento della mucosa dell'intestino tenue. Questi cambiamenti sono dovuti alla perdita della tolleranza orale al glutine, una proteina contenuta nel grano, nell'orzo e nella segale. Alcuni peptidi di gliadina (ad es. A-gliadina P57-68) inducono una risposta pro-infiammatoria Th1 adattativa. Altri peptidi di gliadina (ad es. A-gliadina P31-43) inducono una risposta immunitaria innata che coinvolge interleuchina 15 (IL15) e interferone α (IFN-α). Nel presente studio, descriviamo un fenotipo cellulare celiaco con infiammazione negli enterociti e nei fibroblasti, probabilmente a causa di un'alterazione del sistema endosomiale di riciclaggio precoce.
Risultati: Nel presente studio, abbiamo trovato che nei soggetti con CD L'EGFR co-localizza maggiormente con EEA1 rispetto ai controlli, mentre con LAMP2 co-localizza in misura minore rispetto ai controlli. Sulla base di questi risultati possiamo dire che nei pazienti con CD è presente un'alterazione del compartimento endocitico, questo è stato valutato negli enterociti e nei fibroblasti (intestinali e cutanei). Abbiamo poi studiato l'effetto del trattamento con il P31-43 sul traffico vescicolare intracellulare di biopsie e fibroblasti di pazienti con CD e controlli, per verificare, da un lato, se nelle cellule di controllo le alterazioni celiache del traffico endocitico venivano riprodotte da P31- 43, e dall'altro lato se le cellule celiache erano più sensibili dei controlli all'effetto della gliadina. Il trattamento con P31-43 ha indotto (sia negli enterociti che nei fibroblasti) un ritardo transitorio del traffico di EGF / EGFR nei controlli e un ritardo prolungato nei pazienti con CD.
Conclusione: Nel presente studio, abbiamo descritto un fenotipo cellulare celiaco caratterizzato da un'alterazione costitutiva del traffico vescicolare intracellulare. Le cellule celiache sono più sensibili al peptide di gliadina P31-43 rispetto ai controlli. Questo fenotipo viene riprodotto nelle cellule di controllo inducendo un ritardo nel traffico vescicolare precoce

156 - AR 06

Predittori di mortalità e morbidità post-operatoria nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali

Lucienne Pellegrini[1], Nicola Imperatore[1], Luigi Bucci[2], Antonio Rispo[1], Gaetano Luglio[2], Alessia D Guarino[1], Anna Testa[1], Roberto Peltrini[2], Alfonso Amendola[2], Marta Patturelli[1], Imma Di Luna[1], Fabiana Castiglione[1]

[1]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: oltre la metà dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) richiede un intervento chirurgico nel corso della malattia. Tuttavia, i predittori di morbilità e mortalità post-operatoria sono scarsamente studiati. Il nostro obiettivo è stato di valutare i predittori di mortalità e morbidità post-operatoria nelle MICI.
Risultati: 158 soggetti sono stati operati durante il periodo di studio (2015-2018) (maschi 53,8%, malattia di Crohn 75,3%, età media 41,9±16,2 anni, durata della malattia 109,5±98,3 mesi); la maggioranza (83%) ha subito un intervento chirurgico elettivo. Nessun decesso è stato registrato. 40 pazienti (25,3%) hanno sviluppato complicanze post-operatorie: infezione della ferita (8,9%), complicanze respiratorie (6,9%), ileo prolungato (5,1%), leak anastomotico (3,2%), infezioni urinarie (3,2%), ascesso addominale (3,2%), sanguinamento anastomotico (3,2%), altre infezioni (2,5%), sanguinamento addominale (1,9%), ostruzione (1,3%). Due soggetti (1,3%) hanno richiesto un secondo intervento entro 30 giorni. Una durata dell'intervento <142 minuti era predittiva di un miglior outcome post-operatorio (sensibilità 80%, specificità 42%, PPV 32%, NPV 85,9%). All'analisi multivariata, il pattern stenosante/fistolizzante di malattia (OR 3,7, p=0,02), la necessità di nutrizione parenterale totale (OR 4,1, p=0,01), la pulizia intestinale pre-operatoria (OR 0,6, p=0,01), e la durata dell'intervento <142 minuti (OR 0,2, p=0,03), erano gli unici predittori di morbidità post-operatoria. L'ipoalbuminemia preoperatoria era predittiva di infezioni urinarie (OR 2,5, p=0,04); l'infliximab preoperatorio era predittivo di polmonite (OR 3,8, p=0,01); il diabete (OR 5,7, p<0,01) e l'utilizzo di steroidi preoperatori (OR 6,1, p<0,01) erano predittori di infezione della ferita.
Conclusioni: circa ¼ dei pazienti con MICI sottoposti a chirurgia sviluppa una complicanza post-operatoria, in particolare infettiva. Il riconoscimento dei fattori predittivi, nonché l'approccio multidisciplinare (gastroenterologi, chirurghi e nutrizionisti) e una coordinata gestione preoperatoria potrebbero essere in grado di ridurre il tasso di complicanze.

157 - AR 07

Approccio diagnostico in un atleta agonista

Annaluisa Ranieri[1,2], Marcella Nunziato[1,2], Andrea Vitale[1,2], Maria Pia Ottaiano[1,2], Cristina Mazzaccara[1,2], Giulia Frisso[1,2], Giovanni D'Alicandro[3], Lucio Pastore[1,2], Valeria D'argenio[1,2,*], Olga Scudiero[1,2,*], Barbara Lombardo[1,2,*]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italia;
[3]Centro di Medicina dello Sport e delle Disabilità, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN, Santobono-Pausillipon, Napoli, Italia.
[*]These authors contributes equally.

Introduzione ed obiettivi: L'idoneità fisica è influenzata da una miriade di fattori ambientali e genetici. Sia la comunità scientifica che quella sportiva ritengono che i fattori genetici contribuiscono senza dubbio alla prestazione atletica. In questo studio abbiamo analizzato un atleta di basket che ha dovuto interrompere la sua attività sportiva in seguito ad malore verificatosi durante un allenamento. Al fine di scoprire la causa, sono state condotte indagini sia strumentali che genetiche.
Risultati: Mediante l'analisi a-CGH ad alta risoluzione sul DNA genomico dell'atleta utilizzando il kit di Human CGH Microarray 4X180K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) abbiamo rilevato una delezione di circa 48,49 Kb sul cromosoma 5 nella regione q23.1 che include il gene COMMD10. Il sequenziamento effettuato mediante il sistema NextSeq500 e caricando i file FASTQ in Alissa Tool (Agilent Technologies, Inc. 2019 - v1.0.2-10) ha permesso di identificare cinque varianti classificate come patogene secondo il database ClinVar (FMO3 c.709G> A, p.V237M - rs1736557; KLKB1 c.428G> A, p.S143N - rs3733402; HFE c.187C> G, p.H63D - rs1799945; ACADS c.625G> A, p.G209S - rs1799958 e CHEK2 c.599T> C, p.I200T - rs17879961 rispettivamente). Inoltre, la risonanza magnetica eseguita sull'atleta ha rilevato la presenza di un ponte miocardico che ha causato l'interruzione della carriera agonistica.
Conclusioni: Le alterazioni genetiche possono rilevare la possibile suscettibilità individuale a sviluppare una patologia cardiaca latente in chiunque pratichi attività sportiva e sottolineare l'importante ruolo di uno strumento diagnostico specifico per meglio caratterizzare l'aspetto clinico di un atleta d'élite prima che si verifichi un evento fatale.

158 - AR 07

Le forme monogeniche di diabete mellito: l'importanza della diagnostica molecolare per una diagnosi accurata e un appropriato trattamento. Report di 13 anni di attività diagnostica

Fernanda Iafusco[1], Serena Meola[1], Enza Mozzillo[2], Angela Zanfardino[3], Alessia Piscopo[3], Adriana Franzese[2], Dario Iafusco[3], Nadia Tinto[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatria, Centro regionale di Diabetologia pediatrica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Pediatria, Centro regionale di Diabetologia pediatrica "G. Stoppoloni", Scuola di Medicina e Chirurgia, Università della Campania "Luigi Vanvitelli".

Introduzione ed obiettivi: Il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) è la forma di diabete monogenico più frequente ed è causato da mutazioni in almeno 14 diversi geni coinvolti nella regolazione del metabolismo del glucosio e dello sviluppo del pancreas. Spesso i soggetti con MODY vengono erroneamente classificati come diabetici tipo 1 o di tipo 2 e quindi trattati in maniera non idonea. Pertanto il test genetico assume un'importanza rilevante per la diagnosi definitiva della patologia, consentendo così di poter predire il decorso clinico e di identificare strategie terapeutiche personalizzate.
Dal 2007, nel nostro laboratorio, sono stati analizzati 383 pazienti con sospetto di MODY, per la ricerca di mutazioni nei geni GCK (MODY2), HNF1α (MODY3), HNF4α (MODY1) e HNF1β (MODY5). Dei 383 pazienti, 266 erano giunti con sospetto di MODY2, 86 con sospetto di MODY3, 26 con sospetto di MODY1 e 3 con sospetto di MODY5.
Risultati: Complessivamente l'analisi molecolare ha consentito di confermare la malattia in 164 soggetti, di cui: 126 MODY2, 33 MODY3, 3 MODY1 e 2 MODY5. Grazie alla diagnosi molecolare, i pazienti MODY2 positivi hanno ricevuto un'informazione rassicurante circa la prognosi benigna della malattia e hanno potuto sospendere eventuali trattamenti farmacologici, giacché dieta ed esercizio fisico risultano efficaci per controllare i livelli glicemici; i pazienti MODY3 e MODY1 positivi hanno potuto sospendere la terapia insulinica sostituendola con le più efficaci sulfaniluree, farmaci a somministrazione orale, di più facile gestione.
Conclusioni: Da quanto detto è evidente che nella definizione diagnostica di un paziente con sospetto diabete monogenico, il laboratorio di biologia molecolare clinica ha un ruolo molto importante, consentendo di ottenere un miglioramento della qualità di vita del paziente (terapia orale invece che insulina) e di ridurre i costi di assistenza sanitaria (visite di controllo meno frequenti, nessuna necessità di fornire apparecchiature per controlli glicemici o farmaci).

159 - AR 07

Mutazioni somatiche nel DNA non codificante coinvolte nella tumorigenesi del neuroblastoma

Vito A Lasorsa[1,2], Flora Cimmino[1,2], Marianna Avitabile[1,2], Sueva Cantalupo[1,2], Annalaura Montella[1,2], Biagio De Angelis[4], Martina Morini[5], Carmen de Torres[6,§], Aurora Castellano[4], Franco Locatelli[4,7], Mario Capasso[1,2,3], Achille Iolascon[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli;
[3]IRCCS SDN, Napoli;
[4]Dipartimento di Ematologia Pediatrica e Oncologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;
[5]Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova;
[6]Ospedale Sant Joan de Déu, Laboratorio di Biologia dei Tumori dello Sviluppo e Dipartimento di Oncologia, Barcellona;
[7] Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma, Roma;
[§]Deceduto.

Introduzione ed obiettivi: Il contributo delle mutazioni codificanti alla tumorigenesi è stato ampiamente chiarito mentre il ruolo delle mutazioni non codificanti nella oncogenesi resta poco noto e controverso. In questo lavoro abbiamo usato un approccio alternativo per interpretare il significato funzionale di mutazioni somatiche nella tumorigenesi.
Le mutazioni somatiche non codificanti di 151 campioni di neuroblastoma (NB) sono state integrate con dati epigenomici di ENCODE per contestualizzare le mutazioni in (i) elementi regolatori specificamente attivi nel NB, (ii) elementi regolatori non specificamente attivi nel NB, (iii) elementi regolatori non attivi. In questi tre tipi di elementi abbiamo selezionato fattori di trascrizione i quali siti di legame (TFBS) erano mutati più (sovrarappresentati), o meno (sottorappresentati), spesso dell'atteso. Per questi fattori di trascrizione abbiamo cercato una firma molecolare di espressione genica per confermarne il coinvolgimento nel NB. Inoltre, dati di sequenziamento genomico e trascrittomico sono stati integrati per verificare l'effetto delle mutazioni sui livelli di espressione di geni bersaglio.
Risultati: I livelli di patogenicità delle mutazioni erano più alti negli elementi regolatori specificamente attivi nel NB rispetto agli altri. All'interno di questi elementi abbiamo ritrovato 18 fattori di trascrizione sovrarappresentati coinvolti maggiormente nella promozione delle transizioni di fase del ciclo cellulare e 15 fattori di trascrizione sottorappresentati con ruoli regolatori del differenziamento cellulare. I livelli di espressione dei fattori sovrarappresentati costituivano una firma molecolare significativamente correlata a scarsa sopravvivenza e caratteristiche cliniche sfavorevoli in un'ampia coorte di pazienti NB. Inoltre, mutazioni ricorrenti in TFBS di fattori sovrarappresentati, come EZH2, alteravano l'espressione di geni come MCF2L e ADPRHL1.
Conclusioni: Il nostro lavoro propone un nuovo approccio per studiare il coinvolgimento di varianti somatiche regolatorie nel NB che può essere esteso ad altri tipi di cancro. Il nostro studio, fornisce ulteriori prove che alterazioni dell'espressione genica possono avere effetti rilevanti nello sviluppo del NB.

160 - AR 07

Studio di una nuova via di apoptosi mitocondriale nel melanoma

Pietro Carotenuto[1], Alessia Romano[1], Alessia Indrieri[1], Mariaelena Capone [2], Guglielmo Madonna[2], Paolo Ascierto[2], Simona Brillante[1], Mariagrazia Volpe[1], Paola Quadrano[1], Luigi Ferrante[1], Manuela Morleo[1], Antonio Barbieri[2], Claudio Arra[2], Brunella Franco[1]

[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine;
[2]Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione G. Pascale.

Introduzione ed obiettivi: I Mitochondri (Mi) sono organelli intracellulari che svolgono un ruolo chiave nella tumorigenesi. Dato il loro potenziale clinico, le strategie terapeutiche che hanno come bersaglio molecolare i Mi hanno avuto un estremo impatto nella ricerca e nello sviluppo di nuovi farmaci antitumorali. Un nuovo "pathway" molecolare coinvolto nella morte cellulare mediata dai mitocondri (MiPa) e' stato identificato nel nostro laboratorio, partendo dalla dimostrazione che alterazioni genetiche di Holocytochrome c-type synthase e Cytochrome oxidase VIIB, due componenti della catena respiratoria mitocondriale, causano un aumento della morte cellulare, a seguito dell'attivazione di una Caspasi-9 (CAS9) residente nel Mi. L'attivazione di CAS9 e la conseguente induzione della morte cellulare, avviene in assenza della formazione dell'Apoptosoma, un processo fondamentale nelle vie canoniche di morte mediate da danno mitocondriale. L'obiettivo del progetto e' quello di studiare a livello molecolare il nuovo MiPa, identificando tutti gli attori molecolari coinvolti, e studiandone il ruolo e la funzione nei tumori.
Risultati: La combinazione di diverse metodologie "High Throughput" (proteomica, SiRNA, compound screening) ci ha consentito di identificare due farmaci in grado di attivare il neo-identificato MiPa nel Melanoma. Mediante saggi di tumorigenicita' in cellule di melanoma e in modelli animali (Xenograft) e' stato dimostrato che i due composti sono in grado di inibire la crescita tumorale e causare la morte delle cellule tumorali. Abbiamo inoltre dimostrato che i due farmaci sono in grado di inibire la crescita tumorale mediante l'inibizione dell'autofagia in cellule di melanoma resistenti a BRAF- inibitori.
Conclusioni: Il nostro gruppo ha individuato un nuovo "pathway" molecolare di morte cellulare e identificato due farmaci in grado di attivare il MiPa nel melanoma. Ulteriori studi preclinici dimostreranno l'efficacia dei due composti identificati in pazienti resistenti alle strategie terapeutiche in uso in pratica clinica.

161 - AR 07

La proteina ciliare OFD1 è un nuovo regolatore dell'autofagia cellulare: implicazioni per la malattia cistica renale

Manuela Morleo[1], Simona Brillante[1], Umberto Formisano[1], Luigi Ferrante[1], Daniela Iaconis[1], Angela S Maione[1], Roberta Tammaro[1], Carmine Settembre[1,2], Brunella Franco[1,2]

[1]Telethon institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Napoli;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia cistica renale (CK) è la principale causa di insufficienza renale nell'adulto ed è frequentemente riscontrata nelle "ciliopatie", sindromi associate a disfunzione delle ciglia primarie. La maggior parte delle proteine mutate in CK si localizza sul ciglio primario, tuttavia la connessione funzionale tra ciglio e CK non è ancora chiarita.
La sindrome oro-facio-digitale di tipo I (OFDI) è una ciliopatia caratterizzata da CK, e causata da mutazioni in *OFD1*, gene codificante per una proteina ciliare. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di identificare il meccanismo patogenetico alla base della cistogenesi renale.
Risultati: Abbiamo dimostrato che OFD1 ha un ruolo funzionale nell' autofagia, processo attraverso cui gli autofagosomi cooperano con i lisosomi per la degradazione del materiale intracellulare. I nostri dati indicano che OFD1 interagisce fisicamente con i componenti del complesso ULK1 che regola la nucleazione dell'autofagosoma e ne promuove la degradazione, inibendo così la cascata autofagica. Le cellule renali deplete per OFD1 mostrano di conseguenza un aumento dell'autofagia. Per testare la rilevanza fisiologica dei nostri risultati abbiamo verificato che l'autofagia aumenta sia nei linfoblasti di pazienti con sindrome OFDI, sia *in vivo* nei reni precistici di due diversi modelli murini di questa malattia. Inoltre, la concomitante inattivazione nel rene sia di *Ofd1* che di *Atg7*, un gene essenziale per il processo autofagico, si traduce in una riduzione del numero di cisti e nel miglioramento della funzione renale.
Conclusioni: I nostri risultati indicano che gli aumentati livelli di autofagia rivestono un ruolo critico nella patogenesi della CK nella sindrome OFDI, e proponiamo la modulazione di questo processo come possibile nuovo approccio terapeutico per la malattia cistica renale.

162 - AR 07

Anemia Diseritropoietica Congenita di tipo Ib: identificazione e caratterizzazione di nuove varianti nel gene *C15orf41*

Roberta Marra[1,2,] Roberta Russo[1,2], Immacolata Andolfo[1,2], Gianluca De Rosa[1,2], Barbara Eleni Rosato[1,2], Francesco Manna[2], Antonella Gambale[1,2], Maddalena Raia[2], Sule Unal[3], Susanna Barella[4], Achille Iolascon[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy;
[3]SSD Talassemie, Anemie Rare e Dismetabolismi del Ferro, Ospedale Pediatrico Microcitemico Antonio Cao, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, Italy;
[4]Division of Pediatric Hematology, Hacettepe University, Ankara, Turkey.

Introduzione ed obiettivi: Le anemie diseritropoietiche congenite (CDA) sono anemie rare ereditarie da difetti del differenziamento eritroide. Il sottotipo CDA I è caratterizzato da anemia macrocitica/normocitica, splenomegalia e anomalie scheletriche congenite, ed è causata da mutazioni in due geni: CDAN1 (tipo Ia), codificante la proteina Codanina-1, coinvolta nel trasporto citosol-nucleo degli istoni; C15orf41 (tipo Ib), codificante una proteina dalla funzione ancora ignota, di cui sono state identificate solo 5 varianti patogenetiche.
Risultati: All'interno della nostra coorte di 267 pazienti CDA, abbiamo identificato due individui affetti da CDA Ib, portatori di due nuove varianti causative in C15orf41: le sostituzioni amminoacidiche H230P e Y94S, localizzate in due diversi domini della proteina. Studi ex vivo e in vitro hanno dimostrato una stretta correlazione tra i livelli di espressione di C15orf41 e CDAN1, suggerendo l'esistenza di un meccanismo di regolazione comune ad entrambi i geni. Per la prima volta, abbiamo dimostrato che la proteina C15orf41 presenta una localizzazione prevalentemente nucleare e, sebbene in misura minore, anche citosolica, suggerendo un duplice ruolo della proteina in entrambi i compartimenti cellulari. La caratterizzazione in vitro delle due varianti ha mostrato alterazione dei livelli di espressione genica e proteica nel solo mutante H230P. Sebbene non siano state osservate differenze nella localizzazione delle proteine C15orf41 mutanti, entrambe i mutanti, overespressi in maniera stabile in cellule K562, si associano ad un ridotto differenziamento eritroide delle cellule trattate con emina. In particolare, il clone cellulare C15orf41-H230P mutato mostra un blocco in fase S del ciclo cellulare.
Conclusioni: Questo studio ha dimostrato che due nuove varianti nel gene C15orf41, causative di CDA I, sebbene abbiano un effetto diverso sulla stabilità dell'mRNA mutato, sono entrambe associate ad un blocco del differenziamento eritroide. Inoltre, lo studio delle fasi del ciclo cellulare suggerisce che l'alterazione del processo di replicazione possa essere ipotizzata come meccanismo patogenetico comune della CDA I.

163 - AR 07

Diagnostica prenatale di malattie ereditarie mediante metodiche di biologia molecolare clinica

Ferdinando Barretta[1,2], Adriana Redi[1], Simona Nappi[1], Bruno Mirra[1,2], Cristina Mazzaccara[1,2], Giuseppe Maria Maruotti[3], Nadia Tinto[1,2], Giuliana Fortunato[1,2], Francesco Salvatore[1,2], Giulia Frisso[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l.;
[3]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: con il termine "diagnosi prenatale" ci si riferisce all'identificazione, in epoca prenatale, di malattie genetiche/congenite, al fine di ottenere informazioni circa lo stato di salute del feto. In particolare, qualora sia presente nella storia familiare del nascituro una patologia genetica ereditaria, è possibile, attraverso indagine molecolare su DNA estratto da villi coriali o liquido amniotico, ricercare le mutazioni parentali. Il presente lavoro è un resoconto dell'attività di diagnostica molecolare prenatale eseguita presso il Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche/CEINGE dal 1993 al 2019.
Risultati: il nostro Team svolge un ruolo di coordinamento di un gruppo multidisciplinare costituito da medici specialisti di numerose malattie ereditarie, genetisti, ginecologi, biologi molecolari clinici e psicologi. Nel corso di 27 anni sono stati eseguite 1556 indagini prenatali per 106 malattie genetiche differenti. La maggior parte delle indagini prenatali (85%) è stata effettuata presso i nostri laboratori, mentre il restante 15% è stato inviato, per la sola fase analitica, presso strutture esterne, in quanto il nostro centro non disponeva al momento di protocolli diagnostici certificati. Le indagini prenatali sono state eseguite per l'83% su DNA estratto da villi coriali e per il 17% su DNA estratto da amniociti. La presenza di eventuali contaminazioni materno-fetali, verificata mediante l'analisi di polimorfismi STR, ha evidenziato contaminazione da tessuto materno in meno dell'1% dei casi analizzati.
Conclusioni: in circa 30 anni di attività di diagnostica molecolare prenatale è stato possibile, grazie al coordinamento multidisciplinare, seguire le coppie in tutto il percorso diagnostico, offrire informazioni accurate circa il rischio di patologie ereditarie; informare le coppie a rischio di eventuali test mirati per la diagnosi delle anomalie; instaurare, ove possibile, un trattamento nei confronti del feto affetto da patologia; ottimizzare la condotta medica, psicologica e postnatale nel caso di anomalie fetali.

Referenze

1. Maruotti GM, Frisso G, Calcagno G, Fortunato G, Castaldo G, Martinelli P, Sacchetti L, Salvatore F. Prenatal diagnosis of inherited diseases: 20 years' experience of an Italian Regional Reference Centre. Clin Chem Lab Med. 2013 Dec;51(12):2211-7.
2. Sarno L, Maruotti GM, Izzo A, Mazzaccara C, Carbone L, Esposito G, Di Cresce M, Saccone G, Sirico A, Genesio R, Mollo N, Martinelli P, Conti A, Zullo F, Frisso G. First trimester ultrasound features of X-linked Opitz syndrome and early molecular diagnosis: case report and review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct 21:1-5

164 - AR 07

Terapia Genica Sperimentale per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo VI

Nicola Brunetti-Pierri[1,2], Rita Ferla[1,2], Virgina M. Ginocchio[1,2], Alessandro Rossi[1], Yilmaz Yildiz[3], Simona Fecarotta[4], Stefano Zancan[5], Valentina Pecorella[2], Mafalda Graziano[2], Margherita Dell'Anno[1,2], Giancarlo Parenti[1,2], Roberta Amoroso[4], Dario De Falco, Francesca Santamaria[1], Generoso Andria[1], Francesca Simonelli[6], Vincenzo Nigro[2,7], Maria Vargas[8], Giuseppe Servillo[8], Francesco Borgia[9], Gianfranco Vallone[10], Ernesto Soscia[11], Olivier Danos[12], Sabrina Triffault[13], Jean-Brice Marteau[13], Stefania Galimberti[14], Mariagrazia Valsecchi[14], Philippe Veron[15], Federico Mingozzi[15], Giancarlo La Marca[16], Serap Sivri[3], Alberto Auricchio[2,11]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli (Napoli), Italia;
[3]Children's Hospital, Università Hacettepe, Ankara, Turchia;
[4]DAI Materno Infantile, Università Federico II, Napoli, Italia;
[5]Fondazione Telethon, Roma, Italia;
[6]Clinica Oculistica, Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia;
[7]Dipartimento di Biofisica e Patologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia;
[8]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[9]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Divisione di Cardiologia e Chirurgia Cardiotoracica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[10]Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[11]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[12]REGENXBIO Inc, Rockville, USA;
[13]Genosafe SAS, Evry, Francia;
[14]Centro di Biostatistica e Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy;
[15]Genethon, 91100 Evry, Francia;
[16]Unità Metabolica e Neuromuscolare, Dipartimento di Pediatria, Ospedale pediatrico A. Meyer, Firenze, Italia.

Introduzione ed obiettivi: La mucopolisaccaridosi di tipo VI è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit di arilsulfatasi B (ARSB), caratterizzata da accumulo multi-sistemico ed elevata escrezione di glicosamminoglicani (GAG). L'attuale approccio terapeutico è la terapia enzimatica sostituiva (TES) che tuttavia ha efficacia limitata e richiede costose infusioni settimanali.
Studi pre-clinici in modelli animali MPS VI hanno dimostrato che una singola somministrazione sistemica di un vettore virale adeno-associato del sierotipo 8 codificante l'ARSB umana (AAV2/8.TBG.*hARSB*) converte il fegato in una fabbrica per la produzione e secrezione di livelli terapeutici di ARSB.
Sulla base di questi risultati, abbiamo avviato uno studio clinico di fase I/II, in aperto con incremento della dose, al fine di testare la sicurezza e, come obiettivo secondario, l'efficacia di una singola somministrazione sistemica del vettore AAV2/8.TBG.*hARSB* in soggetti MPS VI di età ≥ 4 anni.

Risultati: Sette soggetti sono stati trattati finora: **i)** 3 hanno ricevuto $6x10^{11}$ copie genomiche (GC)/kg (coorte 1), **ii)** 2 hanno ricevuto $2x10^{12}$ GC/kg (coorte 2) e 2 hanno ricevuto $6x10^{12}$ GC/kg (coorte 3) di AAV2/8.TBG.*hARSB*.
Non sono stati finora riportati eventi avversi severi correlati con la somministrazione del farmaco sperimentale, che si è rivelata ben tollerata consentendo l'incremento di dose.
Un'aumentata attività ARSB sierica [pari a 10-20% (coorti 1-2) e 40-50% (coorte 3) dell'intervallo di normalità] è stata misurata in tutti i soggetti tranne uno (coorte 1), probabilmente a causa degli alti livelli di anticorpi anti-ARSB. L'incremento dei livelli di GAG ha richiesto il ritorno alla TES nei soggetti delle coorti 1-2; la valutazione è in corso per i soggetti della coorte 3.
Conclusioni: I dati raccolti finora mostrano che la somministrazione sistemica di AAV8 è sicura e risulta in un efficiente trasferimento genico al fegato, come dimostrato dall'espressione a lungo termine di ARSB circolante.

165 - AR 07

Identificazione della variante modificatrice ERFE-A260S e caratterizzazione del suo ruolo nell'alterazione del metabolismo epatico del ferro

Barbara E Rosato[1,2], Immacolata Andolfo[1,2], Roberta Marra[1,2], Gianluca De Rosa[1,2], Francesco Manna[2], Antonella Gambale[2,3], Achille Iolascon[1,2], Roberta Russo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche,Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Naples, Italy;
[3]Dipartimento Assistenziale di Medicina di Laboratorio (DAIMedLab), UOC Genetica Medica, AOU Federico II, Naples, Italy.

Introduzione ed obiettivi: L'anemia diseritropoietica congenita di tipo II (CDAII) è un'anemia ereditaria causata da mutazioni bi-alleliche a carico del gene *SEC23B*. Essa è caratterizzata da eritropoiesi inefficace, anomalie morfologiche degli eritroblasti e sovraccarico di ferro. L'eritroferrone (ERFE) è un ormone prodotta dai precursori eritroidi, stimolati da eritropoietina, che inibisce la trascrizione di epcidina a livello epatico. ERFEè over-espresso in condizioni di accelerata eritropoiesi, come la CDAII. In precedenza avevamo già dimostrato un'aumentata espressione di ERFE nei pazienti affetti da CDAII, in relazione al grado di eritropoiesi inefficace. Tuttavia, i pazienti CDAII presentano una marcata eterogeneità clinica, anche comparando individui che condividono le stesse varianti patogenetiche. Tale variabilità è principalmente correlata al grado di sovraccarico di ferro. Scopo dello studio è stato quello di identificare e caratterizzare possibili geni modificatori in grado di influenzare il fenotipo nei pazienti CDAII.
Risultati: Abbiamo sviluppato un pannello multi-genico (t-NGS) composto da 81 geni modificatori ed abbiamo analizzato 100 pazienti stratificati in base al loro fenotipo (31 del *test-set* e 69 del *validation-set*). Abbiamo identificato una variante ricorrente a bassa frequenza (MAF 0.03)nel gene *ERFE*, p.A260S, presente nel 12.5% dei pazienti CDAII con fenotipo severo.Lo studio funzionale ha dimostrato che la variante ERFE-A260S comporta un incremento dei livelli di espressione di ERFE nei pazienti e, di conseguenza, una marcata alterazione dei meccanismi di regolazione del ferro a livello epatico. Mediante l'utilizzo di una linea cellulare epatica, HuH7, è stato dimostrato, *in vitro*, il ruolo "modificatore" della variante che si esplica in particolare nell'alterare la via regolativa BMP/SMAD e, di conseguenza, la produzione di epcidina.
Conclusioni: Per la prima volta è stato descritto un polimorfismo in ERFE come variante genetica modificatrice. Il ruolo modificatore della variante si esplica con un effetto moderato sull'espressione della patologia, in un modello simil-multifattoriale, in condizioni di anemia con sovraccarico di ferro dovuto ad eritropoiesi inefficace.

166 - AR 07

Terapia genica tramite utilizzo di fattori che reprimono selettivamente la trascrizione di geni bersaglio

Enrico M Surace[1], Rosa Maritato[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: la *Retinite Pigmentosa* (RP) è una distrofia retinica ereditaria (IRD) caratterizzata da progressiva degenerazione dei fotorecettori con inesorabile perdita della visione. La RP è una malattia ereditaria incurabile.
La recente commercializzazione di un approccio di terapia genica per una forma di IRD (Amaurosi Congenita di Leber di tipo 2, LCA2; Luxturna) tramite complementazione genica, apre nuove prospettive potenzialmente applicabili a diverse forme di IRD recessive. Tuttavia, le forme dominanti di IRDs rappresentano ancora una sfida per la medicina. Negli ultimi anni abbiamo introdotto un nuovo principio terapeutico basato sull'utilizzo di fattori che reprimono selettivamente la trascrizione di geni bersaglio tramite terapia genica. In particolare, ci siamo focalizzati sulla repressione del gene Rodopsina responsabile della forma più frequente di RP autosomica dominante (ADRP-RHO).
Risultati: abbiamo dimostrato in vivo la capacità di diversi fattori (fattori di trascrizione (TF) sintetici, TF naturali e proteine leganti il DNA) di reprimere selettivamente la trascrizione di Rodopsina. Di seguito abbiamo accoppiato alla repressione di Rodopsina la sua sostituzione tramite complementazione con una versione corretta del gene (repressione accoppiata a sostituzione). Utilizzando un unico vettore virale adeno-associato (AAV) che codifica per il repressore della trascrizione di Rodopsina e per la sua sostituzione, abbiamo dimostrato l'efficacia dell'approccio terapeutico in modelli animali (topo e maiale). In particolare, abbiamo dimostrato tramite next generation sequencing (RNA-sequencing), l'efficacia e la selettività della repressione, e la bilanciata sostituzione del gene Rodopsina.
Conclusioni: L'approccio di terapia genica tramite utilizzo di fattori che reprimono selettivamente la trascrizione ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattare ADRP-RHO in modelli animali. Attualmente, stiamo svolgendo studi preclinici volti allo sviluppo di una sperimentazione clinica nei pazienti affetti da ADRP-RHO.

167 - AR 07

Analisi molecolare mediante metodologie di Next Generation Sequencing di geni associati alla sindrome di Bardet-Biedl e patologie ad essa correlate

Tiziana Fioretti[1,2], Adelaide Ambrosio[1,2], Francesco Testa[3], Miriam Zacchia[4], Valentina Di Iorio[3], Annamaria Franzè[5], Elio Marciano[5], Giambattista Capasso[4], Francesca Simonelli[3], Gabriella Esposito[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, s.c.a r.l.;
[3]Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli";
[4]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli";
[5]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'utilizzo di metodologie di analisi molecolare di nuova generazione (NGS) consente il sequenziamento massivo di gruppi di geni associati a malattie genetiche ereditarie. Tale approccio è particolarmente utile nelle patologie fenotipicamente e geneticamente eterogenee per giungere alla diagnosi molecolare, rendendo possibile un'adeguata consulenza genetica. La sindrome di Bardet-Biedl (BBS) è una rara ciliopatia (1/125.000-175.000), trasmessa prevalentemente come carattere autosomico recessivo, con espressività clinica variabile, caratterizzata da retinite pigmentosa, obesità, polidattilia, alterazioni renali, ipogenitalismo, ipoacusia, difficoltà di apprendimento. Altri segni clinici sono diabete, ipertensione, cardiopatie, dismorfismi craniofacciali. Le mutazioni associate a BBS sono state ad oggi identificate in 20 diversi geni, tutti codificanti per proteine coinvolte nello sviluppo e nella funzione del ciglio primario. Il riconoscimento del quadro clinico è complesso in quanto alcuni sintomi sono sovrapponibili a quelli di altre ciliopatie. L'obiettivo del nostro studio è stato la validazione di un protocollo di sequenziamento massivo per l'identificazione di varianti di sequenza patogeniche in pazienti con segni clinici riconducibili a BBS.
Risultati: Sono stati analizzati i DNA di 4 pazienti BBS ed i rispettivi dati ottenuti dal sequenziamento NGS di oltre 4000 geni, tra cui quelli codificanti per proteine coinvolte nella struttura e funzione del ciglio. Il coverage medio dei geni di interesse è stato >100X. Due pazienti sono risultati negativi all'analisi; un paziente presenta 2 nuove varianti frameshift nel gene BBS9, precedentemente associato a BBS, e pertanto compatibili con il fenotipo. L'ultimo paziente risulta omozigote per una putativa variante di splicing nel gene IFT122, associato alla sindrome di Sensenbrenner che presenta segni clinici in comune con la BBS.
Conclusioni: La proteina IFT122 ha un ruolo chiave nella funzione del ciglio. Pertanto, IFT122 potrebbe essere un nuovo gene implicato nella patogenesi della BBS. Alternativamente, rivalutando il fenotipo del paziente, si potrebbe giungere alla diagnosi clinica differenziale tra due fenotipi con segni clinici comuni.

Referenze
1. Esposito G, Testa F, Zacchia M, Crispo AA, Di Iorio V, Capolongo G, Rinaldi L, D'Antonio M, Fioretti T, Iadicicco P, Rossi S, Franzè A, Marciano E, Capasso G, Simonelli F, Salvatore F. Genetic characterization of Italian patients with Bardet-Biedl syndrome and correlation to ocular, renal and audio-vestibular phenotype: identification of eleven novel pathogenic sequence variants. BMC Med Genet. 2017;18:10.

168 - AR 07

Il Diabete MODY2 in gravidanza: impatto del genotipo materno sul peso alla nascita del bambino

Serena Meola[1], Fernanda Iafusco[1], Olimpia Bitterman[2], Angela Napoli[2], Dario Iafusco[3], Nadia Tinto[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma;
[3]Dipartimento di Pediatria, Centro regionale di Diabetologia pediatrica "G. Stoppoloni", Scuola di Medicina e Chirurgia, Università della Campania "Luigi Vanvitelli".

Introduzione ed obiettivi: Nel diabete MODY2 esiste una relazione tra mutazione del gene GCK e peso alla nascita, pertanto è evidente che la diagnosi di tale forma di diabete, per le sue note implicazioni materno-fetali, può avere un notevole impatto sulla corretta gestione della gravidanza in una donna affetta. E' noto che una mutazione GCK riduce il peso alla nascita del feto portatore se l'iperglicemia materna, durante la gravidanza, è stata corretta a valori target. Infatti, l'iperglicemia materna rappresenta, per le cellule beta pancreatiche del feto affetto, il principale fattore stimolante la secrezione di insulina, che è determinante per la crescita fetale influenzando così il peso alla nascita.
Per valutare l'impatto del genotipo MODY2 materno sul peso alla nascita dei figli portatori della mutazione GCK, abbiamo studiato retrospettivamente il peso alla nascita di 48 bambini con diagnosi di MODY2 effettuata nel nostro laboratorio.
Risultati: Contrariamente a quanto atteso, tra i figli di madri affette sono stati trovati 3 bambini con elevato peso alla nascita. È interessante osservare che tutti e tre i bambini avevano la stessa mutazione GCK, una microdelezione (c.1373_1385del13, p.Lys458-Cys461del) nell'esone 10 del gene. Questo risultato ha portato a formulare due ipotesi: a) l'alterazione della GCK è molto grave e ciò determinerebbe una grave iperglicemia materna tale da indurre iperinsulinismo anche nel feto con deficit di GCK; b) al contrario, potrebbe essere possibile che l'alterazione GCK sia così lieve che la secrezione di insulina fetale sia quasi normale e aumenti, come di solito, in risposta all'iperglicemia materna.
Conclusioni: In conclusione, se finora nelle gravidanze di madri MODY2, il problema maggiore è stato quello di sapere se il feto avesse ereditato la mutazione materna, questo studio indica che non tutti i feti con mutazione GCK sono esposti agli stessi livelli di iperglicemia materna, ma ciò dipenderebbe dal diverso tipo di mutazione.

169 - AR 07

Utilizzo delle basi genetiche della Beckwith-Wiedemann per svelare la variazione genetica associata allo sviluppo del neuroblastoma sporadico

Sueva Cantalupo[1], Daniela Formicola[2], Achille Iolascon[1,2], Mario Capasso[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS) è una malattia da iperaccrescimento caratterizzata da elevata predisposizione allo sviluppo di tumori embrionali come il neuroblastoma (NB) che insorge nei tessuti del sistema nervoso simpatico. I pazienti con BWS che sviluppano NB, nel 2,8% dei casi hanno mutazioni nel gene *CDKN1C*, un noto oncosoppressore. Sulla base di queste evidenze scientifiche, ipotizziamo che alterazioni genetiche in *CDKN1C* potrebbero essere tra le cause dello sviluppo del NB. Il nostro obiettivo, pertanto, è quello di identificare i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in *CDKN1C* che predispongono al NB.
Risultati: Abbiamo eseguito l'imputazione del locus contenente il gene *CDKN1C* (chr11:2,904,448-2,906,995 +/- 50Kb) utilizzando dati GWAS di 4202 controlli e 2101 pazienti affetti da NB di discendenza europea. Nel locus del gene *CDKN1C***,** abbiamo individuato 38 varianti "high-frequency (HF)" (MAF>5%) e 3 varianti "low-frequency (LF)" (1%>MAF<=5%) con $p<0.05$. Tra gli SNPs HF e LF, rs12293538 e rs143992355 risultavano rispettivamente i più significativi ($p=1.77 \times 10^{-4}$, OR:1.16; $p=0.02$, OR:1.28). Abbiamo per ora validato l'associazione di rs12293538 nella popolazione italiana ($p=0.077$, OR:1.16). Dall'analisi di microarrays il gene *CDKN1C* sembra agire come oncosoppressore; infatti, confrontando i dati di 6 tessuti sani e 18 linee di NB, l'espressione di *CDKN1C* risulta minore in quest'ultime ($p = 7.15 \times 10^{-15}$); in 46 NBs recidivati l'espressione di *CDKN1C* è minore rispetto a quella di 56 NBs non recidivati ($p=0.02$). Dai dati di ChIP-seq pubblici, gli SNPs rs12293538 e rs143992355 ricadono in regioni caratterizzate da H3K27Ac e H3K4me3, marker di elementi regolatori dell'attività trascrizionale.
Conclusioni: Sfruttando la predisposizione genetica dei pazienti con BWS a sviluppare NB, abbiamo individuato varianti rare e comuni nel gene oncosoppressore *CDKN1C*, localizzate in zone regolatrici del DNA e associate al rischio di sviluppare il NB.

170 - AR 07

Piridofenossiazenone regola l'espressione di HOTAIR in cellule tumorali mammarie MCF-7

Alfredo Procino[1-2], Isidoro Feliciello[1], Adele Bolognese, Giacomo Pepe[2], Pietro Camoglia[2], Michele Manfra[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di farmacia, Università degli Studi di Salerno.

Introduzione ed obiettivi: Il tumore al seno è la neoplasia più frequente in assoluto, colpisce una donna su 8 nell'arco della vita. I Chinoni sono molecole presenti in prodotti naturali e sintetici noti per il potenziale antitumorale. E' stato dimostrato il coinvolgimento di RNA non-codificanti (Lnc-RNA) nello sviluppo della ghiandola mammaria e la loro deregolazione correla con la neoplasia del seno. In particolare, l'iperespressione del Lnc-RNA HOTAIR è predittivo del carcinoma mammario, rischio metastasi e morte. Il nostro gruppo ha sintetizzato una molecola chinonica, Piridofenossiazenone (PPH); lo scopo è dimostrarne la capacità antitumorale nel cancro al seno. A tal fine abbiamo valutato la citotossicità del PPH, mediante AlamarBlue assay alle concentrazioni 0,04, 0,004, e 0,0004microM, in linee cellulari tumorali di carcinoma mammario (MCF-7). Successivamente, abbiamo testato la capacità del PPH di agire come regolatore genico del lnc-RNA HOTAIR.
Risultati: Le MCF-7 sono state stimolate con PPH, alle concentrazioni descritte, per 21giorni ed abbiamo seguito l'attività proliferativa; i nostri dati dimostrano che, cellule trattate con PPH a 0,04microM, subiscono un arresto della crescita, mentre il trattamento con PPH a 0,004 e 0,0004micoM non esercita alcun effetto sull'attività proliferativa. Successivamente abbiamo valutato la capacità del Piridofenossiazenone, di regolare l'espressione di HOTAIR mediante QRT-PCR. Le MCF-7 trattate con PPH 0,04microM mostrano una downregulation di HOTAIR rispetto alle MCF-7 non trattate.
Conclusioni: E' stata dimostrata la capacità antitumorale di molecole chinoniche. La neo-molecola PPH, sintetizzata nei nostri laboratori, sembra confermare questi studi. In particolare i nostri dati, mostrano la capacità del Piridofenossiazenone di bloccare la crescita cellulare delle MCF-7. Inoltre, i risultati mostrano una downregulation di HOTAIR nelle cellule trattate con PPH a 0,04microM. In conclusione i nostri studi dimostrano che il PPH può essere considerato un potenziale antitumorale, sebbene ulteriori ricerche saranno necessari per confermarne il suo potenziale.

171 - AR 08

Fragilità fisica vs. fragilità multidimensionale in adulti anziani con insufficienza cardiaca

Francesco Curcio[1], Ilaria Liguori[1], Martina Papillo[1], Veronica Flocco[1], Francesco Cacciatore[1], Domenico Bonaduce[1], Pasquale Abete[1]

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: la valutazione della fragilità negli anziani con insufficienza cardiaca (HF) è ancora oggetto di discussione. Esistono numerose evidenze sull'utilizzo della fragilità "fisica" nella gestione di pazienti anziani con HF mentre rare sono quelle sull'utilizzo della fragilità "multidimensionale" (fisica, mentale, nutrizionale e socio-economica) in patologia in questa condizione patologica.
Risultati: 1077 pazienti ambulatoriali di età superiore a 65 anni, stratificati per presenza e assenza di HF, sono stati sottoposti alla valutazione della fragilità mediante l'indice di fragilità fisica (phy-Fi) e l'indice di fragilità multidimensionale (m-Fi), già validato nrlla popolazione ultra65enne della Regione Campania (Abete P et al. Aging Exp Clin Res, 2017). La mortalità, la disabilità e le ospedalizzazioni sono state valutate in un follow-up di 24 mesi. L'analisi di regressione di Cox su mortalità, disabilità e ospedalizzazione ha mostrato che il m-Fi, rispetto al phy-Fi, è associato ad una maggior rischio (Hazard Ratio=HR) di mortalità (HR=1.05 vs. 0.66), di disabilità (HR=1.02 vs. 0.89) e di ospedalizzazione (HR = 1.03 vs. 0.96) sia in assenza di HF ma, ancora di più, in presenza di HF (HR=1.11 vs. 0.63, 1.06 vs. 0.98 e 1.14 vs. 1.03, rispettivamente). L'Area sotto la curva ha indicato una migliore accuratezza diagnostica del m-Fi rispetto al phy-Fi per mortalità (0.782 vs 0.649), disabilità (0.763 vs 0.695) e ospedalizzazione (0.732 vs 0.666) in assenza di HF e, ancora di più, in presenza di HF (rispettivamente 0.824 vs. 0.625, 0.886 vs 0.793 e 0.812 vs 0.688).
Conclusioni: il m-Fi si è mostrato superiore rispetto al phy-Fi nel predire mortalità, disabilità e ospedalizzazioni in pazienti anziani affetti da HF. I nostri dati dimostrano, inoltre, che il m-Fi ha un'accuratezza diagnostica superiore al phy-Fi. Da tali risultati si conclude che la fragilità "multidimensionale" dovrebbe essere preferita alla fragilità "fisica" nell'identificazione e quantizzazione della fragilità negli anziani con HF.

172 - AR 08

Multimorbidità e politerapia negli over 65: una analisi di farmacoutilizzazione

Francesca Guerriero[1], Valeria Marina Monetti[1,2], Enrica Menditto[1,2], Valentina Orlando[1,2]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nel 2050 gli over 65 rappresenteranno il 30% dell'intera popolazione italiana, ciò determinerà un rapporto critico tra il bisogno di salute e le risorse economico-finanziare che risultano essere progressivamente insufficienti. La disponibilità di informazioni riguardo l'uso dei farmaci nella popolazione geriatrica costituisce, pertanto, un aspetto cardine per la programmazione sanitaria nazionale e regionale. Obiettivo dello studio è dunque quello di descrivere le caratteristiche della prescrizione dei farmaci nella popolazione over 65 ed il relativo impatto economico.
Risultati: Lo studio è stato realizzato utilizzando le prescrizioni farmaceutiche del Campania Region Data Base. I dati presentati si riferiscono a tutti i farmaci dispensati nel 2018 dalle farmacie convenzionate e rimborsati dal SSN a pazienti over 65 residenti in Regione Campania.
In tale popolazione la prevalenza d'uso, ovvero la percentuale di soggetti che ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaco nel 2018, è stata pari al 90%. La spesa per ciascun paziente over 65 è stata di 526,9€ e l'importo più elevato è stato registrato per il trattamento degli ultraottantenni, pari a 610 euro/trattato. La politerapia cresce all'aumentare dell'età: la percentuale di pazienti che assume tra 5-9 farmaci passa dal 43% negli over 65, al 46% negli over 85 anni; la percentuale di pazienti che assume più di 10 farmaci passa dal 15,3% negli over 65 anni al 24,3% nei pazienti over 85 anni. I medicinali a maggior consumo risultano essere: gli inibitori della pompa protonica (58%); le statine (36,8%); gli antiaggreganti piastrinici (30,6%); fluorochinoloni (28,5%); penicilline in associazione (28,1%), i beta-bloccanti (27,1%) e gli antiinfiammatori non steroidei (22,6%).
Conclusioni: I risultati ottenuti offrono spunti importanti per conoscere le dinamiche prescrittive nella popolazione over 65 e per pianificare studi di appropriatezza prescrittiva su specifiche aree di rilevanza clinica.

173 - AR 08

Potenziali inappropriatezze prescrittive nella popolazione anziana: uno studio di farmacoutilizzazione dai Real World Data

Veronica Russo[1,2], Valeria M Monetti[1,2], Enrica Menditto[1,2], Valentina Orlando[1,2]

[1]CIRFF – Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione della Federico II di Napoli;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano affetto da multimorbilità e in regime di politerapia rappresenta, oggigiorno, una problematica con significative conseguenze sia in ambito clinico che economico. Obiettivo dello studio era di valutare la prevalenza del regime di politerapia e la presenza di potenziali inappropriatezze prescrittive(PIP) che si verificano nella popolazione anziana residente in due Regioni italiane: Lombardia e Campania.
Risultati: I dati presentati si riferiscono all'analisi basale (2016) del progetto EDU.RE.DRUG, finanziato da AIFA, che ha incluso tutti i MMG e i loro pazienti adulti (≥65anni) di 8ASL/ATS nelle due regioni. Le PIP sono state definite utilizzando una lista di farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani (lista-ERD) che è stata sviluppata, validata e adattata al contesto italiano sulla base di criteri quali Beers, STOPP e EU(7)-PIM.
La politerapia era un fenomeno comune in entrambe le regioni. Infatti, le percentuali di anziani che hanno ricevuto 5-9 farmaci variavano dal 35% della Lombardia al 42% della Campania, mentre quelli che hanno ricevuto ≥10 farmaci erano l'8% in Lombardia e il 22% in Campania.
Per le ATS lombarde, gli anziani che hanno ricevuto almeno una prescrizione inappropriata di farmaci controindicati (lista-ERD) variavano dal 25,9% al 32,9%. Per le ASL campane, invece, oltre il 49% dei pazienti anziani sono stati esposti a PIP. In Lombardia, l'inappropriatezza prescrittiva riguardava maggiormente i farmaci inibitori della pompa protonica (ATC-A02BC) somministrati per più di 8 settimane, mentre in Campania il farmaco maggiormente coinvolto in prescrizioni inappropriate è stato il ketoprofene (ATC-M02AA10).
Conclusioni: Questi risultati hanno mostrato che le prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati nei pazienti anziani erano un fenomeno diffuso con alcune considerevoli differenze geografiche. Pertanto, è necessario adottare adeguate strategie di informazione/formazione rivolte agli operatori sanitari e ai loro pazienti al fine di ottenere un uso più razionale dei farmaci e l'ottimizzazione del consumo delle risorse sanitarie.

174 - AR 08

Stenosi aortica severa in anziana 92enne trattata mediante impianto di valvola aortica per via percutanea

Federico Ruggiero[1], Maddalena Conte[1], Laura Petraglia[1], Fabrizio V Grieco[1], Carmen Napolitano[1], Sandra Provenzano[1], Pasquale Campana[1], Valentina Parisi[1], Dario Leosco[1], Nicola Ferrara[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Transazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La stenosi aortica calcifica è sempre più frequente per l'aumento dell'età media della popolazione. La scelta terapeutica classica della sostituzione valvolare chirurgica non è sempre perseguibile e l'alternativa per i pazienti con rischio chirurgico elevato è l'impianto percutaneo di valvola aortica biologica (TAVI). La mancanza di dati sull'affidabilità nel tempo costringono il medico a un complicato processo di riflessione per poter effettuare la scelta più 'giusta' per il singolo paziente.
Risultati: Lucia, 92 anni, ipertensione, FA e diabete, veniva ricoverata per sopraggiunta dispnea per sforzi lievi. La paziente eseguiva esami ematochimici, ecografia toracica che mostrava massivo versamento pleurico bilaterale ed ecocardiogramma transtoracico che confermava la diagnosi di stenosi aortica calcifica critica. La VMD geriatrica mostrava una perdita di autonomia funzionale in assenza di deficit cognitivo. Dopo consulto con cardiochirurghi ed emodinamisti, era posta indicazione a trattamento con TAVI. La procedura risultava complicata da arresto cardiaco, dopo rianimazione cardio-polmonare si assisteva a ripresa di ritmo spontaneo e la paziente veniva trasferita nel reparto di rianimazione. Dopo 3 giorni rientrava in reparto di geriatria, dove si assisteva ad una stabilità emodinamica senza deficit cognitivi/funzionali da riferire alla complicanza periprocedurale. Si dimetteva la paziente in discrete condizioni, seppur con disturbi comportamentali con fasi di delirium ipocinetico/ipercinetico e fasi lunghe di apatia e allettamento.
Conclusioni: Interessante è la ripresa clinica della paziente, che, nonostante l'arresto cardiaco e l'età, non ha presentato deficit cognitivi. Probabilmente la stenosi aortica critica e la bassa gittata cardiaca avevano determinato un precondizionamento limitante le conseguenze della prolungata ipossiemia cerebrale. Tuttavia la paziente presentava disturbi della sfera comportamentale di difficile gestione trattandosi di una condizione ipocinetica, per cui è difficile porre diagnosi differenziale tra una condizione di marcata depressione e di un delirium ipocinetico.

175 - AR 08

Validazione di un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione del tessuto adiposo epicardico in pazienti anziani con stenosi aortica calcifica

Immacolata Sepe[1], Sandra Provenzano[1], Salvatore Esposito[1], Dario Leosco[1], Nicola Ferrara[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Numerose evidenze scientifiche correlano l'aumento dello spessore del tessuto adiposo epicardico (TAE), il grasso viscerale cardiaco, che in condizioni fisiologiche svolge un ruolo protettivo per il miocardio, con l'insorgenza di alcune patologie cardiache come la stenosi aortica (SA), la valvulopatia più frequente nei paesi industrializzati e nei pazienti anziani. In questo studio si mette a confronto un nuovo metodo di rilevazione ecocardiografica del TAE a livello della plica di Rindfleish con la tecnica precedentemente applicata, cioè la rilevazione del TAE a livello della parete libera del ventricolo destro perpendicolarmente all'anulus aortico.
Risultati: sono stati arruolati 629 pazienti, di cui 162 con evidenza ecocardiografica di SA calcifica severa e 467 controlli sani, tutti sono stati sottoposti ad ecocardiografia con due diverse rilevazioni. Con il Metodo 1 il TAE è stato valutato a livello della plica di Rindfleish, tra la parete libera del ventricolo destro e la superficie anteriore dell'aorta ascendente. Con il Metodo 2 lo spessore TAE è stato valutato misurando la lunghezza verticale tra la parete libera del ventricolo destro e il pericardio parietale perpendicolarmente all'anulus aortico. Nei pazienti con SA lo spessore sia di TAE1 che di TAE2 era significativamente più elevato del gruppo di controllo e, all'analisi ROC, TAE1 ha mostrato maggiore accuratezza predittiva sulla presenza di SA rispetto a TAE2. Creando, inoltre, un modello di regressione logistica multivariata, includendo variabili quali l'età, sesso, BMI, ipertensione, diabete, fumo, dislipidemia, solo lo spessore del TAE1 ($p<0.001$), ma non quello del TAE2 ($p=0.945$), rimaneva significativamente associato alla presenza di SA.
Conclusioni: il potere di TAE1 di predire la presenza di SA è risultato superiore rispetto a quello espresso dal metodo di misurazione TAE2, attualmente più utilizzato, a supporto della potenziale introduzione di questa valutazione nella pratica clinica.

176 - AR 08

Un nuovo metodo ecocardiografico per la valutazione dello spessore del tessuto adiposo epicardico nel paziente anziano

Salvatore Esposito[1], Carmen Napolitano[1], Laura Petraglia[1], Maddalena Conte[1], Sandra Provenzano[1], Lorenzo Ferrante[1], Lucia Visaggi[1], Renato Maramaldi[1], Teresa Saltalamacchia[1], Valentina Parisi[1], Dario Leosco[1], Nicola Ferrara[1]

[1]Dipartimento di Medicina Traslazionale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Introduzione ed obiettivi: Il tessuto adiposo epicardico (TAE) è associato a diverse patologie cardiache, tra cui la malattia coronarica (CAD), la stenosi aortica (AS) e la fibrillazione atriale (FA). La misurazione del TAE mediante ecocardiografia transtoracica è stata proposta da Iacobellis et al. e validata confrontandola con la risonanza magnetica cardiaca (CMR). Riteniamo che il TAE possa essere meglio visualizzato in un'area di minore compressione da parte del pericardio, a livello della piega di Rindfleish.
Metodi: Arruolati 1050 pazienti, tra cui: 1) pazienti con CAD; 2) pazienti con AS severa in assenza di CAD; 3) pazienti con documentata FA cronica, persistente o parossistica in assenza di CAD e/o AS; 4) pazienti sani. In questa popolazione abbiamo confrontato il nostro nuovo metodo (TAE1) con il più diffuso (TAE 2) e con la CMR.
TAE1: misurazione in proiezione parasternale, asse lungo, a livello della piega di Rindfleish, tra la parete libera del ventricolo destro e la superficie anteriore dell'aorta ascendente, in tele-sistole.
TAE2: misurazione in proiezione parasternale, asse lungo, nel punto della parete libera del ventricolo destro lungo la linea mediana del fascio di ultrasuoni, perpendicolarmente all'anulus aortico, in tele-sistole.
Risultati: TAE1 e TAE2 hanno dimostrato un'eccellente affidabilità inter- ed intra- osservatore. I valori medi erano simili, con un intervallo di valori più ampio per il TAE1. Abbiamo rilevato una sottostima sistematica del TAE2, con una differenza tra le due misurazioni che aumentava proporzionalmente all'aumentare dello spessore del TAE.
In 70 pazienti, il TAE è stato misurato tramite CMR, dimostrando una correlazione statisticamente significativa con entrambe le misure ed una maggiore sensibilità del TAE1.
Conclusioni: I risultati dello studio confermano che la misurazione dello spessore del TAE in un sito anatomico di minore compressione assicura una maggiore sensibilità nella rilevazione di modifiche minime dello spessore del grasso viscerale cardiaco.

177 - AR 08

Amiloidosi cardiaca senile: una causa di insufficienza cardiaca a preservata frazione di eiezione

Maria E Palaia[1], Pasquale Campana[1], Gerardo Gerundo[1], Carmela Russo[1], Maddalena Conte[1], Laura Petraglia[1], Fabrizio V. Grieco[1], Emilia Zampella[2], Valentina Parisi[1], Dario Leosco[1], Alberto Cuocolo[2], Nicola Ferrara[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'amiloidosi senile è il risultato del 'misfolding' della transtiretina (wild type ATTr) e dell'accumulo degli aggregati proteici negli organi, prevalentemente nel cuore. La prevalenza della wt-ATTr è sottostimata e recenti dati suggeriscono che possa essere una importante causa di scompenso cardiaco a conservata frazione di eiezione (HFpEF).
Risultati: Un paziente di 91 anni con HFpEF veniva ricoverato presso il reparto di Geriatria per dispnea associata a edemi declivi periferici, versamento pleurico bilaterale e fibrillazione atriale. Durante il ricovero, l'ecocardiogramma transtoracico evidenziava ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione bi-atriale, conservata funzione sistolica globale ma ridotto strain longitudinale nei segmenti medio-basali del ventricolo sinistro. L'elettrocardiogramma mostrava bassi voltaggi del QRS. Gli esami ematochimici mostravano un aumento del NT- ProBNP. Il paziente veniva sottoposto a valutazione diagnostica per amiloidosi ad interessamento cardiaco con scintigrafia ossea con DPD che mostrava una importante captazione miocardica (Grado 3) suggestiva per amiloidosi cardiaca da transtiretina. Il test genetico eseguito su saliva risultava negativo dando conferma di wt-ATTr. L'esame neurologico era negativo per neuropatia con interessamento periferico, suggerendo un prevalente coinvolgimento cardiaco della patologia.
Conclusioni: L'amiloidosi senile è una causa di scompenso cardiaco sottodiagnosticata. La presenza di ipertrofia ventricolare, dilatazione atriale, disfunzione diastolica insieme al caratteristico 'apical sparing' allo strain longitudinale aumentano il sospetto clinico di wt-ATTr, da confermare con scintigrafia ossea.

178 - AR 08

Dissezione aortica in paziente in terapia orale con levofloxacina: un case report

Gerardo Gerundo[1], Pasquale Campana[1], Laura Petraglia[1], Leonardo Radice[1], Valentina Parisi[1], Dario Leosco[1], Nicola Ferrara[1]

[1]DAI di Emergenze Cardiovascolari, Medicina Clinica e dell'Invecchiamento, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Studi recenti evidenziano che i fluorochinoloni promuovono l'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP), inibendo biosintesi e stabilità delle proteine della matrice extracellulare (ECM). Questi effetti sono stati associati ad un aumentato rischio di dissezione dell'aorta. Descriviamo il caso di un paziente anziano con aortite addominale ed elevata infiammazione sistemica, che ha sviluppato dissezione aortica dopo terapia con levofloxacina.
Risultati: Caso clinico. Un uomo di 80 anni presentava febbre di origine sconosciuta, astenia, anoressia, calo ponderale, neutrofilia ed elevata ferritina sierica. Eseguiva un'ecografia addominale che mostrava solamente malattia aterosclerotica della parete dell'aorta addominale. Al momento del ricovero, la sua temperatura corporea era di 38,5° C resistente alla somministrazione di paracetamolo. Durante il 2° giorno di ricovero, una TC toraco-addominale (CT) mostrava la presenza di polmonite unilaterale con versamento pleurico ed aortite dell'aorta addominale sottorenale, associata a infiammazione periaortica. La polmonite è stata quindi trattata con levofloxacina 750 mg die. Dopo 5 giorni di antibioticoterapia, si è riscontrata una riduzione dei livelli dei markers infiammatori ematici, ma il paziente riferiva ancora febbre intermittente, marcata perdita di peso ed aumento del dolore pelvico, irradiato ad entrambi gli arti inferiori. È stata quindi ripetuta un'ecografia addominale, seguita da una angio-TC addominale, che ha rivelato la presenza di un aneurisma dell'aorta addominale associato a dissezione aortica contenuta. La rottura dell'aorta si estendeva dal tratto sottorenale dell'aorta addominale fino alla biforcazione aorto-iliaca e veniva trattata con impianto di endoprotesi per via percutanea.
Conclusioni: Aortite ed infiammazione sistemica potrebbero essere considerate fattori di rischio per la dissezione aortica in pazienti in terapia con fluorochinoloni. La presenza di questi fattori predisponenti potrebbe innescare l'attivazione del rimodellamento dell'ECM ed un aumento dell'attività della MMP correlata all'uso dei fluorochinoloni. La levofloxacina, agendo come inibitore della DNA topoisomerasi, potrebbe influenzare negativamente l'integrità della parete aortica. In conclusione, la levofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con aortite ed infiammazione sistemica, specialmente negli anziani.

179 - AR 18

Valutazione della funzionalità renale a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale e derivazione urinaria con ureterocutaneostomia

Luigi Napolitano[1], Massimiliano Creta[1], Luigi De Luca[1], Carmine Turco[1], Fabio Esposito[1], Adele Durante[1], Ferdinando Fusco[1], Ciro Imbimbo[1], Francesco Mangiapia[1], Vincenzo Mirone[1], Nicola Longo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La cistectomia radicale (RC) con linfoadenectomia e derivazione urinaria (CU) rappresenta lo standard terapeutico per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo (BCa) e per alcuni pazienti con malattia invasiva non muscolare ad alto rischio. Questa procedura è associata a rischi significativi di morbilità e mortalità sia perioperatorie che a lungo termine, incluso il deterioramento della funzionalità renale e lo sviluppo di malattia renale cronica (CKD). Il progressivo deterioramento della funzionalità renale rappresenta un problema clinicamente rilevante, soprattutto data la nota associazione tra CKD, malattie cardiovascolari e mortalità. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti anziani e in quelli con importanti comorbidità sottoposti a ureterocutaneostomia. Gli obiettivi del presente studio sono: valutare l'evoluzione della funzione renale nei pazienti anziani e in quelli con numerose comorbilità sottoposti a RC e CU ed identificare i predittori di peggioramento della funzione renale.
Risultati: Sono stati inclusi 70 pazienti con età superiore ai 75 anni (78.6 ± 6.5) sottoposti a cistectomia radicale e ureterocutaneostomia, seguiti per un follow-up di 60 mesi. I pazienti avevano un eGFR pre-operatorio di 73.7 mL/min/1.73m^2 (IQR: 58.5 – 95.4). È stato osservato un declino bifasico statisticamente significativo dell'eGFR post-operatorio: rapido dopo 6 mesi [55.7 mL/min/1.73m^2 (IQR: 41.9 – 68.0)], lento e continuo negli anni successivi [45.5 mL/min/1.73m^2, (IQR: 33.6 – 55.3)]. Anche lo stadio di CKD è peggiorato in più della metà dei pazienti (62,8%). L'eGFR preoperatorio più elevato e la presenza di diabete erano fattori di rischio indipendenti associati al deterioramento dell'eGFR precoce e tardivo, rispettivamente.
Conclusioni: Un declino bifasico della funzionalità renale si verifica nei pazienti anziani e in quelli diverse comorbidità (ASA>2) sottoposti a derivazione urinaria dopo RC. I pazienti con eGFR preoperatorio più elevato hanno un rischio maggiore di declino dell'eGFR nei primi 6 mesi dopo l'intervento mentre i pazienti con diabete mellito sono ad aumentato rischio di deterioramento tardivo.

180 - AR 18

L'attivazione del recettore β3 adrenergico promuove la produzione di acido solfidrico via cistationina γ-liasi nell'urotelio umano

Domenico Vanacore[1], Carlotta Turnaturi[1], Emma Mitidieri[1], Ferdinando Fusco[2], Vincenzo Mirone[2], Giuseppe Cirino[1,2], Raffaella Sorrentino[1,3], Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca[1,2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centro Interdipartimentale di Medicina Sessuale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I sintomi del tratto basso urinario (LUTS) comprendono una serie di disturbi urinari legati principalmente all'età, tra cui la sindrome da vescica iperattiva (OAB). Recentemente, è stato approvato il mirabegron, un β3 agonista, per il trattamento della OAB. Tuttavia, il meccanismo d'azione del farmaco non è del tutto chiaro, infatti ad esempio la concentrazione plasmatica associata all'effetto terapeutico del mirabegron è inferiore all'Ec50 suggerendo un meccanismo aggiuntivo o un altro target cellulare. L'acido solfidrico (H2S) è un gas-trasmettitore ad attività miorilassante implicato nel controllo del tono della vescica e sintetizzato endogenamente principalmente ad opera della cistationina β-sintasi (CBS) e cistationina γ-liasi (CSE), utilizzando come substrato la L-cisteina. Pertanto, l'obiettivo del presente studio è quello di valutare il coinvolgimento dell'H2S nell'effetto miorilassante mediato dall'attivazione del recettore β3 in campioni di vescica umana, ponendo attenzione sul ruolo dell'urotelio.
Risultati: L'incubazione di campioni di urotelio umano con BRL37344 (0.1-10μM), agonista β3 adrenergico, causa un incremento significativo concentrazione-dipendente della produzione di H2S. Tale incremento nella produzione di H2S è significativamente ridotto dall'inibizione di CSE e del recettore β3 adrenergico. Gli studi funzionali effettuati su strisce pre-contratte di vescica umana, in presenza ed in assenza di urotelio, mostrano che l'effetto rilassante di BRL37344 (0.1-300μM) è significativamente maggiore in presenza di urotelio; tale effetto è significativamente ridotto dall'inibizione di CSE ma non di CBS.
Conclusioni: L'attivazione del recettore β3 adrenergico uroteliale promuove la produzione H2S attraverso l'enzima CSE causando il rilassamento del muscolo detrusore. I dati ottenuti chiariscono il meccanismo d'azione del mirabegron nel trattamento della OAB aprendo nuove prospettive terapeutiche.

181 - AR 09

Gardnerella e Trichomonas vaginalis come fattori di rischio per persistenza/progressione di lesioni CIN1/L-SIL in donne sieropositive

Valentino De Vivo[1], Antonio Raffone[1], Rossana Di Sarno[1], Antonietta De Prisco[1], Generoso De Vivo[1], Martina D'Amore[1], Matteo D'Ambrosio[1], Adriana Pentangelo[1], Bruno Arduino[1], Pietro D'Alessandro[1], Maurizio Guida[1], Fulvio Zullo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontoiatriche, Scuola di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le infezioni da Gardnerella vaginalis (GV) e Trichomonas vaginalis (TV) sono state proposte come fattori di rischio per la persistenza e/o la progressione di lesioni cervicali precancerose di basso grado (CIN1/L-SIL). Nei pazienti con virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che hanno un aumentato rischio basale di progressione CIN1/L-SIL, il ruolo di GV e TV non è definito. Abbiamo voluto studiare l'impatto delle infezioni da GV e TV sulla persistenza e la progressione di CIN1/L-SIL nelle donne sieropositive. Gli esiti secondari sono stati il rischio di persistenza o progressione nelle donne con solo GV (GV +), solo TV (TV +) o con entrambe le infezioni (GV + e TV +).
Risultati: Abbiamo incluso tutte le donne sieropositove con diagnosi di L-SIL da gennaio 1999 ad aprile 2019 presso il nostro Dipartimento. Sono state incluse 192 pazienti (18% GV +, 16% TV +, 10% GV + e TV +, 61% NI). 88 CIN1/L-SIL hanno mostrato regressione, 58 persistenza e 46 progressione. RR per persistenza o progressione di CIN1/L-SIL in GV+/TV+ era 1,56 (IC 95%, 1,21-2,01) rispetto a non infette (NI), con p= 0,0006. RR per persistenza erano 1,91 (p= 0,0026) in GV+, 1,2 in TV+ (p= 0,5736) e 2,06 in GV+ e TV+ (p= 0,0254). RR per progressione erano 1,94 in GV+ (p= 0,0311), 2,14 in TV+ (p= 0,0058) e 2,73 in GV+ e TV+ (p= 0,0036).
Conclusioni: L'infezione da GV è un fattore di rischio sia per la persistenza che per la progressione di lesioni CIN1/L-SIL nelle donne sieropositive, mentre l'infezione TV è un fattore di rischio ancora più forte solo per la progressione. Quindi, le donne con queste infezioni possono richiedere un follow-up più attento, in particolare nel caso della coinfezione da GV e TV.

182 - AR 09

Diossina ed endometriosi: una nuova possibile relazione basata su una teoria epigenetica

Sabrina Reppuccia[1], Luigi Della Corte[1], Annunziata Carlea[1], Antonio Mercorio[1], Claudia Di Filippo[1], Olimpia Gabrielli[1], Pierluigi Giampaolino[1], Giuseppe Bifulco[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II**.**

Introduzione ed obiettivi: L'endometriosi è una malattia cronica che colpisce l'8-10% delle donne in età riproduttiva, caratterizzata dalla crescita di ghiandole endometriali e stromali al di fuori della cavità uterina. La diossina danneggia le cellule legandosi ad una proteina intracellulare, il recettore aril-idrocarburo (AHR)che è correlato al recettore degli estrogeni (ER). Quando l'ER non è legato dagli estrogeni, può interagire con il complesso diossina/AHR attivando geni estrogeno-dipendenti. Lo scopo di questa review è quello di valutare i possibili effetti della diossina nell'insorgenza dell'endometriosi attraverso un meccanismo epigenetico, analizzando studi clinici randomizzati e non (studi caso-controllo, studi di coorte retrospettivi, studi prospettici osservazionali).
Risultati: Le prove raccolte in questa review suggeriscono che la diossina agisce in maniera epigenetica. Nelle cellule endometriosiche più di 40000 isole CpG, presenti nelle regioni promotrici dei geni, erano metilate per silenziarne l'espressione genica.
Per quanto riguarda le modifiche dell'istone (in particolare H3 e H4), si è visto che c'è una maggiore attività dell'istone deacetilasi nelle cellule endometriosiche, il che comporta un'induzione del ciclo cellulare e una maggiore proliferazione delle cellule. In uno studio retrospettivo è stata valutata l'espressione di 4 miRNA (miR-199a, miR-122, miR-145 e miR-542-3p) che ha predetto l'endometriosi con una sensibilità del 93,2% e una specificità del 96%.
Conclusioni: La relazione tra esposizione alla diossina e l'endometriosi non è stata ancora chiarita e la sfida per il futuro è capire come i segnali ambientali vengano tradotti in cambiamenti epigenetici e se questi siano reversibili o permanenti. Se si riuscirà a dimostrare la reversibilità di queste mutazioni epigenetiche, si potrebbero sviluppare nuove strategie terapeutiche e preventive della malattia. I prossimi studi epidemiologici avranno il ruolo di valutare gli effetti dell'esposizione ambientale sull'epigenoma e se questi possano essere modificati dagli stili di vita corretti o da nuove terapie.

183 - AR 09

Valutazione dell'aderenza al calendario vaccinale nei bambini affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) pre e post-esordio

Andrea Paonessa[1], Alice Castaldo[1], Federica Viscogliosi[1], Roberta Naddei[1], Francesca Orlando[2], Maria Alessio[1]

[1]Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]U.O.C. Pediatria 2, A.O.R.N. Santobono-Pausillipon, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'AIG è l'artropatia cronica più comune nell'infanzia. La terapia è complessa, sollevando il problema della copertura vaccinale. Valutare la copertura vaccinale in bambini affetti da AIG.
Materiali e Metodi: Studio retrospettivo monocentrico. 97 pazienti, 24M,73F, range età:4-18aa, affetti da AIG:68 oligoarticolare,21 poliarticolare,8 sistemica. Terapia:23 pazienti FANS,18 FANS e MTX,23 MTX,14 MTX e farmaco biologico,19 farmaco biologico. Sono stati considerati vaccini fortemente raccomandati e vaccini obbligatori; per questi ultimi la copertura vaccinale è stata valutata prima e dopo l'esordio della malattia.
Risultati: Vaccini obbligatori:copertura vaccinale pre-esordio nel campione totale 99% per anti-DTP, anti-IPV e anti-Ep.B, 96% per anti-HiB, 95% per MPR.
Copertura vaccinale post-esordio, nei pazienti in terapia con FANS 100% anti-Ep.B, 100% anti-HiB, 95,65% anti-DTP, 91,3% anti-IPV, 87% anti-MPR; nei pazienti in terapia con FANS e MTX, è 100% per anti-Ep.B, 100% anti-HiB, 88% per anti-MPR, 72,2% per anti-DTP e anti-IPV.
Nei pz in terapia con MTX la copertura vaccinale è:100% anti-Ep.B, 95,65% anti-HiB, 78,3% anti-DTP e anti-IPV 60,85% anti-MPR; nei pazienti in cura con MTX e farmaco biologico, è: 100% anti-Ep.B, 92,85% anti-HiB, 78,6% anti-DTP e anti-IPV, 42,85% anti-MPR. Nei pazienti in trattamento con farmaco biologico, la copertura vaccinale è: 94,7% anti-Ep.B e anti-HiB, 63,15% anti-DTP, 57,9% anti-IPV, 47,35% anti-MPR
Vaccinazioni fortemente raccomandate: copertura vaccinale:55,7% anti-PCV,44,3%anti-MenC,10,3% anti-MenACWY e antinfluenzale,9% anti-Varicella,5,15% anti-MenB,2% Ep.A e anti-MenA,1% anti-Rotavirus.Vaccino anti-HPV(non valutabile nel campione totale,ma solo nelle femmine, a partire dal 12° anno compiuto):26/97pazienti(26,8%),6 in terapia con FANS,7 con FANS e MTX,2 con MTX,3 con MTX e farmaco biologico,8 con farmaco biologico. La copertura vaccinale in queste pazienti è risultata del 100% nei pazienti in terapia con FANS e MTX, 83,3% nei pazienti solo con FANS, 75% nei pazienti con solo farmaco biologico, 50% nei pazienti solo con MTX, 33,3% nei pazienti con MTX e farmaco biologico
Conclusioni: la copertura vaccinale della popolazione esaminata si attesta su livelli medio-alti (>80%). Tuttavia l'aumento della complessità terapeutica corrisponde ad un decremento della copertura vaccinale (47,3% MPR nei pazienti in terapia con MTX e farmaco biologico contro l'87% MPR nei pazienti in terapia con solo FANS).

184 - AR 09

Attività ovarica persistente in giovani donne in terapia adiuvante con exemestane e analoghi del GnRH: uno studio retrospettivo

Emanuele Castaldo[1], Alessandro Conforti[1], Pasquale De Rosa[1], Roberta Vallone[1], Luigi Carbone[1], Silvia Picarelli[1], Cira Buonfantino[1], Giuseppe G Iorio[1], Raffaele Riccardi[1], Carlo Alviggi[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'associazione exemestane + analoghi del GnRH (GnRHa) è ormai consolidata nel trattamento ormonale adiuvante del cancro mammario premenopausale a recettore ormonale positivo (HR+). Tuttavia, un recente studio[1] ha dimostrato che un 17% delle pazienti presenta una soppressione ovarica subottimale, conformemente ai livelli di estradiolo. Nel presente progetto abbiamo indagato metodi alternativi per valutare la soppressione ovarica e considerato l'efficacia di una somministrazione abbreviata di GnRHa nei casi di soppressione ovarica subottimale. Abbiamo indagato 66 donne con cancro mammario HR+ premenopausale, sottoposte a terapia ormonale adiuvante suddividendole in due gruppi: uno trattato con exemestane + GnRHa (casi), l'altro con tamoxifene + GnRHa (controlli). Abbiamo confrontato parametri clinici, ultrasonografici e laboratoristici, definendo una soppressione subottimale in caso di presenza di segni ecografici di attività ovarica e/o presenza di *spotting*. Inoltre, abbiamo sottoposto 12/40 pazienti con risposta subottimale trattate con exemestane ad una somministrazione abbreviata (ogni 21 giorni invece di 28) *off-label* di GnRHa. Dopo sei mesi abbiamo comparato i nuovi parametri con quelli di partenza.
Risultati: I casi hanno mostrato una maggiore percentuale di dolore pelvico (p=0.048), cisti ovariche >15mm (p=0.009) all' ultrasonografia e valori di FSH maggiori (p=0.013) rispetto ai controlli, con una incidenza del 30% di soppressione subottimale nei casi. Nelle pazienti sottoposte al trattamento abbreviato con GnRHa abbiamo osservato una riduzione significativa del dolore pelvico (p = 0,013), del sanguinamento anormale (p <0,023) e ovaie senza follicoli all' ultrasonografia nella metà dei casi (p = 0,041).
Conclusioni: I nostri dati confermano come il trattamento adiuvante con exemestane in premenopausa possa esitare in una soppressione ovarica subottimale. Oltre ai livelli di estradiolo, la valutazione clinica e ultrasonografica consente una efficace identificazione di queste pazienti e potrebbe essere inclusa in programmi di follow-up dedicati. Infine, il trattamento abbreviato con GnRHa potrebbe essere efficace strumento in caso di soppressione subottimale con exemestane.

Referenze
1. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function Trial (SOFT): the SOFT-EST .sub-study. J Clin Oncol. 2016;34:1584-1593.

185 - AR 09

Il maltrattamento in pazienti pediatrici affetti da malattia cronica: dimensione e caratteristiche del problema

Giulia Ranucci[1] Francesco Nunziata[1], Francesca Di Candia[1], Cinzia Storace[1], Alfredo Guarino[1], Grazia I Continisio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In Europa 18 milioni di bambini sono vittime di abuso sessuale (il 13,4% delle bambine e il 5,7% dei bambini); 44 milioni sono vittime di violenza fisica (22,9%); 55 milioni di violenza psicologica (29,6%). I pazienti con disabilità e malattia cronica presentano un aumentato rischio di maltrattamento.
L'obiettivo del nostro studio è descrivere i casi di segnalazione per maltrattamento in una coorte di pazienti pediatrici affetti da malattia cronica afferenti ad un centro di terzo livello ed individuare i principali motivi di segnalazione ai servizi sociali al fine di sensibilizzare il pediatra ad un tema poco valorizzato nella pratica clinica.
Risultati: Nel periodo 2014-2019 sono stati segnalati per sospetto maltrattamento ai servizi sociali del DAI materno-infantile dell'AOU Federico II 63 bambini (29 M, 34 F; età media 8,9±5,7 anni) italiani (76%) e stranieri (24%).
Le segnalazioni provengono soprattutto dall'unità di Malattie infettive (28%), Diabetologia (25%), e Neuropsichiatria (19%). Le forme di abuso più frequentemente riscontrate sono la trascuratezza materiale e/o affettiva (66,6%), il maltrattamento psicologico e quello fisico (8,9% rispettivamente) e l'abuso sessuale (6,3%). Sul totale dei casi segnalati il 17,4% ha richiesto colloqui periodici con assistente sociale di struttura; il 77,7% è stato segnalato ai servizi sociali territoriali per presa in carico; il 17,4% è stato riferito alla procura della Repubblica. Nel 7,9% dei casi è stata necessaria la sospensione della patria potestà.
Conclusioni: In confronto all'epidemiologia attesa nella popolazione generale, il maltrattamento infantile sembra sottostimato nel paziente cronico. L'abuso fisico o sessuale è meno rappresentato, prevalgono invece l'abbandono e la non aderenza alle prescrizioni sanitarie. La raccolta dati e il monitoraggio del maltrattamento nell'infanzia costituiscono uno strumento indispensabile per la conoscenza del fenomeno, il riconoscimento precoce e l'adozione di efficaci misure di contrasto per le conseguenze sulla salute anche nel bambino con malattia cronica.

186 - AR 09

Modifiche dei profili emodinamici in donne gravide obese dopo la 34esima settimana di gestazione

Antonia Giudicepietro[1], Laura Sarno[1], Annunziata Carlea[1], Dalila Mantelli[1], Marta Campanile[1], Giuseppe M Maruotti[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontoiatria, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obesità rappresenta attualmente uno tra i maggiori problemi di salute pubblica e un fattore di rischio per disturbi ipertensivi della gravidanza (HDP).
Negli HDP è stato riportato un disadattamento cardiaco materno all'aumento della volemia che si osserva in gravidanza. Lo scopo del nostro studio è stato confrontare tra donne gravide obese e normopeso il profilo emodinamico e descrivere i cambiamenti emodinamici associati all'HDP. Sono state incluse gravidanze singole, dopo 34 settimane di gestazione, non complicate da patologie preesistenti, con una crescita fetale regolare.
La valutazione emodinamica materna è stata effettuata utilizzando un "Ultrasonic Cardiac Output Monitors" (USCOM®). I parametri emodinamici sono stati espressi come Z-score;
Risultati: Sono state arruolate 185 donne in gravidanza. Trenta (16,2%) erano HDP con feti con normale peso per età gestazionale. (AGA). In totale, le donne obese erano 70 (37,8%): 15 (21,4%) erano nel gruppo HDP-AGA e 55 (78,6%) nel gruppo non HDP-AGA.
Nel gruppo AGA non HDP, Cardiac Index (CI) z-score (0,23 ± 1,2 *vs* -0,2 ± 0,51; p=0,013), Stroke Volume Index (SVI) SVI z-score (0,29 ± 1,0 *vs* -0,28 ± 0,8; p<0,0001), contrattilità cardiaca (Ino) z-score (0,18 ± 1,17 *vs* -0,23 ± 0,54; p=0,017) risultavano significativamente più alti nelle donne di peso normale rispetto a quelle obese. Non sono state riportate differenze negli altri parametri emodinamici. Tra le donne obese, il gruppo HDP-AGA aveva un CI z-score significativamente più basso (-0.59 ± 0,59 vs -0,2 ± 0,51: p=0,003)
Conclusioni: Nel nostro studio prospettico caso-controllo, il profilo emodinamico in gravide obese dopo 34 settimane è risultato alterato rispetto alle normopeso. Le gravide obese normotese avevano CI, SVI e Ino significativamente più bassi rispetto alle donne normopeso. Tra le obese, le pazienti HDP-AGA presentavano un CI significativamente inferiore.

187 - AR 09

Ormone Antimulleriano e *outcome gravidico* nelle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita

Giuseppina Cioffi[1], Marika Mascia[1], Vincenzo Marrone[1], Michela Palese[1], Luisa Avino[1], Silvia Picarelli[1], Ida Strina[1], Pasquale De Rosa[1], Alessandro Conforti[1], Carlo Alviggi[1]

[1]Department of Neuroscience, Reproductive Sciences and Dentistry, School of Medicine, University of Naples Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Valutare l'AMH come fattore predittivo per il *Pregnancy Rate* (PR) e il *Live Birth Rate (LBR)* nel *counselling* di una coppia sterile.
Risultati: Analisi di coorte retrospettiva. Sono state arruolate donne candidate a PMA, sottoposte a protocollo con antagonista del GnRH. Il campione è stato diviso in quattro gruppi in base all'età (A: 20-29 anni; B: 30-34 anni; C: 35-39 anni; D: 40-45 anni) e in quattro quartili per i valori di AMH (I: ≤0,89 ng/ml; II:>0,89 ng/ml e ≤1,71 ng/ml; III:>1,70 ng/ml e ≤3,00 ng/ml; IV:>3,0 ng/ml). Gli *endpoint* primari sono stati il PR e il LBR. Sono state effettuate regressioni logistiche univariate per identificare correlazioni tra età, AMH e gravidanza, calcolando *odds ratio* (OR) con intervalli di confidenza al 95% e *p value* di 0,05.
Per ogni fascia d'età è stata determinata la significatività statistica per ciascun quartile di AMH considerato, in relazione a PR e LBR. Non c'è alcuna significatività per i confronti relativi al PR, sebbene l'associazione più forte si verifichi confrontando il I con il III quartile nelle varie fasce d'età, in particolare nel gruppo B (OR: 2,5, CI 0,91-7,23; valore p = 0,07). Lo stesso per il LBR, ad eccezione del confronto tra I e III quartile nel gruppo B (OR: 5.2, CI 1.13-24.3; valore p = 0,03), risultato statisticamente significativo.
Conclusioni: Nelle pazienti dei gruppi A, C e D l'AMH ha un impatto minore su PR e LBR. In tali fasce di età la qualità ovocitaria risulta predominante. Nel gruppo B è invece stata osservata un'associazione tra AMH e PR e significatività statistica per il LBR. Sebbene l'AMH non sembri essere decisivo per predire la gravidanza nelle donne di età <30 e ≥35 anni, nella fascia di età compresa tra 30 e 34 anni assumerebbe un ruolo predittivo.

188 - AR 09

Valutazione della fitness muscolare in bambini e adolescenti con deficit di GH

Nicola Improda[1], Flavia Barbieri[1], Federica Anselmi[1], Paola Alicante[2], Donatella Capalbo[3], Luca Scalfi[2], Mariacarolina Salerno[1]

[1]Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Salute Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]DAI Materno Infantile AOU Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Sebbene il principale effetto del GH sia promuovere la crescita lineare, esso ha numerosi effetti metabolici. Infatti, sia adulti che bambini con deficit di GH (GHD) possono presentare alterata composizione corporea e aumentato rischio cardiovascolare, reversibili con terapia con GH. Gli effetti del GH sulla performance cardiorespiratoria e sulla fitness muscolare in età pediatrica sono poco noti.
Scopo del nostro studio è caratterizzare la fitness muscolare (forza e flessibilità muscolare) mediante handgrip e una batteria di test standardizzata, la composizione corporea (bioimpedenziometria multifrequenza) e la performance cardiorespiratoria (6 minute walking test (6MWT)) in almeno 30 bambini e adolescenti con GHD non trattato confrontati con soggetti sani appaiati per età e sesso.
Risultati preliminari: Sono stati finora valutati 15 bambini pre-trattamento e altrettanti controlli. Non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda la composizione corporea (angolo di fase 5.1±0.7 Vs 5.5±0.8, ns; massa grassa 8.1±4.0 Vs 9.8±6.3 kg, ns; fat-free mass 22.1±5.8 Vs 26.3±7.1 kg, ns). Si osservava un trend verso valori ridotti di forza muscolare (10.5±3.6 Vs 12.7±6.4 kg; ns), sit-and-reach test (9.9±9.4 Vs 15.1±7.0 cm, ns), salto in lungo (102.8±32.0 Vs 120.2±32.3 cm, ns) e distanza percorsa al 6MWT (504.1±45.4 Vs 531.1±40.1) nei pazienti rispetto ai controlli. Non si riscontravano valori significativamente differenti tra i 2 gruppi per quanto riguarda il salto in alto e altri test motori (chair test, back-scratch test, sit-up and go).
Forza muscolare, angolo di fase e distanza percorsa al 6MWT correlavano positivamente con la fat-free mass, mentre non vi era correlazione con l'IGF-1.
Conclusioni: Bambini con GHD presentano un trend verso valori ridotti di forza e flessibilità muscolare. La massa muscolare rappresenta un importante determinante della forza muscolare e della capacità di esercizio nei bambini. I dati riportati necessitano di essere confermati su una casistica più ampia.

189 - AR 09

Effetti della combinazione Norgestimato/EE sulla qualità della vita sessuale, sul rischio tromboembolico e sul bleeding

Luciano Quercitelli[1], Cinzia Ferrara[1], Ilaria Morra[1], Gabriella Sglavo[1], Michela Barone[1], Caterina Poziello[1], Domenico Ferrara[1], Alessandro Ruggiero[1], Gennaro Esposito[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La presenza di ormoni nei contraccettivi influenza la qualità dell'umore e il gradimento sessuale: il desiderio sessuale correla più alle fluttuazioni ematiche di testosterone che ai suoi livelli assoluti; la misurazione dei livelli ematici di DHEA-S ne costituisce un indice rappresentativo. Lo studio intende valutare tramite la compilazione del questionario McCoy (parametro soggettivo) e il dosaggio dei livelli di DHEA S (parametro oggettivo) quanto tale combinazione contraccettiva possa influire sulla vita sessuale.
Sia la componente progestinica, in funzione della sua più o meno spiccata attività antiandrogenica, che la componente estrogenica determinano un aumento del rischio di TEV stimolando la sintesi epatica dei fattori della coagulazione. I combinati che contengono Levonorgestrel, Norgestimato o Noretisterone sono stati associati, però, a un rischio minore di TEV. La valutazione si fonda sulla variazione dei livelli ematici dei fattori della coagulazione.
Con l'assunzione del contraccettivo può non verificarsi la tipica emorragia da sospensione durante la fase dell'intervallo senza compresse e, al contempo, potrebbero verificarsi perdite ematiche durante l'assunzione, specialmente durante i primi tre mesi. La combinazione impiegata, in funzione di un più equilibrato rapporto estrogeni/progesterone, mira a ridurre l'incidenza di tali eventi, che rappresentano il principale motivo della sospensione del trattamento.
Risultati: Lo studio è in corso e prevede la misurazione delle variabili al tempo 0, a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento. I primi riscontri laboratoristici indicano il possibile miglioramento della qualità della vita sessuale, mentre sono necessari i risultati completi per trarre conclusioni in merito alla riduzione del rischio tromboembolico e alla riduzione degli episodi di sanguinamento.
Conclusioni: Il raggiungimento di una contraccezione ideale non può prescindere dalla necessità di ritagliare il singolo contraccettivo sulle esigenze mediche e psicosessuali delle donne e delle coppie. Questo studio si propone di verificare il target preciso per il nuovo contraccettivo orale a base di Norgestimato/EE**.**

190 - AR 09

Outcome della stenosi e atresia polmonare fetale diagnosticata in utero

Antonietta Legnante[1], Marianna De Falco[2], Gabriella Sglavo[2], Enrica Mastantuoni[3], Gennaro Esposito[2], Antonia Testa[2], Carmela Serio[2]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento Ad Attività Integrata Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli;
[3]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed Obiettivi: valutare il valore predittivo dei parametri ecocardiografici fetali in funzione del risultato post-natale dei pazienti con patologia ostruttiva del cuore destro. Nel caso della SP (stenosi polmonare) l'obiettivo è prevedere i casi con patologia severa e necessità di valvuloplastica in epoca post-natale. Nel caso di APSI (atresia polmonare a setto intatto) l'obiettivo è quello di identificare parametri ecocardiografici predittivi del tipo di correzione (uni/biventricolare) post-natale, importante per un corretto counseling.
Materiali e metodi: abbiamo rivisto i registri dei casi di SP e APSI diagnosticati presso il nostro centro tra il 2015 e il 2019. Sono stati valutati l'esito perinatale e il follow-up dei sopravvissuti.
Risultati: Ci sono stati 10 casi di SP. Di questi casi, 1 ha effettuato un'IVG, 9 gravidanze sono state portate a termine (2TC, 7PS). Dei 9 pazienti, 6 sono stati sottoposti a valvuloplastica neonatale, 2 non hanno ricevuto alcun trattamento,1 è deceduto per prematurità.
Ci sono stati 24 casi di APSI. 6 hanno subito l'IVG e 2 sono andati persi al follow-up. Nei restanti la gravidanza è stata portata a termine (9TC, 7PS). Tra i sopravvissuti, 5 presentavano correzione biventricolare, 3 riparazione di un ventricolo e mezzo ed 8 palliazione univentricolare.
In termini di caratteristiche ecocardiografiche prenatali predittive dell'esito neonatale l'unico dato significativo è stato lo z-score della valvola tricuspide. Il punteggio z–score TV>-1,8 era predittivo della correzione biventricolare o della riparazione di un mezzo ventricolo mentre il punteggio z–score TV<-4 era associato a palliazione univentricolare.
Conclusioni: nel caso della SP la diagnosi prenatale ha un ruolo fondamentale nel prevedere i casi critici alla nascita e che, quindi, saranno indirizzati per il parto in un centro di terzo livello. Il dato più indicativo di severità è stato la presenza di flusso retrogrado in arteria polmonare e l'ipertrofia/dilatazione del ventricolo destro.
Nel caso dell'APSI, i nostri risultati confermano quelli della letteratura nella capacità predittiva della diagnosi prenatale dell'esito bi ventricolare/uno e mezzo versus univentricolare.

191 - AR 09

Trattamento dei sintomi perimenopausali con ICR

Fiora Silvestro[1], Giulia Massaro[1], Antonio Raffone[1], Rosanna Zapparella[1], Daniela Castaldo[1], Andrea Limone[1], Clorinda Vitale[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione e obiettivi: verificare l'efficacia dell'estratto secco di Cimicifuga Racemosa (ICR) nel ridurre i sintomi menopausali e nel migliorare la qualità di vita delle donne in menopausa. ICR è tra i 10 supplementi erboristici più venduti negli USA.I sintomi menopausali sono valutati in base ad una versione modificata del questionario "Menopausal Rating Scale" (mMRS) che indaga i dominii di interesse specifico nella vita delle donne in età menopausale. Sono state reclutate 163 donne: 83 trattate con ICR (casi); 80 (controlli) che soddisfacevano i criteri di inclusione ma che avevano rifiutato il trattamento in oggetto, non hanno ricevuto alcun trattamento. L'età media dei casi era 51,20±3,63 DS, quella dei controlli 54,49±4,70 DS. BMI era 25,37±2,92 DS kg/m² nel gruppo dei casi e 26,36±4,39 DS kg/m² nel gruppo dei controlli. Non è stata evidenziata nessuna differenza, statisticamente significativa, per l'età e il BMI tra i casi e i controlli (rispettivamente $p<0,0001$ e $p=0,0905$).
Risultati: Nel gruppo dei casi c'è stata una riduzione di tutti i sintomi dal tempo 0 a 3 mesi di follow up. È stato dimostrato un sensibile miglioramento riguardo i sintomi somatici; sono migliorati i sintomi psicologici e urogenitali. Dall'analisi dei questionari risulta che dal tempo 0 al controllo a 3 mesi la media dei sintomi nelle pazienti del gruppo casi è significativamente diminuita. Da un valore medio di 26,42/60 si passa a 8,77/60. Un miglioramento medio quantificabile in una distanza di 17,65.
Conclusioni: ICR è risultato statisticamente efficace nella riduzione della sintomatologia menopausale rappresentando una possibile alternativa alle terapie convenzionali.

192 - AR 09

Valutazione della recettività endometriale in donne infertili con anomalie uterine congenite prima e dopo metroplastica isteroscopica: risultati preliminari

Virginia Foreste[1], Maria Chiara De Angelis[2], Brunella Zizolfi[1], Fabrizia Santangelo[1], Antonella D'Apolito[1], Antonia Testa[1], Vera Donadono[1], Attilio Di Spiezio Sardo[2]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La recettività endometriale è un fattore particolarmente importante affinchè la gravidanza abbia inizio e prosegua. I geni HOX svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo endometriale e nella recettività endometriale.
Molti studi suggeriscono, inoltre, il ruolo dell'integrità anatomica della cavità uterina come prerequisito per un'adeguata recettività endometriale. È stato infatti dimostrato che la correzione chirurgica della malformazione uterina congenita è associata ad un buon risultato riproduttivo.
Scopo dello studio è quello di determinare eventuali cambiamenti di recettività endometriale nelle donne con malformazioni uterine sottoposte a metroplastica isteroscopica. I geni studiati sono quelli afferenti alla famiglia degli HOX (HOX10, HOX 11) e il gene LIF.
Risultati: Sono state arruolate trentadue pazienti infertili, di età compresa tra 18 e 44 anni, con diagnosi di utero dismorfico e setto uterino, secondo la classificazione ESHRE/ESGE.
Tutte le pazienti sono state sottoposte a metroplastica. Una biopsia isteroscopica endometriale è stata effettuata immediatamente prima dell'inizio della procedura e al follow-up di un mese.
I risultati preliminari sono stati: una sovraespressione di mRNA di HOX 10 e HOX 11 in donne che hanno ottenuto una gravidanza dopo la metroplastica (9/32 pazienti); una ridotta espressione di mRNA HOX 10 e HOX 11 in donne che hanno avuto un aborto spontaneo dopo la metroplastica (7/32 pazienti) ed in donne che non avevano ottenuto una gravidanza (pazienti 16/32). Il livello di espressione dell'mRNA del gene LIF risulta sovraespresso in tutti e tre i gruppi.
Conclusioni: I nostri risultati preliminari hanno dimostrato che le donne con il migliore outcome riproduttivo, dopo la metroplastica isteroscopica per anomalie uterine congenite, hanno anche una modulazione positiva della recettività endometriale. Questi dati suggeriscono che la metroplastica potrebbe indurre un rimodellamento uterino che comporterebbe cambiamenti microscopici.
Tuttavia, studi più ampi sono necessari per approfondire la correlazione tra rimodellamento uterino e modulazione dell'espressione genica.

193 - AR 09

Integrazione con estratto di polline purificato (PPE) e vitamina E nella sintomatologia vasomotoria in peri-/post-menopausa

Daniela Castaldo[1], Giulia Massaro[1], Fiora Silvestro[1], Andrea Limone[1], Clorinda Vitale[1], Gennaro Esposito[1], Alessandro Ruggiero[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e Odontostomatologiche- Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I principali sintomi della cessazione della funzione ovarica in menopausa sono i sintomi vasomotori (vampate di calore e sudorazione notturna), dovuti ad un'alterazione del sistema di termoregolazione, conseguente alla riduzione di ormoni estrogeni. Problemi di sicurezza o controindicazioni all'uso degli ormoni hanno portato ad un aumento dell'uso di medicinali a base di erbe per la gestione dei sintomi della menopausa. L'integratore in studio: *GC Fem,PI 82,Vit E* è stato proposto , per i suoi costituenti e per il meccanismo d'azione (SSRI-*like*) , come una valida alternativa innovativa per il trattamento della sintomatologia climaterica.
L'obiettivo dello studio è quello di verificare l'efficacia del GC Fem, PI 82, vitamina E sulla riduzione della frequenza delle vampate di calore nella normale routine clinica, in un periodo di 90 giorni, in donne in peri-/post- menopausa.
Lo studio prospettico, aperto, osservazionale è in corso e, ad oggi, sono 15 le donne che hanno assunto 40mg di GC Fem, 120 mg di PI 82 e 5mg di vitamina E in compresse, al dosaggio di una compressa al giorno, per 3 mesi.
Risultati preliminari: Le variazioni della sintomatologia sono state registrate attraverso un punteggio di valutazione (*menopausal rating score*) attribuito alle pazienti in tre tempi, a T0, a sei settimane dall'assunzione (T6) e a 12 settimane (T12). Ne è risultata una riduzione della sintomatologia ($p<0001$). Le vampate di calore si sono ridotte del 39.6%, i disturbi del sonno del 42.3%, l'irritabilità del 31%, l'umore depressivo del 42%.
Conclusioni: I risultati preliminari, quindi, mostrano che l'estratto di polline PPE è un trattamento efficace nel management della sintomatologia climaterica delle donne in peri-/post-menopausa, con un profilo di tollerabilità buono. Restano necessarie le conferme sui profili di sicurezza e di continuità d'uso.

194 - AR 09

L’orifizio uterino esterno puntiforme: trucchi e suggerimenti per superare questo ostacolo anatomico nel corso dell’isteroscopia ambulatoriale

Alfonso Manzi[1], Maria Chiara De Angelis[2], Maria Borgo[1], Rosa Fagioli[1], Gennaro Esposito[3], Attilio Di Spiezio Sardo[2]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento Ad Attività Integrata Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: nella moderna ginecologia, l’isteroscopia ambulatoriale è ormai considerata il gold standard per la diagnosi e la terapia della patologia intrauterina. La gestione del dolore della paziente e l’abilità nell’ingresso in cavità uterina sono le maggiori limitazioni dell’isteroscopia, soprattutto quando eseguita in setting ambulatoriale. Le stenosi cervicali costituiscono un reperto frequente, soprattutto in donne in post-menopausa o in pazienti con storia di chirurgia a livello cervicale. Scopo di questo lavoro è quello di presentare una rassegna di tecniche da noi utilizzate attraverso le quali, utilizzando specifica strumentazione miniaturizzata, si è in grado di trattare le stenosi dell’orifizio uterino esterno in corso di isteroscopia ambulatoriale
Risultati: nel nostro centro l’isteroscopia ambulatoriale viene eseguita con isteroscopio rigido di 4 o 5 mm di diametro a flusso continuo ed approccio vaginoscopico. Grazie alla magnificazione ottenuta dall’isteroscopio si identifica l’orifizio cervicale esterno. L’orifizio stenotico è stato da noi approcciato in diversi modi: con strumentazione miniaturizzata meccanica, attraverso la rotazione di un palpatore intrauterino a livello della stenosi e/o la successiva apertura di pinza grasping per dilatare l’orifizio stenotico; tramite l’utilizzo di elettrodo bipolare, praticando a livello della stenosi un’incisione a raggiera e sfruttando poi la sola rotazione dell’isteroscopio; infine attraverso l’utilizzo misto di strumentazione miniaturizzata bipolare e meccanica, con un’iniziale incisione tramite elettrodo bipolare e successiva dilatazione meccanica con pinza grasping.
Conclusioni: le stenosi cervicali ed il dolore costituiscono le cause più frequenti di fallimento dell’isteroscopia ambulatoriale. Abbiamo dimostrato come l'uso di una o più delle tecniche da noi proposte dovrebbe essere presa in considerazione nei casi di isteroscopie ambulatoriali complicate dalla presenza di una severa stenosi dell’orifizio cervicale esterno.

195 - AR 09

Livelli di vitamina D in una coorte di gravide napoletane

Paolo Toscano[1], Laura Sarno[1], Giuseppina Esposito[1], Antonia Giudicepietro[1], Bianca Cioffi[1], Vincenzo Miranda[1], Serena Cabaro[2], Michele Cennamo[2], Giuseppe Maria Maruotti[1], Daniela Terracciano[2], Pietro Formisano[2], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse nei confronti degli effetti sistemici della Vitamina D, al suo ruolo in gravidanza e all'impatto di una sua carenza negli outcome materni e neonatali. L'obiettivo primario del nostro studio è stato valutare i livelli di Vitamina D in una coorte di gravide napoletane e correlarli con le abitudini alimentari materne, lo stile di vita e l'outcome neonatale. Le abitudini alimentari e lo stile di vita di 103 gravide a termine sono stati valutati attraverso un questionario. La Vitamina D è stata dosata prima del parto e sono stati definiti insufficienti valori <20 ng/ml.
Risultati: 71 gravide (68.9%) presentavano livelli insufficienti di Vitamina D (12.6±0.5 ng/ml) associati a un peso alla nascita significativamente inferiore (2845±151 grammi *vs* 3049±118 grammi; $p<0.05$), a parità di età materna, epoca gestazionale al parto, BMI, percentuale di soggetti fumatori. Le donne con ipovitaminosi riferivano una minore esposizione solare, un minore consumo di pesce, latte e latticini e un maggiore consumo di alimenti ricchi di grassi animali.
Conclusioni: Anche nella nostra area con buona esposizione solare, il tasso di ipovitaminosi D in gravidanza è alto, ed è associato a minore peso alla nascita. Una buona anamnesi permette di individuare le pazienti a rischio di ipovitaminosi D, per le quali può essere opportuno il dosaggio ed un'eventuale integrazione.

196 - AR 09

Valutazione del potenziale riproduttivo in pazienti con malattia di Wilson

Giuseppe G Iorio[1], Alessandro Conforti[1], Roberta Vallone[1], Luigi Carbone[1], Fabiola Di Dato[2], Cira Buonfantino[1], Pasquale De Rosa[1], Emanuele Castaldo[1], Carlo Alviggi[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia di Wilson (WD) è un disordine autosomico recessivo del metabolismo del rame che può causare amenorrea, ipogonadismo, ginecomastia e impotenza. L'impatto della patologia e delle terapie sulla fertilità nella WD non è chiaro. Obiettivo dello studio è valutare la riserva ovarica e lo spermiogramma nei pazienti WD. I pazienti, afferenti al WD team della Federico II di Napoli, e i controlli dell'ambulatorio di Medicina della Riproduzione, sono stati seguiti prospetticamente. Le donne sono state valutate al 2°-3° giorno del ciclo dosando FSH e ormone anti-mülleriano (AMH) e al 5° giorno con ecografia pelvica per la conta dei follicoli antrali e monitoraggio dell'ovulazione. In seguito all'ovulazione, è stato dosato il progesterone sierico. Ogni uomo ha effettuato spermiogramma al tempo 0 e dopo 3 settimane. La frammentazione del DNA spermatico è stata valutata con *Halosperm* (test di dispersione della cromatina spermatica).
Risultati: Tra le donne sono state arruolate 14 pazienti e 10 controlli. AMH, AFC e FSH non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra casi (5.4±3.2 ng/ml; 19±4.2; 5.44±2.81 mU/m rispettivamente) e controlli (3.5±1.76 ng/ml; 13.14±5.2; 5.6±3.42 mU/ml). Tra gli uomini sono stati arruolati 12 pazienti e 9 controlli. Nell'analisi del seminale, la percentuale di spermatozoi e forme tipiche è risultata paragonabile tra casi (52.8±37.4; 5.9±3.1) e controlli (66.4±27.1; 5.6±9.1). La motilità totale ed a 1 ora è risultata significativamente più bassa nei casi (44.7±21.6%; 47.8±22.5%) rispetto ai controlli (61.9±27.1%; 69.4±11.02%) (p<0,05). I risultati dell'analisi della frammentazione del DNA non sono ancora disponibili.
Conclusioni: Le donne WD non mostrano alterazioni nei markers di riserva ovarica. Gli uomini mostrano cambiamenti significativi della motilità spermatica. Futuri studi su popolazioni più ampie sono necessari per confermare questi risultati preliminari e valutare la possibile relazione con la terapia utilizzata per la WD e/o con la severità del fenotipo.

197 - AR 09

Progressi nei vaccini terapeutici per il trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale correlata all'HPV

Claudia Di Filippo[1], Luigi Della Corte[1], Annunziata Carlea[1], Antonio Mercorio[1], Olimpia Gabrielli[1], Sabrina Reppuccia[1], Pierluigi Giampaolino[1], Giuseppe Bifulco[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il papillomavirus umano (HPV) è l'agente eziologico della maggior parte delle lesioni cervicali intraepiteliali (CIN) e dei tumori cervicali. Numerosi studi sono stati condotti sulle possibili terapie non chirurgiche per eradicare l'infezione da HPV e trattare la malattia pre-invasiva ad essa correlata. In questo contesto l'interesse per l'immunoterapia è notevolmente cresciuto; in particolare numerosi studi in letteratura si sono concentrati sui vaccini terapeutici come principale strategia emergente per il trattamento delle infezioni da HPV.
I vaccini terapeutici sono composti da batteri vivi che esprimono antigeni virali; in questo modo viene stimolata la generazione e l'attivazione di cellule T CD8 + che attaccano le cellule tumorali infettate dal virus. Abbiamo quindi condotto una review della letteratura scientifica sull'uso dei vaccini terapeutici per il trattamento dell'infezione da HPV e delle lesioni cervicali pre-invasive.
Risultati: I vaccini terapeutici hanno dimostrato di ottenere buone risposte umorali e citotossiche in vitro, ma non è ancora stata dimostrata una reale efficacia clinica derivante dal loro utilizzo.
Fino ad ora, la maggior parte dei vaccini terapeutici è stata testata in studi clinici di fase I-II; l'unico vaccino che ha raggiunto la fase III di sperimentazione e per il quale ci siano risultati incoraggianti e statisticamente significativi è stato il vaccino MVAE2, grazie al quale si è ottenuto la riduzione di circa il 95% delle CIN 2/3 e del 70% delle CIN.
Conclusioni: Nonostante i risultati promettenti, esistono ancora numerosi ostacoli prima dell'introduzione dei vaccini terapeutici nella gestione delle lesioni cervicali pre-neoplastiche. La maggior parte degli studi disponibili in letteratura sono condotti su campioni di piccole dimensioni e quindi non sufficienti per trarre delle adeguate conclusioni sull'efficacia dei vaccini terapeutici. Perciò sono indispensabili ulteriori studi per valutare l'efficacia dei vaccini e sarebbe, inoltre, auspicabile il confronto tra la gestione convenzionale delle lesioni HPV-associate e la somministrazione dei suddetti vaccini.

198 - AR 09

Lacerazione isolata del retto senza coinvolgimento dello sfintere: una lezione da condividere e una proposta da considerare

Antonio Mercorio[1], Claudia Di Filippo[1], Olimpia Gabrielli[1], Sabrina Reppuccia[1], Pierluigi Giampaolino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La lacerazione isolata del retto senza coinvolgimento dello sfintere anale in travaglio di parto è rara. Questa, alla stessa stregua delle lacerazioni traumatiche da parto severe, può essere causa di serie complicanze a breve e lungo termine. L' episiotomia è stata da sempre considerata una modalità di prevenzione di tali lesioni traumatiche. Attualmente, anche nella primigravida, si preferisce tuttavia una episiotomia cosiddetta selettiva , ovvero non routinaria, ma eseguibile solo in presenza di fattori di rischio di lacerazione.(macrosomia fetale, parto operativo con ventosa o forcipe,distocia di spalla,secondo stadio del travaglio prolungato, rigidità perineale, posizione occipitoposteriore) Lesioni traumatiche severe che si possono realizzare nei casi in cui non sia stata eseguita la episiotomia possono essere,per tale motivo, causa di contenzioso medico legale;
Risultati: Descrizione del caso clinico: Primigravida 29enne, senza note patologiche di rilievo, giunge alla nostra osservazione in travaglio di parto. Fisiologica la fase dilatante ed espulsiva del travaglio fino allo incoronamento dello estremo cefalico fetale alla rima vulvare quando si osserva la fuoriuscita di liquido siero emorragico dal retto. Non viene praticata la episiotomia in assenza di fattori di rischio ed in presenza di una normale distensibilita perineale. Alla esplorazione rettale dopo l'espulsione del feto, nonostante l'integrità del perineo e dello sfintere anale, si rileva una cerazione rettale longitudinale di circa 4cm, prontamente suturata in anestesia generale. La lesione guarisce senza esiti e complicanze dopo terapia lassativa ed antibiotica x15gg.
Conclusione: Nel caso riportato. correttamente, come dimostrato dalla integrità perineale e sfinteriale, non è stata eseguita la episiotomia. Tuttavia eventuali complicanze legate alla guarigione della lacerazione rettale sarebbero state certamente oggetto di contenzioso medico legale per la mancata esecuzione della episiotomia
Questo caso insegna che le lacerazioni rettali come le lesioni traumatiche perineali severe possono realizzarsi anche in assenza di noti fattori di rischio. È importante che la paziente sia informata su queste possibilità attraverso un consenso informato ad hoc in modo che qualora la episiotomia non venga eseguita ma nel contempo si verifichino serie lesioni traumatiche la stessa non venga considerata come omissione colposa e pertanto causa di contenzioso medico legale.

199 - AR 09

Outcome a lungo termine in giovani donne trattate per pubertà precoce centrale

Ida D'Acunzo[1], Valeria Gaeta[1], Andrea Esposito[1], Lorenzo Bufalo[1], Fabiana Santamaria[1], Raffaella Di Mase[2], Mariacarolina Salerno[1]

[1]UOS di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli analoghi del GnRH (GnRHa) rappresentano la terapia di scelta nella Pubertà Precoce Centrale (PPC). Sebbene al termine della terapia si assista ad uno sviluppo puberale spontaneo, i dati circa la sfera riproduttiva ed emotiva in età adulta sono scarsi.
Obiettivo era valutare gli effetti a lungo termine del GnRHa nella PPC su: parametri auxologici, funzione ovarica e sfera affettivo-sessuale.
Risultati: Valutavamo su 63 giovani donne (25,55 ± 5.31 anni) con pregressa PPC trattate con GnRHa: anamnesi ginecologica, parametri auxologici, segni di iperandrogenismo, ecografia pelvica, sfera sessuale e affettiva tramite questionario Female Sexual Function Index.
La statura adulta (SA)(158.4±6.3cm) risultava adeguata al target genetico (158.1 ± 4.7cm) e significativamente superiore alla statura predetta alla diagnosi (155±5.4cm; p=0.0001).
Il guadagno staturale medio (+3.1cm) correlava negativamente con l'età ossea al termine del trattamento (r: -0.3684; p=0.0035) e con il diametro longitudinale uterino alla diagnosi (r:-0.29;p=0.025). Il guadagno staturale era maggiore nei casi trattati <6 anni (+4.3cm) rispetto ai casi trattati tra 6-8 anni (+2.0 cm; p <0.0001).
Alla diagnosi di PPC la prevalenza di sovrappeso/obesità era del 36,5%; saliva al 46% in corso di GnRHa per ridursi in età adulta al 30,2%. Il 34,1% delle pazienti presentava irregolarità mestruali mentre il 27,3% aveva ricevuto diagnosi di PCOS. La valutazione della sfera affettivo-sessuale mostrava nel 50% assenza di relazioni stabili, nel 70% dispareunia e nel 60% difficoltà nel raggiungere l'orgasmo.
Conclusioni: I nostri risultati confermano che la PPC trattata con GnRHa è associata a normale SA, con migliore guadagno staturale nei casi trattati < 6 anni. In corso di GnRHa si rileva un transitorio aumento del BMI, che migliora in età giovane-adulta.
I nostri risultati documentano una prevalenza aumentata di PCOS e problemi nella sfera affettivo-sessuale rispetto alla popolazione generale. Per comprendere se tali problematiche siano intrinseche della PPC o dovute al GnRHa sono necessari ulteriori studi.

200 - AR 09

Endometriosi e sclerosi multipla: fenotipi differenti con patogenesi comune?

Brunella Zizolfi[1], Virginia Foreste[1], Dario Bolchini[1], Vincenzo Brescia Morra[1], Simona Bonavita[2], Massimiliano Pellicano[1], Attilio Di Spiezio Sardo[3], Giuseppe Bifulco[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]I Clinica di Neurologia, Università della Campania "Luigi Vanvitelli";
[3]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'endometriosi (EMS) è una patologia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente che colpisce principalmente le donne in età riproduttiva. L'eziopatogenesi è complessa e ancora oggetto di studio. Recenti ricerche sui meccanismi immunologici sottostanti sembrerebbero associarla ad altri disturbi immuno-mediati, come la sclerosi multipla (SM), causa più comune di disabilità neurologica tra le giovani adulte. Entrambe sono caratterizzate da infiammazione sistemica e disregolazione immunitaria, suggerendo potenzialmente un legame patogenetico tra queste due entità. Il primo obiettivo è eseguire un'analisi epidemiologica per valutare la prevalenza della SM nei pazienti con EMS. Il secondo obiettivo è quello di effettuare correlazioni cliniche nelle pazienti con EMS e SM; infine il terzo obiettivo è stabilire il pattern autoimmune mediante tipizzazione molecolare HLA e valutazione degli autoanticorpi endocrini più comuni per un'identificazione precoce dei pazienti a rischio.
Risultati: Dal 2018 ad oggi sono state arruolate in maniera retrospettiva otto pazienti con SME e SM nel centro di riferimento per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi del dipartimento ginecologico dell'Università di Napoli "Federico II". Due pazienti hanno rifiutato di partecipare allo studio. Delle sei pazienti arruolate, tutte hanno una forma di SM remittente-recidivante. Tutte le pazienti hanno EMS stadio 3 secondo la classificazione dell'AFS. Sono in corso la valutazione clinica prospettica delle patologie e le analisi di laboratorio.
Conclusioni: L'evidenza di una correlazione tra le due patologie può essere considerata un "warning" per i medici che si prendono cura delle adolescenti con SM in quanto dovrebbero essere consapevoli che tale patologia potrebbe essere associata all'EMS, e allo stesso tempo le pazienti con EMS dovrebbero essere attentamente monitorate per garantire una diagnosi precoce della SM.

201 - AR 09

Utilizzo dello Streptococco salivarius K12 (SsK12) nella Periodic Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis syndrome (PFAPA)

Andrea Catzola[1], Francesca Orlando[2], Roberta Naddei[1], Renata Alfani[1], Valeria Marchetti[1], Teresa Lastella[1], Maria Alessio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]U.O.C. Pediatria 2, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La PFAPA è caratterizzata da febbre ricorrente, faringite, aftosi e/o adenopatia cervicale, in assenza di segni di infezione. Il trattamento è sintomatico. Abbiamo valutato l'efficacia del probiotico SsK12 nel ridurre le manifestazioni cliniche associate a PFAPA in un gruppo di pazienti pediatrici afferenti presso la nostra UOS.
Risultati: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo monocentrico su una coorte di pazienti pediatrici affetti da PFAPA, sottoposti ad un ciclo di terapia con una compressa di SsK12 ogni sera per 90 giorni. Abbiamo arruolato 41 pazienti (34 maschi); età media 5.6 anni (2-12 anni), età media di esordio 2.5 anni (7 mesi-6 anni). Dei 41 pazienti, 5 sono stati esclusi non avendo completato il ciclo completo di terapia. Su 36 pazienti: 2 (5%) non hanno presentato nuovi episodi febbrili; in 23 (64%) l'intervallo tra gli episodi si è allungato mentre in 10 (28%) è rimasto invariato. In un paziente (3%) l'intervallo si è accorciato. La differenza tra la ricorrenza degli episodi risultava statisticamente significativa prima e dopo il trattamento (t di Student per dati appaiati, $p<0.05$). Tutti i pazienti assumevano steroide al baseline, mentre nel corso del trattamento con SsK12 il 66% ha assunto steroide, con riduzione della dose totale ($p <0.05$). Dal confronto tra la temperatura massima (TC max) raggiunta durante gli episodi febbrili prima e dopo trattamento, risultava: scomparsa della febbre in 2/36 (5%), riduzione della TC max in 19/36 (56%), nessuna modifica in 15/34 (44%) ($p <0.05$). La valutazione della qualità di vita prima e dopo trattamento tramite scala VAS risultava migliorata in 31 pazienti (86%) ed invariata in 5 (14%) ($p<0.05$).
Conclusioni: SsK12 aumenta l'intervallo tra gli episodi febbrili, riduce la temperatura massima e il ricorso allo steroide e produce con miglioramento della qualità di vita in una coorte di pazienti pediatrici affetti da PFAPA.

202 - AR 09

Ruolo dell'iperglicemia in gravidanza sulla cardioregolazione fetale

Giuseppina Esposito[2], Sonia Migliorini[1], Caterina Fulgione[1], Salvatore Tagliaferri[1], Marta Campanile[1], Giuseppe M. Maruotti[1], Maurizio Guida[1], Attilio Di Spiezio Sardo[2], Fulvio Zullo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive ed odontostomatologiche - Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica - Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Phase rectified signal averaging (PRSA) è un nuovo metodo per analizzare la variabilità della frequenza cardiaca fetale che valuta la capacità di accelerazione media (APRS) e decelerazione (DPRS) del cuore ed è un indicatore di una adeguata funzione del sistema nervoso autonomo; questo metodo è stato introdotto principalmente in cardiologia e sta avendo una crescente applicazione alla medicina fetale.
Lo scopo dello studio era identificare se con la cardiotocografia computerizzata (cCTG) eseguita nel III trimestre sono riscontrabili differenze nei parametri di cardiotocografia computerizzata tra gravidanze fisiologiche e gravidanze complicate da diabete pregravidico e gestazionale e supporre dunque che l'iperglicemia materna determini alterazioni nella cardioregolazione.
Risultati: 283 gravide ad epoche gestazionali >34 settimane sono state incluse nello studio e sottoposte a cardiotocografia computerizzata. Di queste 85 presentavano diabete tipo 1, 27 diabete tipo 2, 66 diabete gestazionale e 105 presentavano gravidanze a decorso fisiologico.
Non si sono osservate differenze nei due gruppi che presentavano diabete pregestazionale (tipo 1 e 2) nei parametri cardiotocografici.
La frequenza cardiaca fetale è risultata mediamente più alta nel gruppo con diabete sia pregestazionale (141±9,5 vs 135±7,3; $p<0,0001$) che gestazionale (139±7,7 vs. 135±7,3; $p<0,05$). Mentre i parametri PRSA e l'outcome neonatale è stato peggiore nel gruppo con DM1 rispetto ai controlli (aprs 0,14±0,04 vs 0,17±0,05; dprs -0,15±0,04 vs -0,18±0,05 $p<0,001$).
Conclusioni: È stato dimostrato in letteratura che la presenza di iperglicemia materna determina stress ossidativo, cambiamenti trascrizionali ed epigenetici che determinano sviluppo di cardiopatia nel prodotto del concepimento. Sulla base dei risultati dello studio possiamo supporre che la presenza di iperglicemia comporti anche alterazioni a carico del sistema nervoso autonomo responsabile della cardioregolazione fetale determinando riduzione della variabilità e frequenza cardiaca mediamente più elevata.

203 - AR 09

Valutazione del ruolo dell'NTproBNP nella predizione dei disturbi Ipertensivi della Gravidanza nelle Pazienti Obese

Antonia Lettieri[1], Laura Sarno[1], Michele Cennamo[2], Serena Cabaro[2], Giuseppina Esposito[1], Pietro Formisano[2], Daniela Terracciano[2], Fulvio Zullo[1], Mariavittoria Locci[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: l'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale sia perché la sua prevalenza è in costante aumento sia perché è un importante fattore di rischio per diverse malattie croniche. Valori elevati di BMI sono stati associati ad un elevato rischio di complicanze ostetriche, prime fra tutte la preeclampsia. L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo del Placental Growth Gactor (PlGF), soluble-fms-like-tyrosine kinase-1 (s-Flt1) e del propetide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), nel predire la preeclampsia a 20±2 settimane in pazienti obese.
Risultati: 115 controlli sono stati confrontati con 12 casi di preeclampsia. I casi presentavano un PI medio delle arterie uterine (2,0±0,7 *vs* 1,5±0,6; p=0,034), un BMI pregravidico (30,7±5,1 *vs* 25,7±7,4; p=0,002) e un BMI al momento del prelievo (32,5±6,4 *vs* 27,7±7,4; p=0,034) significativamente maggiore rispetto ai casi. Non è stata riportata nessuna differenza nei livelli di PlGF, s-FLT1 e NT-proBNP. Considerando solo le pazienti obese con PI medio delle arteire uterine aumentato, i casi presentavano valori di NT-proBNP significativamente minori rispetto ai controlli. (72,4±31,2 *vs* 15,3±9,5 pg/ml; p=0,024)
Conclusioni: Nelle pazienti obese con alterata flussimetria delle arterie uterine a 20±2 settimane, valori più bassi di NT-proBNP possono essere suggestivi di un maggior rischio di sviluppare preeclampsia.

204 - AR 09

Diagnosi prenatale di persistenza della vena ombelicale destra (PRUV): incidenza e significato prognostico. Studio retrospettivo

Paolo Toscano[1], Carla Riccardi[1], Gabriella Sglavo[1], Carmine Sica[1], Letizia Di Meglio[1], Lavinia Di Meglio[1], Aniello Di Meglio[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Valutare l'incidenza e il significato clinico oltre che prognostico della diagnosi prenatale di persistenza della vena ombelicale destra intraepatica (PRUV).
Abbiamo condotto uno studio retrospettivo singolo-centrico osservazionale. Sono state considerate tutte le donne i cui feti presentavano una diagnosi prenatale di PRUV-IH. I criteri di inclusione erano donne con età gestazionale superiore a 13 settimane di amenorrea. I criteri di esclusione erano feti con anomalie del situs che determina ambiguità venosa epatica. L'outcome primario era l'incidenza della PRUV-IH nella nostra coorte. L'outcome secondario era valutare l'incidenza dei casi di PRUV-IH associati a malformazioni.
Risultati: Sono stati registrati 219 casi (0,38%) di PRUV intraepatico su 57.079 casi totali. L'età gestazionale media alla diagnosi era di 21,8 ± 2,9 settimane di gestazione. La PRUV era isolata nel 76,7%, mentre nel 23,3% era associata ad altre anomalie maggiori o minori. Le anomalie associate più frequentemente erano anomalie cardiovascolari (8,7%), seguite da anomalie genito-urinarie (6,4%), anomalie scheletriche (4,6%) e anomalie del sistema nervoso centrale (4,1%). All'interno delle anomalie cardiovascolari, la più comune era il difetto del setto interventricolare (6 casi).
Conclusione: Nella maggior parte dei casi la PRUV-IH è un'anomalia vascolare isolata. Malformazioni minori o maggiori associate sono presenti nel 23,3% dei casi, quindi tale dato dovrebbe richiedere una valutazione prenatale dettagliata dell'anatomia del feto, con particolare riguardo al sistema cardiovascolare.

205 - AR 09

I disturbi respiratori del sonno nella sindrome di Down: un esempio di approccio multidisciplinare

Adele Corcione[1], Melissa Borrelli[1], Iris Scala[1], Dario Bruzzese[2], Federica Annunziata[1], Elena Cantone[3], Ambrosina Michelotti[4], Marianna Bianco[4], Francesca Santamaria[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Sezione ORL, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Divisione di Ortodonzia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nei bambini con sindrome di Down (SD) è descritta un'elevata prevalenza di disturbi respiratori del sonno (DRS), tra cui la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS). Alcune caratteristiche SD predispongono all'ostruzione delle vie aeree superiori e richiedono un approccio multidisciplinare. Scopo del nostro studio è verificare la corrispondenza tra questionario DRS, polisonnografia e la patologia ORL e odontostomatologica in una popolazione pediatrica SD.
Risultati: Abbiamo arruolato 28 bambini SD (età, 7.3 anni, range, 4-10 anni) per effettuare: a) rinofibroscopia (punteggio di tonsille adenoidi/palatine, rinosinusite cronica, valutazione di ipertrofia dei turbinati); b) visita odontoiatrica; c) polisonnografia [Embletta-MPR-PG, con indice di apnea-ipopnea (AHI); indice di desaturazione (ODI); saturazione media O_2 (SpO_2); % tempo SpO_2 <90%]. Ai genitori abbiamo somministrato il questionario CSHQ, con valutazione del punteggio finale (cut-off 41). Nella popolazione studiata AHI e SpO_2 risultavano 1.6 (mediana) e 96.3% (media), rispettivamente, con OSAS nel 50% dei casi (25% moderato-severo AHI ≥ uguale 5)**.** Abbiamo rilevato ipertrofia adenoidea moderato-severa (46.4%), ipertrofia tonsillare (60.7%), rinosinusite cronica (96.4%), ipertrofia dei turbinati (71.4%). Alla valutazione odontoiatrica il 75% presentava profilo ortognatico, linea mediana volto/dentale superiore coincidente (96.4%), mandibola normodimensionata (92.9%), bruxismo (46.4%), abitudini viziate (53.6%). Il punteggio finale del questionario CSHQ era 53.8 (+/- 9.3).
Abbiamo rilevato associazione significativa tra punteggio adenoidi e severità OSAS ($p<0.05$). Il tempo trascorso con SpO_2<90% era associato significativamente a punteggio adenoidi e overbite ($p<0.05$). Non c'era correlazione significativa tra punteggio del questionario e OSAS.
Conclusioni: I bambini SD con ipertrofia adenoidea moderata-severa sono esposti a rischio maggiore di OSAS e di desaturazione prolungata in sonno. Il giudizio soggettivo sui DRS rilevato mediante questionario CSHQ non correla con i parametri polisonnografici e pertanto non può sostituire la metodica strumentale.

206 - AR 09

Stato della vitamina D e VB in donne in gravidanza: una revisione sistematica

Giuseppe Zara[1], Annunziata Carlea[1], Luigi Carbone[1], Alessandro Conforti[1], Laura Sarno[1], Giuseppe M Maruotti[1], Carlo Alviggi[1], Fulvio Zullo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La vaginosi batterica (BV) è una condizione ad eziologia sconosciuta in cui la flora endogena fisiologica di Lactobacillus è sopraffatta da una crescita eccessiva di organismi anaerobi misti e da un aumento del pH.
La vitamina D è un ormone steroideo prodotto principalmente dalla cute dopo l'esposizione al sole e in misura minore introdotto con il cibo. È coinvolto in diverse funzioni biologiche: differenziazione cellulare, apoptosi e antiproliferazione, immunosoppressione e antinfiammazione.
Numerosi studi hanno analizzato la relazione tra concentrazione sierica di vitamina D e vaginosi batterica; la maggior parte di loro riguarda le donne in gravidanza a causa del legame tra carenza di vitamina D ed esiti avversi della gravidanza. Lo scopo di questa review sistematica è di descrivere la relazione tra i livelli di vitamina D e la BV nelle donne non in gravidanza.
La ricerca è stata condotta sui principali Database elettronici (MEDLINE, SCOPUS, EMBASE) dall'inizio fino a dicembre 2019. Sono state combinate le seguenti parole chiave: "vaginosi batterica", "vitamina D", "integrazione di vitamina D", "perdite vaginali".
Risultati: 38 articoli sono stati selezionati in base alle chiavi di ricerca. Dopo analisi degli studi, 5 articoli sono stati identificati come rilevanti per la revisione sistematica. Sono stati esclusi gli studi che includevano esclusivamente donne in gravidanza. Gli studi hanno considerato l'impatto della carenza di vitamina D sul rischio di vaginosi batterica.
Conclusioni: Gli studi presenti in letteratura sono eterogenei dal punto di vista metodologico e pertanto non risulta facile una valutazione metanalitica e quantitativa dei dati. Due RCT hanno valutato la supplementazione di vitamina D con differenti posologie mostrando risultati contrastanti. Ad oggi, i dati non supportano la carenza di vitamina D come fattore di rischio per BV. Sono necessari ulteriori studi per chiarire l'eventuale relazione tra livelli di vitamina D e sviluppo di BV.

207 - AR 09

Dilatazione atriale destra: segno ecografico di sindrome di Holt-Oram nel feto

Carla Riccardi [1], Gabriella Sglavo[1], Carmine Sica[1], Letizia Di Meglio[1], Lavinia Di Meglio[1], Aniello Di Meglio[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Holt-Oram (HOS) è una sindrome genetica, autosomica-dominante, caratterizzata da anomalie scheletriche agli arti superiori e cardiopatie lievi-gravi. La prevalenza è di 1/100.000 nati vivi. È causata da una mutazione del gene *TBX5*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12 (12q24.1) che codifica per T-box5, un fattore di trascrizione che regola l'espressione di altri geni implicati nello sviluppo del cuore e degli arti. Le anomalie scheletriche comprendono sempre l'arto superiore ed in particolare il radio. Tra le cardiopatie, quella più frequentemente associata a sindrome di Holt- Oram è il difetto del setto interatriale.
Presentiamo un case-report di una diagnosi prenatale di sindrome di Holt-Oram in paziente I gravida a 17 settimane di amenorrea.
Risultati: Il feto, al momento della diagnosi, presentava aplasia del radio bilaterale ed una caratteristica oltre che significativa dilatazione dell'atrio destro non associata a rigurgito tricuspidalico o ad altre malformazioni cardiache. Anche al follow-up veniva confermata tale dilatazione, in assenza di segni di insufficenza tricuspidalica. La diagnosi di sindrome di Holt-Oram è stata confermata dall'esame genetico postnatale. Tale dilatazione atriale destra in assenza di insufficienza tricuspidalica è già stata riportata in letteratura associata a sindrome di Holt-Oram.
Conclusioni: Possiamo concludere che quando ci troviamo di fronte ad una dilatazione atriale di questo tipo, anche se in maniera isolata, è indicato praticare un dettagliato studio dell'anatomia, in particolare dell'arto superiore e proporre alla coppia di praticare lo studio genetico per la ricerca della sindrome di Holt-Oram.

208 - AR 09

Screening non invasivo delle anomalie cardiache fetali: l'approccio metabolomico

Jacopo Troisi[1,2,3,*], Francesca Marciano[3], Meritxell Pujolassos[2], Annamaria Landolfi[1], Giovanni Scala[2], Laura Sarno[4], Antonia Giudicepietro[4], Angelo Sirico[4], Salvatore Tagliaferri[4], Luigi Carbone[4], Giuseppina Esposito[4], Giuseppe M Maruotti[4], Maurizio Guida[4]

1Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno;
[2]Theoreo srl – Spin-off dell'Università di Salerno;
[3]European Biomedical Research Institute of Salerno (EBRIS), Salerno;
[4]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontoiatria, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le anomalie cardiache rappresentano circa un terzo di tutte le anomalie congenite e vengono diagnosticate principalmente mediante valutazione ecografica. L'obiettivo di questo studio è descrivere una caratterizzazione del siero materno per stabilire un fingerprint metabolomico tipico delle anomalie cardiache congenite con un metodo di screening accurato e meno operatore-dipendente. Con uno studio pilota caso-controllo, i profili metabolomici sono stati ottenuti analizzando il siero di 350 gravide (280 controlli e 70 casi), mediante gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa. Sono stati costruiti ed ottimizzati nove modelli di classificazione e machine learning e un ensemble model. I campioni sono stati suddivisi casualmente in due gruppi, come training set e per valutare la performance diagnostiche.
Risultati: Il modello di Ensemble machine learning ha classificato correttamente 27/35 casi e 137/140 controlli. Sono stati selezionati i metaboliti maggiormente responsabili della separazione tra classi, mediante selezione degli score VIP (Variable Importance Projection) ottenuti dall'analisi PLSDA (Partial least square discriminant analysis), mentre gli altri sono stati selezionati con Volcano plot.
Conclusione: in presenza di anomalia cardiaca fetale, il siero materno nel secondo trimestre presenta una signature metabolica differente da quella di una gravidanza normale. La metabolomica sierica materna rappresenta, quindi, un promettente strumento per uno screening accurato e sensibile consentendo migliore comprensione della fisiopatologia di tali difetti congeniti.

209 - AR 09

Discinesia Ciliare Primitiva: ruolo dell'immunofluorescenza nella diagnosi e nell'interpretazione delle indagini molecolari

Marco Poeta[1], Isabella Aprea[2], Germana Nardini[1], Martina Rinelli[3], Petra Pennekamp[2], Melissa Borrelli[1], Antonio Novelli[3], Heymut Omran[2], Elena Cantone[4], Mariarosaria Cervasio[5], Marialaura Del Basso De Caro[5], Francesca Santamaria[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Pediatria Generale, Ospedale Universitario di Muenster, Germania;
[3]Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia;
[4]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Odontostomatologiche e Riproduttive, Sezione di ORL, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Anatomia Patologica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da anomalie ciliari con notevole eterogeneità genotipica/fenotipica. Obiettivo del presente studio è quello di caratterizzare il genotipo di una popolazione di 31 pazienti con DCP e di confermare la patogenicità delle mutazioni attraverso strumenti di predizione della tollerabilità (PolyPhen2, SIFT, HSF 3.1) e analisi di immunofluorescenza (IF) su campioni di epitelio ciliato respiratorio prelevati mediante brushing della mucosa nasale.
Risultati: La diagnosi molecolare è stata posta in 23/31 casi, 8 omozigosi e 15 eterozigosi composite. Sono state riscontrate mutazioni nei seguenti geni: *DNAH5* (26%), *DNAH11* (13%), *CCDC40* (10%), *CCDC103* e *DNAI2* (6,5%), *HYDIN*, *DYX1C1*, *LRRC6* e *CFAP300* (3%). 23 delle varianti genetiche identificate non sono mai state riportate in precedenza. In tutti i casi la patogenicità è stata confermata all'IF ad eccezione di 1 caso con eterozigosi composita in *DNAH11* e di 2 fratelli con mutazione omozigote in *CCDC103*, che hanno mostrato una normale espressione delle proteine ciliari. La patogenicità è stata ulteriormente confermata dagli strumenti di predizione della tollerabilità delle mutazioni per 5 varianti missenso di incerto significato e 4 varianti in siti di splicing. Nei casi con indagine genetica negativa, la diagnosi si è basata sulla clinica e sull'evidenza di alterazioni dell'ultrastruttura ciliare alla microscopia elettronica e/o all'IF.
Conclusioni: I nostri risultati confermano la maggior frequenza di mutazioni in *DNAH5* e *DNAH11* e la mancata diagnosi genetica in circa 1/3 dei casi. Considerata la rarità della malattia, non è raro il riscontro di varianti di incerto significato, non ancora descritte, anche in geni notoriamente associati, l'IF risulta pertanto fondamentale nella conferma della loro patogenicità riducendo il numero di falsi positivi. Ciononostante anche l'IF può risultare normale, pertanto solo la combinazione di tutte le metodiche disponibili permette di risolvere i casi di difficile diagnosi.

210 - AR 09

Procreazione medicalmente assistita: complicanze gestazionali ed outcome neonatale

Giorgia Buonomo[1], Carolina Caldarelli[1], Salvatore Tagliaferri[1], Francesca G Esposito[1], Marilena Coduti[1], Natascia Giuliano[1], Mariateresa Musone[1], Mariano Favale[1], Gabriella Iannuzzi[1], Caterina Fulgione[1], Laura Sarno[1], Laura L Mazzarelli[1], Gabriele Saccone[1], Maurizio Guida[1], Marta Campanile[1], Fulvio Zullo[1]

[1]UOC di Ostetricia e Ginecologia Oncologica, Pianificazione Familiare, Dipartimento Assistenziale Materno-Infantile, AOU Policlinico, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: i tassi di successo dei trattamenti di procreazione medicalmente assistita (PMA) decrescono all'aumentare dell'età della donna, al contrario incrementano i tassi di ipertensione, diabete gestazionale ed outcome neonatale avverso. Metodi: stiamo conducendo uno studio prospettico che include 109 pazienti sottoposte a PMA. Abbiamo correlato i dati con una popolazione di 106 controlli rappresentati da pazienti con gravidanze spontanee. Abbiamo raccolto i dati della gravidanza, del parto e dell'outcome neonatale.
Risultati: l'analisi stratificata sulle due popolazioni(PMA e controlli) ha mostrato una differenza significativa per età media delle pz (37,4 vs 32,2), tipo di gravidanza gemellare non gemellare (29,3% vs 30,32%), diabete gestazionale (7.3% vs 5,6%), diabete pre-gestazionale (1,83% vs 1,88%), ipertensione gestazionale (20,1% vs 5,6%), patologie placentari (6,4% vs 3,7%), ani-oligoamnios (6,42% vs 2,83%), Polidramnios (10% vs 0%), IUGR (18,3% vs 5,66%), STV (5,7 vs 7,51),epoca parto wks (35,4 wks vs 39 wks),parti pretermine (28,4 vs 10,3), TC (78% vs 57%), peso medio alla nascita (2493,1 vs 3077,3). L'indicazione più frequente al cesareo è stata: IUGR (36.5%), gemellarità (34.6%), tracciato cardiotocografico non rassicurante (32.7%), alterazioni flussimetriche fetali (25%), presentazione podalica (11.5%), autodeterminazioni al TC (7.7%), liquido tinto di meconio (5.8%), pregressa miomectomia (5.8%), mentre il pregresso TC (5.8%) ed il fallimento della pre-induzione al travaglio (3.8%) ricorrono in una piccola percentuale di casi.
Conclusioni: I risultati confermano **c**he nelle gravidanze da procreazione medicalmente assistita esiste una maggiore incidenza di patologie materno-fetali e un aumentato rischio di insulto ipossico fetale.

211 - AR 09

Efficacia del methotrexate nel mantenimento della remissione nelle malattie infiammatorie intestinali pediatriche: l'esperienza del nostro centro

Claudia Grieco[1], Maria T Fioretti[1], Massimo Martinelli[1], Federica Capozzi[1], Annamaria Staiano[1], Erasmo Miele[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: il methotrexate (MTX) rappresenta un'opzione terapeutica primaria o secondaria per il mantenimento della remissione nei pazienti pediatrici con malattia di Crohn (MC); è raramente impiegato nella rettocolite ulcerosa (RCU). L'obiettivo del nostro studio retrospettivo, monocentrico è valutarne l'efficacia nel mantenimento della remissione nelle malattie infiammatorie intestinali (MICI) in età pediatrica.
Risultati: sono stati arruolati 76 pazienti pediatrici affetti da MICI [età media 14,1 anni; MC: 51 (67,2%); RCU: 25 (32,8%); M/F: 35/41] in terapia con MTX, in follow up semestrale dalla diagnosi ai 18 mesi seguenti. Il MTX è stato impiegato come terapia di mantenimento primaria in 11/76 [MC: 9 (17,6%); RCU: 2 (8%)]; in 57/76 [MC 39 (76,4%); RCU 18 (72%)] è stato introdotto per riacutizzazione di malattia, come terapia immunomodulante primaria in 29/51 pazienti con MC o solo dopo fallimento dell'azatioprina (AZT) nei pazienti con RCU ($p < 0,0001$). In 8/76 [MC: 3 (5,8%); RCU 5 (20%)], il MTX è stato introdotto dopo sospensione dell'AZT per intolleranza o terapia protratta da più di 5 anni.
A 6 mesi, un numero maggiore di pazienti con MC era in remissione clinica rispetto ai pazienti con RCU [39/51 (86%) vs 15/25 (65,8%), $p = 0,05$]. A 12 mesi, la remissione clinica veniva mantenuta in 24/28 MC rispetto a 11/14 RCU (85,7 vs 78,6%, $p = 0,6$). A 18 mesi il 64,1% dei bambini affetti da MC [intervallo di confidenza 95% (IC) = 8,1-15,6%] manteneva la remissione clinica rispetto al 30,9% (IC 95% = 2,9-10,8%) dei pazienti con RCU (logrank test $p = 0,04$).
Conclusioni: il MTX è efficace nel mantenimento della remissione clinica dei pazienti pediatrici con MC e può essere raccomandato come terapia immunomodulante primaria. Nei pazienti con RCU, sebbene meno efficace, può essere considerato come seconda linea in caso di insuccesso e/o intolleranza all'AZT.

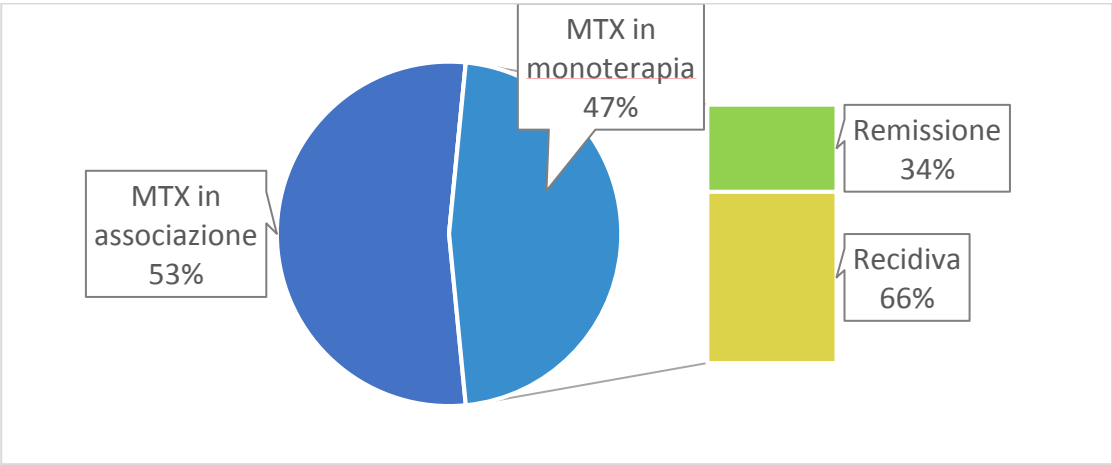
212 - AR 09

Discontinuazione del Methotrexate in pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)

Federica Viscogliosi[1], Alice Castaldo[1], Andrea Paonessa[1], Valeria Marchetti[1], Roberta Naddei[1], Francesca Orlando[2], Maria Alessio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]U.O.C. Pediatria 2, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Il Methotrexate (MTX) è il principale farmaco di fondo nella terapia dell'AIG, ma non vi è uno schema univoco per la sua discontinuazione. Scopo del lavoro è valutare il rapporto tra durata del trattamento con MTX e recidiva nei pazienti con AIG.
Risultati: Studio retrospettivo monocentrico su 245 pazienti con AIG, età media 13aa5/12 (3-21anni); età media all'esordio 5aa (8mesi-16anni). Nei pazienti in remissione (assenti segni infiammatori articolari, sistemici e bioumorali) dopo terapia a pieno regime (10-15mg/mq/settimana di MTX, per via orale o sottocutanea) da almeno un anno, si avviava lo schema di discontinuazione del MTX: una somministrazione ogni 2 settimane per 3 mesi, poi ogni 3 settimane per 3 mesi, quindi ogni 4 settimane per 3 mesi e infine sospensione.
177/245 (72%) pazienti hanno assunto MTX. 144/177(81%) hanno eseguito almeno un ciclo di discontinuazione del MTX. 104 (59%) hanno avviato la discontinuazione. Somministrazione ogni 2 settimane: recidiva in 20/104 (19%). Somministrazione ogni 3 settimane (75 pz, 42%): recidiva in 15/75 (20%). Somministrazione ogni 4 settimane (52 pz, 29%): recidiva in 14/52 (27%); 36 hanno sospeso il MTX (20%), di cui 16/36 con recidiva (44%) e 21/36 in remissione off-therapy (58%). 17 hanno sospeso il trattamento autonomamente (10%) e sono tutti andati incontro a recidiva. La recidiva si è verificata in 131/177 pazienti (74%), la remissione in 21/177 (12%); 25/177 sono stati persi dal follow-up (14%). Analizzando il sottogruppo di pazienti in monoterapia con MTX (83/177,46,8%), il 69% (57 pz) ha avviato la discontinuazione: di questi 28 (49%) hanno sospeso il trattamento senza recidiva.
Conclusioni: I pazienti in terapia con MTX, in monoterapia o in associazione, hanno presentato recidiva nel 74%, prevalentemente in corso di somministrazione ogni 4 settimane. I pazienti in remissione clinica in monoterapia con MTX hanno un outcome finale migliore.



213 - AR 09

Maggiore prevalenza di allergia alimentare nei bambini italiani con disturbo dello spettro autistico

Luana Voto[1], Maria P Riccio[1], Giusy Della Gatta[1], Ludovica Verde[1], Lucia Bianco[1], Rita Nocerino[1], Carmela Bravaccio[1], Roberto Berni Canani[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: studi osservazionali hanno mostrato una maggiore prevalenza di allergia alimentare (AA) nei bambini con disturbo dello spettro autistico (DSA) ma i dati sono accertati con informazioni auto-segnalate raccolte retrospettivamente. Nessun dato è disponibile in Europa. Abbiamo valutato la prevalenza di AA nei pazienti italiani con DSA attraverso procedure diagnostiche validate. Studio prospettico condotto su bambini con diagnosi di DSA (entrambi i sessi, età 18 mesi-6 anni), definito secondo i criteri DSM-V utilizzando strumenti diagnostici standardizzati (ADI-R, ADOS 2, CARS, VABS), osservati consecutivamente presso un centro terziario per DSA pediatrico. Dopo la raccolta del consenso informato da parte dei genitori, i pazienti sono stati valutati da un team multidisciplinare composto da neuropsichiatri, nutrizionisti e allergologi pediatrici. Dati demografici, anamnestici, antropometrici e clinici sono stati raccolti per tutti i bambini arruolati. La diagnosi di AA è stata ottenuta attraverso una valutazione anamnestica e clinica, test di screening allergologici (prick test, patch test, IgE sieriche specifiche) e test di provocazione orale.
Risultati: sono stati arruolati 101 bambini (età media 62,2 mesi, DS 34,1 mesi), con una percentuale più alta di soggetti maschi (77,2%). Il 14,9% dei pazienti presentava una gravità del DSA lieve, il 40,6% moderata e il 44,6% grave. Il 4,9% aveva una AA: 4 IgE-mediati (3 latte + uovo; 1 uovo) e 1 non-IgE-mediati (pesce), prevalenza approssimativamente doppia rispetto al dato atteso nella stessa fascia di età della popolazione europea generale. In tutti i pazienti i sintomi della AA erano comparsi prima dei 12 mesi di età ed erano affetti da DSA da moderato a grave.
Conclusioni: attraverso un approccio diagnostico validato, abbiamo confermato una maggiore prevalenza di AA nei pazienti italiani con DSA. Questi risultati suggeriscono l'importanza di ulteriori ricerche per una migliore comprensione di come la AA possa essere correlata al DSA.

214 - AR 09

Aumento del tasso di tubercolosi nei bambini che vivono in campania ed impatto dei flussi migratori

Chiara Amato[1], Sara M Scarano[1], Andrea Smarrazzo[1], Raffaele Palladino[2], Andrea Lo Vecchio[1], Alfredo Guarino[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali – Sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Abbiamo indagato il tasso di notifica della TB nei bambini che vivono in Campania negli ultimi 10 anni, gli esiti clinici della malattia e l'impatto della migrazione sull'andamento della TB.
Metodi: Abbiamo condotto uno studio di coorte, utilizzando un database prospettico che include tutti i bambini di età < 18 anni con una diagnosi di TB attiva tra 2009 e il 2018, presso I'AOU Federico II. Essendo quest'ultima l'unico centro regionale di riferimento per la TB pediatrica in Campania, i tassi annuali di TB sono stati calcolati dividendo il numero di nuovi casi registrati ogni anno per il numero totale di residenti di età < 18 anni in Campania. La necessità di un trattamento prolungato o di seconda linea, le sequele ed il decesso sono stati considerati esiti clinici sfavorevoli.
Risultati: 146 bambini (52.1% maschi, età mediana 50 mesi, IQR 96.33) hanno ricevuto una diagnosi di TB attiva. Il tasso annuale di TB/100.000 abitanti di età < 18 anni è significativamente aumentato da 0.44 nel 2009 a 1.84 nel 2018. Abbiamo osservato una correlazione lineare statisticamente significativa tra il tasso d'incidenza della TB ed il tasso di migranti di età < 18 anni in Campania (R^2 = 0.9272, p < 0.0001). I pazienti stranieri hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di un esito clinico sfavorevole rispetto agli italiani (OR 2.18 95%CI 1.11-4.29, p = 0.023), anche quando l'analisi è stata ponderata per età, sesso, nazionalità, localizzazione della TB, farmaco-resistenze e positività colturale (OR 2.26 95%CI 1.08-4.71, p = 0.029).
Conclusioni: Il tasso della TB pediatrica in Campania è significativamente aumentato in 10 anni. I tassi nazionali complessivi potrebbero sottostimare eventuali differenze nell'andamento dell'infezione a livello locale. I bambini stranieri hanno un rischio più elevato di esito sfavorevole e necessitano di programmi di gestione personalizzati.

215 - AR 09

Utilizzo del pessario cervicale nelle donne con minaccia di parto pretermine: uno studio clinico randomizzato

Enrica Mastantuoni[1], Gabriele Saccone[1], Attilio Di Spiezio Sardo[2], Giuseppe Bifulco[1], Fulvio Zullo[1], Mariavittoria Locci[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La nascita pretermine è una delle principali cause di morbilità e mortalità perinatale. In tutto il mondo, circa 15 milioni di bambini nascono prematuri ogni anno, causando 1,1 milioni di decessi, nonché disabilità a breve e lungo termine. L'obiettivo di questo studio è andare a valutare l'efficacia del pessario cervicale nella prevenzione del parto pretermine nelle donne con gravidanza singola e minaccia di parto prematuro tramite uno studio clinico randomizzato controllato.
Risultati: 61 donne sono state randomizzate e sono state arruolate in questo trial. 32 sono state randomizzate nel gruppo pessario e 29 nel gruppo controllo. Il primary outcome, definito come parto pretermine prima di 37 settimane, è stato registrato in 14 donne (43,8%) nel gruppo pessario e 6 donne (20,7%) nel gruppo di controllo (RR 2,98, IC 95% da 0,96 a 9,30). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi nell'incidenza del parto pretermine a meno di 34, 32 e 28 settimane.
Conclusioni: L'utilizzo del pessario cervicale nelle donne con minaccia di parto pretermine non riduce il rischio di parto prematuro.

216 - AR 09

Biomarkers infiammatori e di stress ossidativo in donne gravide italiane a basso rischio: dati preliminari dal gift trial (Gestational Intake of Food towards healthy outcomes)

Annunziata Carlea[1], Antonia Giudicepietro[1], Elisa Ligato[2], Nunzia Mollo[3], Gaia M Anelli[2], Laura Sarno[1], Fulvio Zullo[1], Irene Cetin[2]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Unità di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Università degli studi di Milano;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Durante la gravidanza l'alimentazione è uno dei più importanti fattori ambientali in grado di influire sulla salute materno-fetale. Scopo di questo studio multicentrico è analizzare, in donne italiane gravide a basso rischio, l'introduzione di cibo e nutrienti e valutare la relazione tra stato nutrizionale e biomarkers infiammatori e di stress ossidativo.
Risultati: 92 gravide normopeso (età 30 ±10aa, n=48 Milano, n=44 Napoli), con normali abitudini alimentari e glicemia <92 mg/dl, sono state reclutate a 20±1 gws (T1) e sottoposte a visita ostetrica ed analisi del diario alimentare a 25 ± 1 gws (T2) ed a 29±1 gws (T3); durante il T3 è stato eseguito un prelievo venoso con dosaggio di TAC (Total Antioxidant Capacity), epcidina, ferritinemia e Vitamina D. Al momento del parto (T4) sono stati valutati emocromo, glicemia, variazione di peso in gravidanza (GWG), peso della placenta e biometria neonatale. Il peso pregravidico e la variazione di peso risultavano essere correlati positivamente al peso neonatale e placentare ($p<0.01$); inoltre, è stata evidenziata una correlazione positiva tra i livelli di epcidina ed emoglobina ($p<0.05$). Nel gruppo napoletano, il GWG e la glicemia a T3 sono risultati inferiori e i livelli di vitamina D superiori ($p<0.05$). Le donne con deficit di Vitamina D (cut off 20 μg/L) presentano BMI, MCV e livelli di epcidina maggiori ($p<0.05$).
Conclusioni: La correlazione positiva tra epcidina ed emoglobina potrebbe essere dovuta ad un maggior consumo di carne con maggiore biodisponibilità di ferro e conseguente aumento dell'infiammazione sistemica. Le donne napoletane presentano maggiori livelli di vitamina D probabilmente grazie alla maggiore esposizione solare e al maggior consumo di pesce. Il maggiore BMI e MCV nelle donne con deficit di Vitamina D potrebbero correlarsi rispettivamente ad un accumulo di Vitamina D nel tessuto adiposo ed ad un deficit di Vitamina B.

217 - AR 09

Valutazione degli eventi avversi nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile

Valeria Marchetti[1], Roberta Naddei[1], Renata Alfani[1], Carolina Porfito[1], Teresa Lastella[1], Francesca Orlando[2], Maria Alessio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]U.O.C. Pediatria 2, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Numerosi sono i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'AIG: sintomatici, Disease-modyifing antirheumatic drugs, farmaci biotecnologici. Scopo del nostro lavoro è identificare le principali reazioni avverse associate a tali farmaci.
Risultati: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su 200 pazienti con diagnosi di AIG. Il campione è stato suddiviso in pazienti in terapia con almeno un farmaco biotecnologico (Etanercept, Infliximab,Adalimumab,Anakinra,Canakinumab,Tocilizumab,Abatacept) e controlli (pazienti mai sottoposti a terapia biologica). Le reazioni avverse a farmaci (ADR) sono state suddivise in ADR-A (dose-dipendenti e prevedibili,gestibili con riduzione o sospensione del farmaco) e ADR-B (dose-indipendenti ed imprevedibili, di natura immunomediata ed idiosincrasica). In base al grado di severità, le ADR sono state classificate con un punteggio da 1 (nessun intervento) a 7 (causa diretta o indiretta di morte).
Dei 200 pz, 70(35%) sono stati trattati con almeno un farmaco biologico(13M,57F,10mesi-13anni). 130 pazienti(32M,98F;8mesi-16anni) sono stati trattati con FANS, steroidi e/o Methotrexate.
39/130 controlli (30%) hanno avuto ADR; 38 ADR-A (97.5%), quali nausea, vomito, addominalgia, ipertransaminasemia, infezioni ricorrenti, ematuria, leucopenia, sanguinamento intestinale ed effetti cortisonizzanti. Un paziente ha presentato ADR-B (rash cutaneo).
12/70 pazienti(17.1%) in terapia con farmaci biotecnologici hanno presentato ADR:3 ADR-A(25%) e 10 ADR-B(83.3%); un paziente ha presentato entrambi. ADR-A:infezioni ricorrenti, addominalgia, vomito; ADR-B: pomfo nel sito di inoculo, orticaria, edema, dispnea ed alterazioni dei parametri vitali.7/12 ADR non hanno richiesto trattamento(grado 1)(58,3%), 3 la sospensione del farmaco o la riduzione della dose(grado 2)(25%), 1 sospensione del farmaco e somministrazione di un antidoto (grado 3) (8,3%); 1 l'ospedalizzazione (grado 4) (8,3%).
Conclusioni: Il può frequente riscontro di ADR di tipo A nei pazienti in terapia con farmaci non biologici suggerisce una relazione con l'azione farmacologica. L'associazione ADR di tipo B-farmaci biologici sembra invece secondaria alla loro immunogenicità.

218 - AR 09

L’endoscopia digestiva in età pediatrica: Indicazioni ed Outcome

Maria T Fioretti[1], Massimo Martinelli[1], Annalisa Alessandrella[1], Antonio Poziello[1], Annamaria Staiano[1], Erasmo Miele[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L’endoscopia digestiva, in età pediatrica, riconosce una crescente applicazione diagnostica e terapeutica.
Obiettivi: Valutare: le indicazioni più comuni all’indagine endoscopica del tratto digerente superiore (esofagogastroduodenoscopia, EGDS) ed inferiore (ileocolonscopia); il contributo diagnostico e terapeutico dell’endoscopia digestiva in età pediatrica.
Metodi: Trattasi di uno studio retrospettivo, riguardante 752 bambini sottoposti ad endoscopia digestiva presso l’Università di Napoli “Federico II” dal mese di Gennaio 2018 al mese di Novembre 2019. Le indagini endoscopiche sono state considerate: positive, se hanno avuto un impatto diretto sulla diagnosi e sul trattamento; negative, se non mostravano alcuna anomalia e/o influenza sul trattamento.
I sintomi e segni di allarme considerati prima della procedura sono stati: scarso accrescimento staturo-ponderale, calo ponderale, disfagia, dolore addominale ricorrente, vomito/rigurgito, sanguinamento dal tratto gastrointestinale, anemia e sorveglianza di varici esofagee.
Risultati: Sono state eseguite 811 indagini in 752 bambini [età media: 11.4 anni, intervallo: 2 mesi-18 anni.M/F 369(49%)/383 (51%)]. Di questi, 473 pazienti sono stati sottoposti a EGDS, 220 a ileocolonscopia, mentre 59 ad entrambe. L’indicazione più comune all’EGDS è risultata il sospetto di malattia celiaca (n=237, 44.5%), mentre alla ileocolonscopia la sorveglianza/diagnosi delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) (n 239, 85.6%). 641 indagini su 811 (79%) eseguite hanno mostrato un contributo endoscopico positivo [EGDS:376 (71% delle EGDS eseguite), colonscopia:265 (il 95% delle colonscopie eseguite)]; mentre le restanti 170(21%) un contributo endoscopico negativo e una diagnosi finale più frequente di disturbi funzionali gastrointestinali (n 50,32%). Le diagnosi più frequenti, invece, tra i risultati endoscopici positivi, sono state la malattia celiaca (n = 181, 48%) e le MICI (Morbo di Crohn, n: 90, 32%; Rettocolite ulcerosa, n: 149, 53%).
Conclusioni: Alla luce delle nuove linee guida europee sull’endoscopia digestiva pediatrica**,** il nostro studio retrospettivo conferma le più comuni indicazioni all’indagine endoscopica e l’importanza che essa riveste dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

219 - AR 09

Ruolo dell'acido solfidrico nella motilità uterina in un modello di topi diabetici

Carlotta Turnaturi[1], Domenico Vanacore[1], Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca[1], Giuseppe Cirino[1], Emma Mitidieri[1], Raffaella Sorrentino[2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'utero non è un organo quiescente ma presenta contrazioni spontanee che hanno origine nello strato sub-endometriale del miometrio; queste ultime sono presenti durante tutto il ciclo mestruale e la loro alterazione è relazionata ad alcune patologie come endometriosi, gravidanza ectopica, aborto spontaneo e dolore pelvico. In tale ambito l'acido solfidrico (H_2S) ha un'azione tocolitica in condizioni fisiologiche. Quest'ultimo è un gas trasmettitore prodotto endogenamente dall'L-cisteina principalmente ad opera di due enzimi la cistationina-β-sintasi (CBS) e la cistationina-γ-liasi (CSE). Pertanto, lo scopo di questo lavoro è quello di valutare il ruolo dell'H2S a livello uterino in una condizione patologica come il diabete di tipo 1 attraverso l'utilizzo di topi NOD (Non-Obese-Diabetic).
Risultati: L'utero prelevato da topi NOD in pre-mestruo presenta una ridotta frequenza delle contrazioni spontanee ed una significativa riduzione nella riposta agli agenti contratturanti quali acetilcolina, ossitocina e prostaglandina F2α rispetto a topi normoglicemici. Inoltre, gli omogenati di utero prelavato da topi NOD mostrano un incremento significativo dei livelli basali di H_2S ed un significativo aumento dei livelli di adenosina monofosfato ciclico (AMPc) e guanosina monofosfato ciclico (GMPc).
Conclusioni: È ben noto che l'H_2S è un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi; pertanto, l'incremento della produzione di H_2S osservato nell'utero dei topi NOD giustifica l'aumento dei livelli di AMPc e GMPc che potrebbero essere responsabili della ridotta motilità spontanea ed della iporesponsività agli agenti contratturanti. Tale studio apre nuove prospettive nella comprensione fisiopatologica della motilità uterina offrendo future prospettive terapeutiche.

220 - AR 09

Fattori di rischio associati allo sviluppo dell'atrofia dei villi nei bambini con celiachia potenziale

Renata Auricchio[1], Roberta Mandile[1], Maria Rosaria Del Vecchio[1], Serena Scapaticci[1], Martina Galatola[1], Mariantonia Maglio[1], Valentina Discepolo[2], Erasmo Miele[1], Donatella Cielo[1], Riccardo Troncone[1], Luigi Greco[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, e Istituto Europeo per lo Studio delle Malattie correlate ad Alimenti (ELFID), Università degli Sudi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina, Università di Chicago, Chicago, Illinois.

Introduzione ed obiettivi: La celiaca potenziale è caratterizzata dalla positività dei test sierologici per anticorpi transglutaminasi tissutali (anti-TG2) ma normale architettura duodenale. Esistono ancora molte controversie sul modo migliore di gestire questi pazienti. In questo lavoro abbiamo studiato i fattori di rischio associati allo sviluppo di atrofia dei villi nei bambini con celiachia potenziale. Metodi: Abbiamo condotto uno studio prospettico su 340 bambini (età compresa tra 2 e 18 anni) con celiachia potenziale, seguiti per un massimo di 12 anni (intervallo, 18–150 mesi; mediana 60 mesi). Per essere arruolati, i pazienti avevano avuto almeno 2 risultati positivi consecutivi per anti-TG2, ed erano positivi anche per gli anticorpi anti-endomisiale (anti-EMA), con architettura duodenale normale (Marsh 0-1) su 5 prelievi bioptici e aplotipi HLA DQ2 o DQ8. I bambini sono stati sottoposti a test sierologici e analisi cliniche ogni 6 mesi e alla biopsia duodenale ogni 2 anni se persisteva la positività degli anticorpi. 280 di questi pazienti sono stati seguiti in follow-up a dieta libera per una media di 9 anni. Abbiamo eseguito analisi multivariate di dati clinici, genetici e istologici per identificare i fattori associati alla progressione verso l'atrofia dei villi di alcuni di questi pazienti. **Risultati:** Durante il periodo di follow-up, 42 (15%) su 280 bambini hanno sviluppato atrofia dei villi, mentre 89 (32%) bambini non sono diventati sieronegativi per anti-TG2 o anti-EMA. L'incidenza cumulativa della progressione verso atrofia dei villi è stata del 43% a 12 anni. Nell'analisi multivariata, i fattori alla diagnosi più fortemente associati allo sviluppo di atrofia dei villi erano l'infiltrato infiammatorio, quindi l'età alla diagnosi e il genotipo. Nell'analisi discriminante, questi fattori sono in grado di identificare l'80% dei bambini che sviluppano effettivamente l'atrofia dei villi. **Conclusioni:** In uno studio a lungo termine, su 280 bambini con celiachia potenziale, lasciati a dieta contenente glutine, l'incidenza cumulativa della progressione verso l'atrofia dei villi è stata del 43% su un periodo di 12 anni d follow-up. Abbiamo identificato i fattori che possono essere utilizzati per identificare i bambini a più alto rischio di sviluppare l'atrofia dei villi. Questo approccio potrebbe essere utilizzato per decidere se un bambino con celiachia potenziale dovrebbero iniziare immediatamente una dieta priva di glutine al momento della diagnosi o essere lasciato a dieta libera e monitorato nel tempo.

221- AR 09

Sviluppo di nuove terapie per i difetti del ciclo dell'urea

Leandro R Soria[1], Angela De Angelis[1], Debora Paris[2], Paola Cuomo[2], Andrea Motta[2], Dany P Perocheau[3], Michael Orford[3], Simon Eaton[3], Simon Waddington[4], Julien Baruteau[3], Giulia De Sabbata[5], Andrés Muro[5], Nicola Brunetti-Pierri[1,6]

[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italia;
[2]Istituto di Chimica Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pozzuoli, Italia;
[3]Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London, UK;
[4]Institute of Women's Health, University College London, London, UK;
[5]International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste, Italia;
[6]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I difetti del ciclo dell'urea sono dovuti a deficienze di enzimi coinvolti nel metabolismo dei composti azotati derivanti principalmente dal catabolismo delle proteine. Le deficienze degli enzimi del ciclo dell'urea provocano iperammonemia, una condizione potenzialmente letale. I bambini con forme severe di difetti del ciclo dell'urea sono normali alla nascita ma sviluppano rapidamente dopo la nascita sintomi neurologici che portano a morte se non trattati. Nonostante gli attuali trattamenti disponibili, i difetti del ciclo dell'urea e l'iperammonemia restano condizioni molto difficili da trattare per gli elevati rischi di mortalità e danni cerebrali irreversibili. Pertanto è necessario sviluppare terapie per i difetti del ciclo dell'urea più efficaci. Recentemente, abbiamo scoperto che l'autofagia epatica è attivata dall'ammonio *in vivo* e svolge un ruolo importante nel supportare l'ureagenesi e permettere un'efficace detossificazione dell'ammonio (*Soria et al. PNAS 2019*).
Risultati: In questo studio, abbiamo valutato l'efficacia di Tat-Beclin-1 (TB-1), un peptide che penetra nelle cellule ed induce l'autofagia, nei modelli murini dei due difetti del ciclo dell'urea più frequenti, ossia il deficit di ornitina transcarbamilasi (OTCD) ed il deficit di argininosuccinato liasi (ASLD). Nei topi trattati con TB-1, abbiamo osservato un miglioramento della sopravvivenza, dei parametri di crescita e riduzioni dell'acido orotico o dell'acido argininosuccinico, i due metaboliti maggiormente affetti in OTCD e ASLD, rispettivamente. Attraverso studio con isotopi stabili abbiamo inoltre evidenziato, dopo trattamento con TB-1, aumento dell'ureagenesi in entrambi i modelli delle malattie.
Conclusione: Questi dati preclinici confermano un ruolo chiave dell'autofagia nell'omeostasi dei composti azotati e l'efficacia delle molecole che stimolano l'autofagia per la terapia dei due più comuni difetti del ciclo dell'urea.

222 - AR 09

Effetto del laser CO_2 frazionato microablativo sui sintomi del *lichen sclerosus* vulvare: studio prospettico longitudinale

Cira Buonfantino[1], Alessandro Conforti[1], Francesco Schiettini[1], Roberta Vallone[1], Alessandra Gallo[1], Emanuele Castaldo[1], Francesco Sopracordevole[1], Tiziana Pagano[1]

[1]Dipartimento ad Attività Integrata Materno-Infantile, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia del trattamento laser CO_2 frazionato microablativo in donne con sintomi vulvari gravi e disfunzioni sessuali correlate al *lichen sclerosus*, resistenti alla terapia a lungo termine con cortisonici topici. Sono state arruolate le pazienti che hanno effettuato, presso il nostro ambulatorio di Colposcopia, Patologia Cervico-Vaginale e Laserterpia, il trattamento laser CO2 frazionato microablativo con diagnosi istologica di *lichen sclerosus* vulvare e resistenti alla terapia a lungo termine con cortisonici topici. Le pazienti si sono sottoposte a 2 cicli di trattamenti con una cadenza di ogni 30-40 giorni. La severità dei sintomi correlati al lichen, i disturbi sessuali e il grado di *discomfort* durante la procedura sono stati valutati tramite una *VAS* (*Visual Analog Scale*) in tutte le pazienti al tempo 0 e dopo ciascun trattamento.
Risultati: 100 pazienti con diagnosi di *lichen sclerosus* vulvare sono state valutate, 40 sono state definite elegibili per lo studio. Abbiamo riscontrato un miglioramento statisticamente significativo nel prurito vulvare (χ^2 [2] ¼ 31,182, P < 0.001), nella secchezza vulvare (χ^2 [2] ¼ 40,364, P < 0.001), nella dispareunia superficiale (χ^2 [2] ¼ 37,488, P < 0.001) e nella sensibilità percepita durante il coito (χ^2 [2] ¼ 22,143, P < 0.001) dopo soli 2 cicli di laserterapia. Il dolore correlato ai movimenti della sonda e all'applicazione del laser non ha mostrato differenze significative nel corso dei trattamenti. Non sono state segnalate né evidenziate reazioni avverse sistemiche e /o locali durante i trattamenti.
Conclusioni: Il laser CO2 frazionato microablativo è sicuro ed efficace, potrebbe rappresentare una *rescue therapy* per le pazienti affette da *lichen sclerosus* vulvare resistenti alle terapie tradizionali. Sono necessari trials clinici randomizzati per rafforzare tali evidenze ancora preliminari.

223 - AR 09

Pre-induzione al travaglio di parto nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita tardivo: Analisi degli outcomes materno-fetali dopo introduzione PDTA

Lara Cuomo[1], Luigi Carbone[1], Sonia Migliorini[1], Caterina Fulgione[1], Gabriella Iannuzzi[1], Laura Sarno[1], Giuseppe M Maruotti[1], Fulvio Zullo[1], Mariavittoria Locci[1]

[1]UOSD di Patologia Materno-Fetale, Dipartimento Universitario di Neuroscienze, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Ritardo di crescita intrauterino è uno dei maggiori determinanti di morbidità e mortalità perinatale. Nella nostra struttura sono stati introdotti PDTA per favorire una migliore gestione di questi casi complessi. Scopo dello studio è stato analizzare gli outcomes materno-fetali in seguito ad induzione del travaglio di parto in gravidanze con ritardo di crescita intrauterino tardivo, in relazione all'introduzione dei PDTA avvenuta nel 2018. Pertanto, è stato effettuato uno studio retrospettivo caso-controllo, raccogliendo dati da Gennaio 2016 a Luglio 2019.Criteri di inclusione sono stati: gravidanza singola presentazione cefalica, età gestazionale > 34 settimane, indicazione all'induzione del travaglio di parto, diagnosi di ritardo di crescita intrauterino tardivo.
Risultati: Il gruppo di gravide con diagnosi di IUGR nel periodo pre-PDTA (2016-2017) comprende 78 donne, il gruppo analogo post-PDTA comprende54 donne. Il numero di parti vaginali post-induzione è aumentato in maniera statisticamente significativa in seguito all'introduzione dei PDTA, passando dal 77% (60/78) all'83.3% (45/54). Il numero di parti operativi è invece leggermente aumentato, passando da 2/78 (2.6%) a 3/54 (5.5%). Il numero di episiotomie si è analogamente ridotto, passando da 14/60(23.3%) a 7/45 (15.5%) mentre invariato il numero di lacerazioni vagino-perineali (20/60, 33.3% vs. 16/45, 35.5%). Per gli outcomes neonatali non sono state riscontrate differenze nei punteggi di Apgar ad 1 e 5 minuti e nel pH ed eccesso di basi del sangue cordonale.
Conclusioni: *L'Evidence Based Medicine* alla base della creazione dei PDTA, permette una standardizzazione delle azioni inter-operatore, facilita l'applicazione di strumenti diagnostico-terapeutici con i quali gli operatori divengono sempre più a proprio agio ed esperti e ciò migliora la riuscita dell'atto clinico. Fine ultimo dei PDTA ostetrici è di ridurre il tasso di interventi, senza aumentare le complicanze materno-fetali. Nei primi due anni dall'introduzione abbiamo ottenuto una riduzione dei tagli cesarei di emergenza post-IOL dal 23% al 16.7%.

224 - AR 09

Il sequenziamento dell'esoma in pazienti con malattie senza diagnosi

Gerarda Cappuccio[1,2], Michele Pinelli[1,2], Annalaura Torella[2,3], Simona Fecarotta[4], Francesco Musacchia[2], Raffaele Castello[2], Margherita Mutarelli[2], Giancarlo Parenti[1,2], Vincenzo Nigro[2,3], Nicola Brunetti-Pierri[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli (NA);
[3]Genetica Medica, Dipartimento di Biofisica e Patologia Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;
[4]DAI Materno Infantile, Università Federico II di Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Dall'aprile 2016, la sezione di Pediatria dell'AOU Federico II partecipa al Telethon Undiagnosed Program (TUDP) che ha l'obiettivo di raggiungere una diagnosi molecolare in pazienti pediatrici con malattie genetiche senza diagnosi attraverso il sequenziamento dell'intero esoma (WES). Il programma ha arruolato pazienti senza diagnosi attraverso una rete nazionale di centri pediatrici. I pazienti con malattie genetiche senza diagnosi sono stati sottoposti a valutazione clinica ed i casi selezionati sono stati discussi in riunioni plenarie con altri clinici partecipanti al TUDP. I casi selezionati sono stati classificati in base a criteri predefiniti, come la severità della malattia e l'assenza di diagnosi nonostante estensive valutazioni diagnostiche. I trio (genitori più paziente) sono stati analizzati mediante WES ed in alcuni casi con sequenziamento dell'intero genoma. Le varianti candidate sono state filtrate in base alla modalità di trasmissione, alla frequenza nei controlli normali ed alle predizioni del loro effetto sulla funzione delle proteine. In casi selezionati le varianti candidate sono state valutate mediante studi funzionali per dimostrarne la patogenicità. I risultati sono stati condivisi con altri centri internazionali coinvolti in programmi simili di malattie senza diagnosi.
Risultati: Dei 153 casi arruolati, 125 hanno completato il WES e l'intero processo di analisi. In 56 famiglie, sono state rilevate varianti causative ed in 10 casi sono state identificate varianti candidate. I geni che interessano più casi includono *ADNP*, *ASXL3*, *DDX3X*, *GRIN1* e *GRIN2B*. 16 pazienti hanno mostrato un fenotipo più esteso o più severo rispetto a quanto riportato in letteratura (*NMNAT1*, *SMARCA2*, *WDR81*, *KARS*, *DST*, *RAB3GAP1* e *ATP6V1B2*) portando al riconoscimento di condizioni alleliche. Inoltre, abbiamo identificato nuovi geni-malattia, come *POLR2A*, *DHX37*, *SMPD4*, *RAB10* e *B4GALT5*. Nel complesso, il tasso diagnostico del WES è stato del 48%, che è lievemente superiore rispetto a quello riportato in altri studi della letteratura. Questo più alto tasso diagnostico è probabilmente dovuto a criteri più stringenti per l'arruolamento nel TUDP dei pazienti con malattia senza diagnosi.
Conclusioni: Il WES ha permesso l'espansione di fenotipi di malattie già conosciute ma ha anche portato alla scoperta di nuovi geni-malattia.

225 - AR 09

Modalità d'esordio e outcome auxologico dell'insufficienza surrenalica primaria (PAI) in età pediatrica: confronto tra eziologie rare

Cristina Moracas[1], Marco Cappa[2], Giusy Ferro[2], Antonio Balsamo[3], Federico Baronio[3], Gianni Russo[4], Alessandra Di Lascio[4], Nella A Greggio[5], Ilaria Tosetto[5], Mariella Valenzise[6], Malgorzata G Wasniewska[6], Mohamad Maghnie[7], Giorgio Radetti[8], Silvia Longhi[8], Corrado Betterle[9], Mariacarolina Salerno[1], Donatella Capalbo[10]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;
[3]Dipartimento di Pediatria, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna;
[4]Dipartimento di Pediatria, IRCCS San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano;
[5]Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova;
[6]Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, AOU Policlinico "G.Martino", Messina;
[7]Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova;
[8]Dipartimento di Pediatria, Ospedale Regionale, Bolzano;
[9]Dipartimento di Medicina U.O.C. di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova;
[10]Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La PAI è un disordine raro, potenzialmente fatale se non prontamente riconosciuto e trattato. Pochi sono i dati riguardanti la presentazione clinica in età pediatrica, eccetto che per l'iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21OH (ICS-21OHD). Scopo di questo studio multicentrico è delineare la modalità di esordio in età pediatrica e l'outcome auxologico delle forme rare di PAI non-21OHD.
Risultati: Sono stati valutati retrospettivamente 120 bambini affetti da PAI non-21OHD, seguiti presso 8 centri italiani.
I pazienti affetti da patologia autoimmune (n=45; 37.5%) presentavano età media all'esordio 9.1±4.3 anni ed un quadro clinico caratterizzato da astenia (86.7%), iperpigmentazione (48.9%) e dolori addominali (37.8%). Quadri acuti con vomito e disidratazione erano presenti nel 30% dei casi. I pazienti affetti da Adrenoleucodistrofia (n=25; 20.8%), presentavano età media all'esordio 9.3±2.9 anni. I sintomi più frequenti erano iperpigmentazione e astenia (72%), meno frequenti disidratazione (20%), vomito (16%), ipotensione (12%).
I pazienti affetti da Ipoplasia Surrenalica Congenita (n=16; 13.3%) esordivano più precocemente (1.6±3.4anni), con sintomatologia acuta quale disidratazione (75%), vomito (56.2%), ipotensione (37%). Anche i pazienti affetti da ICS non-21 OHD (deficit di 11α-idrossilasi, di 3β-idrossisteroidodeidrogenasi, di 17α-idrossilasi; n=9; 7.5%) presentavano esordio precoce (1.5±2.1 anni). L'88.9% di essi era stato indagato esclusivamente per genitali ambigui alla nascita, in assenza di sintomatologia acuta o cronica suggestiva di PAI.
L'altezza finale(FH), valutata su 55 pazienti, risultava ai limiti bassi della norma (-1±1.6 SDS). La compromissione staturale riguardava principalmente i pazienti affetti da ICS non 21OHD; il 55.6% di essi presentava infatti una FH <-1.5 SDS.
Conclusioni: La modalità di esordio della PAI in età pediatrica varia in base all'eziologia. Le forme da difetto della steroidogenesi hanno esordio più precoce e severo, le forme autoimmuni e sindromiche esordiscono più tardivamente con quadri aspecifici.

Nella nostra coorte l’outcome staturale era soddisfacente, sebbene ai limiti bassi della norma. La compromissione staturale era più frequente nei pazienti affetti da forme rare di ICS.

226 - AR 09

Potrebbe la biopsia isteroscopica con tecnica grasping diventare il nuovo gold standard per la valutazione preoperatoria delle pazienti affette da carcinoma endometriale?

Maria Chiara De Angelis[1], Luigi Della Corte[2], Brunella Zizolfi[2], Maria Giulia Siano[2], Elia Guadagno[3], Annarita Gencarelli[3], Luigi Insabato[3], Giuseppe Bifulco[1], Fulvio Zullo[1], Attilio Di Spiezio Sardo[2]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate. Sezione di Anatomia Patologica. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma endometriale è la neoplasia ginecologica più comune nei paesi occidentali. Il metodo ottimale per il campionamento preoperatorio non è ancora stato determinato. Il nostro obiettivo è valutare l'accuratezza diagnostica della biopsia endometriale eseguita con "tecnica grasping" durante isteroscopia office, non solo per la diagnosi ma anche per la determinazione del tipo istologico e del grading del carcinoma endometriale.
Risultati: Sono stati valutati retrospettivamente 151 pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale sottoposte ad isterectomia con salpingo-ovariectomia bilaterale. La diagnosi definitiva è stata di carcinoma endometriale di tipo endometroide in 106/129 pazienti (82.17%) e di carcinoma endometriale non endometroide in 23/129 (17.82%).
Confrontando la biopsia isteroscopica preoperatoria e la diagnosi definitiva, è stata osservata una concordanza di 104/106 (98.1%) per il tipo endometroide e 15/23 (65.2%) per il tipo non endometroide. Dieci sono stati i casi discordanti. In 8 pazienti con diagnosi isteroscopica preoperatoria di carcinoma endometriale endometroide è stata posta diagnosi di carcinoma endometriale non endometroide all'istologico definitivo; mentre 2 casi di carcinoma endometriale non endometroide ottenuti alla biopsia isteroscopica sono risultati carcinoma endometriale endometroide G3 all'istologico definitivo.
Il grading della neoplasia ottenuto all'isteroscopia è risultato corretto in 104/106 (96.2%) pazienti con diagnosi di carcinoma endometriale endometrioide, con un coefficiente *K* per tumori G1, G2 e G3 di 0,928, 0,925 e 0,974, rispettivamente.
Conclusioni: La biopsia isteroscopica preoperatoria con tecnica grasping permette un'adeguata diagnosi preoperatoria di carcinoma endometriale ed una corretta determinazione del tipo e del grading della patologia.

227 - AR 09

L'espressione di BAG3 correlata al grado di displasia in lesioni intraepiteliali squamose della cervice uterina

Rossana Di Sarno[1], Valentino De Vivo[1], Antonio Raffone[1], Antonietta De Prisco[1], Generoso De Vivo[1], Martina D'Amore[1], Matteo D'Ambrosio[1], Adriana Pentangelo[1], Bruno Arduino[1], Pietro D'Alessandro[1], Maurizio Guida[1], Fulvio Zullo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontoiatriche, Scuola di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Bcl-2 - athanogene 3 (BAG3) è una proteina coinvolta nell'apoptosi e la risposta allo stress, che è sovraespressa nel carcinoma cervicale invasivo. Tuttavia, non si sa nulla dell'espressione di BAG3 nelle lesioni precancerose della cervice uterina.
In questo studio, abbiamo valutato l'espressione di BAG3 nella neoplasia cervicale intraepiteliale / lesioni intraepiteliali squamose (CIN / SIL).
Risultati: Sono state reclutate quaranta pazienti (16 CIN1/L - SIL, 11 CIN2 / H - SIL e 13 CIN3 / H - SIL) ed è stata valutata l'immunoistochimica per BAG3. L'intensità di espressione di BAG3 è stata classificata come nulla, minima, debole, moderata o forte ed è stata valutata l'associazione dell'intensità dell'espressione di BAG3 con il grado di displasia. In tutti i controlli normali, l'espressione di BAG3 era negativa. Nelle pazienti L-SIL, l'espressione di BAG3 era limitata al terzo basale dell'epitelio, con un'intensità minima in nove casi (56,3%), debole in sei (37,5%) e forte in uno (6,3%). Nelle H - SIL, l'espressione di BAG3 ha coinvolto anche i due terzi superiori dell'epitelio, con intensità moderata in 13 casi (54,2%; 8 CIN2 e 5 CIN3) e forte in 11 casi (45,8%; 3 CIN2 e 8 CIN3). La distribuzione dell'espressione di BAG3 era correlata perfettamente con il grado di displasia ($P = 0,0$); un'espressione moderata / forte di BAG3 era significativamente associata con i casi H - SIL ($P < 0,0001$), senza differenze significative tra CIN2 e CIN3 ($P = 0,1228$).
Conclusioni: Nelle pazienti con CIN / SIL, risulta direttamente correlata con il grado di displasia sia la distribuzione che l'intensità dell'espressione di BAG3, supportando il coinvolgimento di BAG3 in tutti gli stadi di carcinogenesi cervicale, da questo il suo possibile ruolo diagnostico e prognostico nelle lesioni cervicali premaligne.

228 - AR 09

Valutazione del CMV-DNA nelle urine e nel plasma materni: il ruolo sulla trasmissione verticale

Sonia Migliorini[1], Giuseppina Esposito[2], Antonia Giudicepietro[1], Salvatore Tagliaferri[1], Laura L Mazzarelli[1], Laura Sarno[1], Gabriele Saccone[1], Teresa Guerritore[1], Fulvio Zullo[1], Maurizio Guida[1], Giuseppe M Maruotti[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica - Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'introduzione di una politica di screening universale per l'infezione da citomegalovirus durante la gravidanza è ancora oggetto di dibattito. La prevalenza alla nascita di infezione da HCMV congenita è stata segnalata allo 0,64% (IC 95% 0,60-0,69), con un tasso di infezioni sintomatiche alla nascita dello 0,07%, tra i nati vivi in tutto il mondo. L'obiettivo dello studio è valutare se la presenza di CMV nel plasma materno e nelle urine influenza la trasmissione del virus indipendentemente dall'età gestazionale dell'infezione.
Tra il 2010-2017 sono state eseguite 104 amniocentesi per diagnosi prenatale di CMV presso l'Università Federico II di Napoli; tutte le pazienti sono state sottoposte alla ricerca del CMV-DNA nel plasma e nelle urine al momento della diagnosi di sieroconversione materna. I risultati della ricerca del CMV-DNA sulle urine erano disponibili per 84 su 104 procedure, mentre i risultati sul plasma erano disponibili per 94 su 104 amniocentesi.
Risultati: L'amniocentesi è risultata positiva in 7/22 (31%) pazienti con CMV-DNA positivo nelle urine e in 2/62 (3,2%) pazienti con CMV-DNA negativo nelle urine. Considerando il CMV-DNA sul plasma 5/15 (33%) donne con presenza di CMV-DNA sul plasma presentava un'amniocentesi positiva rispetto a 6/79 (7,5%) pazienti con CMV-DNA negativo sul plasma. Le donne con CMV-DNA positivo nel plasma e nelle urine trasmettono il virus alla prole più delle donne con CMV-DNA negativo nel plasma e nelle urine (chi-quadro Pearson $p < 0,01$).
Conclusioni: Questo studio mostra che la presenza di CMV-DNA sul plasma e sulle urine è correlata alla maggiore probabilità di trasmissione del virus alla prole.

229 - AR 09

Emodinamica materna in pazienti normotese e non diabetiche: differenza tra neonati small, large e appropriate for gestational age

Martino Vetrella[1], Laura Sarno[1], Dalila Mantelli[1], Antonia Giudicepietro[1], Farid Talhami[1], Viviana Vela[1], Giulia Gaudiello[1], Federica Anzelmo Sciarra[1], Marta Campanile[1], Giuseppe M Maruotti[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Analizzare come variano i principali parametri emodinamici materni in gravide normotese e con normali profili glicemici, in relazione al peso neonatale.
Risultati: Lo studio è stato condotto come prospettico osservazionale. Sono state incluse gravide normotese e non diabetiche che hanno partorito a termine, mentre sono stati considerati criteri di esclusione: gravidanze gemellari; ipertensione, diabete o altre patologie croniche preesistenti la gravidanza. La registrazione dei parametri emodinamici è stata effettuata mediante USCOM. I neonati sono stati classificati in base al percentile del peso alla nascita in SGA(<10), AGA (10-90°) e LGA (>90°). Duecentoventisette pazienti sono state incluse nello studio (AGA=159 (69,7%); LGA=24 (10,6%); SGA=46 (20,3%)). Le resistenze vascolari periferiche sono maggiori in madri di neonati SGA (1629±393) rispetto a LGA (1578±477) e AGA (1514±328; *p=0,05*). La frequenza cardiaca è significativamente inferiore negli SGA (77±14 bpm) rispetto agli LGA (89±16 bpm; *p=0,002*) e agli AGA (85±19 bpm; *p=0,006*). La gittata cardiaca è ridotta negli SGA, rispetto agli AGA e LGA (4,4 *vs* 4,6 *vs* 4,7).
Conclusioni: Madri di neonati SGA risulano presentare alterate resistenze periferiche, ridotta frequenza e gittata cardiaca rispetto a madri di neonati AGA e LGA.

230 - AR 09

Promozione, protezione e sostegno dell'allattamento materno in Italia: un progetto di implementazione da parte degli specializzandi di Pediatra

Clara Coppola[1], Letizia Capasso[1], Francesco Nunziata[1], Francesco Raimondi[1], Alfredo Guarino[1], Grazia I Continisio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'OMS consiglia l'allattamento al seno esclusivo (EBF) fino al 6° mese, latte materno (LM) dallo svezzamento al 1° anno di vita. Il nostro studio ha esaminato i fattori determinanti l'EBF in una popolazione di neonati/lattanti attraverso uno studio multicentrico, osservazionale che ha coinvolto specializzandi in Pediatria di 23 scuole d' Italia. Questi hanno proposto alle madri di lattanti (da 0 a 12 mesi) un questionario a risposta chiusa**,** volto ad investigare le condizioni psicologica, sociale e lavorativa della mamma, le caratteristiche della gravidanza e del parto, le iniziative realizzate per la promozione dell'EBF, il tipo di allattamento scelto e le motivazioni di un'eventuale interruzione precoce della pratica.
Risultati: sono state arruolate 384 madri, prevalentemente spostate (88%), lavoratrici (70%) di nazionalità Italiana (82%). Il campione è costituito da lattanti (51%) e neonati (49%). I tassi di EBF sono influenzati dalla frequenza a corsi pre-parto, (p= 0,014), presenza di personale dedicato presso il punto nascita (p= 0,023), durata del rooming in (media di 21 h, p= 0,00) e attacco precoce al seno (media di 4 h, p= 0,01). Più del 55% del campione ha interrotto EBF entro sei mesi, con il picco di abbandono nella prima settimana di vita del neonato (66%). Le principali indicazioni fornite per prescrivere LF alla dimissione dal nido (21% dei casi) sono la scarsa crescita ponderale e problemi di attaccamento, in deroga alle raccomandazioni dell'OMS.
Conclusioni: molti fattori influenzano l'EBF, in particolare le condizioni psico-sociali materne più che problemi di lattazione/salute. Un 30% delle motivazioni di interruzione della pratica (volontà materna, depressione post partum) potrebbero essere evitate con adeguate politiche di supporto e programmi di formazione del personale sanitario. In particolare, gli interventi si dovrebbero focalizzare nel delicato periodo intercorrente tra dimissione e prima visita pediatrica, quando le madri necessitano di maggiori rassicurazioni.

231 - AR 09

Bassa performance al test del cammino di 6 minuti in una popolazione con bronchiettasie non associate a fibrosi cistica: uno studio osservazionale

Margherita Del Bene[1], Maria T Fioretti[1], Valeria Gaeta[1], Adele Corcione[1], Melissa Borrelli[1], Francesca Santamaria[1], Giuliana Valerio[2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2] Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Parthenope.

Introduzione ed obiettivi: Le Bronchiettasie non associate a Fibrosi Cistica (BRT non-FC) costituiscono un disordine respiratorio cronico caratterizzato da anomalie strutturali dei bronchi, irreversibilmente dilatati e con pareti ispessite. La sintomatologia respiratoria associata, quale tosse cronica produttiva con espettorato muco-purulento, dispnea e frequenti esacerbazioni infettive, può contribuire a ridurre la capacità di esercizio e l'attività fisica individuale.
Valutare: la performance funzionale attraverso il test del cammino di 6 minuti (6MWT) in pazienti con BRT non-FC e la correlazione con le abitudini all'attività fisica.
Pazienti e Metodi. Abbiamo studiato 34 pazienti con BRT non-FC (19 M; 23 bambini-11 adulti; età mediana 16.9 aa, range, 7.3-35.5 aa) e 59 controlli (32 M; 34 bambini-25 adulti; età mediana 16.0 aa, range, 11.3-30.9 aa). I due gruppi erano omogenei per età, sesso, altezza, peso, body-mass-index (BMI). A tutti i pazienti BRT non-FC è stata, inoltre, praticata spirometria ed è stato somministrato un questionario sulle abitudini all'attività sportiva (SI/NO) e ore di sport/settimana.
Risultati: La distanza in metri percorsa è risultata significativamente minore nei soggetti BRT non-FC rispetto ai controlli (544,62 ± 55,682 vs 606.71 ± 81.427 m, $p<0.001$). La significatività si confermava confrontando separatamente bambini e adulti, affetti e non.
Nel gruppo BRT non-FC non è stata evidenziata una correlazione tra distanza percorsa e i principali parametri spirometrici.
Infine, nella popolazione pediatrica la distanza percorsa risultava positivamente influenzata da ore di sport a settimana indipendentemente da età, sesso, BMI e FEV1% (test di regressione multipla, $p<0.05$). Tale associazione non risultava confermata nel gruppo degli adulti.
Conclusioni: I soggetti affetti da BRT non-FC presentano una minore performance nell'esecuzione del 6MWT, che risulta positivamente influenzata dalle ore di sport praticate a settimana nella popolazione pediatrica. Nelle BRT non-FC potrebbe essere utile intervenire precocemente per promuovere programmi finalizzati ad aumentare l'abitudine all'attività sportiva e ridurre la vita sedentaria già in età pediatrica.

232 - AR 09

La morfologia placentare e i meccanismi di apoptosi, angiogenesi ed epiteliali nella preeclampsia precoce

Camilla Scognamiglio[1], Valentino De Vivo[1], Antonio Raffone[1], Rossana Di Sarno[1], Antonietta De Prisco[1], Generoso De Vivo[1], Martina D'Amore[1], Matteo D'Ambrosio[1], Adriana Pentangelo[1], Bruno Arduino[1], Pietro D'Alessandro[1], Maurizio Guida[1], Fulvio Zullo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontoiatriche, Scuola di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La preeclampsia ad esordio precoce è una forma di preeclampsia che richiede il parto entro 34 settimane di gestazione. L'eziologia è sconosciuta, ma la disfunzione placentare sembra cruciale. Abbiamo valutato l'espressione immunoistochimica della proteina antiapoptotica Bcl-2, i fattori angiogenici VEGF e PlGF e i fattori epiteliali HGF, c-Met e STAT3 in campioni placentari di gravidanze complicati da preeclampsia ad esordio precoce.
Risultati: Sono state analizzate sezioni placentari ottenute da 41 donne con preeclampsia a esordio precoce (casi) e da 31 gravidanze semplici (controlli). È stata valutata l'espressione immunoistochimica di Bcl-2, VEGF, PlGF, HGF, c-Met e STAT3 dopo colorazione standard con ematossilina ed eosina. L'età gestazionale media era di 32 settimane nei casi e 39 settimane nei controlli. Microscopicamente, sezioni delle donne con preeclampsia ha mostrato un disturbo dello sviluppo dei villi come ipoplasia dei villi distali con scarsa crescita placentare. L'espressione immunoistochimica di Bcl-2 ($p < 0,0001$), VEGF ($p = 0,0323$), PlGF ($p = 0,002$), HGF ($p < 0,0001$), c-Met ($p < 0,0001$) e STAT3 ($p = 0,0004$) era significativamente inferiore nelle sezioni placentari di gravidanze complicate rispetto a quelle non complicate.
Conclusioni: La preeclampsia ad esordio precoce è associata a disturbo dello sviluppo dei villi. Inoltre, i meccanismi apoptotici, angiogenici ed epiteliali risultano contemporaneamente compromessi e contribuiscono alla disfunzione placentare.

233 - AR 09

Prevalenza e fattori di rischio associati alla depressione postpartum: uno studio trasversale

Olimpia Gabrielli[1], Luigi Della Corte[1], Annunziata Carlea[1], Antonio Mercorio[1], Claudia Di Filippo[1], Sabrina Reppuccia[1], Pierluigi Giampaolino[1], Giuseppe Bifulco[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La depressione post-partum è un disturbo dell'umore che colpisce il 10-15% delle donne. I sintomi tipici di tale sindrome sono tristezza ingiustificata, irritabilità, inadeguatezza rispetto alla propria condizione, vergogna mista a senso di colpa. Tutto questo si ripercuote sia sul rapporto con il partner che sullo sviluppo psicomotorio del bambino.
Lo scopo di questo studio trasversale è valutare la prevalenza delle donne positive allo screening per la depressione postpartum e studiare i fattori di rischio ad essa associati.
80 donne sono state sottoposte a screening durante la prima settimana dopo il parto compilando la scala di depressione postnatale di Edimburgo. Le donne con un punteggio ≥ 12 sono state valutate come positive e sono state rilevate altre variabili somministrando alle pazienti il "post-partum depression predictors inventory".
Risultati: È stata trovata una relazione statisticamente significativa tra la predisposizione alla depressione postnatale e vari fattori di rischio come la depressione prenatale (OD = 9.09; $\chi 2 = 12.85$; valore p = 0.0003), esperienze di vita stressanti (OD = 3.375; $\chi 2 = 6,80$; valore p = 0,0091), problemi coniugali (OD = 2,91; $\chi 2 = 4,36$; valore p = 0,0368). D'altra parte sono fattori protettivi per questa condizione, un forte supporto emotivo e materiale da parte del partner (OR = 0,249; $\chi 2 = 6,03$; valore p = 0,014) e una buona condizione economica (OR = 0,309; $\chi 2 = 6,31$; valore p = 0,012).
Conclusioni: Dai risultati ottenuti dal nostro studio si evince che è importante promuovere un approccio integrato ai disturbi affettivi del postpartum, prendendo in considerazione i fattori di rischio psicosociali. In questo modo sarà possibile attuare adeguati programmi di screening per individuare precocemente questo disturbo e per ideare strategie terapeutiche efficaci.

234 - AR 09

La frequenza cardiaca fetale nel primo trimestre come nuovo predittore di diabete gestazionale: uno studio multicentrico italiano

Angelo Sirico[1,2], Antonio Lanzone[2], Laura Sarno[1], Ilenia Mappa[3], Giuseppe M Maruotti[1], Manuela Veglia[3], Fulvio Zullo[1], Giuseppe Rizzo[3]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II di Napoli, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]UOC Ostetricia e Patologia Ostetrica, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – IRCCS, Roma;
[3]Unità di Medicina Materno-Fetale - Ospedale Cristo Re - Università Tor Vergata, Roma.

Introduzione ed obiettivi: Recentemente sono stati proposti differenti modelli di predizione del diabete gestazionale (GDM) che utilizzano complessi algoritmi basati su caratteristiche materne e biochimiche della gravidanza. L'obiettivo di questo studio è valutare il ruolo della FHR del primo trimestre nella predizione del rischio di sviluppare GDM.
Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva multicentrica su pazienti gravide non diabetiche sottoposte a screening ecografico a 11-14 settimane tra il 2016 ed il 2018. Sono state incluse solo gravidanze singole, con CRL 45-84mm, osso nasale presente, NT <2.5mm. Di ogni gravidanza sono stati recuperati età, BMI, NT, FHR, CRL, DV-PVI, BhCG e PAPP-A. Abbiamo suddiviso la popolazione rispetto alla positività (casi) o negatività (controlli) dell'OGTT a 24-28 settimane per lo screening del GDM. Le variabili considerate sono state comparate tra casi e controlli. Una regressione logistica multistep ha valutato l'influenza delle singole variabili sul rischio di GDM ed infine è stata valutata la performance di diversi modelli di predizione attraverso l'analisi ROC.
Risultati: Sono state incluse nell'analisi 555 gravidanze. Le pazienti con GDM presentavano nel primo trimestre una FHR più alta (164.51, SD 4.19 vs 159.41, SD 5.97), età minore (29, IQR 7 vs 32, IQR 8) e BMI maggiore (24.77, SD 4.64 vs 23.72, SD 5.4) rispetto ai controlli. La FHR da sola ha mostrato una AUC di 0,786 per la predizione di GDM raggiungendo, con un cut-off di 160bpm, una sensibilità di 87.4% con un FPR del 40%. Includendo nel modello di predizione ulteriori variabili non abbiamo ottenuto un significativo miglioramento nella predizione del GDM.
Conclusioni: La FHR del primo trimestre rappresenta un nuovo, semplice ed economico strumento per la predizione del rischio di GDM e per individuare le pazienti che potrebbero beneficiare di uno screening anticipato per la diagnosi di GDM, anticipando quindi gli interventi terapeutici e riducendo l'incidenza di outcome perinatali sfavorevoli.

235 - AR 21

Taglio cesareo urgente: anestesia generale in caso di controindicazioni all'anestesia neuroassiale. Effetti degli oppioidi sull'outcome materno-fetale

Nausica Di Falco[1], Alessia Frascogna[1], Antonio Coviello[1], Alfredo Maresca[1], Annaclaudia Del Piano[1], Giuseppe Servillo[1]

[1]DAI di Chirurgia Generale e Chirurgie Specialistiche, dei Trapianti di rene, Nefrologia, Cure intensive e del Dolore. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.



Introduzione ed obiettivi: L'anestesia neuroassiale è la tecnica di scelta per il parto cesareo, in quanto determina un miglior outcome materno-fetale. In caso di taglio cesareo in anestesia generale è raccomandato un approccio totalmente endovenoso con propofol e remifentanil, evitando l'uso di gas alogenati che secondo alcuni studi aumenterebbero il rischio di atonia uterina post-partum. L'utilizzo di oppioidi non inficia in maniera significativa l'Apgar Score e riduce il rischio di emorragia cerebrale.

Risultati: Paziente M.R di 28 anni, 64 kg, primigravida alla 35° settimana, giunge presso il nostro PS Ostetrico- Ginecologico (AOU Federico II Napoli) per crisi ipertensiva (Pa 170/100mmHg) benchè fosse in trattamento con Metildopa 250mg 3 volte die. Monitorati i parametri emodinamici si configura una situazione di pre-eclampsia. La paziente risulta portatrice di una protesi valvolare meccanica in sede mitralica per riscontro di steno-insufficienza severa da displasia valvolare in trattamento con dicumarolici secondo INR. La consulenza cardiochirurgica consiglia switch ad eparina sodica fino al raggiungimento dell'Aptt ottimale e da sospendere 4h prima dell'intervento. A causa di un CTG non rassicurante, la paziente effettua Tc urgente. Dati gli alterati parametri di coagulazione, viene sottoposta ad Anestesia Generale Bilanciata con: Fentanyl 1,5 γ/Kg ev, Propofol 2mg/kg, Rocuronio 1,2mg/kg e Sevorane al 2%. Al disimpegno di spalla vengono somministrate 10 UI di ossitocina; dato il tono uterino non soddisfacente si infonde Sulprostone 1,7 gamma/min. Al termine dell'intervento: ALDRETE SCORE 10, Pa 120/80 mmHg, Fc 80 bpm, SpO2 100% in aa, stato neurologico inalterato.

Conclusioni: l'anestesia generale per taglio cesareo rappresenta comunque una valida alternativa all'anestesia neuroassiale. La stabilità emodinamica in fase di induzione e mantenimento, coadiuvata dall'oppioide, ha ridotto il rischio di emorragia cerebrale materna e non ha inficiato l'outcome fetale (APGAR 8-9). La scelta dell'utilizzo del sevorane è dettata dall'assenza di fattori di rischio materni per atonia uterina.

236 - AR 10

Malattie respiratorie nelle immunodeficienze primitive

Roberta Romano[1], Melissa Borrelli[1], Emilia Cirillo[1], Fiorentino Grasso[1], Rosita di Pinto[1], Martina De Luca[1], Giuseppe Spadaro[1], Claudio Pignata[1], Francesca Santamaria[1]

[1]Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le complicanze polmonari rappresentano una frequente causa di morbilità e mortalità per i pazienti affetti da immundeficienze primitive. Lo spettro delle manifestazioni è ampio ed include l'interstiziopatia, gli esiti di danno d'organo come le bronchiectasie nonché processi neoplastici. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di determinare la prevalenza di tali complicanze e descriverne le peculiarità in relazione al disordine sottostante, laddove presenti. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 269 pazienti affetti da immunodeficit divisi in tre categorie diagnostiche: disordini dell'immunità cellulare, umorale e innata (gruppo 1, 2 e 3). Per ciascun paziente, sono state registrate l'età di insorgenza della patologia di base e del coinvolgimento polmonare, le infezioni del tratto respiratorio superiore ed inferiore e i dati di imaging.

Risultati: L'età di comparsa della malattia polmonare è apparsa più precoce sia nel gruppo 1 che nel gruppo 2 (età media: 1.5 anni vs 14 anni nel gruppo 3) e lo stesso è valso per l'epoca della diagnosi. Le infezioni del tratto respiratorio superiore sono risultate prevalenti nel gruppo 2 mentre la polmonite è apparsa più comune nei gruppi 1 e 3. Quanto all'imaging, la prevalenza delle bronchiectasie è apparsa più elevata tra i pazienti appartenenti al gruppo 2 mentre l'interstiziopatia si è riscontrata più comunemente nel gruppo 1. Infine, la cosiddetta "*Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease"* si è osservata esclusivamente nel gruppo 2, in pazienti affetti da Immunodeficienza comune variabile.

Conclusioni: Le malattie respiratorie possono costituire il sintomo di esordio di un'immunodeficienza primitiva. Data la prevalenza, il trattamento precoce delle infezioni, la profilassi antibiotica e la fisioterapia respiratoria rappresentano un cardine della gestione di tali pazienti anche al fine di prevenire il danno parenchimale cronico, osservato più comunemente nei disordini dell'immunità umorale.

237 - AR 10

Ruolo dei fattori vasopermeabilizzanti nell'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore

Anne L Ferrara[1], Maria Bova[1], Angelica Petraroli[1], Chiara Suffritti[2], Andrea Zanichelli[2], Maria R Galdiero[1], Mariantonia Braile[1], Simone Marcella[1], Leonardo Cristinziano[1], Luca Modestino[1], Sara Scala[1], Agnese De Ciuceis[1], Carmela Della Monica[1], Henriette Farkas[3], Gianni Marone[1,4], Stefania Loffredo[1]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale "Luigi Sacco", Università di Milano, Milano, Italia;
[3]Hungarian Angioedema Center 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Ungheria;
[4]CNR - Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore", Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: L'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore (C1-INH-HAE) è una patologia genetica rara caratterizzata da carenza (tipo I) o disfunzione (tipo II) della proteina C1-inibitore (C1-INH) che porta all'accumulo di bradichinina (BK) ed ad un aumento della permeabilità vascolare. Nonostante l'incremento di BK sia alla base del C1-INH-HAE, gli attacchi di angioedema presentano un'ampia variabilità inter- ed intra-individuale che lascia presumere l'intervento coordinato di più mediatori vasoattivi. È noto che i fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFs) e le angiopoietine (ANGPTs) sono mediatori coinvolti nei processi di regolazione della permeabilità vascolare. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare i livelli plasmatici di VEGF-A, VEGF-C, ANGPT1 e ANGPT2 in 128 pazienti con C1-INH-HAE durante la fase di remissione clinica, 15 pazienti durante l'attacco acuto e 68 controlli sani.
Risultati: I livelli plasmatici di VEGFs e ANGPTs nei pazienti con C1-INH-HAE in remissione sono aumentati rispetto ai controlli sani [VEGF–A: sani 0 (0–0) *vs* C1-INH-HAE 3 (0–29) pg/ml valori mediana (scarto interquartile); VEGF–C: 0,2 (0,09–0,6) *vs* 0,7 (0,4–1,2); ANGPT1: 2,2 (1,5–2,9) *vs* 4,5 (3,5–5,7); ANGPT2: 0,3 (0,1–0,4) *vs* 0,45 (0,3–0,7) ng/ml)]. Inoltre, le concentrazioni di VEGF-A e ANGPT2 correlano con il rilascio indiretto di BK e con la severità della patologia misurata come numeri di attacchi l'anno. È interessante notare che durante l'attacco di angioedema i valori di VEGFs e ANGPT2 rimangano inalterati mentre si evince un incremento nei livelli plasmatici di ANGPT1 [remissione 1,57 (0,8-3,0) *vs* attacco 2,51 (1,1-6,2) pg/ml], un mediatore coinvolto nella stabilizzazione dell'endotelio.
Conclusioni: Questi risultati confermano l'intervento coordinato di più mediatori vasoattivi nella fisiopatologia del C1-INH-HAE i quali sembrano creare una sorta di "precondizionamento vascolare" che rende i pazienti suscettibili all'attacco di angioedema. Inoltre, durante l'attacco, l'ANGPT1 sembra intervenire nel ripristino dell'omeostasi vascolare.

238 - AR 10

Caratterizzazione clinica, immunologica e citogenetica di una corte di pazienti con fenotipo DiGeorge senza delezione del cromosoma 22q11.2

Emilia Cirillo[1], Rosaria Prencipe[1], Giuliana Giardino[1], Roberta Romano[1], Vera Gallo[1], Giulia Scalia[2], Rita Genesio[3], Claudio Pignata[1*]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatrica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Laboratorio di Ricerca Clinica e Diagnostica avanzata, CEINGE Biotecnologie Avanzate;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo spettro fenotipico delle sindromi della quarta tasca branchiale comprende differenti condizioni tra cui la sindrome di DiGeorge (DGS) e la sindrome velocardiofacciale. Sebbene la delezione della regione 22q11.2 spieghi il fenotipo clinico nell'85% dei casi, in circa il 6-17% dei casi le basi patogenotiche e il fenotipo immunologico risultano non ben caratterizzati. Obiettivo dello studio è quello di descrivere il fenotipo clinico, immunologico (Ig sieriche, immunofenotipo, proliferazione linfocitaria, *TRECS/KRECS)* e le anomalie citogenetiche (mediante Array-CGH) di una coorte di pazienti con fenotipo DGS-like ma in assenza della delezione critica. Sono stati arruolati presso l'Università Federico II, 11 pazienti (5 maschi) con fenotipo sporadico DGS-like.
Risultati: Nove pazienti presentavano cardiopatie congenite. Erano inoltre presenti: dismorfismi faciali tipici/atipici (9/11); ipocalcemia neonatale/ipoparatiroidismo (5/11), difficoltà di apprendimento/disabilità intellettiva e anomalie scheletriche (9/11), anomalie palatali (2/11), insufficienza velofaringea/ipoacusia (3/11), anomalie della deglutizione (1/11), renali (3/11), disordini psichiatrici (5/11). Nove pazienti presentavano infezioni ricorrenti severe delle basse vie aeree, 2 presentavano manifestazioni autoimmuni o epatosplenomegalia. In 6 pazienti veniva identificata una persistente riduzione dei linfociti CD3+; 2 pazienti presentavano un quadro di immunodeficienza combinata; 3 pazienti presentavano una significativa riduzione delle cellule NK. In 7 pazienti veniva osservata una riduzione dei linfociti T naïve CD4+CD45RA. Cinque pazienti presentavano multiple CNVs. Delezioni patogenetiche o potenzialmente patogenetiche (Del22q11.23, Del14q32.13q32.31, Del19p13.3, Del3p12.3) venivano identificate. Una paziente presentava un complesso riarrangiamento con tetrasomia 15q11.2q13.2. Tra i geni candidati venivano identificati BRD1, MAPK8IP2, SHANK3, BCL11B, MiR4273.
Conclusioni: Nella nostra coorte sono state identificate rare alterazioni genomiche, non riportate in letteratura come causa di fenotipo DGS, suggerendo il ruolo critico di geni diversi e delle interazioni multigeniche nella patogenesi. La maggior parte dei pazienti presenta quadri clinici di immunodeficienza complessa, caratterizzata da riduzione significativa della funzionalità timica, che richiede attenta valutazione.

*Corrispondenza
Prof. Claudio Pignata, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, pignata@unina.it

239 - AR 10

Terapia con farmaci inibitori del TNF-α in pazienti con artrite psoriasica e concomitante infezione occulta da virus dell'epatite B

Erika Mostacciuolo[1], Luisa Costa[1], Carolina Benigno[1], Marco Tasso[1], Nadia Scotti[1], Francesca Foglia[1], Giuseppina Tramontano[1], Valentina Ugoccioni[1], Jessica Luppino[1], Antonio Del Puente[1], Rosario Peluso[1], Raffaele Scarpa[1], Francesco Caso[1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il TNF-α, oltre a un ruolo pro-infiammatorio, è una citochina essenziale per la difesa dell'ospite, e la sua deplezione mediante trattamento con inibitori del TNF (i-TNF)-α potrebbe facilitare il rischio di infezioni virali o loro riattivazione.
Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza di i-TNF-α in pazienti con artrite psoriasica (AP) e concomitante infezione occulta da virus dell'epatite B (HBV) (HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, HBeAg-, HBV-DNA-).
Uno studio osservazionale è stato effettuato in pazienti con AP e concomitante infezione occulta da HBV. Criteri di inclusione erano: età ≥ 18 anni, ambo i sessi, AP classificata sulla base dei criteri CASPAR ed inizio terapia con i-TNF-α. Criterio di esclusione era la presenza di infezione attiva da HBV.
Risultati: Sono stati identificati 25 (8%) (F/M 10/5, età media 59±9 anni) pazienti con AP e infezione occulta da HBV.
Tredici pazienti praticavano terapia con etanercept, 6 con adalimumab, 3 con infliximab, 2 con golimumab e 1 con certolizumab. 22 pazienti assumevano csDMARDs (methotrexate, salazopirina, ciclosporina A, leflunomide). Nessun paziente consumava abitualmente bevande alcoliche.
Di questi 25 pazienti, 7 (28%) erano anche HbeAb+ e 8 (32%) HbsAb+.
Al basale il valore degli enzimi epatici era nella norma senza nessun incremento significativo durante il follow-up.
Al basale l'ecografia epatica era nella norma in 16 (64%) pazienti, mentre mostrava segni di lieve steatosi epatica in 9 (36%) pazienti. Dopo 12 mesi di terapia con i-TNF-α, nessuna alterazione veniva osservata ecograficamente in 19 (76%), mentre in 6 (24%) pazienti si riscontravano segni di lieve steatosi epatica.
Nessun caso di riattivazione dell'infezione occulta da HBV è stato osservato.
Conclusioni: Questo studio conferma la sostanziale sicurezza della terapia con i-TNF-α in pazienti con AP e concomitante infezione occulta da HBV.

240 - AR 10

Alterato Metabolismo delle Fosfolipasi, Diacilgliceroli, Endocannabinoidi e *N*-aciletanolamine in pazienti con Mastocitosi

Sara Scala[1], Anne L Ferrara[1], Roberta Parente[2], Angelica Petraroli[1], Maria R Galdiero[1], Mariantonia Braile[1], Simone Marcella[1], Leonardo Cristinziano[1], Luca Modestino[1], Agnese De Ciuceis[1], Carmela Della Monica[1], Massimo Triggiani[2], Gianni Marone[1,3], Stefania Loffredo[1]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno, Salerno, Italia;
[3]CNR - Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore", Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: La Mastocitosi è una condizione caratterizzata dall'espansione e dall'accumulo di mastociti (MC) in vari organi. I sintomi sono correlati ad un aumentato rilascio di mediatori derivati dai MC che esercitano effetti locali e sistemici. I MC sono fonte e bersaglio delle fosfolipasi (PLs), enzimi che catalizzano la scissione dei fosfolipidi di membrana portando al rilascio di mediatori lipidici [es. diacilgliceroli (DAG) e l'endocannabinoide (EC) 2-aracidonoilglicerolo endocannabinoide (2-AG)]. Ad oggi, non ci sono dati sul ruolo di questi mediatori lipidici nella mastocitosi. Abbiamo quindi analizzato i livelli plasmatici di PLA_2, PLC, DAG, EC e N-aciletanolamine correlati all'EC nei pazienti con mastocitosi.
Risultati: L'attività plasmatica delle PLA_2 e PLC sono aumentate nei pazienti con mastocitosi rispetto ai controlli. In aggiunta, i livelli di DAG 18: 1/20:4 e 18: 0/20:4, due secondi messaggeri prodotti dalla PLC, sono risultati più elevati nella mastocitosi rispetto ai controlli, mentre le concentrazioni del loro metabolita, 2-AG, non sono risultate alterate. L'anandamide (AEA) è ridotta nei pazienti con mastocitosi rispetto ai controlli; al contrario, il palmitoiletanolamide (PEA), un congenere dell'AEA, è risultato aumentato. L'attività di PLA_2 e PLC sono aumentate solo in pazienti sintomatici. Inoltre, l'attività della PLC correla positivamente con la gravità della malattia e le concentrazioni di triptasi (un marker diagnostico della mastocitosi). Infine, l'AEA correla negativamente con le concentrazioni di triptasi.
Conclusioni: Le fosfolipasi e i loro derivati lipidici sono alterati nei pazienti con mastocitosi. I nostri risultati possono spianare la strada verso lo studio del ruolo di questi mediatori nella fisiopatologia della mastocitosi e fornire nuovi potenziali biomarcatori e target terapeutici.

241 - AR 10

Adipochine pro-infiammatorie nell'artrite psoriasica: possibile ruolo in soggetti con evidente coinvolgimento cutaneo e soggetti “sine psoriasi”

Francesco Caso[1], Loredana Postiglione[2], Bianca Covelli[2], Margherita Ricciardone[2], Gaetano Di Spigna[2], Pietro Formisano[2], Vittoria D’Esposito[2], Nicolò Girolimetto[1], Marco Tasso[1], Rosario Peluso[1], Salvatore Salzano[3], Antonio Del Puente[1], Raffaele Scarpa[1], Luisa Costa[1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale “G. Salvatore”, Consiglio Nazionale delle Ricerche di Napoli.

Introduzione ed Obiettivi: Le adipochine sono state considerate avere un possibile ruolo nella patogenesi dei processi infiammatori dell'Artrite Psoriasica (AP). Lo scopo principale di questo studio è di valutare i livelli di adipochine in pazienti con AP con e senza psoriasi clinicamente evidente e le eventuali correlazioni tra le adipochine e le caratteristiche cliniche.
I livelli sierici di TNF-α, IL-6, leptina, resistina, visfatina e grelina sono stati misurati in 80 pazienti con AP, 42 con psoriasi clinicamente evidente (gruppo 1) e 38 senza psoriasi clinicamente evidente “sine psoriasi” (gruppo 2), classificati secondo i criteri CASPAR.
Risultati: I pazienti dei due gruppi non mostrano differenze statisticamente significative per i livelli di TNF-α, IL-6, leptina, resistina, visfatina e grelina. E’ stata dimostrata, invece, un'associazione positiva tra i livelli di leptina ed il genere femminile ($\beta=0.3$, $p=0.001$), BMI ($\beta=0.8$, $p<0.0001$), conta delle articolazioni dolenti ($\beta=0.23$, $p=0.05$) e score dolore-VAS ($\beta=0.4$, $p=0.049$). Nel gruppo 1, la concentrazione sierica di leptina è stata associata al genere femminile ($\beta=0.41$, $p<0.0001$) e BMI ($\beta=0.6$, $p=0.012$), mentre nel gruppo 2 è stata mostrata un'associazione positiva tra i livelli di leptina e BMI ($\beta=0.7$, $p=0.003$) e PCR ($\beta=0.35$, $p=0.012$). Per quanto riguarda la resistina è stata trovata solo l'associazione positiva con IL-6 ($\beta=0.33$, $p=0.002$). L'associazione tra resistina e IL-6 è stata confermata nel gruppo 1 ($\beta=0.46$, $p=0.004$), ma non nel gruppo 2.
Conclusioni: Il presente studio rappresenta il primo nel valutare le differenze nel pattern di adipochine tra i pazienti con AP e AP “sine psoriasi”. I risultati mostrano una stretta interazione tra leptina, genere femminile, BMI e VAS-dolore in tutti i pazienti con AP. Nei pazienti con evidente psoriasi clinica, la leptina è associata al genere femminile e all'BMI, ed è stata trovata una stretta associazione tra resistina e IL-6. Inoltre, è stata trovata un'associazione positiva tra i livelli di leptina e BMI e CRP nei pazienti “sine psoriasi”.

242 - AR 10

I cannabinoidi modulano l'angiogenesi assistita dai neutrofili

Agnese de Ciuceis[1], Mariantonia Braile[1], Simone Marcella[1], Leonardo Cristinziano[1], Luca Modestino[1], Anne Lise Ferrara[1], Sara Scala[1], Maria Rosaria Galdiero[1,2], Gianni Marone[1,2], Stefania Loffredo[1,2*]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro Interdipartimentale di Scienze Immunologiche cliniche e di base (CISI), WAO Center of Excellence, Napoli, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CNR Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: I neutrofili sono cellule dell'immunità innata che svolge un ruolo primario nella fase acuta dell'infiammazione e della resistenza contro agenti patogeni. L'attivazione del recettore dei cannabinoidi di tipo -1 (CB1) e -2 (CB2) è stata proposta come nuova strategia per modulare l'angiogenesi in vitro e in vivo. La guarigione delle ferite e l'angiogenesi fisiologica e tumorale sono modulate dalla produzione coordinata di diversi mediatori: fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), angiopoietine (ANGPT), fattori di crescita degli epatociti (HGF) e chemochine. Questi fattori sono prodotti da diverse cellule, tra cui i neutrofili.
Lo scopo di questo progetto è stato quello di valutare se l'attivazione di CB1 e CB2 da parte potesse modulare l'attivazione e l'attività angiogenica dei neutrofili.
Risultati: I neutrofili attivati da LPS rilasciano VEGF-A, CXCL8 e HGF. La preincubazione dei neutrofili con gli agonisti di CB_1 (ACEA) e CB_2 (JWH-133) inibisce selettivamente la produzione di VEGF-A indotta da LPS. Inoltre, tale effetto inibitorio è revertito dalla preincubazione con l'antagonista di CB_1 (AM-251) e di CB_2 (AM-630). È interessante notare che ACEA e JWH-133 non modulano la produzione indotta da LPS di CXCL8 e HGF. La preincubazione con ACEA e JWH-133 ha influenzato l'angiogenesi *in vitro* e la permeabilità endoteliale indotta dai supernatanti dei neutrofili attivati da LPS attraverso la riduzione del VEGF-A.
Conclusioni: L'attivazione di CB_1 e di CB_2 sui neutrofili potrebbe essere una nuova strategia per modulare alcuni aspetti dell'angiogenesi assistita da neutrofili.

243 - AR 10

L'immunoterapia con anti-PD-1 modula l'espressione di PD-L1 su diversi subset di neutrofili in pazienti con melanoma avanzato

Leonardo Cristinziano[1], Luca Modestino[1], Carmela Della Monica[1], Chiara Catalano[1], Marilena Capone[2], Gabriele Madonna[2], Domenico Mallardo[2], Stefania Loffredo[1,3], Anne L Ferrara[1], Mariantonia Braile[1], Simone Marcella[1], Paolo A Ascierto[2], Gianni Marone[1, 3], Maria R Galdiero[1, 3*]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro di Ricerca di Immunologia di base e Clinica Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Melanoma Cancer Immunotherapy and Innovative Therapy Unit, Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Napoli, Italia;
[3]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale "Gaetano Salvatore" (IEOS), Centro Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Il melanoma avanzato è un tumore potenzialmente letale e presenta una mediana di sopravvivenza di 6-9 mesi. Anticorpi monoclonali che inibiscono il pathway di PD-1 e PD-Ligando 1 (PD-L1), hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico al malato oncologico. PD-L1 è espresso su diverse cellule del sistema immunitario e evidenze recenti indicano che è espresso anche sui neutrofili umani. Oltre ai neutrofili a densità normale (NDNs), una popolazione di neutrofili a bassa densità (LDNs) aumenta in condizioni di infiammazione cronica e correla con la progressione tumorale. Il ruolo dei neutrofili e dei monociti come biomarkers predittivi della risposta alla terapia con anti-PD-1 è ancora poco chiaro. Sono stati reclutati 39 pazienti con melanoma in stadio avanzato. I neutrofili e le cellule mononucleate sono stati isolati dal sangue periferico di donatori sani e di pazienti con melanoma, prima e durante la terapia con anti-PD1, per valutare i marcatori di attivazione, l'espressione di PD-L1, la morfologia e la produzione dei ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno).
Risultati: I neutrofili a densità normale (NDNs) di pazienti con melanoma mostrano un aumento dei marcatori di attivazione e dei livelli di PD-L1 rispetto ai controlli sani. Questi valori revertono durante l'immunoterapia anti-PD1. I pazienti con melanoma presentano una elevata percentuale di LDNs rispetto ai controlli sani, che non si modifica durante l'immunoterapia. I neutrofili a bassa densità (LDNs) dei pazienti mostrano un aumento dell'espressione di PD-L1 rispetto ai NDN autologhi, che si riduce dopo 3 mesi di terapia. I monociti che esprimono PD-L1 sono aumentati nei pazienti e si riducono dopo 3 mesi di terapia. I NDNs mostrano una ridotta produzione di ROS e particolari aspetti morfologici.
Conclusioni: I pazienti con melanoma avanzato presentano un'aumentata espressione di PD-L1 su NDNs, LDNs e monociti, modulata dall'immunoterapia con anti-PD1. Esperimenti in corso stanno valutando se l'espressione di PD-L1 sulle cellule mieloidi possa essere associata alla risposta clinica.

244 - AR 10

Il microbioma intestinale come target di nuove strategie terapeutiche per l'allergia alimentare

Lorella Paparo[1], Rita Nocerino[1], Cristina Bruno[1], Antonietta Sarracino[1], Valentina Canale[1], Giusy Della Gatta[1], Carmen Di Scala[1], Serena Coppola[1], Linda Cosenza[1], Laura Carucci[1], Tommaso Cozzolino[1], Luana Voto[1], Anna Luzzetti[1], Roberto Berni Canani[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il microbioma intestinale è la somma del patrimonio genetico e delle interazioni totali tra il microbiota intestinale e il nostro organismo. Una somma che sempre di più si profila come determinante per la nostra salute e per la genesi di numerose patologie croniche non trasmissibili come l'allergia alimentare (AA). Fattori ambientali, tra cui una dieta a basso contenuto di fibre, parto cesareo, agenti antisettici, mancanza di allattamento al seno e farmaci (asntibiortici, inibitori dell'acidità gastrica) possono indurre alterazioni del microbiota intestinale (disbiosi). E' noto che uno stato disbiosi precede la comparsa di AA, ma i meccanismi alla base del ruolo patogenetico del microbioma intestinale non sono ancora definiti. Lo scopo del nostro studio è definire i meccanismi con cui il microbiota intestinale regola l'insorgenza dell'allergia alimentare.
Risultati: Abbiamo dimostrato che colonizzando topi *germ-free* con microbiota intestinale di lattanti sani questi erano protetti dalla comparsa di AA. Al contrario, gli animali colonizzati con microbiota intestinale di lattanti affetti da AA sviluppavano una severa forma di AA. Abbiamo osservato differenze significative tra i due gruppi di animali riguardo sia la struttura metagenomica del microbiota intestinale, sia il trascrittoma a livello della mucosa del piccolo intestino e del colon. Abbiamo definito i batteri che proteggono o che favoriscono l'insorgenza di AA. Abbiamo definito le loro molteplici azioni sulla struttura e la funzioni della barriera intestinale.
Conclusioni: Questi risultati stanno aprendo nuovi scenari per la prevenzione ed il trattamento di una delle patologie croniche più diffuse in età pediatrica.

245 - AR 10

Il ruolo del tessuto adiposo nella psoriasi

Giuseppina Caiazzo[1], Roberta Di Caprio[2], Emanuele Scala[2], Gabriella Fabbrocini[2], Anna Balato[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica cutanea caratterizzata da complessi meccanismi patogenetici, che coinvolgono una fitta rete di citochine, chemochine e altri mediatori proinfiammatori. La psoriasi è associata a diverse comorbidità tra cui l'obesità e il diabete di tipo II. Ad oggi, non sono stati pubblicati dati che valutino gli effetti delle citochine-chiave della psoriasi sui mediatori derivati dal tessuto adiposo e viceversa. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare: (i) il ruolo patogenico dei mediatori della psoriasi nello sviluppo dei disordini correlati agli adipociti, e (ii) il ruolo dei mediatori derivati dal tessuto adiposo nell'innescare e/o amplificare l'infiammazione cutanea**.** A tal scopo, l'intero tessuto adiposo umano è stato stimolato con IL-17 e/o TNFα, al fine di valutare gli effetti sui profili di espressione e produzione di adipochine, e fattori infiammatori. Successivamente, sono stati eseguiti saggi *ex vivo* di coltura d'organo, incubando biopsie di cute sana con i supernatanti raccolti dagli esperimenti sopra menzionati del tessuto adiposo.
Risultati: I risultati ottenuti hanno dimostrato un effetto sinergico dell'IL-17 e TNFα sui profili di espressione e produzione dei mediatori cutanei.
Conclusioni: Questi dati potrebbero supportare l'ipotesi che il tessuto adiposo agisca come fonte di mediatori pro-infiammatori che svolgono un ruolo rilevante nella patogenesi della psoriasi.

246 - AR 10

Ruolo dei peptidi antimicrobici in atleti agonisti

Cristina Mennitti[1], Mariarita Brancaccio[2], Sonia Laneri[3], Margherita G de Biasi[3], Fabio Fimiani[4], Arturo Cesaro[4], Luca Gentile [1], Giovanni D'Alicandro[6], Giuseppe Limongelli[4], Cristina Mazzaccara [1,5], Giulia Frisso[1,5], Barbara Lombardo[1, 5], Paolo Calabrò[4], Raffaela Pero[1], Olga Scudiero[1,5]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Biologia ed Evoluzione degli Organismi Marini, Stazione Zoologica Anton Dohrn, Napoli;
[3]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia;
[5]CEINGE-Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli;
[6]Centro di Medicina dello Sport e delle Disabilità, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN, Santobono-Pausillipon, Naples, Italy.

Introduzione ed obiettivi: Le defensine sono piccoli peptidi cationici (29 a 34 aminoacidi) antimicrobici, che svolgono un'azione fondamentale nelle difese primarie dell'immunità innata contro batteri, funghi, protozoi e virus. Le defensine dei mammiferi sono espresse prevalentemente nelle cellule epiteliali di pelle, vie respiratorie, tratto gastrointestinale e genitourinario, rappresentando una vera e propria barriera fisica contro agenti infettivi esterni; la loro espressione nel siero aumenta in caso di infiammazione o infezione.
L'attività fisica, quando praticata con ritmi regolari, ha un noto effetto benefico sullo stato di salute. Infatti essa favorisce la riduzione del peso corporeo, della percentuale di massa grassa, dei trigliceridi, del colesterolo, migliora l'insulino-resistenza e la capacità cardiorespiratoria. Diversa è la situazione per gli atleti agonisti che sono sottoposti ad un continuo, intenso e, a volte, estremo allenamento del quale, da circa un ventennio, si cerca di scoprire le conseguenze. Sebbene gli atleti agonisti non siano deficienti dal punto di vista del sistema immunitario, è possibile che, la combinazione di allenamenti e stile di vita, possa compromettere la resistenza a malattie minori comuni.
In questo studio preliminare abbiamo reclutato 7 atleti di basket professionisti e verificato se e come varia la concentrazione di beta defensina umana 1 sierica all'inizio della stagione sportiva e dopo due mesi dall'inizio della stagione sportiva. I risulati ottenuti mediante saggio immunoenzimatico ELISA sono stati comparati con 7 controlli sedentari.
Risultati: In questo piccolo gruppo di atleti è stato osservato un aumento statisticamente significativo della defensina 1 beta sierica all'aumentare del periodo di allenamento rispetto ai controlli sedentari.
Conclusioni: Questi risultati, seppur preliminari, possono contribuire ad una migliore comprensione e correlazione tra attività fisica e sistema immunitario.

247 - AR 10

Effetti dell'IL-3 e dell'IL-33 su Basofili Umani e Murini

Simone Marcella[1], Jacopo Mancini[2], Mariantonia Braile[1], Adriana R Gambardella[2], Leonardo Cristinziano[1], Sara Andreone[2], Maria R Galdiero[1,3], Claudia Afferni[4], Giovanna Schiavone[2], Gianni Marone[1], Fabrizio Mattei[2,3], Stefania Loffredo[1,3]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro Interdipartimentale di Scienze Immunologiche cliniche e di base (CISI), WAO Center of Excellence, Napoli, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare;
[3]CNR Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore";
[4]Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale per la Ricerca e Sperimentazione dei Farmaci.

Introduzione ed obiettivi: I basofili sono cellule del sistema immunitario coinvolti in reazioni allergiche, processi infiammatori, patologie autoimmuni, infezioni parassitarie e nei tumori. I basofili sono sia sorgente che bersaglio di una vasta gamma di mediatori tra cui l'IL-3 e l'IL-33 le quali inducono riposte immunitarie di tipo Th-2 e svolgono un ruolo centrale nei processi tumorali.
Lo scopo del lavoro è di valutare gli effetti dell'IL-3 e dell'IL-33 su basofili murini (mBaso) e su basofili umani (hBaso) e di analizzare tramite RT-PCR i livelli di espressione dei seguenti geni IL-4, IL-6, IL-10, CCL3, CCL4, TNF-α e Granzima B (GRZB) in basofili stimolati con IL-3 e IL-33. Inoltre utilizzando la linea di cellule di melanoma B16 è possibile studiare gli effetti di basofili attivati con IL-3 e IL-33 sulla crescita tumorale tramite microscopia a fluorescenza
Risultati: In mBaso l'IL-33 incrementa l'espressione genica di CCL3, CCL4, TNF-α e GRZB. L IL-3 induce l'espressione genica solo di CCL4 e GRZB. In hBaso l'IL-33 induce l'espressione dell'mRNA di IL-4, IL-6, TNF-α e GRZB. Invece l'IL-3 induce l'espressione genica di IL-6 e GRZB. Inoltre basofili stimolati con IL-3 e IL-33 sono stati incubati con cellule di melanoma B16 e tali risultati hanno evidenziato che basofili stimolati con IL-33 inibiscono la proliferazione di cellule B16 rispetto ai basofili stimolati con IL-3. Inoltre l'interazione tra cellule di melanoma B16 e basofili incrementa quando questi ultimi sono stimolati con IL-33 rispetto a quando sono stimolati con l'IL-3.
C**onclusioni:** I nostri risultati mostrano che l'IL-33 e l'IL-3 modulano l'espressione genica di mediatori prodotti da basofili murini ed umani. Inoltre l'IL-33, rispetto all' IL-3, stimola l'interazione tra cellule di melanoma e basofili e inibisce la crescita tumorale. Tali osservazioni suggeriscono che il ruolo dei basofili nei tumori è supportato dall' IL-33.

248 - AR 10

Molecole MHC di Classe I, effettori citotossici ed immunoediting tumorale in corso di Leucemia Linfatica Cronica

Anna T Palatucci[1,2], Valentina Rubino[1], Angela Giovazzino[1,2], Alessandro D'Ambrosio[3], Flavia Carriero[1,2], Maria L Iannalfo[3], Federico Chiurazzi[3], Giuseppe Terrazzano[1,2], Giuseppina Ruggiero[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza;
[3]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'elevata instabilità genetica caratterizza le patologie tumorali. In tale ambito, il sistema immunitario partecipa ai processi di progressione neoplastica selezionando i cloni tumorali con mutazioni in grado di garantirne l'evasione dal riconoscimento immuno-mediato. Una serie di dati sperimentali indica il ruolo rilevante degli effettori T citotossici (CTL) nel controllo dei cloni trasformati. I CTL riconoscono i loro bersagli molecolari solo se associati al Complesso Maggiore di Istocompatibilità di Classe I (MHC-I), espresso sulla membrana di tutte le cellule nucleate. Ne consegue che l'acquisizione di mutazioni, che determinano difetti nella disponibilità di molecole MHC-I, rappresenti un meccanismo rilevante di evasione dal riconoscimento citotossico.
Scopo dello studio è l'analisi dell'espressione delle molecole MHC-I sulle cellule tumorali in un modello, la Leucemia Linfatica Cronica (LLC), caratterizzato dalla disponibilità di cloni tumorali in un contesto che ne preserva la complessità delle interazioni immuno-mediate e da una progressione neoplastica talora estremamente lenta.
Risultati: Per questo studio sono stati reclutati 29 pazienti affetti da LLC stabile o a lenta evoluzione ed una popolazione di controllo. Il profilo immunitario osservato negli individui affetti da LLC dimostra una severa diminuzione dei linfociti T, la presenza di CTL attivati e un incremento percentuale di cellule T con funzione soppressoria (Treg). L'analisi dell'espressione delle molecole MHC-I sui cloni neoplastici, identificati da marcatori specifici, rivela una espressione sostanzialmente mantenuta, con difetti selettivi a carico del locus A. L'analisi evidenzia inoltre numerose alterazioni nei livelli di espressione del macchinario molecolare intracellulare (APM) coinvolto nella generazione/assemblaggio di MHC-I.
Conclusioni: Questi dati suggeriscono che la modulazione del complesso APM rappresenta un elemento estremamente sensibile nel rivelare alterazioni minime nell'espressione di MHC-I su cloni tumorali. Tale analisi si dimostra rilevante per migliorare la comprensione dei complessi meccanismi che regolano l'immunità anti-tumorali, nonché per l'avvio di approcci immuno-terapici efficaci.

249 - AR 10

L’angioedema da ACE-inibitori: la nostra casistica

Antonio Cocchiaro[1], Maria Bova[2], Laura Carucci[2], Ilaria Mormile[2], Amato de Paulis[1], Angelica Petraroli[2], Giuseppe Spadaro[2]

[1]Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche (CISI), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L’angioedema da ACE-inibitori (ACE-I-AA) ha una prevalenza dello 0.1%-0.7% e si manifesta con edema non dolente né pruriginoso, può coinvolgere qualsiasi distretto corporeo, generalmente volto e alte vie aeree, e può causare exitus per asfissia in pazienti che assumono ACE-I. Qui presentiamo la casistica dell’AOU Federico II di Napoli.
Risultati: Seguiamo presso il nostro centro 59 pazienti con ACE-I-AA, di cui 24 donne (40.6%) con età media di 66 anni (range 44-94), età mediana al primo attacco 62 anni (range 40-81), al momento della diagnosi 64, con ritardo diagnostico in 1/5 dei casi ≥ 5 anni. In media gli attacchi sono iniziati 5 anni dall’inizio della terapia (tra 20 anni e pochi giorni, in un caso alla prima assunzione del farmaco), con durata media di 30 ore (range 0.5-96). I siti più comunemente colpiti sono labbra (79%), lingua (43%), volto (32%) e laringe (25%). L’ACE-I più utilizzato è il ramipril (32%), seguito da enalapril (29%) e zofenopril (20%). La frequenza degli attacchi varia da pochi attacchi sporadici a 3-4 attacchi/mese (frequenza media 1,2 attacchi/mese). Tra i pazienti fumatori (26/59) il 50% ha almeno un attacco al mese contro il 35% dei non fumatori. 24 pazienti assumevano ASA, potenziale trigger per angioedema (40.6%), e 1/4 di questi riferiva durante gli attacchi prurito, flushing o orticaria, fattori confondenti la diagnosi, contro il 18% dei pazienti non in terapia. La sospensione dell’ACE-I non sempre è sufficiente ad ottenere la cessazione degli attacchi: 16 hanno continuato ad avere angioedema (27%); in sei di questi gli attacchi sono cessati entro un mese, i restanti (follow-up 5 mesi-10 anni) continuano a soffrire di attacchi.
Conclusioni: Gli ACE-I sono una classe di farmaci tra i più prescritti. L’angioedema secondario al trattamento è un problema di grande rilevanza clinica data la potenziale fatalità degli attacchi e l’imprevedibilità degli stessi.

250 - AR 10

Studio dell'espressione del repertorio recettoriale NK e di molecole di MHC non classiche (HLA-E) in corso di Leucemia Linfatica Cronica

Angela Giovazzino[1,2], Anna T Palatucci[1,2], Valentina Rubino[1], Alessandro D'Ambrosio[3], Flavia Carriero[1,2], Maria L Iannalfo[3], Federico Chiurazzi[3], Giuseppina Ruggiero[1], Giuseppe Terrazzano[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza;
[3]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La leucemia linfatica cronica (LLC) è un disordine linfoproliferativo cronico caratterizzato dall'espansione di linfociti maturi indotta da mutazioni che ne alterano la regolazione dei processi apoptotici. L'evoluzione della malattia è estremamente variabile, con periodi anche prolungati di stabilità clinica. Un ruolo chiave nel controllo della trasformazione neoplastica è, in genere, svolto da linfociti T citotossici (CTL) e cellule Natural Killer (NK), la cui attività dipende da una complessa ed integrata rete di segnali attivanti e/o inibenti. Al fine di valutare se meccanismi immuno-mediati possano essere coinvolti nel controllo della progressione di LLC, abbiamo analizzato il repertorio recettoriale e lo stato di attivazione di CTL e NK in 29 pazienti affetti da LLC con malattia stabile in confronto con una popolazione di soggetti sani omogenea per età e sesso.
Risultati: L'analisi della popolazione linfocitaria neoplastica, identificata mediante marcatori specifici, ha rivelato l'espressione anomala di HLA-E, mentre il profilo immunitario rilevato nei pazienti LLC faceva rilevare, nei confronti della popolazione di controllo, una riduzione dei linfociti T, con aumento della componente CTL, senza alterazioni quantitative significative dei linfociti NK. L'analisi del profilo recettoriale dei linfociti NK e dei CTL ha, inoltre, mostrato alterazioni del repertorio sia attivante che inibente l'attività citotossica in pazienti affetti da LLC. In particolare, nei pazienti rispetto ai controlli, si verifica un aumento significativo dell'espressione del recettore attivante CD158j ed una significativa riduzione di NKG2A, recettore inibente che riconosce specificamente HLA-E.
Conclusioni: I dati da noi ottenuti suggeriscono una condizione complessa verosimilmente compatibile con lo stabilirsi di condizioni di controllo immuno-mediato dell'espansione leucemica, non in grado di eradicare completamente il clone leucemico. Tale condizione si associa ad effetti non chiaramente valutabili sull'efficienza NK in presenza di una chiara condizione di iper-stimolazione dei linfociti T citotossici. Studi funzionali potranno verosimilmente chiarire tali ipotesi speculative.

251 - AR 10

Possibile ruolo delle catene leggere libere delle immunoglobuline (Free-Light Chains) nella psoriasi

Roberta Di Caprio[1], Anna Balato[2], Federico Bardazzi[3], Giuseppina Caiazzo[2], Bianca Covelli[4], Annalisa Patrizi[3], Margherita Ricciardone[4], Emanuele Scala[1], Lidia Sacchelli[3], Gaetano Di Spigna[4], Gabriella Fabbrocini[1], Loredana Postiglione[4]

[1]Dipartmento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartmento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Medicina Specialistica, Clinica e Sperimentale, Università di Bologna;
[4]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le catene leggere libere delle immunoglobuline, immunoglobulin-free light chains (Ig-FLCs), sono prodotte in eccesso rispetto alle catene pesanti e, per molto tempo, si è pensato fossero semplici residui della produzione fisiologica delle immunoglobuline (Ig). Tuttavia, recenti evidenze hanno dimostrato che le FLCs sono in grado di riflettere l'attivazione delle cellule B in diverse condizioni patologiche su base autoimmunitaria e possono svolgere una serie di attività biologiche tali da ricoprire un ruolo potenziale anche nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato quello di determinare i livelli di FLCs nei pazienti con psoriasi (Pso), una malattia infiammatoria cronica cutanea, e valutare se tali livelli fossero modulati dalla terapia biologica. A tal fine, i livelli sierici delle FLCs κ e λ sono stati misurati mediante nefelometria in N=20 pazienti affetti da Pso moderata-grave. Inoltre, le FLCs sono state misurate anche in N=10 pazienti psoriasici prima e dopo terapia con un farmaco biologico anti-TNF-α; N=10 soggetti sani sono stati arruolati come controlli.
Risultati: I livelli di FLCs, principalmente quelli delle catene λ, erano significativamente aumentati nei pazienti in corso di terapia biologica, mentre i loro valori erano comparabili fra i pazienti naive alla terapia biologica ed i controlli sani. Inoltre, le FLCs erano più alte nei pazienti che erano in terapia biologica da più tempo.
Conclusioni: Nei pazienti psoriasici sottoposti a terapia biologica è stato osservato un aumento significativo delle FLCs e tali livelli, sia delle catene κ che λ, correlano con una durata maggiore di terapia. Le FLCs, quindi, potrebbero funzionare come marcatori predittivi della riattivazione immunitaria nei pazienti psoriasici.

252 - AR 10

Analisi del profilo di colonizzazione batterica delle alte vie aeree in una coorte di pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile

Gianluca Lagnese[1], Carla Messuri[1], Vittoria Barbieri[1], Antonio Pecoraro[1], Paola Salvatore[1], Michele Cavaliere[1], Giuseppe Spadaro[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'immunodeficienza Comune Variabile (CVID) è una patologia caratterizzata da riduzione dei livelli sierici di IgG, IgA e talvolta IgM e da scarsa risposta anticorpale. Una delle principali caratteristiche cliniche della malattia è la maggiore predisposizione allo sviluppo di infezioni batteriche, soprattutto a carico del tratto sinu-polmonare, con impatto sulla qualità della vita dei pazienti affetti.
Abbiamo valutato il profilo di colonizzazione batterica delle alte vie aeree in 37 pazienti con CVID, in terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa, attraverso prelievo di tamponi nasale e faringeo e successiva analisi tramite PCR. Otto pazienti sono stati esclusi poiché avevano assunto antibiotici nel mese precedente l'arruolamento.
Lo studio ha avuto come obiettivi l'identificazione dei microrganismi colonizzanti le alte vie aeree, l'individuazione di eventuali fattori predisponenti la colonizzazione e la valutazione del rischio di infezione delle basse vie aeree nei gruppi di pazienti colonizzati e non colonizzati attraverso un follow up di 6 mesi.
Risultati: Il tampone nasale è risultato positivo in 6 pazienti, il tampone faringeo in 5 pazienti; complessivamente 7 pazienti sono risultati colonizzati (S. pneumoniae= 13,8%, S. auereus= 6,9%, P. aeruginosa= 3,45%, E. coli= 3,45%, N. meningitidis= 3,45%). Tra i fattori predisponenti la colonizzazione abbiamo valutato la presenza di bronchiectasie e/o rinosinusite cronica e i livelli di Ig sieriche alla diagnosi: non sono emerse differenze significative tra i gruppi dei pazienti colonizzati e non colonizzati. Infine, durante il follow up, è stato registrato almeno un episodio infettivo delle basse vie aeree nel 100% dei pazienti colonizzati, contro il 22,7% dei pazienti non colonizzati.
Conclusioni: I principali microrganismi individuati sono S. pneumoniae e S. aureus, mentre non sono emersi fattori predisponenti la colonizzazione. Sembra tuttavia che la colonizzazione delle alte vie aeree esponga i pazienti affetti da CVID ad un maggiore rischio di infezioni bronco-polmonari.

253 - AR 10

Prevalenza di patologie oculari in pazienti affetti da Artrite Psoriasica: risultati di uno studio prospettico

Marco Tasso[1], Francesco Caso[1], Angela Schiattarella[1], Nadia Scotti[1], Rosario Peluso[1], Antonio Del Puente[1], Raffaele Scarpa[1], Fausto Tranfa[2], Luisa Costa[1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'Artrite Psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica in cui la prevalenza del coinvolgimento oculare, ed in particolare di uveite anteriore, è stimata essere del 2-25%. Lo scopo dello studio è stato valutare la prevalenza di patologie oculari in una coorte di pazienti con AP, classificati in base ai criteri CASPAR Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a visita reumatologica ed oculistica.
Risultati: Sono stati arruolati 34 pazienti adulti con AP. Due (5,9%) presentavano un'uveite anteriore bilaterale. In tre (8,8%) pazienti si riscontrava presenza di ipertensione oculare e in un paziente (2,9%) congiuntivite monolaterale.
Conclusioni: La prevalenza di uveite in pazienti con AP risulta essere del 5.9%. I risultati di questo studio suggeriscono la necessità di indagare la presenza di uveite in pazienti con AP. Ulteriori studi prospettici sono necessari per studiare l'associazione tra queste due patologie.

254 - AR 10

Fenotipo clinico e laboratoristico associato a mutazioni omozigoti, eterozigoti composti ed eterozigoti di FOXN1: Studio Multicentrico Internazionale

Giuliana Giardino[1], Svetlana Sharapova[1], Janet Chou[1], Akella Radha Rama Devi[1], Rima H Wakim[1], Ghassan Dbaibo[1], Emilia Cirillo[1], Maurice O' Gorman[1], Gelfand Erwin[1], Ioanna Rota[1], Fatima Dhalla[1], Peter Ciznar[1], Raif Geha[1], Benedict Neven[1], Fulvio Porta[1], Georg Hollander[1], Graham E Davies[1], Ana Espada Sousa[1], Claudio Pignata[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome Nude SCID è una immunodeficienza a trasmissione autosomica recessiva, da mutazione di *FOXN1*. Sono stati identificati un maggior numero di pazienti, talora con fenotipo atipico. Lo scopo di questo studio è di definire il fenotipo clinico ed immunologico associato a mutazioni in omozigosi (O), eterozigosi composta (EC) ed eterozigosi (E) di *FOXN1*.
Risultati: Alopecia, distrofia ungueale (DU) e SCID erano assenti in 3/13, 5/13, 1/13 pazienti O/EC, rispettivamente. 8/13 pazienti presentavano Omenn-like syndrome (OS). Un EC esordiva a 3 anni con EBV cronico e Linfoma EBV-correlato. I linfociti T erano normali/lievemente ridotti in 3 casi OS e assenti/marcatamente ridotti nei restanti. Un paziente presentava immunofenotipo T-B-NK-. Gli E presentavano DU in 18/24 casi, infezioni ricorrenti in 6 ed eczema in 4. Quattro pazienti con delezione c.1392_1401del10 presentavano un quadro clinico atipico (gravi infezioni in 3 casi, poliautoimmunità in 3 e linfoma B-cellulare in 1) e 2/4 pazienti necessitavano trapianto. I TRECs risultavano ridotti in 3 pazienti studiati e 6/24 pazienti presentavano bassi livelli di linfociti T. La linfopenia T si normalizzava con l'età.
Conclusioni: L' assenza di alopecia e la OS con espansioni oligoclonali che possono mascherare la linfopenia, causano ritardi di diagnosi. Le mutazioni ipomorfiche determinano quadri clinici atipici. Le mutazioni in eterozigosi determinano linfopenia T con risoluzione spontanea. In rari casi mutazioni E determinano SCID-like suggerendo un meccanismo di dominanza negativa. Sia i pazienti O che E possono sviluppare linfomi EBV-correlati.

255 - AR 10

Effetti di IL-13 e IL-4 sul rilascio del TSLP da Macrofagi Polmonari indotti da LPS

Mariantonia Braile[1], Agnese De Ciuceis[1], Simone Marcella[1], Leonardo Cristinziano[1], Luca Modestino[1], Anne L Ferrara[1], Sara Scala[1], Maria Rosaria Galdiero[1,2], Gianni Marone[1,2], Stefania Loffredo[1,2*]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro Interdipartimentale di Scienze Immunologiche cliniche e di base (CISI), WAO Center of Excellence, Napoli, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CNR Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La linfopoietina stromale timica (TSLP) è una citochina che svolge un ruolo importante in condizioni patologiche (reazioni allergiche) e fisiologiche (omeostasi). Il TSLP attiva le cellule target stabilendo un complesso ternario con il TSLP receptor (TSLPR) e col recettore di Interleuchina 7alfa (IL-7Rα). Esistono due isoforme di TSLP: quella corta (short), con funzioni omeostatiche, e quella lunga (long), con funzioni pro-infiammatorie. Il TSLP è prodotto da numerose cellule tra cui cellule epiteliali, fibroblasti, cellule muscolari lisce e da cellule immunitarie come macrofagi, granulociti e cellule dendritiche. TSLP, secreto dopo attivazione cellulare, agisce sulle cellule presentanti l'antigene che hanno un ruolo fondamentale nel promuovere le risposte di citochine Th2, come IL-4 e IL-13. I macrofagi, cellule predominanti nel polmone, svolgono un ruolo importante nella risposta innata ed acquisita e sono target di citochine Th2, come IL-4 e IL-13.
Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'espressione delle isoforme del TSLP e del complesso recettoriale sui macrofagi polmonari umani (HLM) e studiare l'effetto dell'LPS in combinazione con citochine Th2 sulla produzione di questa citochina.
Risultati: Gli HLM esprimono elevati livelli di mRNA del isoforma short e bassi livelli della long. Inoltre il TSLPR è poco espresso mentre il IL-7R è assente. Gli HLM contengono costitutivamente il TSLP. Inoltre la secrezione del TSLP è indotta dalla stimolazione degli HLM con LPS, al contrario, l'IL-4 e IL-13 non hanno alcun effetto. E' interessante notare che la stimolazione combinata di LPS con IL-4 ed IL-13 induce un aumento del rilascio di TSLP rispetto al rilascio indotto solo da LPS. Al contrario il rilascio di IL-8 indotto da LPS è inibito dalla costimolazione con IL-4 ed IL-13. Ulteriori esperimenti sono necessari per capire quale isoforma di TSLP è indotta dalla stimolazione con LPS e se la proteina rilasciata è preformata o sintetizzata ex novo.

256 - AR 10

Adalimumab originator versus Adalimumab biosimilare in pazienti affetti da Idrosadenite Suppurativa: risultati di uno studio retrospettivo

Claudio Marasca[1], Gabriella Fabbrocini[1]

[1]U.O.C. di Dermatologia, Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'idrosadenite suppurativa (HS) è una malattia cronica che colpisce i follicoli dei peli e le ghiandole apocrine che si manifesta soprattutto a livello delle pieghe cutanee. Nel presente studio retrospettivo a singolo centro abbiamo studiato i nostri dati per valutare l'efficacia di adalimumab originator rispetto al trattamento con adalimumab biosimilare in pazienti affetti da HS da moderata a grave. La gravità della malattia e la qualità della vita sono state registrate utilizzando rispettivamente il punteggio Sartorious modificato e HIDRAdisk. L'Hidradenitis suppurativa Clinical Response (HiSCR), definito come una riduzione di almeno il 50% delle lesioni infiammatorie, è stata considerato un endpoint primario. I dati sono stati raccolti prima di iniziare il trattamento (T0) e dopo dieci settimane di terapia (T10). Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per calcolare le differenze statistiche tra il basale e la settimana 10. Valori p <0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.
Risultati: Cinquanta pazienti (35 femmine, 15 maschi; età media 24,81 ± 5,62) hanno ricevuto adalimumab originator. Il punteggio Sartorius modificato medio prima di iniziare il trattamento era 67,8 mentre il valore alla settimana 10 era 39,75 (valore p < 0,005). Il valore medio di HIDRAdisk prima di iniziare il trattamento era 73,45 mentre il valore alla settimana 10 era 50,7 (valore p < 0,005). Trentanove pazienti hanno raggiunto l'HiSCR.
Trenta soggetti (21 femmine, 9 maschi; età media 27,2 ± 5,45) sono stati trattati con adalimumab biosimilare. Il punteggio Sartorius modificato medio prima di iniziare il trattamento era 73,95 mentre il valore alla settimana 10 era 40,86 (valore p <0,005). Il valore medio di HIDRAdisk prima di iniziare il trattamento era 75,98 mentre il valore alla settimana 10 è diminuito a 52,87 (valore p <0,005). Diciotto pazienti hanno raggiunto l'HiSCR.
Conclusioni: Adalimumab originator ha registrato risultati lievemente migliori rispetto al biosimilare, senza tuttavia che sussistano differenze statistiche significative tra i due farmaci.

257 - AR 10

Il tumore anaplastico della tiroide induce il rilascio di DNA mitocondriale da parte di neutrofili vitali

Luca Modestino[1], Leonardo Cristinziano[1], Carmela Della Monica[1], Chiara Catalano[1], Stefania Loffredo[1, 2], Mariantonia Braile[1], Anne L Ferrara[1], Simone Marcella[1], Alessandro Antonelli [3], Gianni Marone[1, 2], Maria R Galdiero[1, 2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro di Ricerca di Immunologia di base e Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale "Gaetano Salvatore" (IEOS), Centro Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia;
[3]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia.

Introduzione: I neutrofili svolgono un ruolo chiave nella risposta infiammatoria ai tumori. I Neutrophil Extracellular DNA Traps (NETs) intrappolano e uccidono i patogeni, ma contribuiscono anche ai processi infiammatori cronici e alla progressione tumorale. Il tumore della tiroide è responsabile del 70% dei decessi per tumori del sistema endocrino e può essere suddiviso in tre sottotipi: follicolare, papillifero (PTC) e anaplastico (ATC). Recentemente abbiamo dimostrato che la densità dei neutrofili infiltranti i tumori della tiroide umani correlava con le dimensioni dei tumori. Inoltre, i mediatori solubili derivanti dal tumore modulavano il fenotipo dei neutrofili. Lo scopo del nostro studio è valutare il ruolo dei NETs nel tumore tiroideo. I neutrofili sono stati purificati dal sangue periferico di donatori sani e stimolati con il mezzo condizionato di cellule di linee PTC, ATC o con il mezzo condizionato di cellule di tiroide normale, usate come controllo. I neutrofili pre-stimolati con il mezzo condizionato di cellule ATC, sono stati messi in co-coltura con cellule ATC, al fine di determinare gli effetti dei NETs sulla proliferazione cellulare.
Risultati: Il mezzo condizionato di cellule ATC ma non di cellule PTC o di tiroide normale induce il rilascio dei NETs contenenti DNA mitocondriale. La produzione dei NETs dipende dal rilascio delle Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) mitocondriali ma non dalla morte cellulare. I neutrofili pre-stimolati con il mezzo condizionato di cellule ATC promuovono la proliferazione delle cellule di tumore anaplastico in una maniera NET dipendente.
Conclusioni: I risultati di questo studio aprono nuove prospettive sul ruolo dell'immunità innata, in particolare dei neutrofili, nel tumore della tiroide nell'uomo.

258 - AR 10

CuZn Superossido Dismutasi (SOD-1), Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS), attivazione delle cellule T e controllo della Tolleranza Immunitaria nella Sclerosi Multipla

Valentina Rubino[1], Anna T Palatucci[1,2], Rosa Iodice[3], Giuliana La Rosa[4], Antonio D'Errico[4], Angela Giovazzino[1,2], Vincenzo D'Ambrosio[3], Simona Damiano[4], Giuseppe Orefice[3], Paolo Mondola[4], Giuseppe Terrazzano[1,2], Giuseppina Ruggiero[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze, Università della Basilicata, Potenza;
[3]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia immuno-mediata caratterizzata da un processo infiammatorio multifocale cronico che colpisce il sistema nervoso centrale. Un'alterata regolazione dell'attività linfocitaria T è rilevante per lo sviluppo e la progressione della malattia. Il coinvolgimento dei ROS intracellulari, in particolare dei perossidi, nella modulazione della risposta immunitaria è stato ampiamente riconosciuto. L'enzima SOD-1 media fisiologicamente la generazione intracellulare di perossidi. In studi precedenti abbiamo dimostrato che l'attivazione dei linfociti T umani si accompagna a cambiamenti nella localizzazione intracellulare di SOD-1, aumento dei suoi livelli intracellulari e secrezione di micro-vescicole contenenti l'enzima. Nella popolazione leucocitaria periferica di pazienti affetti da SM abbiamo osservato una diminuzione del contenuto citoplasmatico di SOD-1 alla diagnosi, con incremento dell'enzima in corso di trattamento. Tali dati consentono di ipotizzare che la biodisponibilità di SOD-1 possa modificare il profilo immunitario dei pazienti SM, rappresentando un potenziale bersaglio terapeutico.
Risultati: Lo studio sta affrontando sia l'analisi dei meccanismi immuno-modulanti associati alla secrezione di SOD-1, che la possibile correlazione fra profilo immunitario, risposta al trattamento e livelli dell'enzima nei linfociti di individui affetti da SM. I dati indicano come il trattamento con SOD-1 di linfociti T attivati ne determini un significativo incremento dell'attività pro-infiammatoria; tale effetto è correlato all'attività enzimatica di SOD-1, in quanto viene perso dall'enzima inattivo; lo studio, che attualmente ha reclutato 100 individui affetti da SM, indica come elevati livelli linfocitari di SOD-1 si associno ad un significativo incremento della popolazione Treg, deputata al controllo negativo della risposta.
Conclusioni: I dati suggeriscono come ridotti livelli linfocitari di SOD-1, probabilmente dipendenti da elevata secrezione dell'enzima, possano associarsi alla disregolazione dell'attività linfocitaria; l'incremento di SOD-1 intracellulare, che si accompagna al trattamento immuno-modulante, correla invece la ridotta secrezione di SOD-1 al ripristino di un profilo immunitario regolato in corso di SM.

259 - AR 10

Nell'Atassia-Teleangectasia, il betametasone migliora la funzionalità dei linfociti attraverso l'asse dell'IL-7/IL-7Rα

Rosaria Prencipe[1], Emilia Cirillo[1], Giuliana Giardino[1], Loredana Palamaro[1], Vera Gallo[1], Giulia Scalia[2], Luigi Del Vecchio[2], Maria V Barone[1], Michele Menotta[3], Mauro Magnani[3], Claudio Pignata[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatrica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Laboratorio di Ricerca Clinica e Diagnostica avanzata, CEINGE Biotecnologie Avanzate;
[3]Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino "Carlo Bo".

Introduzione ed obiettivi: L'Atassia-Teleangiectasia (A-T) è una patologia rara, clinicamente caratterizzata da progressiva neurodegenerazione associata ad immunodeficienza. In studi precedenti, in seguito a trattamento con glucocorticoidi (GCs), è stato possibile osservare un transitorio miglioramento delle prestazioni neurologiche ed, un paradossale aumento della proliferazione dei linfociti, con effetti variabili tra gli individui. Nei linfociti, l'asse IL-7/IL-7Rα esercita un potente effetto pro-proliferativo. L'obiettivo dello studio è verificare se, nei pazienti A-T trattati con GC in vivo, l'effetto dei glucocorticoidi sulla proliferazione sia mediata dall'asse IL-7/IL-7Rα.
Risultati: prima del trattamento con GC, la risposta proliferativa alla PHA e all' IL-7 risultava ridotta negli A-T rispetto ai controlli. Durante il trattamento in vivo, è stato osservato che in alcuni pazienti l'aumento della risposta proliferativa alla PHA è correlata all'aumento della risposta proliferativa all' IL-7. Questi pazienti sono definiti Responder. Studi di localizzazione subcellulare hanno rivelato che solo nei pazienti Responder vi era una corretta interiorizzazione di IL-7Rα. L'analisi di microarray, eseguita sia nei Responder che nei Non-Responder, ha mostrato una notevole differenza nel livello di espressione di geni definiti differenzialmente espressi (geni-DE), in particolare geni-DE della famiglia dei microRNA e geni-DE della famiglia dei Complessi Multipli. È interessante notare che alcuni geni-DE sono implicati in percorsi rilevanti per la patogenesi della A-T, come la proliferazione cellulare, la rigenerazione e la differenziazione, il traffico endosomiale/lisosomiale e l'infiammazione.
Conclusione: I nostri risultati suggeriscono che il miglioramento della risposta proliferativa alla PHA, durante il trattamento con GC, è parallelo ad un miglioramento della funzionalità dell'asse IL-7/IL-7Rα. Inoltre, i nostri dati confermano anche che gli studi in vitro sulla funzionalità dei linfociti rappresentano un modello cellulare per ottenere una migliore comprensione della patogenesi della malattia e del meccanismo d'azione di GC.

260 - AR 10

Prevalenza e caratteristiche cliniche della psoriasi nei pazienti con immunodeficienza comune variabile

Matteo Megna[1], Antonio Pecoraro[2], Alessia Villani[1], Ludovica Crescenzi[2], Anna Balato[3], Giuseppe Spadaro[2], Gabriella Fabbrocini[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'immunodeficienza comune variabile (ICV) è una immunodeficienza primitiva caratterizzata da basi livelli di immunoglobuline e infezioni ricorrenti. Le alterazioni immunitarie e il relativo quadro clinico sono estremamente variabili, con il 30% dei pazienti che sviluppa patologie autoimmuni nel corso della loro vita. Difatti, malattie cutanee autoimmunitare come la vitiligine e l'alopecia areata sembrano essere molti comuni nei pazienti con ICV. Scarsi sono, invece, i dati relativi alla frequenza e alle caratteristiche cliniche della psoriasi. Per tali motivi abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico di un anno valutando la prevalenza e le caratteristiche cliniche delle comorbilità cutanee in pazienti con ICV.
Risultati: La popolazione in studio era rappresentata da 58 pazienti affetti da ICV (età media: 44.9±13.7 anni, 57% di sesso femminile). Alla diagnosi i pazienti avevano una età media di 36.7±12.9 anni, con i livelli medi di IgG, IgA e IgM di 216.6±92.9, 21.4±20.9 e 12.9±11.5 mg/dL, rispettivamente. Interessatamente, 13/58 pazienti risultavano affetti da psoriasi (22%); nessuna differenza significativa riguardo i livelli di IgG, IgA e IgM veniva osservata tra i pazienti con e senza psoriasi. L'insorgenza della psoriasi precedeva di solito la diagnosi di ICV o la terapia sostitutiva con immunoglobuline (11/13, 85%). La psoriasi a placche rappresentava la forma più comune di malattia (12/13, 92%) e le sedi di localizzazione più frequenti risultavano i gomiti, le ginocchia e la regione lombo-sacrale. Nel 92% dei casi si trattava di una forma di psoriasi lieve.
Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che la psoriasi è una comorbidità comune tra i pazienti con ICV, di solito di gravità lieve, probabilmente a causa della terapia sostitutiva con immunoglobuline che svolgono un'azione immunomodulante sulle cellule B e T. Un regolare e attento follow-up dermatologico appare così necessario per i pazienti con ICV al fine di una diagnosi e terapia tempestiva della comorbidità cutanee.

261 - AR 10

Un nuovo marcatore molecolare nell' idrosadenite suppurativa: IL-26

Emanuele Scala[1], Sara Cacciapuoti[1], Giuseppina Caiazzo[2], Roberta Di Caprio[1], Gabriella Fabbrocini[1], Anna Balato[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'idrosadenite suppurativa (HS) è una malattia infiammatoria cronica della cute caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario. In particolare difetti nella risposta Th17 e un'alterata espressione di citochine pro-infiammatorie (es., IL-17, IL-20 e IL-22) riducono la produzione dei peptidi antimicrobici (es., HBD2 e HBD3) da parte delle cellule epiteliali. Ne consegue così, una maggiore suscettibilità alle infezioni nelle aree di infiammazione che in genere si sviluppano in prossimità delle ghiandole sudoripare e in altre zone del corpo soggette a maggiore sfregamento. Sulla base di queste osservazioni, in questo studio è stata ampliata la relazione che esiste tra citochine e peptidi antimicrobici in HS. In particolare, è stata valutata l'attività pro-infiammatoria e antimicrobica dell'IL-26 prodotta principalmente dalle Th17. I soggetti reclutati affetti da HS grave (Sartorius score>30) hanno mostrato livelli plasmatici e cutanei dell'IL-26 nettamente superiori rispetto ai soggetti sani. Inoltre, risultati ottenuti con studi di neutralizzazione dell'IL-26 hanno evidenziato che essa è capace di modulare la risposta Th17 immuno-mediata e la produzione dei peptidi antimicrobici (es., HBD2 e HBD3) in HS. Infine, la capacità battericida dell'IL-26 prodotta dai linfomonociti isolati dai pazienti HS è stata valutata tramite saggi di inibizione della crescita batterica dello *Staphylococcus aureus*.
Risultati: Sebbene l'IL-26 sia capace di promuovere l'infiammazione, essa non è in grado di esplicare un'attività battericida in HS.
Conclusioni: L'insieme di questi risultati indica che l'IL-26 gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'HS rappresentando un possibile target terapeutico in quanto il suo blocco riduce l'infiammazione senza promuovere il rischio di infezioni.

262 - AR 10

Ambulatorio condiviso per le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMIDs)

Raffaele Scarpa[1], Fabiana Castiglione[2], Emilia Anna Vozzella[4], Anna Iervolino[5], Gabriella Fabbrocini[3]

[1,2,3,4,5]UOC di Reumatologia[1], Gastroenterologia[2], Dermatologia[3], Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia. Direzione Sanitaria[4], Direzione Generale[5], AOU Federico II; Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Da Gennaio 2018 è attivo nell'AOU Federico II l'ambulatorio condiviso per le IMIDs (in particolare Psoriasi, artrite psoriasica e malattie infiammatorie croniche intestinali) nell'ambito delle Linee progettuali relative agli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale (Legge 662/96), Piano Sanitario Nazionale 2014-2016.
Risultati: A tutto il mese di Dicembre 2019 sono stati osservati complessivamente 486 pazienti con circa 20 accessi settimanali, contemporanei, dedicati al progetto. 202 pazienti (41.5%), nella stessa giornata, hanno eseguito 2 consulenze specialistiche, 46 (39.4%) 3 consulenze ed i restanti 238 (48.9%) 1 consulenza, sempre su richiesta di uno specialista afferente all'ambulatorio condiviso.
Nel dettaglio 390 pazienti (39.7%) hanno eseguito una consulenza dermatologica, 402 (40.9%) una consulenza reumatologica e 190 (19.3%) una consulenza gastroenterologica.
Gli esami già in possesso dei pazienti sono risultati utili e sufficienti ai fini della gestione clinica nel 86,4% ed in nessun caso è stato necessario duplicare gli esami già in possesso dei pazienti sia perché appropriati ai fini della gestione clinica, sia perché di recente esecuzione e quindi utilizzabili.
Nel 38.5% è stato necessario eseguire su richiesta di uno degli specialisti ulteriori esami per supportare la diagnosi. In quasi tutti i casi la diagnosi è stata raggiunta senza la necessità di eseguire esami complessi (TAC e Risonanza Magnetica).
Nel 65% è stato sufficiente eseguire in sede un esame ecografico (di cute, intestino e/o articolazioni) da parte di uno specialista esperto di imaging.
Conclusioni: La lista d'attesa nel caso di una prima visita nell'ambulatorio condiviso è ad oggi di circa 20 giorni mentre una/due consulenze specialistiche sono programmabili in un massimo di 15 giorni. Ciò porterà nel tempo ad un abbattimento del ritardo diagnostico di alcune IMIDs ed in particolare della psoriasi, della malattia di Crohn e delle spondiloartriti.

263 - AR 10

Principali comorbidità in pazienti affetti da artrite psoriasica in terapia con inibitori del TNF-α

Nadia Scotti[1], Luisa Costa[1], Marco Tasso[1], Francesca Foglia[1], Carolina Benigno[1], Giuseppina Tramontano[1], Erika Mostacciuolo[1], Valentina Ugoccioni[1], Jessica Luppino[1], Rosario Peluso[1], Antonio Del Puente[1], Raffaele Scarpa[1], Francesco Caso[1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica frequentemente associata a comorbidità.
Scopo dello studio è stato indagare le principali patologie associate a pazienti affetti da AP ed terapia con bDMARDs.
Risultati: Sono stati arruolati 240 pazienti con AP, classificati in base ai criteri CASPAR, di cui 140 donne (58.3%) e 100 uomini (41.6%).
Settantasette pazienti (32%) assumevano concomitante terapia con csDMARDs (methotrexate, salazopirina, e leflunomide).
Dei 240 pazienti, 10 (4.1%) non presentavano alcuna comorbidità.
La patologia concomitante più frequentemente osservata è risultata essere la sindrome metabolica, presente in 134 pazienti (56%). A seguire 86 pazienti (35.8%) presentavano steatosi epatica, 71 pazienti (29.5%) ipertensione arteriosa, 36 pazienti (15%) dislipidemia e 20 pazienti (8.3%) diabete mellito di tipo II.
Nell'ambito dei disturbi del tratto gastrointestinale, oltre la steatosi epatica, le patologie a maggiore frequenza erano: angioma epatico (24 pazienti, 10%), malattia da reflusso gastroesofageo (23 pazienti, 9.5%), litiasi biliare (22 pazienti, 9.1%), malattie infiammatorie croniche intestinali (5 pazienti, 2%). Patologia nodulare tiroidea (79 pazienti, 32.9%) e tiroidite di Hashimoto (21 pazienti, 8.75%) sono risultate essere le principali comorbidità dal punto di vista endocrinologico. Come interessamento neurologico è stata riscontrata la presenza di cefalea in 16 pazienti (6.6%), mentre per quanto riguarda le patologie oculistiche l'uveite era presente solo in 3 pazienti (1.25%). In merito agli apparati urinario e respiratorio, le più frequenti patologie concomitanti emerse sono state la litiasi renale (50 pazienti, 20.8%), l'ipertrofia prostatica benigna (43 pazienti, 17.9%), e la BPCO (5 pazienti, 2%). Infine in ambito psichiatrico le comorbidità più comunemente riscontrate erano la sindrome ansioso-depressiva (24 pazienti, 10%) e l'ansia generalizzata (5 pazienti, 2%).
Conclusioni: Questo studio evidenzia che le principali patologie associate all' AP sono i disordini cardiovascolari, gastrointestinali, tiroidei, urinari e psichiatrici. In particolare la sindrome metabolica è risultata essere la comorbidità più frequente.

264 - AR 11

Lophira lanceolata: una preziosa risorsa per agire sulla trasmissione della malaria

Annalisa Lopatriello[1], Giuseppina Chianese[1], Silvia Parapini[2], Annette Habluetzel[3], Donatella Taramelli[2], Harouna Sore[3], Alain R Tenoh[3], Orazio Taglialatela-Scafati[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di scienze biomediche, chirurgiche e dentali, Università di Milano;
[3]Scuola di Farmacia, Università di Camerino.

Introduzione ed obiettivi: La malaria è una malattia infettiva che, secondo le stime dell'OMS, ha causato circa 228 milioni di nuovi casi clinici e 405.000 decessi in tutto il mondo nel 2018. Lo sviluppo della resistenza ai farmaci attualmente impiegati, sollecita la comunità scientifica ad identificare nuovi *lead-compound* antimalarici o nuove fitoterapie. Allo stesso tempo vi è una forte necessità di individuare nuovi agenti, che siano in grado di bloccare la trasmissione di questa malattia. In questo campo, mirare agli stadi trasmissibili, dai gametociti mature agli ookineti, del *Plasmodium* è una strategia cruciale per l'eliminazione e l'eradicazione della malaria. Dato che le piante medicinali rappresentano una importante fonte per la scoperta di nuovi farmaci antimalarici, il nostro approccio per l'identificazione di tali agenti si è basata sulla analisi fitochimica di piante africane, al fine di isolare nuovi composti potenzialmente attivi sugli stadi trasmissibili.
Risultati: Saggi farmacologici, specifici per gli stadi trasmissibili del parassita della malaria condotti sugli estratti di queste piante, hanno indicato *Lophira lanceolata* (Tiegh. ex Keay) come una potenziale risorsa in questo campo. In particolare, l'estratto di metanolo della corteccia del fusto di *L. lanceolata* ha mostrato una rilevante attività di inibizione in diversi stadi: sul ceppo gametocitario 3D7 (IC_{50} ~7,74 µM); oltre all'ODA (Ookinete development assay), i cui risultati indicano una percentuale di inibizione di circa il 95% alla dose di 50 µg/mL. Un'analisi bio-guidata delle diverse fasi di purificazione cromatografica (ad es. MPLC, HPLC) dell'estratto organico ha condotto all'identificazione di un composto responsabile dell'attività inibitoria sui gametociti (IC_{50} ~0,14 µM), insieme ad un altro composto, responsabile invece dell'inibizione degli ookinetes.
Conclusioni: Questo studio conferma la potenzialità dello screening biologico di piante antimalariche, per la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci attivi contro gli stadi trasmissibili del *Plasmodium*.

Referenze
1. World Health Organization. World Malaria Report 2019, WHO, Geneva. 2019.
2. L. P. Ouattara et al. Parasitology Research (2014), 113, 405–416.
3. S. Sanon, et al. African Journal of Laboratory Medicine (2013), 2, 81.

265 - AR 11

Effetto di tipo postbiotico e probiotico di L. Rhamnosus GG contro i danni indotti dal rotavirus in cellule epiteliali intestinali

Valentina Cioffi[1], Vittoria Buccigrossi[1], Sara Terranova[1], Alfredo Guarino[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Rotavirus (RV) infetta l'epitelio intestinale con due diversi meccanismi provocando diarrea. 1. l'enterotossina NSP4 altera l'equilibrio idroelettrolitico provocando secrezione di acqua ed elettroliti (danno enterotossico); 2. le particelle virali alterano la struttura del citoscheletro danneggiano la cellula e di conseguenza l'integrità epiteliale (danno citotossico) (De Marco G et al. J Infect Dis. 2009). L. rhamnosus GG (LGG) viene utilizzato come trattamento per la gastroenterite acuta in età pediatrica (linee guida ESPGHAN) ma i meccanismi di azione sono definiti solo in parte. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia e i meccanismi di azione coinvolti in un modello in-vitro di diarrea da RV utilizzando il sistema delle camere di Ussing (Isc) e la misura della resistenza epiteliale (TER) per valutare rispettivamente il danno enterotossico e citotossico.
Risultati: La secrezione indotta da NSP4 viene completamente inibita sia dal batterio vivo (LGG+NSP4=0,9□0,9 vs NSP4=7,3□0,9 □A/cm2; $p<0.05$) che dal suo mezzo condizionato (LGGm+NSP4=-0,5□ 0,63 vs NSP4=9,24□ 0,73 □A/cm2; $p<0,05$). Il RV riduce del 68% la TER rispetto al controllo ma tale effetto si riduce del 21,2% in presenza di LGG ($p<0,05$). LGGm invece non sembra proteggere l'epitelio intestinale da tale danno (LGGm+RV -51,7% vs RV -66,5% of TER decrease; $p=0,446$). Inoltre, LGG e LGGm riducono in maniera significativa ed equiparabile i livelli intracellulari dei ROS, il numero di nuclei apoptotici e la traslocazione nucleare di NFkβ indotte da RV ($p<0,05$).
Conclusioni: LGG inibisce il danno enterotossico del RV mediante molecole rilasciate nel mezzo di coltura con un meccanismo di tipo farmacologico (effetto postbiotico). Successivamente, il batterio vivo esercita un effetto barriera a lungo termine proteggendo l'enterocita dal danno citotossico (effetto probiotico). I meccanismi d'azione utilizzati da LGG per contrastare i danni da RV prevedono la riduzione dell'attivazione di specifici meccanismi come lo stress ossidativo, apoptosi e infiammazione.

Conflitto di interesse: Questo studio è stato in parte supportato da Dicofarm SpA.

266 - AR 11

Sviluppo di un protocollo sperimentale per la messa a punto di un nuovo modello murino di meningite meningococcica

Elena Scaglione[1], Chiara Pagliuca[1], Francesca Carraturo[1], Giuseppe Mantova[1,2], Valeria Caturano[4], Paola D'Aprile[4], Caterina Pagliarulo[3], Roberta Colicchio[1,4], Paola Salvatore[1,4,5]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze e Tecnologie, Università degli Studi del Sannio, Benevento;
[4]D.A.I. di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, U.O.C. di Microbiologia clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli;
[5]CEINGE-Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l., Napoli.

Introduzione ed obiettivi: *Neisseria meningitidis* è tra i principali agenti eziologici della meningite batterica. Il meningococco colonizza il rinofaringe umano di circa il 10% dei soggetti sani ma in particolari circostanze acquista capacità invasive che gli consentono di oltrepassare la barriera mucosale, invadere il flusso sanguigno e causare setticemia. Il meningococco, può causare sepsi fulminante anche senza lo sviluppo di meningite ma può anche moltiplicarsi silenziosamente nel sangue, attraversare la barriera ematoencefalica, raggiungendo così il sistema nervoso centrale causando meningite. I modelli animali di meningite batterica rappresentano un valido strumento per comprendere le interazioni ospite-patogeno che si verificano a livello cerebrale e per studiare i meccanismi patogenetici della meningite meningococcica. Sebbene in passato siano stati sviluppati diversi modelli murini, nessuno di questi è stato in grado di riprodurre le caratteristiche patologiche della malattia meningococcica umana. In questo lavoro, è stato ideato un protocollo sperimentale per indurre l'infezione meningococcica in un modello murino basato sull'inoculo intracisternale dei ceppi batterici.
Risultati: I segni peculiari della meningite umana sono stati riscontrati nell'ospite murino attraverso la valutazione dei parametri clinici e mediante analisi microbiologiche ed istologiche del tessuto cerebrale. Tramite l'infezione intracisternale, il meningococco viene rilasciato direttamente nella *cisterna magna* dell'ospite murino aumentando efficacemente la replicazione batterica nel tessuto cerebrale. Grazie a questo modello di infezione, è possibile rilevare i meningococchi anche negli organi periferici (milza e fegato) dei topi infetti, suggerendo che il fegato rappresenta un organo bersaglio per *N. meningitidis*.
Conclusioni: Tale modello sperimentale risulta particolarmente utile per la caratterizzazione dell'infezione meningococcica nell'ospite murino e per la valutazione del ruolo patogenetico dei determinanti di superficie del meningococco. La via di infezione intracisternale assicura il completo rilascio dei meningococchi direttamente nella *cisterna magna*, facilitando così la replicazione batterica nel liquido cerebrospinale e inducendo la meningite con caratteristiche cliniche paragonabili a quelle osservate nell'uomo.

267 - AR 11

La terapia con Ossigeno-iperbarico riduce la mortalità in pazienti con Gangrena di Fournier. Risultati di uno Studio Osservazionale Multicentrico

Carmine Turco[1], Adele Durante[1], Massimiliano Creta[1], Simone Morra[1], Luigi De Luca[1], Luigi Napolitano[1], Ferdinando Fusco[1], Vincenzo Mirone[1], Nicola Longo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le evidenze sui benefici clinici dell'Ossigenoterapia Iperbarica (HBOT) in pazienti con Gangrena di Fournier (FG) sono controversi e inconclusivi. Lo scopo di questo studio è paragonare la mortalità dovuta a FG in pazienti sottoposti a sbrigliamento chirurgico e/o terapia antibiotica standard da sola o in associazione ad HBOT.
E' stato effettuato uno studio multicentrico retrospettivo caso-controllo. Sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di FG, da Giugno 2009 a Giugno 2019.
I pazienti sono stati sottoposti a sbrigliamento chirurgico e/o terapia antibiotica standard da sola o in associazione ad HBOT. I fattori associati a mortalità, dovuta a FG, sono stati calcolati utilizzando variabili uni e multi-variate. L'outcome primario è stato quello di misurare la mortalità dovuta a FG.
Risultati: È stato preso in considerazione un totale di 161 pazienti con diagnosi di FG. L'Indice medio di Severità della FG è di 8.6 ± 4.5. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia antibiotica ad ampio spettro per via parenterale. È stato eseguito uno sbrigliamento chirurgico in 139 pazienti (86.3%) pazienti. Un totale di 72 pazienti (44.7%) è stato sottoposto a HBOT.
Casi di morte dovuta a FG sono stati 32 (36.0%) tra i pazienti non sottoposti a HBOT e 14 (19.4%) tra i pazienti sottoposti a HBOT (p=0.01). All'analisi multivariata, lo sbrigliamento chirurgico e l'HOT si sono dimostrati predittori indipendenti di più bassa mortalità, mentre un Indice di Severità della FG più alto è stato predittore indipendente di più alta mortalità.
Conclusioni: HBOT e sbrigliamento chirurgico sono predittori indipendenti di una ridotta mortalità dovuta a FG.

268 - AR 11

Epidemiologia molecolare e virulenza di *Klebsiella pneumoniae* colistina-resistente da emocolture di pazienti dell'Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli

Eliana P Esposito[1], Matteo Cervoni[2], Antonella Migliaccio[1], Mariano Bernardo[3], Valeria Crivaro[3], Maria Bagattini[1], Maria Triassi[1], Francesco Imperi[2], Raffaele Zarrilli[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi Roma Tre;
[3]Azienda Ospedaliera dei Colli Monaldi, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La resistenza alla colistina è un fenomeno emergente in *K. pneumoniae* multi-resistente. Questo studio analizza l'epidemiologia molecolare e i profili di virulenza di 25 *K. pneumoniae* resistenti alla colistina isolate da emocolture di pazienti dell'Azienda Ospedaliera dei Colli di Napoli nel periodo 2015-2016.
Risultati: Le Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) della colistina sono comprese tra 4 e 256 mg/L. L'inattivazione del gene *mgrB*, un regolatore negativo della trascrizione del sistema a doppio componente PhoQ / PhoP, è il meccanismo di resistenza alla colistina identificato in 22 isolati. Di questi, undici isolati assegnati a ST512 e PFGE A, A3 e A4 mostrano mutazione frameshift o inattivazione di *mgrb* per inserzione dell'elemento IS5-like; sette isolati assegnati all'ST258 e PFGE A1 e A2 mostrano rispettivamente una mutazione *nonsenso* e inserzione di IS5-like in *mgrB*; due isolati assegnati a ST101 e un isolato a ST392 presentano mutazioni *missenso* in *mgrB*; un isolato assegnato a ST45 presenta inserzione di IS903 in *mgrB*; gli isolati ST629 e ST101 mostrano mutazioni missenso in *phoQ* e una mutazione missenso in *pmrA*. Gli isolati di *K. pneumoniae* colistino-resistenti mostrano profili di virulenza variabili; i due isolati assegnati a ST45 e ST629 mostrano un'infettività significativamente elevata rispetto agli altri isolati ($P<0.001$). Inoltre, una correlazione inversa è stata riscontrata tra le MICs della colistina e la dose letale 90% (LD90) degli isolati.
Conclusioni: L'inattivazione di *mgrB* è il meccanismo di resistenza alla colistina frequentemente identificato negli isolati clinici *K. pneumoniae* dall'Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli. La presenza di identiche inserzioni/mutazioni in *K. pneumoniae* con identico ST e profilo di PFGE suggerisce un'espansione clonale e una cross-trasmissione tra i pazienti. *K. pneumoniae* con diverso genotipo mostrano differenti profili di virulenza. Una MIC elevata della colistina è predittiva di una bassa infettività del ceppo di *K. pneumoniae*.

269 - AR 11

Un derivato della deossinoirimicina (DNJ) inibisce la formazione del biofilm e l'espressione dei fattori di virulenza di *Staphylococcus aureus*

Antonella De Rosa[1], Maria Arciprete[1], Eleni Antonaki[1], Anna Esposito[2], Annalisa Guaragna[2], Eliana De Gregorio[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: *Stafilococcus aureus*, un importante patogeno umano associato a infezioni refrattarie associate al biofilm, resiste al trattamento antibiotico a causa dell'emergere di ceppi multi-resistenti e attraverso la formazione di biofilm. Gli iminozuccheri, analoghi strutturali dei carboidrati in cui l'atomo di ossigeno è sostituito dall'azoto, sono attualmente allo studio come potenziali agenti terapeutici in molte patologie umane. Pochissimi studi sono stati dedicati all'effetto di iminozuccheri come antimicrobici. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se una library di derivati della deossinoirimicina (DNJ), caratterizzata da differenze nella lunghezza totale della catena alchilica, potesse prevenire la crescita delle cellule planctoniche e la formazione del biofilm di *S. aureus*. È stato inoltre valutata la capacità di tali molecole di agire come sostanze anti-virulenza, in grado di inibire il rilascio dei fattori di virulenza.
Risultati: Il composto L-1 ha mostrato la migliore attività antimicrobica e antibiofilm in maniera dose-dipendente, mostrando un'attività antimicrobica sinergica o additiva con antibiotici convenzionali. Concentrazioni sub-inibitorie di L-1 inducono una forte riduzione della biomassa del biofilm di *S. aureus*. Per chiarire i meccanismi responsabili dell'inibizione della crescita di *S. aureus* e della formazione di biofilm abbiamo condotto un'analisi trascrizionale dopo trattamento delle cellule planctoniche con L-1. A concentrazioni sub-inibitorie, il composto L-1 reprime l'espressione dei diversi fattori di virulenza di *S. aureus*, incluse diverse tossine (Hla, Hlb, LuKD, LukE) e cruciali regolatori globali, come RNAIII, SarA e SaeR.
Conclusioni: L-1 agisce come un buon agente antibatterico e antibiofilm e può rappresentare una nuova molecola per il trattamento delle infezioni causate da *S. aureus* correlate al biofilm. Inoltre, il composto L-1 può attenuare la virulenza di *S. aureus* influenzando l'espressione dei geni associati alla sua virulenza.

270 - AR 11

Sviluppo di nuovi agenti antimicrobici di natura peptidica

Francesco Merlino[1], Rosa Bellavita[1], Alfonso Carotenuto[1], Diego Brancaccio[1], Elisabetta Buommino[1], Paolo Grieco[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il crescente sviluppo della resistenza agli antibiotici si presenta come una seria preoccupazione per la salute umana. Sebbene agenti antimicrobici abbiano salvato vite di milioni di persone, il loro uso intensivo ed inappropriato, sia in ambito umano che veterinario, ha promosso la nascita della antibiotico-resistenza (AMR) e, pertanto, un maggior rischio di infezioni non trattabili. Inoltre, la nascita dell'AMR coincide con un declino del tasso di sviluppo di nuovi agenti antimicrobici. Infatti, solo alcuni nuovi antibiotici contro i batteri Gram-positivi sono diventati disponibili negli ultimi anni.
In questo contesto, i peptidi antimicrobici (Antimicrobial Peptides, AMPs) rappresentano delle valide alternative. Essi sono delle piccole molecole peptidiche isolati in diversi organismi, appartenenti sia al regno vegetale che animale, quali batteri, piante, insetti, anfibi e mammiferi.
Da tempo il nostro gruppo di ricerca lavora sulla isoforma Temporina L, un peptide estratto dalla pelle della rana europea *Rana temporaria.* Questo composto risulta particolarmente interessante in quanto presenta uno spettro d'azione che coinvolge sia Gram positivi che ceppi Gram negativi antibiotico resistenti, quali *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia Coli*. La Temporina L è un AMPs costituito da 13 residui amminoacidici, con la porzione C-terminale di natura ammidico. Partendo da un derivato della TL, ossia dalla [Pro^3]TL, è stata sviluppata una libreria di composti inserendo differenti gruppi funzionali nella posizione 4 dell'anello pirrolidinico della Pro^3. Successivamente, è stata studiata l'influenza che queste modifiche possono avere sull'interazione col target, rappresentato dalle membrane batteriche.
Risultati: Sono stati identificati nuovi analoghi peptidici con proprietà interessanti che li rendono promettenti per un'ulteriore ottimizzazione chimica. In maniera più dettagliata, dagli studi condotti è emerso che alcuni analoghi sintetizzati presentano una elevata attività candidacida e anti Gram-negativo.
Conclusioni: Le caratteristiche biologiche delle molecole sintetizzate rappresentano potenziali agenti terapeutici innovativi e alternativi, soprattutto nelle infezioni sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici.

271 - AR 11

La transizione dell'adolescente con infezione da HIV a trasmissione verticale

Eugenia Bruzzese[1], Grazia I Continisio[1], Andrea Lo Vecchio[1], Carla Russo[1], Maria Rosaria Cotugno[2], Cinzia Storace[1], Carmela Mango[1], Alfredo Guarino[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2] Dipartimento di Medicina Clinica Chirurgica, Sezione di Malattie Infettive, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I problemi clinici, psicologici e sociali del paziente pediatrico con HIV sono amplificati nella fase di transizione adolescente/adulto. L'obiettivo del progetto è stato quello di valutare l'effetto di un processo strutturato di transizione dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto, su stato di infezione, qualità di vita e benessere psicologico di adolescenti con infezione da HIV a trasmissione verticale. Sono stati arruolati adolescenti con infezione da HIV (età 14- 20 anni), consapevoli della malattia, seguiti presso l'Unità di Malattie Infettive Pediatriche dell'AOU Federico II di Napoli. E' stato istituito ambulatorio con la partecipazione di pediatri infettivologi, infettivologi dell'adulto, psicologa, infermiera e assistente sociale con specifiche competenze. In condizioni basali (T0), dopo12 mesi di intervento (T12) e sei mesi dopo la transizione alla Medicina dell'adulto (T18) sono stati valutati parametri clinici, viro-immunologici e psicologici.
Risultati: Sono stati arruolati 13 pazienti (età mediana 17 anni, range 14-20, M 5/13) con infezione da HIV. In 11 su 13 pazienti è stato possibile semplificare la terapia ARV con riduzione significativa sia del numero di compresse che del numero di somministrazioni giornaliere (da 4.18 ± 1.72 a 2.0 ± 1.1, $p<.002$, e da 1.82 ± 0.4 a 1.09 ±0.3, $p<.0001$, rispettivamente). La percentuale di pazienti con viremia indosabile è passato da 61 a 77% e il numero di pazienti con CD4+ > 25% da 61 a 74%. Sei mesi dopo la transizione, il 100% dei pazienti è risultato viro-soppresso. Sotto il profilo psicologico, la percentuale di pazienti con "distress severo" si è ridotta dal 38 al 15%. Il punteggio medio di benessere è passato da 68 a 77.5.
Conclusioni: La transizione rappresenta un'opportunità per migliorare la gestione terapeutica e l'assetto psicologico, dell'adolescente con infezione da HIV. È necessario lo sviluppo di un protocollo che includa un supporto psicologico anche dopo l'effettiva transizione.

Il progetto è risultato vincitore nel 2015 di un grant competitivo della GILEAD Sciences S.r.l. (Milan, Italy).

272 - AR 11

Influenza di diversi tipi di pilina sulla formazione di biofilm in ceppi clinici di *Pseudomonas aeruginosa*

Matilde Esposito[1], Emanuela Roscetto[1], Heleni Antonaki[1], Maria E De Biase[1], Camilla Esposito[1], Nicoletta Napodano[1], Veronica Sarnataro[1], Valentina Fiore[1], Maria V Pishbin[1], Rossella Paolillo[1], Maria R Catania[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: *Pseudomonas aeruginosa* (PA) è un patogeno opportunista che causa più dell'80% delle infezioni respiratorie croniche in pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). Tra i suoi numerosi fattori di virulenza, i pili sono fondamentali nell'interazione con le cellule della mucosa epiteliale e nella formazione di biofilm. PA possiede un solo gene strutturale, *pilA*, per la sintesi del pilo, per cui piline differenti originano da mutazioni casuali in questo gene. L'operone per la pilina presenta una grossa variabilità tra ceppi diversi: in alcuni il gene *pilA* si trova strettamente a monte del gene *tRNA ^{thr}*, mentre in altri sono frapposte sequenze codificanti per differenti proteine. Sono stati individuati 5 gruppi di piline distinguibili per la struttura dell'operone, con una forte prevalenza di piline di gruppo I e II nei ceppi FC.
Lo scopo del lavoro è stato quello di caratterizzare ceppi di *PA* isolati da pazienti-FC colonizzati cronicamente sulla base del gruppo di appartenenza delle loro piline e della capacità di produrre biofilm in vitro, analizzando una possibile corrispondenza tra tipo di pilina e produzione di biofilm.
Risultati: dei 96 ceppi in studio, caratterizzati mediante PCR per il tipo di gene *pilA* e l'eventuale presenza di geni accessori, 49 ceppi sono risultati appartenere al gruppo I, 40 al gruppo II e 7 al gruppo III. La formazione di biofilm è stata investigata mediante spettrofotometria e microscopia confocale. Entità e velocità di formazione del biofilm sono risultati confrontabili, indipendentemente dal gruppo delle piline, mentre una marcata differenza risultava nella struttura tridimensionale dei biofilm maturi.
Conclusioni: l'architettura del biofilm nei ceppi FC appare correlata al tipo di pilina espresso. Studi futuri in vivo potranno confermare eventualmente la correlazione tra virulenza e tipo di pilina attraverso l'espressione dei fattori di virulenza studiati.

273 - AR 12

Il cemento antibiotato riveste un ruolo sovrastimato nella prevenzione della formazione del biofilm batterico?

Giulia Famiglietti[1], Roberto de Giovanni[1], Jacopo Russo[1], Marco Lenzi[1], Giovanni Balato[1]

[1]Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il cemento osseo antibiotato è comunemente usato per la prevenzione e trattamento delle infezioni peri-protesiche. La sua efficacia nell'inibire la formazione del biofilm batterico rimane controversa. Lo scopo del presente studio è quello di valutare quantitativamente la crescita del biofilm sulla superficie dei dischetti di cemento osseo contenenti diversi antibiotici, tra cui colistina e linezolid.
Risultati: Ceppi di *S.aureus, P.aeruginosa* e *S.epidermidis* sono stati isolati da pazienti ospedalizzati e conservati a -80°C. Per valutare l'efficacia antibatterica del cemento antibiotato abbiamo effettuato una lettura al microscopio confocale a 48, 72 e 96 ore. La quantità di biofilm è stata misurata mediante microscopia laser confocale con colorazione Live/Dead e software dedicato per valutare la biomassa e la percentuale di batteri vivi e morti. I dischetti di cemento contenente vancomicina da sola o in combinazione con gli aminoglicosidi (gentamicina/tobramicina) non sono risultati essere efficaci nell'inibire la formazione di biofilm di MRSA a 96 ore, mentre addizionato a linezolid risultava ancora attivo nei confronti del biofilm di MRSA. A 72 ore e a 96 ore, il biofilm di S.epidermidis era presente solo sui dischi degli aminoglicosidi. La colistina aggiunta al cemento non risultava efficace nell'inibire l'adesione e la proliferazione di *Pseudomonas aeruginosa* già a 48 ore. Al contrario, gli aminoglicosidi hanno mostrato attività anti-biofilm in tutte le osservazioni.
Conclusioni: L'infezione correlata al biofilm batterico risulta difficile da eradicare a causa della bassa suscettibilità agli agenti antimicrobici dei batteri incorporati. I meccanismi responsabili di questa resistenza includono la difficile penetrazione degli antibiotici e il tasso di crescita alterato dei batteri nel biofilm. Questi risultati mostrano che i cementi contenenti diverse classi di antibiotici hanno mostrato diverse finestre di efficacia nei confronti di batteri gram positivi e gram negativi. Tale variabilità sembrerebbe essere legata alla tipologia di antibiotico e alla cinetica di eluizione.

274 - AR 12

Tennis elbow: studio pilota sulla terapia infiltrativa con collagene

Rossana Gnasso[1], Maria I Di Laora[1], Giulio Magliulo[1], Francesco Celi[1], Federico Migliore[1], Irene Iommazzo[1], Mario Costanzo[1], Enrico Filippini[1], Maria G Schettino[1], Ilenia Bonini[1], Domiziano Tarantino[1], Bruno Corrado[1], Carlo Ruosi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: l'epicondilite è la causa principale di dolore al gomito tra gli adulti; risulta da un processo degenerativo a carico principalmente del tendine estensore radiale breve del carpo. E' stato dimostrato che il collagene suino di tipo I favorisce in vitro la riparazione del tendine. Lo scopo del nostro studio è valutare gli effetti delle infiltrazioni di collagene sul dolore e sulla funzionalità articolare nei pazienti affetti da gomito del tennista.
Risultati: Sono stati reclutati 50 pazienti (31 maschi e 19 femmine, età media 52 anni), affetti da epicondilite da almeno 6 mesi, e sono stati trattati con un ciclo di 5 infiltrazioni di collagene, effettuate con tecnica palpatoria ad intervalli settimanali. I criteri di esclusione sono stati: artrosi severa di gomito, traumi pregressi, radicolopatie a carico dello stesso arto, patologie reumatiche e coagulative. Gli effetti sono stati valutati tramite il questionario "The Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation" (PRTEE), somministrato al paziente prima del trattamento, e al primo ed al terzo mese di follow-up. Rispetto ai valori di partenza, si è riscontrata un riduzione media del punteggio totale del PRTEE del 57% (55% nell'area dolore e 58% nell'area funzione) dopo 1 mese dal termine delle infiltrazioni e una riduzione media del punteggio totale del 66,1% (68,9% nell'area dolore e 63,2% nell'area funzione) dopo 3 mesi. I risultati si sono dimostrati tutti statisticamente significativi al test di Kruskal-Wallis.
Conclusioni: la terapia infiltrativa con collagene suino di tipo I si è dimostrata almeno altrettanto efficace e sicuramente più rapida d'azione rispetto alle terapie infiltrative convenzionali. Essa può pertanto rappresentare una valida opzione terapeutica, considerando anche il basso costo, l'elevata tollerabilità e l'estrema sicurezza. I nostri propositi sono quelli di aumentare la numerosità campionaria e di effettuare un trial clinico randomizzato controllato per confermare questi incoraggianti risultati preliminari.

275 - AR 12

Ruolo dell'H_2S e della trans-sulfuration pathway nella distrofia muscolare di Duchenne

Martina Smimmo[1], Onorina L Manzo[1], Elisabetta Granato[1], Elisabetta Panza[1], Valentina Vellecco[1], Fabio A Iannotti[2], Debora Paris[2], Giuseppe Cirino[1], Mariarosaria Bucci[1]

[1]Dipartimento di Farmacia. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Chimica Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pozzuoli (Na).

Introduzione ed obiettivi: La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare degenerativa a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. La malattia è causata da mutazioni del gene che codifica per la distrofina, determinandone la mancata produzione. Tale mancanza rende le fibre muscolari fragili e facilmente soggette a rottura.
Negli ultimi anni diversi ruoli fisiologici e fisiopatologici sono stati proposti per il gasotransmitter H_2S. Un recente studio ha dimostrato che gli enzimi deputati alla sintesi dell'H_2S quali, cistationina-β-sintasi (CBS), cistationina-γ-liasi (CSE) e 3-mercaptopiruvato-sulfurtransferasi (MPST), sono espressi nella muscolatura scheletrica così come i suoi principali bersagli molecolari. Alla luce di tali evidenze, l'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare il potenziale ruolo della trans-sulfuration pathway nella DMD.
Risultati: In questo studio sono stati utilizzati topi mdx, noto modello murino per lo studio della Duchenne, sacrificati a 7 e a 17 settimane. Da tali topi sono stati prelevati 4 muscoli (soleus, gastrocnemio, quadricipite femorale anteriore e diaframma) per valutare l'espressione degli enzimi responsabili della sintesi di H_2S (real-time PCR) e per analizzare i metaboliti coinvolti nella trans-sulfuration pathway (NMR). I risultati mostrano che l'espressione degli enzimi CBS, CSE e MPST risulta significativamente down-regolata sia a 7 che a 17 settimane. Inoltre, dall'analisi NMR si evince che i principali metaboliti legati alla trans-sulfuration pathway, in particolare glutatione, glutammato e taurina, risultano ridotti nei topi mdx rispetto ai topi di controllo. Infine, è stato anche analizzato il profilo di espressione di CBS, CSE e MPST in mioblasti isolati da bambini affetti da Duchenne. Esperimenti preliminari mostrano un trend in diminuzione di tutti e tre gli enzimi considerati rispetto ai mioblasti sani di controllo.
Conclusioni: Nel loro insieme, tali risultati dimostrano l'esistenza di un'attività compromessa della trans-sulfuration pathway nei muscoli scheletrici dei topi mdx. Ulteriori esperimenti *in vitro* e *in vivo* saranno necessari per rafforzare tale ipotesi.

276 - AR 12

Trattamento artroscopico con sostituto cartilagineo per le patologie condrali focali articolati: risultati a medio-lungo termine

Alessandro Zarra[1], Salvatore Vallefuoco[1], Alessio D'Addona[1], Cristiano De Franco[1], Donato Rosa[1]

[1]Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le lesioni condrali di ginocchio causano uno sviluppo precoce di gonartrosi. La medicina rigenerativa sta studiando agenti biologici e sintetici in grado di ritardare o prevenire il deterioramento articolare. Nel nostro studio analizziamo uno di questi presidi, un gel acellulare di collagene tipo I, per trattare lesioni condrali focali del ginocchio con follow-up a medio-lungo termine

Risultati: In questo studio sono stati inclusi 17 pazienti affetti da condropatia focale fino al grado IV secondo la scala ICRS, trattati in artroscopia con un gel acellulare di collagene tipo I. I pazienti hanno eseguito una RMN di ginocchio pre-operatoria e sono stati sottoposti a questionari pre e post-operatori per la valutazione di outcome clinici (IKDC). Sono stati seguiti con controlli seriati nel tempo fino a 2 anni con una esecuzione di una RMN di ginocchio per la valutazione del MOCART Score. L'IKDC Score risulta significativamente migliorato fino all'ultimo controllo a 24 mesi (da 35±13,2 a 82,1±12,2). All'esame RM è visualizzabile un buon riempimento della lesione condrale con una buona integrazione del sostituto cartilagineo col tessuto circostante, valutato col MOCART Score. In due casi non è stata dimostrata una buona integrazione del sostituto.

Conclusioni: I sostituti cartilaginei si stanno mostrando validi presidi nel trattamento delle condropatie di ginocchio. Il gel acellulare di collagene tipo I risulta al momento riproducibile, affidabile e dai buoni risultati. Sarà importante valutare nel tempo il suo ruolo nella prevenzione di osteoartrosi di ginocchio.

277 - AR 12

Ruolo ed outcome funzionali degli spaziatori articolati di ginocchio nel trattamento delle infezioni protesiche di ginocchio

Jacopo Russo[1], Giulia Famiglietti[1], Roberto de Giovanni[1], Marco Lenzi[1], Giovanni Balato[1]

[1]Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli spaziatori articolati permettono ai pazienti con infezioni protesica di ginocchio di mantenere l'articolarità del ginocchio durante il periodo tra primo e secondo intervento. Tra gli spaziatori mobili ricordiamo lo spaziatore preformato e lo spaziatore secondo Hofmann. Lo scopo del lavoro è quello di valutare i risultati clinici e funzionali dopo l'impianto dello spaziatore articolato per infezione cronica di protesi di ginocchio.
Risultati: Da Gennaio 2018 a Marzo 2019 abbiamo reclutato 28 pazienti trattati con spaziatori articolati per infezione protesica ritardata di ginocchio (15 Hofmann e 13 Mold). I pazienti sono stati osservati prima della rimozione dell'impianto primario ed al momento del reimpianto definitivo, avvenuto in media dopo 3.4 mesi (range 2-4 mesi). Abbiamo valutato il ROM, il VAS, il KSS Knee Score ed il WOMAC Score. La flessione media è aumentata da un valore di 67,7° al tempo 0 ad un valore di 101,6° prima del reimpianto. Il VAS risulta essere passato da un valore pre-operatorio di 79 a 27,3 prima del reimpianto. Abbiamo osservato un incremento del Knee Score da 39,9 a 75,5 e del Function Score da 30,5 a 45,9. Infine, il WOMAC Score risulta essere passato da 49,8 a 24,9.
Conclusioni: Il reimpianto in due tempi rappresenta il protocollo terapeutico affidabile. L'utilizzo dello spaziatore articolato garantisce ottimi risultati funzionali. I pazienti sottoposti ad impianto di spaziatore articolato hanno mostrato una buona gestione del dolore articolare, buon recupero funzionale, ed un'autonomia per le normali attività quotidiane.

278 - AR 12

Macroautofagia e scheletro: nuove prospettive terapeutiche per il trattamento di patologie scheletriche

Carmine Settembre[1], Laura Cinque[1], Chiara De Leonibus[1], Rosa Bartolomeo[1], Giorgia Di Lorenzo[1], Maria Iavazzo[1], Marianna Maddaluno[1], Alessandro Palma[1]

[1]Dipartimento di scienze mediche traslazionali (DISMET), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo scheletro è composto da due diversi tessuti, cartilagine ed ossa, e tre tipo cellulari, condrociti nelle cartilagini, ed osteoblasti ed osteoclasti nelle ossa. Svolge funzioni di supporto, locomotorie, protettive ed endocrine. Difetti scheletrici sono osservati in circa il 50% delle patologie ereditarie umane. Attualmente non esistono cure efficaci per il trattamento di tali manifestazioni. Il nostro laboratorio si propone di indentificare nuovi processi biologici importanti durante sviluppo e mantenimento scheletrico e possibili bersagli terapeutici per il trattamento delle patologie associate.
Risultati: Recentemente abbiamo scoperto che la (macro)autofagia, un processo catabolico che se attivato promuove la degradazione lisosomiale di substrati intracellulari, gioca un ruolo essenziale durante la crescita scheletrica. L'inibizione genetica dell'autofagia in topi causa difetti di crescita delle ossa dovuti ad una inefficiente deposizione di collageni nella matrice extracellulare delle cartilagini (Cinque et al. Nature 2015). Attraverso studi cellulari, abbiamo scoperto che l'autofagia rimuove dal reticolo endoplasmatico la frazione di collagene neosintetizzato che rimane misfoldato. Molecolarmente, tale processo e' mediato dal un complesso proteico formato dallo chaperone calnexina, che lega il collagene misfoldato, e da FAM134B, una proteina di membrana reticolare che interagisce con le proteine autofagiche nel citoplasma (Forrester et al. EMBO J. 2019). Un' alterata autofagia causa accumulo di collageni nel reticolo, difetti di secrezione e stress cellulare in condrociti ed osteoblasti. Abbiamo scoperto che tali difetti sono alla base delle manifestazioni scheletriche caratterizzanti i modelli murini di patologie lisosomiali. L'induzione farmacologica di autofagia normalizza la secrezione di collageni e migliora significativamente lo sviluppo scheletrico in tali modelli (Bartolomeo et al. JCI 2017).
Conclusioni: I nostri dati identificano l'autofagia come processo fondamentale per lo sviluppo e mantenimento dello scheletro e suggeriscono una sua modulazione come trattamento terapeutico per le patologie scheletriche ereditarie.

279 - AR 12

Innesto osseo vascolarizzato da radio volare vs innesto osseo non vascolarizzato: studio prospettico caso-controllo

Morena A Basso[1], Francesco Smeraglia[1], Giuseppe Mosillo[1], Massimo Mariconda[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, sezione di Ortopedia e Traumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Univeristà degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento della pseudoartrosi di scafoide si propone di raggiungere la consolidazione per migliorare la sintomatologia e prevenire l'artrosi post traumatica. Le indicazioni all'uso degli innesti ossei vascolarizzati sono ancora controverse. Scopo di questo studio prospettico comparativo è quello di confrontare il tasso e la velocità di consolidazione degli innesti ossei vascolarizzati da radio volare vs innesti ossei non vascolarizzati da cresta iliaca per il trattamento della pseudoartrosi di scafoide. Il gruppo di studio, formato da 9 pazienti, è stato trattato con innesto osseo vascolarizzato da radio volare, mentre il gruppo di controllo di 12 pazienti, con innesto osseo non vascolarizzato da cresta iliaca. I pazienti sono stati immobilizzati con un apparecchio gessato antibrachiometacarpale per almeno 6 settimane. Tutti i pazienti sono stati valutati con scale funzionali (DASH, Mayo Wrist score, VAS), dinamometro e range articolari e sono stati sottoposti ad un esame Tac per confermare la consolidazione del sito di pseudoartrosi.
Risultati: La consolidazione della pseudoartrosi nel gruppo di studio è stata ottenuta in 8 pazienti su 9 (88%), mentre nel gruppo di controllo in 9 pazienti su 12 (75%). La differenza tra i due gruppi non è risultata significativa. Il tempo medio di consolidazione nel gruppo di studio è stato di 8.6 settimane (range 8-11), mentre nel gruppo di controllo è stato di 11.7 settimane (range10-16). La differenza è risultata significativa ($p<0.05$). Tutti i pazienti hanno mostrato miglioramento nelle scale funzionali, nella forza e nel range articolare.
Conclusioni: L'innesto osseo vascolarizzato è una ottima opzione nel trattamento primario delle pseudoartrosi di scafoide, garantendo ottime percentuali di consolidazioni in un minor tempo rispetto all'innesto osseo non vascolarizzato. La nostra casistica è sovrapponibile a quella riportata in letteratura. Il maggior limite del nostro studio è nel basso numero di pazienti.

280 - AR 12

Trapeziectomia parziale e Impianto di Protesi in Pirocarbonio per il trattamento della rizoartosi: analisi dei risultati dopo un minimo di 8 anni

Francesco Coppola[1], Francesco Smeraglia[1], Morena A Basso[1], Giuseppe Mosillo[1], Massimo Mariconda[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, sezione di Ortopedia e Traumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Univeristà degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento chirurgico della rizoartrosi è indicato nei pazienti con persistenza dei sintomi nonostante il trattamento conservativo. Diverse sono le opzioni chirurgiche descritte. Scopo di questo studio prospettico è quello di dimostrare l'efficacia del PyroDisk, un disco convesso biarticolare in pirocarbonio, che funge da spaziatore dopo una resezione parziale dell'articolazione trapeziometacarpale (ATM). Sono stati analizzati 27 impianti Pyrodisc in 25 donne con uno stato avanzato di osteoartrosi della ATM (Eaton II e III). La valutazione funzionale è stata fatta nel preoperatorio e a 1, 3, 6 e 12 mesi postoperatori e poi a distanza di un anno. Abbiamo utilizzato il DASH score, il VAS score, il test di Kapandji, la soddisfazione del paziente e la forza della presa. Le immagini radiografiche sono state effettuate ad ogni follow-up.
Risultati: L'analisi dei risultati dopo un minimo di 8 anni ha mostrato un aumento del DASH score da un valore medio preoperatorio di 57 (DS+/-14) ad un valore medio di 17 (DS+/-4,3), il VAS score è passato da 7,7 (DS+/-1) a 1 (DS+/-0,8), il test di Kapandji da 7,9 (DS+/-1) a 9 (DS+/-0,8), mentre la forza di presa si è mantenuta costante sul valore medio di 4 (DS+/-1) dopo i primi 6 mesi postoperatori.
Una sola paziente ha mantenuto un VAS score alto e una ridotta forza di presa nonostante il miglioramento del DASH score. Questa paziente presentava una leggera deformità in iperestensione dell'articolazione metacarpofalangea. Dopo 4 anni è stata sottoposta ad un altro intervento chirurgico (trapeziectomia e Artroplastica sec. Ceruso).
Conclusioni: Nel nostro studio abbiamo osservato ottimi risultati e miglioramento della sintomatologia, in particolare dell'opposizione del pollice, della forza di presa e riduzione del dolore, con un basso tasso di complicazioni e di revisioni. La trapeziectomia parziale e l'impianto di protesi in pirocarbonio potrebbe rivelarsi un'ottima opzione per il trattamento della rizoartrosi.

281 - AR 12

Medicina rigenerativa in ortopedia: lipoaspirato microframmentato da adipe nelle condropatie femoro-rotulee nel paziente adulto

Salvatore Vallefuoco[1], Cristiano De Franco[1], Alessio D'Addona[1], Alessandro Zarra[1], Donato Rosa[1]

[1]Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'articolazione femoro-rotulea è soggetta a lesioni condrali di medio-grave entità in pazienti con età inferiore a 60 anni. La medicina rigenerativa sta focalizzando la sua attenzione su questa articolazione per la risoluzione della gonalgia anteriore da patologia femoro-rotulea. Nel nostro studio analizziamo un gruppo di pazienti trattati con infiltrazione di lipoaspirato microframmentato prelevato da adipe (LIPOGEMS).
Risultati: Abbiamo reclutato 30 pazienti (9 M – 22 F, BMI: 28,2, età media di 47 anni) con condropatia femoro-rotulea fino al IV grado ICRS. I pazienti sono stati sottoposti ad infiltrazione di ginocchio con lipoaspirato microframmento prelevato da adipe addominale secondo tecnica LIPOGEMS. Sono stati sottoposti a score soggettivi ed oggettivi (KSS, WOMAC, KOOS, Lysholm e VAS) per la valutazione di outcome clinico-funzionali pre e post-operatori. All'ultimo follow-up, pari a 18 mesi, il VAS risulta essere diminuito, passando da 7,1 a 2,8. Il KSS (Knee e Functional) passa da 57,4 e 62,1 a 85 ed 80, il Lysholm Score da 56,9 a 84,3, il KOOS da 53,6 a 76.4 e il WOMAC da 48,9 a 19,3. È stata inoltre valutata l'attività dei pazienti tramite la Tegner activity score con una modifica dei valori da 2,6 a 3,7.
Conclusioni: La medicina rigenerativa, tramite l'utilizzo di tecniche a minima invasività, sembra essere il giusto mezzo per il trattamento della condropatia femoro-rotulea. Il lipoaspirato microframmento da adpide ha dimostrato di avere un buon impatto sullo stato di salute del paziente, con un miglioramento di tutti gli score considerati.

282 - AR 12

Ruolo delle fosfodiesterasi nell'ipercontrattilità del muscolo scheletrico tipica dell'ipertermia maligna

Elisabetta Granato[1], Onorina L Manzo[1], Martina Smimmo[1], Elisabetta Panza[1], Valentina Vellecco[1], Marianna Vallifuoco[2], Antonio Mancini[2], Giuseppe Cirino[1], Mariarosaria Bucci[1]

[1]Dipartimento di Farmacia. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centro di Biotecnologie, Ospedale "A. Cardarelli", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'ipertermia maligna (MH) è una miopatia farmacogenetica ereditata come predisposizione allo sviluppo di un grave stato di ipermetabolismo dei muscoli scheletrici in risposta alla somministrazione di anestetici volatili. Un recente studio ha dimostrato un incremento significativo dei livelli di H_2S, un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi, nei muscoli dei pazienti affetti da tale sindrome. Alla luce di tali evidenze, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il possibile ruolo della PDE4D e PDE5 nell'ipercontrattilità del muscolo scheletrico tipica dell'Ipertermia Maligna.
Risultati: Per valutare il contributo della PDE4D e della PDE5 nella contrattilità del muscolo sono stati valutati gli effetti dei loro inibitori selettivi su biopsie di muscolo scheletrico ottenute da pazienti suscettibili alla MH (MHS) e MH-negativi (MHN). È stato osservato che in seguito al pretrattamento di biopsie di pazienti MHN con NaHS (un donatore di H_2S), sia il Sildenafil (inibitore PDE5) che il Rolipram (inibitore PDE4) aumentavano la contrazione muscolare. Per poter confermare il ruolo delle fosfodiesterasi nella fisiopatologia dell'MH sono stati poi dosati i livelli di cAMP e cGMP nei tessuti muscolari di pazienti MHS e MHN. I risultati hanno mostrato che in biopsie MHS si assiste ad un significativo aumento dei livelli dei nucleotidi ciclici rispetto alle biopsie MHN, suggerendo una ridotta attività di entrambe le PDE. Analisi molecolari volte a chiarire possibili eventi post-traduzionali responsabili della ridotta attività delle PDE nelle biopsie MHS hanno mostrato che, in quest'ultime, vi è un aumento significativo del grado di sulfidrilazione della PDE5.
Conclusioni: I dati ottenuti hanno confermato il ruolo delle fosfodiesterasi nella contrattilità del muscolo scheletrico e suggeriscono che negli MHS l'attività di tali enzimi risulta ridotta con conseguente aumento dei substrati cAMP e cGMP. Infine, il meccanismo di sulfidrilazione della PDE5, aggiunge un nuovo tassello nello studio della contrattilità del muscolo scheletrico.

283 - AR 12

Perdita ematica e tasso di trasfusione in pazienti sottoposti a tecnica two-stage per protesi totale di ginocchio infetta

Roberto de Giovanni[1], Jacopo Russo[1], Giulia Famiglietti[1], Marco Lenzi[1], Giovanni Balato[1]

[1]Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La revisione two-stage di una protesi di ginocchio infetta è una tecnica efficace ma gravata da un alto tasso di perdite ematiche. L'anemia post-operatoria comporta un ritardo nel recupero. Lo scopo dello studio è di confrontare il tasso di trasfusione e perdita ematica nei due tempi chirurgici in pazienti sottoposti a revisione "Two-stage".
Risultati: Dal Luglio 2018 al Luglio 2019, 18 pazienti con infezione protesica di ginocchio sono stati trattati chirurgicamente con tecnica "two stage". Veniva utilizzato il protocollo di gestione del sanguinamento che prevedeva Acido Tranexamico peri-operatorio, bendaggio elasto-compressivo e posizionamento di drenaggio in aspirazione per 24h. Riportiamo il tasso di trasfusione nel primo e secondo tempo chirurgico e la perdita ematica, calcolata utilizzando la formula del "Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview" (OSTHEO).
Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di perdita ematica (2079.9 mL contro 2525,9 mL). È stata necessaria una trasfusione nel 56% dei pazienti nel primo tempo e nel 67% dopo il reimpianto. Il nadir di emoglobina è stato raggiunto a 1,9 giorni (0-5) nel primo tempo e a 2,3 giorni (0-4) giorni a seguito della riprotesizzazione.
Conclusioni: La revisione two-stage rappresenta un intervento con alto tasso di successo in termini di eradicazione dell'infezione ma correlato ad un alto tasso di perdita ematica e trasfusione post-operatoria. I pazienti trattati per infezione periprotesica di ginocchio riportano un'importante perdita ematica, in particolar modo durante il primo tempo rispetto al reimpianto. Risulta fondamentale l'ottimizzazione preoperatoria del paziente prima di una revisione two-stage.

284 - AR 12

Sindrome di Vaughan-Jackson: presentazione di due casi clinici

Francesco Smeraglia[1], Morena A Basso[1], Giuseppe Mosillo[1], Massimo Mariconda[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, sezione di Ortopedia e Traumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Univeristà degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Vaughan-Jackson si caratterizza per la rottura degenerativa dei tendini estensori delle dita. La causa più frequente, alla mano e al polso, è rappresentata dall'artrite reumatoide, che determina una artropatia della articolazione radio-ulnare distale. Questa artropatia porta ad una rottura da attrito dei tendini che inizia sul lato ulnare del polso, coinvolgendo inizialmente i tendini estensore proprio ed estensore comune del quinto dito. Se la patologia sottostante non viene trattata o non viene controllata, si avrà il sequenziale coinvolgimento degli altri tendini estensori. Gli interventi chirurgici possibili variano in base alla gravità e al numero delle lesioni. Scopo di questo lavoro è la presentazione di due casi clinici di rottura completa dei tendini estensori delle dita in pazienti con artrite reumatoide, trattati con un intervento di transfer tendineo.
Risultati: Nel primo paziente è stata repertata una rottura completa dei tendini estensore proprio del mignolo ed estensore comune del quinto, quarto e terzo dito. Integri, invece, i tendini estensore proprio dell'indice ed estensore comune del secondo dito. Si effettua quindi, un intervento di trasposizione utilizzando i tendini estensori integri. Il secondo paziente, invece, presentava la rottura dei tendini estensore proprio del mignolo, estensore comune delle dita, estensore proprio dell'indice ed estensori radiali del carpo lungo e breve. E' stato quindi effettuato un intervento chirurgico di transfer tendineo prelevando i tendini del flessore superficiale del terzo e quarto dito e suturandoli ai tendini estensori lesionati. I risultati funzionali sono stati ottimali con recupero graduale della estensione del polso e delle dita.
Conclusioni: La rottura progressiva ed atraumatica dei tendini estensori nella sindrome di Vaughan-Jackson determina la necessità di una riparazione chirurgica. L'intervento di transfer tendineo rappresenta, nei casi più gravi, l'opzione migliore portando a buoni risultati funzionali e ad un ottimo recupero dell'estensione.

285 - AR 13

L’Aloperidolo per la prevenzione del delirium nei pazienti in terapia intensiva: systematic review e metanalisi

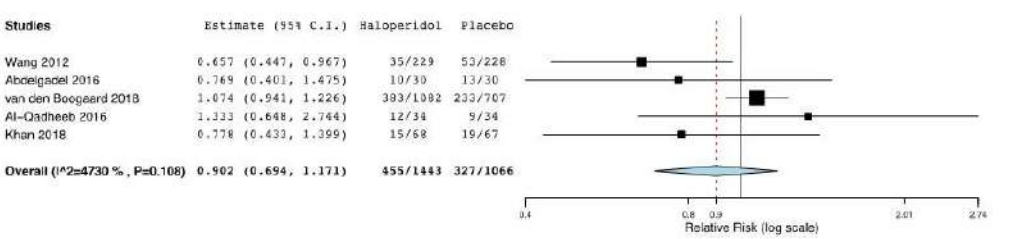
Vittorio Santoro[1], Annachiara Marra[1], Giuseppe Servillo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

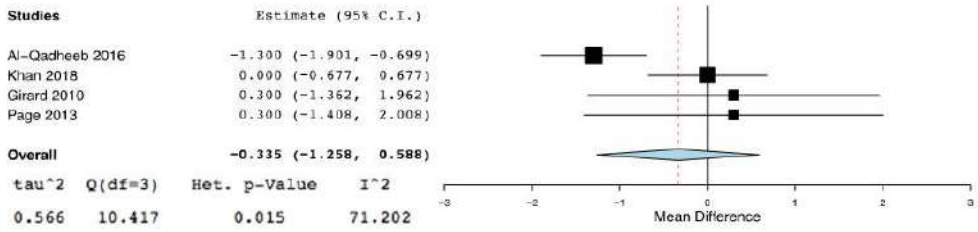
Introduzione ed obiettivi: Il delirium è un disturbo dello stato di coscienza caratterizzato da esordio acuto e variabilità temporale che si manifesta in oltre l’80% dei pazienti durante la degenza in terapia intensiva (TI). Il delirium è un fattore predittivo di maggiore durata della ventilazione meccanica, soggiorni più lunghi in TI, aumento dei costi, compromissione cognitiva e aumentata mortalità a breve e lungo termine.
Gli antipsicotici, in particolare l'aloperidolo, sono comunemente somministrati per il trattamento e la prevenzione del delirium nei pazienti critici. Tuttavia, mancano prove sulla loro sicurezza ed efficacia in questa popolazione.
Pertanto, abbiamo condotto una systematic review sui benefici dell'aloperidolo per la prevenzione del delirium nei pazienti critici.
Risultati: L'uso profilattico dell’aloperidolo non ha ridotto l'incidenza di delirium (RR: 0,90, IC 95%: 0,69 - 1,71) la durata del delirium e i giorni liberi da delirium/coma non differivano confrontando l'aloperidolo con il placebo (durata del delirium MD: -0,33, IC al 95%: -1,25 - 0,588; giorni senza delirium/coma MD: 0,08, IC al 95%: - 0,06 - 0,23) (Fig 1). Non abbiamo riscontrato: un aumento degli effetti extrapiramidali (RR: 1,86, IC 95%: 0,30 - 11,39), e delle aritmie (RR: 1,26, IC 95%: 0,72 - 2.19) né un aumento della durata della degenza in TI (MD: 0,77, IC al 95%: -0,28 - 1,83), in ospedale (MD: -0,57, IC al 95%: -1,32 - 0,18), del livello di sedazione (RR: 1,88, IC 95%: 0,76 - 4,63) e della mortalità (RR: 0,97, IC 95%: 0,83 - 1,18) dei pazienti trattati.
Conclusioni: In questa systematic review che ha valutato 8 RCT con 2806 pazienti, l'aloperidolo 1) non ha ridotto l'incidenza e la durata del delirium, i giorni liberi di delirium/coma e 2) non ha aumentato l'incidenza di effetti extrapiramidali, aritmie, degenza in TI e in ospedale e livello di sedazione e mortalità.

Figura 1: A) Incidenza del delirium B) Durata del delirium C) giorni liberi da delirium/coma

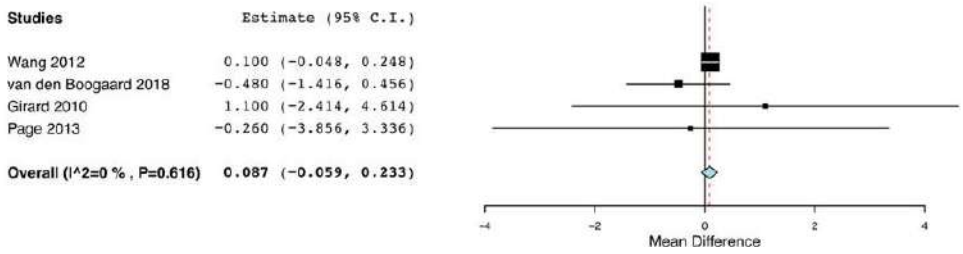
A



B



C



286 - AR 13

La disregolazione dell'autofagia nel parkinsonismo ad esordio precoce associato a SYNJ1

Lucrezia Zerillo[1], Valeria Valente[1], Dominga Fasano[1], Gemma Natale[2], Anna De Rosa[2], Giuseppina Amodio[3], Maria T Pellecchia[3], Paolo Barone[3], Giuseppe De Michele[2], Lucio Nitsch[1], Giovanna M Pierantoni[1], Maurizio Renna[1], Paolo Remondelli[3], Chiara Criscuolo[2], Simona Paladino[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnlogie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno.

Introduzione ed obiettivi: Alcuni geni responsabili delle forme ereditarie della malattia di Parkinson sono implicati nella regolazione del traffico di membrana. Recentemente, il nostro gruppo ha messo in luce che l'alterazione dell'omeostasi e delle funzioni dei compartimenti endosomiali precoci è associata ad un parkinsonismo ad esordio precoce (PARK20) causato dalla mutazione del gene SYNJ1, enfatizzando il ruolo del traffico endosomiale nella patogenesi della malattia di Parkinson. In cellule Synj1-silenziate si osserva un'alterazione della struttura dei lisosomi nonostante non si rilevino differenze sostanziali nei livelli di due marcatori lisosomiali quali Lamp-1 e cathepsin-D. Poiché il traffico diretto ai lisosomi non è influenzato dal silenziamento di Synj1, abbiamo ipotizzato che l'alterazione dei lisosomi potesse essere dovuta a modifiche della via autofagica, la cui attività è cruciale per molte malattie neurodegenerative.
Risultati: Elevati livelli dei marcatori autofagici, LC3-II e p62/SQSTM1, ed un aumento del numero degli autofagosomi sono stati osservati nelle cellule Synj1-silenziate e nei fibroblasti PARK20. Inoltre, attraverso un approccio biochimico ed uno di imaging basato sull'uso di sonde fluorescenti abbiamo osservato che il flusso autofagico risulta perturbato e la clearance dei substrati autofagici è drasticamente ridotta nelle cellule silenziate.
Conclusioni: Complessivamente, i nostri dati indicano un ruolo di Synj1 nella via autofagica da un lato, e mettono in luce un potenziale ruolo della disregolazione di tale processo nella patogenesi dl PARK20 dall'altro.

287 - AR 13

Identificazione di nuovi attivatori dei canali del potassio Kv7.2/Kv7.3 mediante l'utilizzo di un saggio di fluorescenza

Piera Nappi[1], Lidia Carotenuto[1], Francesco Miceli[1], Anna Lauritano[1], Carmine Ostacolo[2], Pietro Campiglia[3], Maurizio Taglialatela[1]

[1]Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Farmacia, Università di Salerno.

Introduzione ed obiettivi: La famiglia dei canali del potassio voltaggio dipendenti Kv7 include 5 diversi membri (Kv7.1-Kv7.5) aventi differenti pattern di espressione e ruolo fisiologico. In particolare, i canali Kv7.2 e Kv7.3 sono espressi a livello del SNC e del SNP nel quale sottendono la corrente-M (IKM), coinvolta nella regolazione dell'eccitabilità neuronale. La retigabina rappresenta il primo farmaco anticonvulsivante approvato, avente azione sui canali Kv7.2/7.3, ma a causa di alcune limitazioni quali scarsa selettività verso i membri della famiglia Kv7, breve emivita, bassa penetrazione della BEE ed instabilità chimica è stata ritirata dal commercio nel Giugno 2017. Pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato di sviluppare un sistema di fluorescenza in grado di valutare l'attività farmacologica di una piccola libreria di composti derivati della retigabina, con l'obiettivo di identificare nuovi modulatori del canali Kv7.2 e Kv7.3
Risultati: Linee cellulari stabilmente esprimenti i canali Kv7.2 e Kv7.3, generate mediante l'utilizzo del sistema *PiggyBac Transposon System*, sono state utilizzate nel saggio di fluorescenza commercialmente disponibile FluxOR Green Potassium Ion Channel Assay. La retigabina (1-100 µM) incrementa in maniera dose-dipendente sia la fluorescenza massima che la pendenza iniziale del segnale di fluorescenza; entrambi gli effetti vengono aboliti dal bloccante dei canali Kv7 XE991 (10 µM). Il valore di EC_{50} per la retigabina è risultato pari a 4.6µM, simile rispetto a quello calcolato mediante tecniche elettrofisiologiche pari a 4.8 µM. Successivamente il saggio è stato utilizzato per screenare una libreria di derivati della retigabina e diversi composti mostravano una maggiore potenza ed efficacia rispetto alla retigabina.
Conclusioni: I risultati ottenuti suggerisco che il saggio da noi messo a punto è in grado di identificare in tempi relativamente brevi nuovi composti attivi sui canali Kv7.2 e Kv7.3.

288 - AR 13

L' impiego dei test comportamentali per lo studio dei deficit motori nel modello animale di Malattia di Parkinson rappresentato dai topi portatori della mutazione umana A53T dell'α-sinucleina

Salvatore Della Notte[1], Rossana Di Martino[1], Rossana Sirabella[1], Maria José Sisalli[1], Lucio Annunziato[1], Antonella Scorziello[1]

[1]Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Malattia di Parkinson (MP) è un disordine neurodegenerativo caratterizzato dalla perdita dei neuroni dopaminergici nella *Substantia Nigra (SNpc)* e dalla formazione di corpi di inclusione chiamati Corpi di Lewy, composti principalmente da aggregati di alfa-sinucleina (α-sin). Mutazioni genetiche associate all' α-sin (A53T, A30P, E46K) sono responsabili delle forme autosomiche dominanti della MP. La caratterizzazione della natura e della tempistica delle disfunzioni coinvolte nel MP è di fondamentale importanza per capire l'impatto dell'α-sin sulla progressione della patologia. Questo dato è inoltre essenziale per identificare pathway e target molecolari per futuri interventi terapeutici. A tal proposito, l'attenzione è stata rivolta allo studio dell'attività locomotoria di topi portatori della mutazione umana A53T dell'□-sinucleina a 4 e 12 mesi. Tale analisi è stata associata alla valutazione dell'espressione del trasportatore della dopamina (DAT) e della sinapsina III, nel mesencefalo e nello striato di topi Tg e WT.
Risultati: I topi TG mostrano un incremento dell'attività locomotoria all' Open Field test, un maggior equilibrio e coordinazione al Rotarod-test già all'età di 4 mesi rispetto ai WT. Gli stessi test condotti in età avanzata mostrano una ridotta performance nei topi TG e nessuna differenza di coordinazione tra topi TG e WT. Esperimenti di Western Blotting in mesencefalo e striato di topi WT e TG a 4 e 12 mesi rivelano un incremento dell'espressone di Sinapsina III nei topi TG a 4 mesi rispetto ai controlli WT. Esperimenti per valutare l'espressione del DAT sono in corso.
Conclusioni: Sulla base di questi dati preliminari possiamo ipotizzare che l'iperattività motoria possa essere dovuta ad una diminuzione del DAT, con conseguente riduzione del re-uptake della Dopamina (DA) nelle terminazioni mesencefaliche, portando quindi a una maggiore bio-disponibilità della DA a livello striatale. Questo processo potrebbe essere modulato in maniera indiretta dall' interazione tra DAT- α-sin- Sinapsina III.

289 - AR 13

La valutazione degli outcomes neuropsicologici e curriculari nel bambino ipoacusico in età scolare

Letizia Cruoglio[1], Carla Laria[1], Davide Pisani[1], Angelo Sarnelli[1], Raffaele Izzo[1], Gennaro Auletta[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Organi Riproduttivi e Odontoiatria - Cattedra di Audiologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La corretta valutazione degli outcomes rappresenta un momento nodale nel percorso terapeutico dei pazienti ipoacusici per il raggiungimento di obiettivi ottimali. L'analisi delle abilità percettive costituisce il prerequisito fondamentale per il corretto sviluppo di altre abilità (funzionamento attentivo-esecutivo ed apprendimenti).
Ci siamo proposti di effettuare una correlazione tra le suddette abilità e la percezione verbale in termine di precocità di intervento e di adeguatezza della terapia.
Risultati: Sono state esaminate le competenze percettive e neuropsicologiche (intelligenza fluida visiva, MBT verbale, WM verbale e pianificazione) in un campione di 23 pazienti ipoacusici di età compresa tra 9 e 11 anni, riabilitati binauralmente.
La valutazione acustico-percettiva ha evidenziato che il 39% dei pazienti è stato protesizzato precocemente (≤7 mesi di vita) e il 56% dei pazienti presenta una resa audiologica ottimale. La percentuale di risultati ottimali nei pazienti riabilitati precocemente e in quelli riabilitati tardivamente è la seguente: matrici di Raven: 100% vs 85.7%, span diretto cifre: 88.9% vs 92.8%, span inverso cifre: 100% vs 85.7%, spoonerismo: 100% vs 64,2%, pianificazione: 77.7% vs 42.8%, competenze ortografiche: 88.9% vs 57,1%, rapidità lettura brano: 66.6% vs 64.2%, correttezza lettura brano: 77.7% vs 50%, comprensione brano: 77.7% vs 42.8%. Analizzando gli stessi risultati in rapporto alla resa protesica (ottimale vs non-ottimale) si hanno tali percentuali: matrici di Raven: 100% vs 90.9%, span diretto cifre: 88.9% vs 90.9%, span inverso cifre: 100% vs 81.8%, spoonerismo: 83.3% vs 63.6%, pianificazione: 58.3% vs 54.5%, competenze ortografiche: 83.3% vs 54.5%, rapidità lettura brano: 75% vs 54.5%, correttezza lettura brano: 75% vs 45.4%, comprensione brano: 75% vs 36.3%.
Conclusioni: Dallo studio emerge che i pazienti ipoacusici che hanno avuto un miglior percorso riabilitativo protesico in termini di precocità di intervento e di adeguatezza della terapia hanno anche migliori performance curriculari e neuropsicologiche.

290 - AR 13

Acufene somato-sensoriale: studio clinico su un campione di pazienti

Domenico D'Errico[1], Laura Carrabba[1], Ambra Michelotti[1], Roberta Cimino[1], Bruno Corrado[1], Andrea Ambrosio[1], Carlo Gallinoro[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed odontostomatologiche (Sezione Audiologia e Vestibologia), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed odontostomatologiche (Sezione Odontoiatria), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'acufene è un sintomo eterogeneo definito come una percezione di un suono in assenza di una fonte uditiva esterna. Le cause sono numerose e comprendono patologie uditive ed extra-uditive; tra queste ultime è compreso l'acufene somato-sensoriale, che è caratterizzato dalla modulazione del suono in seguito ai movimenti della mandibola e del collo. Diversi studi hanno evidenziato l'associazione dell'acufene a disturbi temporo-mandibolari e cervicali. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la prevalenza di disturbi temporo-mandibolari e cervicali in un campione di soggetti con acufeni ed individuare la cetegoria clinica di acufene somato-sensoriale.
Risultati: Dei 79 pazienti analizzati, in 53 pazienti si è riscontrato un disturbo temporo-mandibolare e tra questi, 20 modulavano l'acufene con i movimenti della mandibola. In 50 pazienti si è riscontrato un disturbo posturale e tra questi, 27 modulavano l'acufene con i movimenti del collo.
Conclusioni: Questo studio conferma l'importanza di una valutazione gnatologica e fisiatrica nei pazienti con acufene cronico, al fine di individuare la categoria dell'acufene somato-sensoriale, per un corretto trattamento.

291 - AR 13

Lo Screening Uditivo Neonatale in Regione Campania: Analisi Epidemiologica e Clinica delle Ipoacusie Identificate

Carlo M Gallinoro[1], Monica Errichiello[1], Fabiana Toscano[1], Serena Caso[1], Chiara Quatrano[1], Elio Marciano[1], Annamaria Franzè[1], Rita Malesci[1]

[1]Unità di Audiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le ipoacusie infantili congenite rappresentano uno dei principali fattori di rischio evolutivo soprattutto nei primi anni di vita, poiché interferiscono con il regolare sviluppo del linguaggio e degli apprendimenti. Queste evidenze hanno favorito lo sviluppo, a livello nazionale ed internazionale, di programmi di screening uditivo neonatale e di sorveglianza audiologica nei primi anni di vita, con l'obiettivo di identificare i deficit uditivi congeniti entro i primi 3 mesi di vita e quelli ad esordio successivo immediatamente dopo la loro manifestazione. Nella regione Campania è stato istituito con delibera regionale n. 3130 del 31-10-2003 il programma di "Screening neonatale universale dei disturbi permanenti dell'udito" le cui attività hanno preso avvio nella seconda metà del 2006. Dal 2013 è attivo il programma di sorveglianza audiologica su tutti i neonati "pass" ma con fattori d rischio per l'insorgenza di ipoacusie tardive.
Caratterizzazione epidemiologica e clinica dei disturbi permanenti dell'udito identificati in Campania nel periodo compreso tra 2013-2019 attraverso i programmi regionali di Screening Uditivo Neonatale e Sorveglianza Audiologica.
Risultati: Nel periodo di studio sono stati testati nei 56 punti nascita e 18 Tin collaboranti al progetto nel periodo neonatale 296.001neonati.La conferma diagnostica definitiva presso il Centro di Riferimento regionale del progetto ha permesso di identificare 432 neonati affatti da disturbo permanente dell'udito di grado ≥40dBnHL (1.3×1000). Le cause genetiche rappresentano la principale causa di ipoacusia nella Regione Campania con un grande coinvolgimento dei geni *GJB2* che codifica la proteina Connessina 26 e *SLC26A4* che codifica la proteina Pendrina.
Conclusioni: Il programma di screening uditivo neonatale, anche in una regione complessa dal punto di vista demografico e geografico è fattibile ed efficace.

292 - AR 13

Il butirrato attenua i deficit motori e il danno intestinale indotto dalla 6-OHDA nei topi con il morbo di Parkinson

Mariapia Nuzzo[1], Carmen Avagliano[1], Claudia Cristiano[1], Carmen De Caro[1,2], Roberto Russo[1], Giovanna La Rana[1], Antonio Calignano[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze della salute, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università "Magna Graecia" di Catanzaro.

Introduzione ed obiettivi: È stato riconosciuto un ruolo chiave dell'asse intestino-cervello nell'insorgenza e nella progressione del morbo di Parkinson (PD). Infatti i pazienti affetti da PD mostrano sia una dismotilità che un'alterazione del microbiota intestinale. Uno squilibrio del microbiota intestinale può indurre un incremento della permeabilità intestinale con il rilascio di citochine e radicali liberi che comportano un'infiammazione sistemica, tipica dei pazienti con PD. In tale condizione, gli acidi grassi a corta catena (SCFAs) prodotti dai batteri intestinali si riducono e, tra questi, il butirrato, noto per la modulazione di diversi processi cellulari e quindi per il suo potenziale terapeutico nelle malattie neurodegenerative. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se la disbiosi intestinale acceleri l'insorgenza del PD e se il trattamento con butirrato di sodio (BuNa) influenzi la disfunzione gastrointestinale o il processo neurodegenerativo.
Risultati: Il PD è stato indotto in topi del ceppo CD1 con una singola iniezione stereotassica di 6idrossidopamina (6-OHDA, 4 µg/2 µl) mentre la disbiosi è stata indotta con la somministrazione di ceftriaxone (CFX, 8g/kg, per os). I risultati mostrano che il trattamento con BuNa (100 mg/kg, per os) per 14 giorni è in grado di prevenire il deficit motorio e di migliorare il deficit neuro-comportamentale sia nel test del rotarod che dell'apomorfina, già dopo 7 giorni di trattamento. Inoltre un danno maggiore è stato rilevato nel gruppo 6-OHDA+CFX rispetto al gruppo 6-OHDA. Le successive analisi biochimiche hanno, invece, permesso di valutare la modulazione da parte del BuNa di enzimi pro-infiammatori (iNOS e COX-2), apoptotici (Bcl-2 e Bax) e del marker dell'ER stress (Bip/Grp78) negli striati; mentre nel colon dell'espressione della proteina occludina.
Conclusioni: In conclusione, il BuNa previene il deficit motorio, riduce lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione. L'alterazione del microbioma intestinale è un probabile fattore di rischio nei disordini neurodegenerativi.

293 - AR 13

Adenomi Ipofisari: un viaggio al centro della testa

Luigi M Cavallo[1], Domenico Solari[1], Elena D'Avella[1], Paolo Cappabianca[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli adenomi ipofisari sono lesioni benigne che originano dalle cellule dell'adenoipofisi, la porzione anteriore della ghiandola ipofisaria, che è localizzata al centro del cervello. In base alla capacità di secernere ormoni, si suddividono in funzionanti e non funzionanti. La sintomatologia clinica può dipendere sia dall'iperproduzione di ormoni quali GH (Acromegalia), ACTH (Malattia di Cushing), PRL (Sindrome di Forbes-Albright), TSH (ipertiroidismo secondario), FSH-LH (silenti clinicamente), sia da compressione delle strutture nervose circostanti (i.e. disturbi del visus.). In base al diametro si distinguono in microadenomi (<10 mm) e macroadenomi (>10 mm). Il *management* è multidisciplinare, coinvolgendo endocrinologi, neuroradiologi, anatomopatologi, radioterapisti, anestesisti e neurochirurghi. La chirurgia rappresenta il *gold standard* per la maggior parte degli adenomi. Il nostro obiettivo è quello di dimostrare l'efficacia dell'approccio endoscopico endonasale nel trattamento di questa patologia.
Risultati: Dal 1997, con l'endoscopio come unico strumento di visualizzazione, abbiamo operato più di 2000 pazienti mediante approccio endonasale. I vantaggi di tale procedura sono molteplici: attraverso un corridoio naturale, le cavità nasali, questo approccio risulta essere mini-invasivo, con minor rischio di complicanze postoperatorie rispetto alle procedure transcraniche, ottenendo una visualizzazione ravvicinata della regione sellare e delle strutture neurovascolari circostanti. Nella nostra esperienza in più del 90% dei pazienti si è riuscito a raggiungere i principali *goals* chirurgici: normalizzazione dei valori ormonali, preservazione della funzionalità ipofisaria residua, risoluzione della compressione sulle strutture circostanti, miglioramento dei deficit visivi. La principale complicanza che segue questo tipo di chirurgia è la fistola liquorale, la cui incidenza si attesta attorno allo 0,3-0,4%.
Conclusioni: Grazie alla sua caratteristica di mini-invasività, l'approccio endonasale transsfenoidale è il *gold standard* per il trattamento degli adenomi ipofisari, offrendo i vantaggi offerti sia dalle tecniche di visualizzazione endoscopica, sia dal ridotto tasso di complicanze postoperatorie.

294 - AR 13

Nuove direzioni nell'intervento precoce delle ipoacusie congenite infantili: Empowerment families technology

Francesco Mirabella[1], Rita Malesci[1], Domenico D'Errico[1], Emma Landolfi[1], Silvia Toscano[1], Ernesto Burattini[1], Elio Marciano[1]

[1]Unità di Audiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nell'ambito del progetto Umanizzazione del percorso riabilitativo del bambino ipoacusico del Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e l'intervento precoce delle ipoacusie permanenti dell'università di Napoli Federico II, abbiamo strutturato un modello di telepratica asincrona costituito da una mobile app (T.A.T.A.), con l'obiettivo di promuovere l'empowerment familiare e fornire un profilo di sviluppo del bambino generale e puntuale circa le abilità emergenti e gli eventuali punti critici.
Il sistema adoperato si basa su una web-app utilizzabile su smartphone e tablet attraverso cui i genitori interagiscono con il CRR. Da luglio 2018 a novembre 2019 abbiamo seguito nell'ambito di questo progetto 5 bambini con diagnosi di ipoacusia neurosensoriale bilaterale per 24 settimane, dai 6 ai 12 mesi vita.
Ai genitori è stato chiesto, mediante l'app, di rispondere a quesiti settimanali rilevanti l'emergenza di abilità in ambito neuromotorio, cognitivo e linguistico. Associati ai quesiti, sono stati forniti alcuni suggerimenti atti a stimolare al meglio le abilità emergenti, in modo da fornire ai familiari le conoscenze adeguate per poter riconoscere i tentativi comunicativi del bambino e darvi appropriata risposta, migliorando la qualità delle interazioni.
Risultati: Attraverso un'analisi completa dei dati abbiamo formulato per ognuno dei pazienti un profilo evolutivo di sviluppo relativamente alle aree indagate. In taluni casi l'approccio clinico-riabilitativo è stato modificato in maniera mirata al fine di ottimizzare l'intervento.
Conclusioni: I risultati ottenuti evidenziano che la web-app T.A.T.A. rappresenta un valido sistema di osservazione, stimolazione e monitoraggio del bambino ipoacusico con una particolare sensibilità verso l'identificazione delle aree di maggior debolezza o rallentata evoluzione. Tale sistema permette dunque, attraverso l'osservazione costante di abilità emergenti, di stilare un profilo evolutivo del bambino che sia detettore sensibile di problematiche altrimenti non rilevabili in epoca così precoce.

295 - AR 13

Il ruolo del Neurochirurgo nei Disturbi del Movimento

Felice Esposito[1], Teresa Somma[1], Domenico Solari[1], Luigi M Cavallo[1], Carmela Peca[1], Paolo Cappabianca[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia di Parkinson è una condizione neurologica caratterizzata da tremore, bradicinesia, rigidità e disturbi posturali. La gestione farmacologica a lungo termine è gravata da complicanze come discinesie, distonie e fenomeni di fluttuazioni motorie. Nelle ultime decadi, è stata pertanto introdotta la *Deep Brain Stimulation*, una procedura neurochirurgica che consiste nell'impianto di elettrodi nel contesto di siti specifici della sostanza grigia profonda. Le linee guida prevedono una stretta selezione dei candidati, coordinata dal Neurologo e dal Neurochirurgo. La procedura consiste in due fasi. La prima, eseguita in anestesia locale, è caratterizzata dall'introduzione, per via stereotassica, degli elettrodi di neuro-stimolazione, fino al raggiungimento del *target* selezionato. La seconda fase, in anestesia totale, mira al collegamento degli elettrodi al generatore di impulsi che viene collocato nella zona sottoclaveale destra.
Risultati: La *Deep Brain Stimulation* migliora significativamente la qualità di vita del paziente, che, nel 60-85% dei casi, recupera la propria autonomia funzionale e permette un miglioramento, oltre che dell'aspetto motorio, anche di quello della sfera emotiva e cognitiva.
Conclusioni: La *Deep Brain Stimulation* rappresenta un intervento efficace nel miglioramento della qualità di vita e nel ripristino dell'autonomia funzionale dei pazienti affetti da Disturbi del Movimento. I fattori che concorrono al migliore *outcome* terapeutico sono rappresentati da un adeguato *screening* preoperatorio e un accurato *targeting*.

296 - AR 13

Fitting integrato bimodale per pazienti portatori di impianto cocleare monolaterale e udito residuo controlaterale

Angelo Sarnelli[1], Carmine Papa[1], Letizia Cruoglio[1], Ida Barone[1], Domenico D'Errico[1], Gennaro Auletta[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Organi Riproduttivi e Odontoiatria - Cattedra di Audiologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Con l'ampliamento delle indicazioni all'intervento di impianto cocleare, diversi pazienti con ipoacusia bilaterale e presenza di discreti residui uditivi mono o bilaterali possono essere riabilitati mediante un sistema bimodale, costituito da impianto cocleare (CI) e protesi acustica controlaterale (HA), ottenendo migliori performance di ascolto rispetto al solo CI. Tradizionalmente tale sistema utilizza un adattamento dell'HA indipendente dalle caratteristiche del CI e ciò può comportare una prevalenza del CI sull'HA.
Per migliorare le prestazioni uditive, è stato sviluppato un sistema bimodale dedicato, progettando una formula di adattamento bimodale - Adaptive Phonak Digital Bimodal (APDB) - destinata ad uno specifico HA e utilizzabile in associazione al CI.
L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare i risultati ottenuti in undici soggetti relativamente alla percezione verbale nel silenzio e nel rumore, confrontando le prestazioni ottenute utilizzando l'HA di proprietà del paziente con quelle ottenute dal nuovo HA fornito in via sperimentale (Naida Link), quest'ultimo settato sia con l'algoritmo tradizionale (NAL-NL1) sia con l'APDB.
Risultati: I test di intelligibilità vocale somministrati in quiete non hanno rivelato una differenza significativa nelle prestazioni ottenute con i due diversi dispositivi acustici, indipendentemente dalla strategia di fitting utilizzata. In condizioni di rumore, non si sono avute differenze significative utilizzando il metodo di fitting NAL-NL1 mentre con il sistema APDB (utilizzabile solo con apparecchi Naida Link) le differenze sono state statisticamente significative.
Conclusioni: Da questo studio è risultato che il miglioramento delle prestazioni, evidenziato dai diversi test eseguiti, è correlabile in maniera significativa alla possibilità di utilizzo degli algoritmi specifici di fitting dedicati alla correzione bimodale, mentre le caratteristiche intrinseche dei dispositivi acustici non sembrano dimostrare un particolare rilievo.

297 - AR 13

La serotonina inibisce la migrazione e la proliferazione degli oligodendrociti attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno

Concetta Sozio[1], Giuliana La Rosa[1], Roberto Paternò[1], Antonio D'Errico[1], Roberta Accetta[1], Edoardo La Rosa[2], Simona Damiano[1], Mariarosaria Santillo[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Azienda Ospedaliera Dei Colli, Monaldi – Cotugno – C.T.O., Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule progenitrici degli oligodendrociti (OPCS) presenti nel SNC adulto, sono in grado di proliferare, migrare e differenziarsi in oligodendrociti maturi (OL) responsabili della produzione di mielina. La serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) è coinvolta nei processi di sviluppo degli OL e mielinizzazione, ma finora non sono stati ancora ben documentati i meccanismi molecolari nè le tappe del processo maturativo interessate dall'azione della serotonina. Pertanto, lo scopo del lavoro è stato lo studio degli effetti della 5-HT sulla migrazione e proliferazione degli OPCS e delle vie di segnalazione coinvolte.
Risultati: È stata utilizzata una linea cellulare di oligodendrociti umani immortalizzati, MO3-13, esprimenti l'isoforma 5-HT2a del recettore della 5-HT. Mediante scratch assay, in presenza di 5-HT, abbiamo osservato un blocco della migrazione degli OPCS ed un incremento dei livelli delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) misurati mediante citofluorimetria con diidroetidio (DHE). Il blocco della migrazione è mediato dalla generazione dei ROS e dall'attivazione di PKCα, poiché diversi antiossidanti quali Vit C, Cu-Zn superossido dismutasi (SOD1) e l'inibitore di PCK, bis-indolil-maleimide (BIM), prevengono gli effetti inibitori della 5-HT sulla migrazione cellulare. Esperimenti di immunoprecipitazione hanno evidenziato che il 5-HT2aR interagisce con l'isoforma NOX3 della NADPH ossidasi; inoltre, gli inibitori di NOX, 4-benzensolfonil fluoruro cloridrato (AEBSF) e apocinina, revertono gli effetti della 5-HT sulla migrazione. Mediante citofluorimetria, utilizzando l'estere succinimmidico della carbossifluoresceina (CFSE), abbiamo osservato che la 5-HT inibisce la proliferazione degli OPCs. L'analisi del ciclo cellulare ha evidenziato, inoltre, un arresto del ciclo cellulare in fase G0/G1 in presenza di 5-HT.
Conclusioni: I ROS prodotti dalle NADPH ossidasi mediano gli effetti inibitori della serotonina sulla migrazione e proliferazione degli OPCs. L'individuazione dei meccanismi molecolari alla base degli effetti della 5Ht sui processi di maturazione degli OPCs potrebbero aprire la strada allo sviluppo di nuovi trattamenti per malattie demielinizzanti come la Sclerosi Multipla.

298 - AR 13

Autoanticorpi presenti nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla inibiscono la differenziazione degli oligodendrociti

Giuliana La Rosa[1], Simona Damiano[1], Paola Giuliano[1], Concetta Santarpia[1], Serena Capozzi[1], Concetta Sozio[1], Mariarosaria Santillo[1], Roberto Paternò[1], Vittorio E Avvedimento[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune caratterizzata da demielinizzazione e dalla formazione di lesioni (o placche) a livello delle quali si riscontra un accumulo di cellule progenitrici degli oligodendrociti (OPC) e riduzione del numero di cellule mature (OL). Il blocco differenziativo delle OPC determina una limitata rimielinizzazione nella SM con progressiva disabilità. Scopo del presente lavoro è valutare il coinvolgimento degli autoanticorpi presenti nei liquidi biologici dei pazienti SM sui meccanismi di differenziazione degli OL.
Risultati: la linea cellulare di oligodendrociti umani, MO3-13, utilizzata in questo studio, mostra caratteristiche fenotipiche simili alle OPC; queste cellule, in coltura, quando cresciute in assenza di siero e in presenza di 100nM di Forbolo Miristato Acetato (PMA), si differenziano formando numerosi prolungamenti che si estendono dal corpo cellulare. Nelle MO3-13 differenziate per 24h si osserva un significativo aumento dei livelli P-ERK1/2 e P-CREB. Studi di microscopia confocale mostrano un aumento di MBP e OLIG-2, marcatori specifici di oligodendrociti maturi; al contrario, si osserva una riduzione dei livelli di α-SMA, marcatore negativo di differenziamento. È stato, inoltre, evidenziato un aumento dei livelli proteici di MBP anche mediante analisi di citometria a flusso. A seguito di incubazione con PMA con aggiunta di 200ug/ml di IgG o del 30% (v/v) di liquor (CFS) di soggetti affetti da SM, nelle cellule MO3-13 si osserva, a differenza di ciò che accade con il solo stimolo differenziativo, una riduzione dell'attivazione di ERK1/2 e CREB ed un aumento della proteina αSMA. L'analisi con microscopia confocale delle cellule così trattate, evidenzia una diminuzione nell'accumulo di MBP, confermato anche dalla citometria a flusso, ed una mancata induzione di OLIG-2.
Conclusioni: questi dati suggeriscono un blocco della differenziazione degli OL determinato dalla presenza degli autoanticorpi presenti nel CFS e nel siero dei pazienti affetti da SM.

299 - AR 13

Il ruolo delle Tecnologie nel trattamento Neurochirurgico delle patologie Vertebro-Midollari

Oreste de Divitiis[1], Francesco Maiuri[1], Giuseppe Mariniello[1], Teresa Somma[1], Carmela Peca[1], Paolo Cappabianca[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La colonna vertebrale ed il midollo possono essere interessati da patologie di natura congenita (anomalie di fusione, scoliosi etc), traumatica (con o senza interessamento midollare), degenerativa (spondilolistesi, ernie discali, stenosi del canale vertebrale etc) tumorale e vascolare (intra ed extramidollare, intra ed extra durale, MAV spinali). Di gran lunga prevalente è la patologia degenerativa, che interessa in misura sempre maggiore il neurochirurgo anche grazie al progressivo aumento dell'aspettativa di vita della popolazione generale ed al miglioramento dello stato funzionale dell'anziano "moderno". Lo scopo di questo *abstract* è quello di fornire una fotografia delle tecnologie disponibili nella quotidiana attività del neurochirurgo.
Risultati: Sia per la patologia tumorale/vascolare che per quella vertebro-discale è possibile eseguire interventi chirurgici mediante l'ausilio di avanzate tecnologie quali il microscopio operatorio al alto ingrandimento, l'endoscopio ed altri sistemi innovativi come l'esoscopio VITOM® 3D(STORZ) che consente la visualizzazione del campo operatorio a elevato ingrandimento su uno schermo tridimensionale, così da trattare facilmente la patologia lasciando cicatrici minime. Nel trattamento di patologie vertebrali, particolarmente le spondilolistesi, è possibile avvalersi di tecniche chirurgiche percutanee che mediante verifica radiografica intraoperatoria, consentono l'impianto di strumentario chirurgico quali viti e barre in lega di titanio, senza alterare le strutture muscolo scheletriche del rachide. Queste tecniche possono essere adiuvate dalla neuronavigazione spinale, che, in tempo reale, consentono di definire la migliore traiettoria possibile per l'impianto dello strumentario chirurgico.
Conclusioni: La neurochirurgia negli ultimi 30 anni ha vissuto un profondo cambiamento grazie allo sviluppo di moderni sistemi di visualizzazione diretta (mediante telecamere) ed indiretta (mediante ricostruzione TC) delle strutture anatomiche interessate dall'atto operatorio. Questo si traduce in una migliore efficacia del gesto chirurgico e soprattutto in una netta riduzione dei costi derivanti dalla degenza e dal recupero funzionale dei pazienti.

300 - AR 13

Nuovo metodo per la diagnosi della sclerosi multipla in prelievi ematici: validazione clinica

Serena Capozzi[1], Paola Giuliano[1], Giuliana La Rosa[1], Giusi Russo[2], Simona Damiano[1], Edoardo La Rosa[3], Vincenzo D'Ambrosio[1], Angela Schiattarella[1], Rosa Iodice[4], Mariarosaria Santillo[1], Roberto Paternò[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Azienda Ospedaliera Dei Colli, Monaldi-Cotugno-C.T.O., Napoli;
[4]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica demielinizzante del SNC a probabile genesi autoimmune. Non esistono esami strumentali o biochimici che consentano una diagnosi precoce e accurata della SM. Attualmente la diagnosi si basa sui criteri di McDonald che includono l'esame clinico, la risonanza magnetica computerizzata (RMN) e un'indagine biochimica, la presenza di bande oligoclonali su prelievi di liquido cefalorachidiano che, oltre ad essere una metodica invasiva, non è particolarmente accurata. Di conseguenza la comunità scientifica è concorde nel ritenere necessaria la ricerca di nuovi biomarcatori che possano perfezionare il percorso diagnostico.
Il nostro gruppo di ricerca ha identificato il bersaglio degli auto-anticorpi responsabili della SM e ha messo a punto un test ELISA, utilizzando un semplice prelievo ematico, che consente di diagnosticare precocemente e con una buona sensibilità e specificità la presenza della malattia.
Risultati: Per sviluppare il prototipo di kit è stato realizzato un test ELISA utilizzando peptidi presenti nei domini extracellulari del recettore della serotonina 5-HT2a che, come dimostrato in precedenti studi, è uno dei bersagli degli auto-Ab presenti nel siero dei pazienti SM. I peptidi sono stati immobilizzati su piastra e sono stati testati sieri ematici di controlli sani (CTRL), pazienti SM e pazienti affetti da malattie autoimmuni o patologie per le quali è richiesta una diagnosi differenziale (patologie neurologiche, artriti, connettiviti, LES e Sjogren). Il nostro studio ha mostrato che l'affinità di legame per i peptidi è più elevata nel gruppo dei pazienti con SM rispetto ai controlli, con una sensibilità e specificità superiore all'80% (p-value$\leq$0,01); e che il segnale dei controlli patologici è paragonabile a quello dei controlli sani.
Conclusioni: Il nostro test diagnostico risulta essere efficace, economico e non invasivo e rappresenta un'ottima alternativa al test per la ricerca delle bande oligoclonali.

301 - AR 13

Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for chronic fetal hypoxia in utero

Salvatore Tagliaferri[1], Pasquale Cepparulo[2], Marta Campanile[1], Francesca G Esposito[1], Giuseppina Esposito[1], Angelo Sirico[1], Laura Sarno[1], Giuseppe M Maruotti[1], Maurizio Guida[1], Fulvio Zullo[1], Giuseppe Pignataro[2]

[1]Dipartimento ad Attività Integrata Materno-Infantile. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Stato dell'arte: gli attuali test per rilevare l'ipossia fetale in utero mancano della sensibilità per identificare molti feti a rischio. Prove emergenti suggeriscono che i microRNA derivati dalla placenta circolano nel sangue materno durante la gravidanza e possono fungere da biomarcatori non invasivi per le complicazioni della gravidanza. In questo studio, abbiamo esaminato l'espressione di miRNA noti per essere regolati dall'ipossia nella restrizione della crescita fetale (IUGR).
Risultati: quattro miRNA (miR-16-5p, miR-103-3p, miR-107-3p, miR-27-3p) sono stati espressi in modo differente in gravidanze complicate da ipossia cronica fetale. IUGR prima della 32a settimana di gestazione hanno mostrato un'espressione più elevata di miR-16-5p, miR-103-3p e miR-27b-3p rispetto ai controlli sani nei loro campioni di plasma. Invece, gli IUGR tra la 32a e la 37a settimana di gestazione hanno mostrato un'espressione più bassa per tutti i miRNA analizzati rispetto ai controlli, ma solo miR-103-3p e miR-107-3p hanno raggiunto livelli significativi. Di interesse, l'espressione di tutti i miRNA attraverso la gravidanza è risultata aumentata nei sani ma solo per miR-16-5p e miR-27-3p hanno raggiunto una differenza statistica significativa. Il significativo aumento dell'espressione dei miRNA indotti dall'ipossia osservata nei sani era opposto alle tendenze osservate per IUGR.
Conclusioni: un pannello di miRNA indotti dall'ipossia è rilevabile nel sangue materno e la loro espressione cambia quando il feto è soggetto ad ipossia cronica. È possibile che la misurazione dei miRNA nel sangue materno possa quindi costituire la base di un test futuro per determinare il grado di ipossia fetale nei feti IUGR.

302 - AR 13

Dal Campione alla Squadra: "un nuovo approccio al paziente Neuro-Oncologico"

Francesco Maiuri[1], Oreste de Divitiis[1], Giuseppe Mariniello[1], Teresa Somma[1], Elena d'Avella[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I tumori più frequenti del SNC sono: metastasi, gliomi, linfomi, meningiomi ed medulloblastomi.
Il paziente Neuro-Oncologico è un paziente complesso, la cui gestione esula da una singola subspecialità e richiede un team di esperti che insieme collaborano per approntare un piano terapeutico finalizzato a garantirne la miglior prognosi *quod vitam* e *quod valitudinem*. La nascita del GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) ha permesso la collaborazione di diverse figure specialistiche che, con le loro alte competenze, seguono il paziente accompagnandolo durante tutto il suo *percorso diagnostico-terapeutico*. Gli specialisti che collaborano nel contesto di questo gruppo sono: il neurochirurgo, il neuroradiologo, l'oncologo, l'anatomopatologo, il biologo molecolare, il radioterapista e lo psichiatra. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare l'efficacia di questo approccio in termini di riduzione della durata del processo diagnostico e degli intervalli di tempo tra i vari tipi di trattamento. È stata inoltre osservata la diversa percezione da parte del paziente della gestione sanitaria della sua malattia.
Risultati: I nostri risultati riportano che la collaborazione tra diverse figure specialistiche riduce sensibilmente la durata dell'*iter* diagnostico e conduce ad un più tempestivo intervento terapeutico. Un attento *planning* dell'intero percorso clinico del paziente e la stretta adesione a linee guida precedentemente e collegialmente concordate, inoltre, permette di abbreviare i tempi che intercorrono tra i diversi trattamenti. Test psicologici somministrati ai pazienti gestiti dal GOM hanno dimostrato una importante riduzione dei livelli di stress legati alla malattia.
Conclusioni: Un approccio multidisciplinare al paziente oncologico permette di migliorare sensibilmente l'efficienza e l'efficacia del percorso medico-chirurgico. La consapevolezza di essere gestito da un team di specialisti aumenta, inoltre, la fiducia del paziente verso i sanitari riducendo il *discomfort* derivante dal suo stato di malattia.

303 - AR 13

Ruolo della disfunzione mitocondriale nell'attivazione del processo neuroinfiammatorio nel modello di malattia di Parkinson A53T

Rossana Di Martino[1], Rossana Sirabella[1], Salvatore Della Notte[1], Lucio Annunziato[1], Antonella Scorziello[1]

[1]Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I mitocondri hanno un ruolo nel processo neuro-infiammatorio associato alla Malattia di Parkinson (MP) per la loro capacità di rilasciare fattori pro-infiammatori. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di esplorare il ruolo delle isoforme 1 e 3 dello scambiatore Na^+/Ca^{2+} (NCX) di membrana (NCX1) e mitocondriale (NCX3) nella regolazione della funzione mitocondriale di neuroni e astrociti striatali e mesencefalici ottenuti da topi portatori della mutazione umana dell'alfa-sinucleina A53T come modello di MP familiare.
Risultati: Lo studio della funzione mitocondriale mediante microscopia confocale, ha rivelato depolarizzazione della membrana mitocondriale associata ad aumento di Ca^{2+} citosolico nei neuroni mesencefalici e negli astrociti striatali dei topi transgenici (Tg) rispetto ai wilde- type (WT). Questi effetti erano correlati a riduzione dell'espressione di NCX3 nei neuroni, e ad aumento dell'espressione di NCX1 negli astrociti dei topi Tg rispetto ai topi WT. Gli esperimenti di Western Blotting su mesencefalo e striato di topi a 4,12 e 16 mesi di età hanno rilevato un incremento dell'espressione proteica di Cyt-c e MnSOD, markers di disfunzione mitocondriale, e dell'espressione di nNOS, marker di stress ossidativo, nel mesencefalo dei topi Tg rispetto ai topi WT nel corso dell'età, confermando l'ipotesi che la disfunzione mitocondriale possa essere responsabile del danno dei neuroni dopaminergici nei topi Tg rispetto ai WT. Inoltre, è stato evidenziato un aumento dell'espressione di GFAP sia nello striato che nel mesencefalo dei topi Tg rispetto ai WT, laddove l'espressione delle proteine IBA-1 e di IL-1β aumenta solo nello striato di topi Tg nel corso dell'età, confermando l'attivazione di un processo infiammatorio a livello striatale.
Conclusioni: La disfunzione mitocondriale osservata nei neuroni mesencefalici dei topi Tg potrebbe causare il danno cellulare con rilascio di fattori pro-infiammatori responsabili dell'attivazione microgliale nello striato e dell'aumento della proliferazione degli astrociti nello striato e nel mesencefalo.

304 - AR 13

Neuromodulazione della plasticità sinaptica cerebellare e sua alterazione in modelli murini di Alzheimer

Pellegrino Lippiello[1], Floriana Volpicelli[1], Carla Perrone Capano[1,2], Maria Miniaci[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso", CNR, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La sinapsi fibra parallela-cellula di Purkinje (FP-CP) rappresenta un sito di massima divergenza del segnale e notevole plasticità nella corteccia cerebellare, ed è considerata fondamentale per l'apprendimento motorio e la coordinazione dei movimenti. Poiché il cervelletto riceve una ricca innervazione noradrenergica e serotonergica, lo scopo del nostro studio è stato quello di esaminare se la sinapsi FP-CP è modulata da tali afferenze e se questa modulazione è alterata in modelli murini di malattia di Alzheimer (AD).
Risultati: Utilizzando la tecnica di registrazione elettrofisiologica patch-clamp in fettine di cervelletto di topi, abbiamo dimostrato che l'attivazione del recettore serotonergico 5-HT7 da parte dell'agonista selettivo favorisce la depressione a lungo termine (LTD) della sinapsi FP-CP. Quest'effetto coinvolge la via di segnalazione PKC-MAPK, e riduce il potenziamento postsinaptico. La noradrenalina esercita invece una regolazione bidirezionale della trasmissione sinaptica FP-CP: facilitazione tramite il recettore β2A-R e inibizione tramite α1 e α2-AR. L'attivazione di β-AR facilita, inoltre, la plasticità sinaptica PF-PC mediante la via cAMP-PKA. A livello della CP, i diversi neuromodulatori inducono l'attivazione delle correnti del potassio GIRK influenzando significativamente l'eccitabilità della membrana.
Ulteriori esperimenti elettrofisiologici e comportamentali condotti su modelli animali dell'AD (topi transgenici TgCRND8) in fase pre-placca ci hanno permesso di identificare una significativa compromissione della modulazione noradrenergica cerebellare della sinapsi PF-PC, associata ad alterazioni dell'equilibrio e coordinazione motoria.
Conclusione: Il controllo dell'eccitabilità della CP e della sinapsi PF-PC potrebbe consentire alle afferenze modulatorie di regolare con precisione i segnali che arrivano alla PC e potrebbe, almeno in parte, spiegare il loro effetto sull'apprendimento cerebellare. La compromissione degli inputs modulatori nell'AD potrebbe contribuire ai disturbi di apprendimento motorio in una fase molto precoce della malattia.

305 - AR 13

Modelli animali di ischemia cerebrale: opportunità e limiti

Mario Campanile[1,2], Luca Colucci D'Amato[2], Giuseppe Pignataro[1]

[1]Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; [2]Laboratorio di Neuropatologia Cellulare e Molecolare, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche, Università della Campania "Luigi Vanvitelli".

Introduzione ed obiettivi: Ogni anno 15 milioni di persone soffrono di ictus ischemico in tutto il mondo. Esso rappresenta la maggiore causa di invalidità, lasciando nel 50% dei pazienti che sopravvivono uno stato di disabilità permanente. Fattori che influiscono sulla probabilità che si verifichi un evento ischemico cerebrale sono l'ipertensione arteriosa, elevati livelli di colesterolemia, diabete e obesità.
Allo scopo di chiarire i meccanismi e i processi patofisiologici dell'ictus ischemico sono stati sviluppati diversi modelli animali che permettono di mimarne aspetti differenti e di analizzare possibili fattori neuroprotettivi. Essi rientrano fondamentalmente in tre categorie: modelli di ischemia focale, modelli di ischemia globale o modelli di ipossia neonatale.
Lo scopo del presente lavoro è quello di analizzare i vari modelli di ischemia cerebrale in modo da offrire una visione più chiara in un quadro caratterizzato da una mancanza di standardizzazione delle procedure.
Risultati: Tra i modelli proposti, alcuni prevedono la craniotomizzazione degli animali, altri, invece, si basano su procedure di occlusione mediante un filamento, una clip o la somministrazione di sostanze che inducono la formazione di coaguli sanguigni, determinando, un'ampia variabilità nelle capacità di modellare i differenti aspetti del disturbo umano. Inoltre, molte procedure sperimentali si basano sulla sola determinazione delle dimensioni della lesione cerebrale, una procedura che differisce in maniera sostanziale dai parametri considerati in ambito clinico, ovvero, l'analisi funzionale.
Conclusioni: Nonostante siano stati condotti numerosi esperimenti e trials clinici, attualmente l'unico trattamento farmacologico approvato per l'ictus ischemico consiste nella somministrazione dell'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA), appartenente alla classe dei farmaci fibrinolitici, entro 4,5 ore dall'evento ischemico.
Inoltre, risulta necessario considerare l'importanza di test comportamentali per valutare l'eventuale alterazione di funzioni cognitivo-comportamentali nei modelli definendo una opportuna finestra temporale nella quale tali test vanno effettuati per ottenere una visione quanto più completa sia della patofisiologia dell'ictus ischemico che dell'efficacia di eventuali farmaci.

Siti consultati: Pubmed

Parole chiave: cerebral ischemia, animal models, behavior, stroke

306 - AR 13

Approfondimenti sulla patogenesi della malattia di Charcot-Marie-Tooth da mutazione del gene *ATP1A1* attraverso l'uso di cellule staminali pluripotenti indotte

Daniele Severi[1], Silvia Parisi[2], Maria Nolano[1], Francesco Miceli[4], Stefano Tozza[1], Chiara Pisciotta[5], Rosa Iodice[1], Vincenzo Provitera[3], Rita Cicatiello[2], Stephan Zuchner[6], Maurizio Taglialatela[4], Tommaso Russo[2], Lucio Santoro[1], Fiore Manganelli[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Neurologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS;
[4]Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Unità di Malattie rare Neurodegenerative e Neurometaboliche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta;
[6]Dr. John T Macdonald Foundation Department of Human Genetics, John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine.

Introduzione ed obiettivi: La malattia di Charcot-Marie-Tooth è la neuropatia geneticamente determinata più frequente, con oltre 120 geni la cui alterazione causa differenti fenotipi CMT. Recentemente abbiamo descritto una forma di CMT assonale legata a mutazione del gene ATP1A1. La possibilità di sviluppare cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) ci ha spinto ad approfondire le conoscenze della patogenesi della malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) associata a questa specifica mutazione. Pertanto, abbiamo studiato il fenotipo delle iPSC derivate da un paziente CMT portatore della mutazione Pro600Ala nel gene *ATP1A1*. Le iPSC derivate dai fibroblasti del paziente e di un soggetto di controllo sono state indotte a differenziarsi in precursori neurali e successivamente in neuroni post-mitotici.
Risultati: Le iPSC del soggetto di controllo si sono differenziate in circa 6-8 giorni. Diversamente, il differenziamento delle iPSC derivate dal paziente è risultato chiaramente alterato. In particolare, i nostri dati hanno dimostrato come le iPSC derivate dal paziente fossero in grado di differenziarsi in cellule mesodermiche ed endodermiche ma non nella linea neuroectodermica. Lo studio elettrofisiologico effettuato mediante tecniche di patch-clamp sui pochi neuroni ottenuti dalle iPSC del paziente ha anche dimostrato una condizione di immaturità delle cellule nervose rispetto a quelle derivate dal soggetto controllo. Infine, l'analisi immunoistochimica ha mostrato l'assenza della proteina ATP1A1 nei neuroni ottenuti dalle iPSC del paziente CMT.
Conclusioni: La mutazione del gene ATP1A1 (Pro600Ala) è associata, in vitro, ad una importante alterazione del differenziamento in neuroni post-mitotici delle iPSC derivate dal paziente. Questa alterazione dello sviluppo neurale potrebbe portare ad un ridotto numero di neuroni maturi nella CMT da mutazione del gene *ATP1A1*.

307 - AR 13

Emicrania vestibolare in età pediatrica

Ida Barone[1], Letizia Cruoglio[1], Teresa Furia[1], Monica Errichiello[1], Fabiana Toscano[1], Rita Malesci[1]

[1]Unità di Audiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Organi Riproduttivi ed Odontoiatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'emicrania vestibolare (EV) è la seconda causa di vertigine in età pediatrica, dopo la vertigine parossistica benigna dell'infanzia (VPBI). I criteri diagnostici dell'EV sono stati pubblicati nel 2012 e la sua diagnosi è ancora sottostimata, sia per una scarsa conoscenza dell'entità nosologica e dei suoi equivalenti che per la mancanza di un protocollo diagnostico ben strutturato. Nel nostro lavoro si propone un algoritmo diagnostico che attraverso un'accurata anamnesi e valutazione clinica con esame vestibolare bedside, supportato da indagini strumentali (videonistagmoscopia ad infrarossi, esame audiometrico tonale in cuffia, EEG, RMN dell'encefalo) ed esame neurologico, permetta la definizione diagnostica di EV, differenziandola da altre patologie organiche con sintomo vertigine.
Risultati: Nel campione di studio, tutti i pazienti esaminati hanno soddisfatto i criteri diagnostici di EV; l'esame clinico della funzionalità vestibolare ha evidenziato una disfunzione del sistema vestibolare periferico; l'EEG, la RMN dell'encefalo e l'esame neurologico non hanno mostrato nulla di patologico; l'esame audiometrico tonale in cuffia ha rilevato nel 50% del campione un'ipoacusia neurosensoriale permanente bilaterale o unilaterale interessante le frequenze medio-alte, non ancora descritta in letteratura.
Conclusioni: La diagnosi di EV è clinica e necessita di essere supportata da un definito protocollo diagnostico che permetta la sua identificazione. L'associazione clinica di tale entità con l'ipoacusia nel nostro lavoro sostiene l'importanza, in fase di definizione diagnostica, di valutazione audiologica in tutti i pazienti.

308 - AR 13

L’inattivazione dei miR-181a e miR-181b come nuova strategia terapeutica nelle malattie neurodegenerative associate a disfunzioni mitocondriali

Alessia Indrieri[1,2,3], Sabrina Carrella[1,4], Sara Barbato[1], Alessandra Spaziano[1], Elena Marrocco[1], Erika Fernandez-Vizarra[5], Maria Grazia Volpe[1], Mariateresa Pizzo[1], Yulia Ezhova[1], Francesca M. Golia[1], Ludovica Ciampi[1], Roberta Tammaro[1], Nadia Giordano[1], Anna Carboncino[1], Massimo Zeviani[5], Elvira De Leonibus[1,6], Enrico M Surace[2], Sandro Banfi[1,4], Brunella Franco[1,2].

[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli (NA), Italia;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica, CNR, Milano, Italia;
[4]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania “L. Vanvitelli”, Italia;
[5]MRC Mitochondrial Biology Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK;
[6]Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR, Roma, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Le disfunzioni mitocondriali sono alla base della patogenesi di diverse malattie neurodegenerative, sia in maniera diretta come nelle malattie mitocondriali, che indiretta come nel morbo di Parkinson (PD). Per queste malattie non sono ancora disponibili terapie efficaci. Pertanto lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche rappresenta una priorità.
Risultati: Recentemente abbiamo dimostrato che i microRNA miR-181a e miR-181b (miR-181a/b) controllano geni chiave della biogenesi e funzione mitocondriale e che l’inattivazione di questi miRNA migliora il turnover dei mitocondri nel sistema nervoso centrale attraverso l'attivazione coordinata della biogenesi e della mitofagia.
Abbiamo quindi valutato l'effetto dell'inattivazione dei miR-181a/b sul fenotipo di modelli di malattie mitocondriali quali la sindrome Microftalmia con lesioni cutanee, la neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) e la sindrome di Leigh. In tutti i modelli analizzati abbiamo riscontrato una protezione dei neuroni dalla morte cellulare e un miglioramento del fenotipo. L’effetto dell’inattivazione dei miR-181a/b è stato inoltre analizzato in modelli animali di PD dove abbiamo osservato una riduzione della morte dei neuroni dopaminergici nigrostriatali e un miglioramento del fenotipo motorio.
Infine, abbiamo valutato se la modulazione dei miR-181a/b potesse essere utilizzata a fini terapeutici. A questo scopo abbiamo generato vettori Virali Adeno Associati (AAV) che codificano "sponges", cioe’ oligonucleotidi antisenso in grado di inattivare i miR-181a/b a lungo termine *in vivo*. Gli AAV-miR-181a/b-sponge si sono dimostrati estremamente efficaci e la loro somministrazione migliora il fenotipo di un modello genetico di LHON.
Conclusioni: I nostri risultati indicano che i miR-181a/b rappresentano dei nuovi bersagli terapeutici per una vasta gamma di malattie neurodegenerative, comuni e rare, causate da disfunzioni mitocondriali e che l'inattivazione di miR-181a/b potrebbe essere applicata in clinica.

309 - AR 14

Effetto protettivo di una formulazione a base di *Salvia miltiorrhiza* e palmitoiletanolamide in un modello murino di neuro-infiammazione

Anella Saviano[1], Serena Stornaiuolo[1], Federica Raucci[1], Gian Marco Casillo[1], Marina Russo[1], Alessia Pernice[1], Carmen Foreste[1], Andrea Cerciello[2], Antonino Bagnulo[2], Umberto Di Maio[3], Nicola Mascolo[1], Francesco Maione[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Neilos S.R.L., Piano di Sorrento, Napoli, Italia;
[3]ShedirPharma Group S.R.L., Piano di Sorrento, Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Numerosi studi dimostrano che nelle malattie neurodegenerative, tra cui la malattia di Alzheimer (AD), i processi neuro-infiammatori svolgono un ruolo chiave non solo nella progressione della malattia, ma anche nell'induzione di fenomeni quali la gliosi reattiva e morte neuronale. Quest'ultima causa un deficit cognitivo e un'alterazione comportamentale. L'uso dei nutraceutici rappresenta un nuovo approccio terapeutico, in quanto il loro impiego potrebbe offrire dei vantaggi nella prevenzione delle malattie neurodegenerative su base infiammatoria e/o un supporto alla terapia convenzionale. In questo contesto, la *Salvia miltiorrhiza* sembra mostrare un'azione neuro-protettiva, basata su un miglioramento del deficit cognitivo e prevenzione della formazione dei peptidi di β-amiloide ($A\beta_{1-42}$). In tale ambito va oltremodo considerato il ruolo protettivo della palmitoiletanolamide (PEA) nei processi di neuro-infiammazione e di gliosi reattiva. Alla luce di quanto sopra riportato, obiettivo del nostro progetto di ricerca è stato quello di valutare il potenziale effetto neuro-protettivo dell'associazione *Salvia miltiorrhiza* (1-10 mg/kg) + PEA (1-10 mg/kg) in un modello murino di neuro-infiammazione indotto dalla somministrazione intracerebroventricolare (icv) del peptide $A\beta_{1-42}$.
Risultati: I nostri risultati indicano che l'associazione *Salvia miltiorrhiza* + PEA, in maniera dose dipendente, era in grado di ripristinare lo stato di declino mnemonico e deficit cognitivo tipico del modello impiegato. Tale valutazione è stata possibile grazie all'impiego di test comportamentali quali Y-maze e object recognition. Inoltre, saggi biochimici effettuati su lisati di corteccia e ippocampo (regioni del SNC maggiormente compromesse nello stato di neuro-infiammazione da AD) indicano una modulazione delle principali citochine (IL-1β, TNF-α e IL-6) coinvolte nel processo di neuro-infiammazione e neuro-degenerazione.
Conclusioni: Questo studio suggerisce il potenziale impiego di una formulazione a base *di Salvia miltiorrhiza* e PEA come integratore alimentare e/o nutraceutico utile nella prevenzione delle malattie neurodegenerative su base infiammatoria e/o come supporto alla terapia farmacologica convenzionale.

310 - AR 14

Berberina, tocotrienoli e caffè migliorano la steatosi epatica modulando il profilo metabolico ed i livelli di miR-122 e miR-34

Vincenzo Lembo[1], Cecilia Nigro[2], Valentina Cossiga[1], Paola Mirra[2], Claudia Miele[2], Alessia Leone[2], Giovanna Mazzone[1], Antonella Rossi[1], Maria Guido[3], Giuseppe D'Argenio[1], Francesco Beguinot[2], Nicola Caporaso[1], Filomena Morisco[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Gastroenterologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT-GDD, Consiglio Nazionale delle Ricerche e Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Unità di Patologia Chirurgica e Citopatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

Introduzione ed obiettivi: Lo scopo di questo studio è stato valutare l'efficacia di una miscela di estratti vegetali composta da Berberis Aristata, Elaeis Guineensis e Coffea Canephora nel trattamento della steatosi epatica sperimentalmente indotta ed il loro effetto sull'espressione dei miRNA recentemente coinvolti nella patogenenesi della NAFLD. Ventiquattro topi C57BL/6 sono stati sottoposti per 24 settimane a dieta standard (SD), dieta ricca di grassi (HFD) o HFD più estratti vegetali (HFD+E).
Risultati: I topi alimentati con HFD+E hanno mostrato un peso corporeo inferiore ($p<0,01$) ed un miglioramento della sensibilità all'insulina ($p<0,01$) associati alla riduzione dell'insulinemia ($p<0,05$), del colesterolo totale ($p<0,01$), del colesterolo LDL ($p<0,001$) e dell'alanina-aminotrasferasi ($p<0,05$) rispetto ai topi alimentati con HFD. La colorazione con ematossilina-eosina ha mostrato, nei topi alimentati con HFD, una steatosi micro e macrovesicolare con degenerazione balloniforme, mentre nei topi alimentati con HFD+E la steatosi è apprezzabilmente migliorata. Nei topi alimentati con HFD è stata osservata una riduzione dei livelli epatici del miR-122 rispetto ai topi alimentati con SD ($p<0,05$), mentre l'aggiunta degli estratti insieme alla HFD previene questo effetto. Inoltre, è stata osservata un'aumentata espressione epatica del miR-34a nei topi alimentati con HFD rispetto ai topi SD ($p<0,05$), mentre per i topi HFD+E i livelli del miR-34a sono confrontabili con quelli dei topi SD. Per il miR-122 è stata osservata una correlazione negativa con il colesterolo totale ($r = -0.605$) ed il colesterolo LDL ($r = -0,68$), mentre per il miR-34a è stata osservata una correlazione positiva con il colesterolo totale ($r = 0,499$) ed il colesterolo LDL ($r = 0,573$).
Conclusioni: Questi dati supportano il ruolo del miR-122 e del miR-34a nella NAFLD e suggeriscono il potenziale uso della combinazione di Berberis Aristata, Elaeis Guineensis e Coffea Canephora per il trattamento della NAFLD.

311 - AR 14

Bioimpedenziometria (BIA) e test d'efficienza fisica in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Ada Di Gregorio[1], Francesca de Blasio[1,2], Paola Alicante[1], Fabiana Monfrecola[1], Giulia Miracco Berlingieri[3], Francesco de Blasio[3], Luca Scalfi[1]

[1]Nutrizione Applicata e Dietetica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino;
[3]Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Clinic Center SpA, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Composizione corporea ed efficienza fisica (EF) sono componenti dello stato di nutrizione che possono essere valutate in ambito clinico rispettivamente con la bioimpedenziometria (BIA) e con una batteria di test specifici. La broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica ad andamento progressivo caratterizzata da frequenti alterazioni dello stato di nutrizione.
L'obiettivo dello studio è stato di valutare in pazienti affetti da BPCO le relazioni fra test EF e variabili BIA tal quali.
Risultati: Hanno preso parte al protocollo sperimentale 115 pazienti affetti da BPCO ricoverati presso l'unità operativa di pneumologia e riabilitazione respiratoria del Clinic Center, Napoli.
La composizione corporea è stata determinata con BIA sull'intero organismo (HUMAN IM-TOUCH, DS Medica, Milano). Come variabili BIA tal quali, il rapporto multifrequenza (IR2505) fra impedenza-Z a 250 kHz e Z a 5 kHz e l'angolo di fase (AF, a 50 kHz) sono stati considerati come indici della massa cellulare attiva e del rapporto acqua extra/intracellulare (qualità del muscolo). I test EF effettuati sono stati: forza di presa della mano=HGS, gait speed=GS, chair stand test=CST, timed up and go=TUG e short physical performance battery=SPPB.
I pazienti BPCO presentavano un'età di 69,2±7,4 anni e un peso pari a 63,1±12,6 kg. L'HGS era significativamente correlata con età e peso, il GS era debolmente associato alla statura e il TUG all'età. Esisteva una correlazione di grado moderato dei test EF con IR e AF ($p<0,01$). La regressione lineare multipla indicava che statura+IR o statura+PhA risultavano insieme predittori del GS, mentre l'IR (in alternativa l'PhA) era l'unico predittore significativo di CST e TUG.
Conclusioni: I risultati dello studio dimostrano che nei pazienti BPCO le variabili della BIA qualitativa IR e PhA presentano delle significative e interessanti associazioni con alcuni fra i principali test d'efficienza fisica.

312 - AR 14

Adeguatezza degli apporti nutrizionali in pazienti adulti con malattia di Crohn

Olivia Di Vincenzo[1], Iolanda Cioffi[1], Nicola Imperatore[2], Delia Morlino[1], Enza Speranza[1], Maurizio Marra[1], Lidia Santarpia[1], Anna Testa[2], Franco Contaldo[1], Fabiana Castiglione[2], Fabrizio Pasanisi[1]

[1]Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica recidivante del tratto gastrointestinale. L'attività clinica della patologia viene spesso valutata utilizzando il Crohn's Disease Activity Index (CDAI), che la classifica in fase acuta e in remissione. Un apporto dietetico insufficiente ed inadeguato può costituire un fattore determinante nell'insorgenza di malnutrizione nei pazienti con MC. Pertanto, l'obiettivo dello studio è: 1) valutare l'apporto di energia e nutrienti nei pazienti in fase attiva e in remissione tramite la compilazione di un diario alimentare e 2) valutare l'adeguatezza degli apporti nutrizionali con l'utilizzo dei Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN).
Risultati: Sono stati inclusi nello studio 117 pazienti, 71 maschi e 46 femmine con età di 39.6±13.8 anni, peso corporeo di 65.4±11.8 kg e indice di massa corporeo (IMC) di 23.2±3.4 kg/m^2.
I dati hanno mostrato che sia l'apporto energetico che di nutrienti era simile tra i pazienti in fase attiva e quelli in remissione. L'apporto medio dei macronutrienti era adeguato, ad eccezione della fibra alimentare, mentre quello dei micronutrienti era insufficiente. Tuttavia, gli apporti di fosforo e fluoro rispettavano le assunzioni suggerite dai LARN in entrambi i sessi ed erano soddisfatte dalla maggior parte dei pazienti (78/117 e 98/117, rispettivamente). Invece, le assunzioni previste per potassio, calcio e ferro risultavano adeguate soltanto in un numero esiguo di pazienti, indipendentemente da sesso e CDAI. Non vi erano differenze significative per gli apporti di vitamine che erano insufficienti tra i pazienti in fase attiva e in remissione in entrambi i sessi.
Conclusioni: Lo studio mostra che la valutazione degli apporti dietetici, e della loro adeguatezza, nei pazienti con MC può essere utile per ottimizzare l'intervento dietetico, personalizzando il counseling ed il fabbisogno nutrizionale.

313 - AR 14

Un programma per smettere di fumare mantenendo una corretta alimentazione

Jessica Di Ceglie[1], Giuseppina Muto[1], Angela Villani[1], Oreste Caporale[1], Antonella Cappuccio[1], Assunta Guillari[1], Ilaria Loperto[1], Silvia Scaramuzza[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Dietro la reticenza a smettere di fumare sigarette si cela spesso la paura di ingrassare. La nicotina è un alcaloide facilmente assorbibile dal nostro organismo che aumenta il metabolismo, si comporta come una sostanza anoressizzante e, nel tratto gastrointestinale, induce aumento della peristalsi. Di conseguenza, quando si smette di assumere tale sostanza, l'appetito aumenta, il metabolismo si riduce e l'alvo si modifica, causando stipsi.
Oltre alla nicotina, bisogna prendere in considerazione il fattore psicologico che può contribuire all'aumento di peso e riguarda "l'aspetto orale del fumo". Si ha la necessità di sostituire la sigaretta con qualcos'altro, con il rischio di introdurre un eccessivo quantitativo di cibo.
Lo scopo del presente abstract è elaborare un programma alimentare che aiuti i soggetti che intraprendono un percorso di disintossicazione da fumo di tabacco a non aumentare di peso e a seguire un programma alimentare anti-ossidante al fine di proporlo presso il Centro Prevenzione Nutrizionale e Antitabagismo del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AOU Federico II.
Risultati: Per evitare di ingrassare è opportuno intervenire subito, ciò non vuol dire mettersi a dieta, sarebbe una costrizione esagerata in un periodo psicologicamente già impegnativo, bensì ricorrere ad una serie di piccoli accorgimenti che limitino l'apporto energetico e aiutino la funzionalità intestinale. Si vuole proporre, dunque, a tutti i pazienti che si rivolgono al nostro Centro, uno schema alimentare ricco di alimenti anti-ossidanti (vitamine, minerali, frutta secca/fresca, verdure); piante contenenti piccole quantità naturali di nicotina che possono limitare l'astinenza, appartenenti alla famiglia delle Solanaceae, quali pomodori, peperoni, peperoncini, melanzane, patate e alimenti ricchi di fibre quali legumi e cereali integrali che, accompagnati da una buona idratazione, riducono la stipsi.
Conclusioni: La creazione di un programma alimentare "ad-hoc" per i pazienti fumatori potrebbe implementare l'aderenza e la motivazione al percorso di disintossicazione dal fumo di tabacco.

314 - AR 14

Effetti del Taijiquan sulla funzionalità microvascolare cutanea di soggetti adulti sani

Martina Di Maro[1], Martina Chiurazzi[1], Oreste Caporale[2], Nicola Sannolo[3], Fabrizia Liotta[1], Anna Carbotti[1], Mara Mandrich[1], Bruna Guida[1], Antonio Colantuoni[1], Gilda Nasti[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Lo scopo del presente lavoro è stato quello di studiare gli effetti dati dalla pratica regolare del Taijiquan sui livelli di perfusione microvascolare cutanea e sulla funzionalità globale del microcircolo cutaneo mediante flussimetria laser Doppler. 6 soggetti adulti sani (Gruppo T; età media: 61.5±6.9 anni; 2 maschi) che praticavano regolarmente Taijiquan da almeno 2 anni e 6 soggetti adulti sani che non svolgevano attività fisica da almeno 2 anni (Gruppo C; età media: 63.2±5.4 anni; 2 maschi) sono stati reclutati presso gli ambulatori dell'U.O.S. di Dietoterapia nel trapianto e nell'insufficienza renale cronica, D.A.I. di Medicina Interna ad Indirizzo Specialistico, A.O.U. "Federico II" di Napoli. In condizioni basali è stato suggerito ai pazienti di non modificare i propri livelli di attività fisica fino al termine dello studio. Alla prima visita e dopo tre mesi sono stati valutati lo stato nutrizionale, la composizione corporea e la funzionalità microvascolare cutanea. Il flusso microvascolare cutaneo è stato valutato mediante flussimetria laser Doppler e registrato per 20 min in condizioni basali; successivamente è stata indotta l'occlusione transitoria dell'arteria brachiale per un periodo complessivo di 3 min e l'incremento del flusso ematico è stato registrato fino al ritorno alle condizioni basali.
Risultati: Al termine dello studio, i due gruppi non hanno mostrato variazioni significative dello stato nutrizionale e della composizione corporea. Tuttavia, il gruppo T ha evidenziato un incremento significativo della risposta iperemica reattiva rispetto alla prima visita (T1:50.1±13.1 vs T0:30.5±12.8 PU, $p<0.01$) e al gruppo C (T1:50.1±13.1 vs T1:32.3±13.4 PU, $p<0.01$).
Conclusioni: I risultati ottenuti in questo studio preliminare indicano che la pratica costante del Taijiquan è in grado di indurre un significativo miglioramento della funzionalità microvascolare cutanea globale, rappresentando quindi un utile strumento di prevenzione del rischio cardiovascolare.

315 - AR 14

Appalto pubblico di ristorazione ospedaliera: controllo di qualità e monitoraggio del servizio

Anna Di Popolo[1], Giuliana Tremiterra[1], Andrea Fidecicchi[1], Antonia Sacco[1], Carmela Vallone[1], Oreste Caporale[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'alimentazione del degente è uno degli obiettivi della qualità dell'assistenza sanitaria, in quanto fattore decisivo del benessere personale. La malnutrizione ospedaliera è infatti considerata una "malattia nella malattia", con ricadute assai pesanti su tempi e costi di degenza. Inoltre la garanzia del rispetto dei criteri di salubrità e di sicurezza degli alimenti è requisito fondamentale nell'ambito della Ristorazione ospedaliera e tali obiettivi sono perseguiti dal DAI di Sanità Pubblica della AOU Federico II attraverso un sistema di monitoraggio della qualità che vigila costantemente attraverso un insieme di attività e procedure, criteri, soglie di accettabilità e che consente di definire, registrare e gestire le eventuali non conformità, analizzare i dati a disposizione e intraprendere azioni di miglioramento, correttive e/o sanzionatorie. Gli strumenti per la valutazione delle dimensioni della qualità del servizio di ristorazione, aderendo a leggi e linee guida, sono stati: Aspetti Igienico-sanitari, Organizzativi, Tecnologici, Nutrizionali, Qualità degli Ingredienti, di Comunicazione e Qualità Percepita.
Risultati: Il nostro studio ha riguardato il periodo 2013-2019 ed ha analizzato: l'adeguatezza e l'appropriatezza del servizio di ristorazione ospedaliera rispetto ai dettami del CSA tecnico (oltre 700 auditing interni periodici tramite check-list presso le sedi di preparazione e di distribuzione dei pasti); un progetto di *Customer Satisfaction* per rilevare le criticità esistenti, individuare i punti di forza, definire nuove modalità di erogazione del servizio, ridurre sprechi, favorire il dialogo tra le parti interessate (circa 4000 specifici questionari); campionamenti su materie prime, alimenti ed acqua per oggettivizzare il controllo (2300 prelievi).
Conclusioni: L'attività intensa e continua di monitoraggio degli aspetti organizzativi e gestionali del servizio di ristorazione ospedaliera, unitamente alla rilevazione del grado di soddisfazione dei degenti, contribuisce a mantenere il più alto livello possibile di qualità del Servizio e ciò influenza favorevolmente la qualità dell'assistenza fornita.

316 - AR 14

Effetti terapeutici del butirrato in pazienti pediatrici obesi affetti da insulino-resistenza

Serena Coppola[1], Carmen Di Scala[1], Lorella Paparo[1], Rita Nocerino[1], Luana Voto[1], Anna Luzzetti[1], Giusy Della Gatta[1], Veronica Giglio[1], Simone De Vita[1], Roberto Berni Canani[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Dati preclinici suggeriscono il ruolo preventivo e terapeutico del butirrato, un acido grasso a corta catena prodotto dal microbiota intestinale, nell'obesità e nella sindrome metabolica. In un trial in doppio cieco, randomizzato con placebo della durata di 6 mesi, abbiamo valutato gli effetti del butirrato in una coorte di pazienti pediatrici (range età 7-16 anni) affetti da obesità ed insulino-resistenza. I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi di intervento: gruppo 1: dieta ipocalorica + sodio butirrato (20 mg/kg/die); gruppo 2: dieta ipocalorica + placebo (amido di mais). L'obiettivo primario era la riduzione del 30% dell'indice di resistenza insulinica (HOMA index), gli obiettivi secondari riguardavano gli effetti su BMI, BMI z-score, circonferenza vita, glicemia, insulinemia, profilo lipidico e espressione del miRNA-221.
Risultati: 43 pazienti (18 maschi, 41.9%), età media 11.5 anni (DS 2.4) assegnati a 2 gruppi di intervento: gruppo 1 (n=21) e gruppo 2 (n=22). Al termine del periodo di studio abbiamo osservato solo nel gruppo trattato con butirrato una significativa riduzione di HOMA index, insulinemia, BMI z-score e espressione di miRNA-221.
Conclusioni: La somministrazione orale di butirrato è efficace nel coadiuvare il trattamento di obesità e IR nel bambino. Gli effetti sono almeno in parte mediati da un meccanismo epigenetico.

317 - AR 14

Effetti di una formulazione nutraceutica a base di mela annurca campana sull'espressione di tricocheratine in colture primarie di follicolo pilifero

Maria G Ferraro[1], Marialuisa Piccolo[1], Gian C Tenore[1], Ettore Novellino[1], Carlo Irace[1], Rita Santamaria[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Calvizie e perdita di capelli colpiscono circa il 50% della popolazione adulta in tutto il mondo, con un impatto negativo sulla qualità della vita. I rimedi farmacologici attualmente disponibili non garantiscono risultati soddisfacenti e sono frequentemente associati ad effetti collaterali. Pertanto, negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata verso l'identificazione di prodotti naturali più sicuri ed efficaci, tra cui integratori e nutraceutici ad azione antiossidante. In questo contesto, mediante mirati studi preclinici e trials clinici, abbiamo dimostrato che una formulazione nutraceutica (AMS) a base di mela Annurca Campana IGP può efficacemente contrastare calvizie e perdita di capelli[1,2]. Questa varietà di mela è particolarmente ricca di procianidine oligomeriche, polifenoli naturali appartenenti alla classe dei bioflavonoidi. Allo scopo di valutare gli effetti biologici di AMS sull'espressione di specifiche cheratine del capello (tricocheratine), abbiamo utilizzato colture primarie ottenute da biopsie umane di donatori selezionati.
Risultati: Dopo allestimento di colture e co-colture primarie di cheratinociti follicolari e di fibroblasti della papilla dermica, il trattamento *in vitro* con AMS determina un significativo aumento della produzione e dell'espressione di cheratine e di tricocheratine[3], in maniera sia tempo che concentrazione-dipendente. Inoltre, gli esperimenti preclinici hanno consentito di confermare biocompatibilità e proprietà antiossidanti della formulazione nutraceutica.
Conclusioni: Nell'ambito di uno studio multidisciplinare condotto al fine di sviluppare un nuovo prodotto nutraceutico, le nostre ricerche hanno dimostrato che il consumo orale di un estratto a base di mela Annurca campana è associato in soggetti sani ad una intensa tricogenicità, incrementando crescita e tropismo dei capelli. Mediante valutazioni precliniche in modelli primari di cute umana, abbiamo dimostrato per la prima volta il ruolo della produzione di tricocheratine nel determinare gli effetti biologici di AMS in cellule del follicolo pilifero.

Referenze
1. Badolati et al., Nutrients. 10(10), pii: E1406; 2018.
2. Tenore et al., J Med Food. 21, 90-103; 2018.
3. Piccolo et al., Nutrients. 11(12), pii: E3041; 2019.

318 - AR 14

Valutazione della aderenza alla dieta mediterranea tramite KIDMED score negli studenti di Medicina e Infermieristica dell'Università Federico II di Napoli

Ilaria Loperto[1], Valentina Di Palma[1], Maria Giovanna Bianco[1], Luigi Di Spazio[1], Adriana Corrrera[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Recenti metanalisi hanno dimostrato l'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea (A-DM) e incremento dell'aspettativa di vita, decremento di mortalità, morbilità e incidenza di patologie croniche (cardiovascolari, tumori). La globalizzazione alimentare ha portato gli adolescenti italiani ad adottare stili alimentari non salutari. L'obiettivo dello studio osservazionale trasversale è valutare l'A-DM di studenti di Medicina e Infermieristica della "Federico" II di Napoli in relazione a fattori socioeconomici e culturali.
Risultati: Sono stati consecutivamente arruolati su base volontaria 515 studenti (M/F:1/2) che hanno compilato un questionario anonimo (informazioni demografiche, socioeconomiche, stili di vita e alimentari). Per valutare l'A-DM è stato usato il "Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents" (KIDMED) che può assumere valori da -4 a +12. Le analisi sono state condotte con STATA,vers.15. Il test chi-quadro è stato usato per valutare le differenze tra variabili categoriche. Valori $p<0.05$ sono stati considerati significativi.
L'età media è 21.71±2.59. Il 99.42% dei soggetti è residente in Campania. Il 42.14% sono studenti di Medicina, il 57.86% di Infermieristica. Il 90% vive in famiglia. Il 75.76% è Normopeso. Il valore medio di BMI è 25±5.41. Il 45.44% svolge attività fisica regolare. Il valore medio del KIDMED score è 6.8±2.25, l'8.54% ha bassa A-DM, 50.49% media, 40.97% alta.
L'alta A-DM è associata positivamente con sesso femminile (**p=0.042**), età (**p=0.007**), anno di corso superiore al II (**p<0.001**), attività fisica (**p=0.002**), colazione a casa (**p<0.001**). Nessuna associazione statisticamente significativa vi è con grado di educazione dei genitori, fonte di informazioni, luogo del pranzo o cena, chi fa la spesa, sedentarietà, percezione corporea, BMI.
Conclusioni: I risultati preliminari indicherebbero che gli studenti non sono condizionati dai genitori nelle scelte alimentari e che la formazione specifica favorisce l'adozione di stili di vita sani. Tale dato sottolinea l'importanza che la corretta informazione riveste in questo contesto.

319 - AR 14

Alterazione dell'efficienza fisica in pazienti in pazienti affetti da broncopneomopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Paola Alicante[1], Ada Di Gregorio[1], Fabiana Monfrecola[1], Francesca de Blasio[1,2], Barbara Bellofiore[3], Francesco de Blasio[3], Luca Scalfi[1]

[1]Nutrizione Applicata e Dietetica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino;
[3]Unità di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Clinic Center SpA, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La valutazione dell'efficienza fisica (EF) ha assunto un'importanza sempre maggiore nell'analisi dello stato di nutrizione, con un rilievo particolare nel caso di una patologia cronica con alterazioni della composizione corporea quale la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO).
Valutare nei pazienti BPCO la prevalenza di dinamopenia e di alterazioni dei test clinici di EF.
Risultati: Hanno preso parte allo studio 115 pazienti affetti da BPCO (86 M e 29 F), ricoverati presso l'unità operativa di pneumologia e riabilitazione respiratoria del Clinic Center S.p.A, Napoli.
I test EF effettuati sono stati: forza di presa della mano=HGS, gait speed=GS, chair stand test=CST, timed up and go=TUG e short physical performance battery=SPPB (basato su GS, CST e test d'equilibrio). La dinamopenia è stata individuata come riduzione dell'HGS secondo sei diversi set di criteri proposti dalla letteratura, mentre le alterazioni degli test EF sono state valutate in accordo con le indicazioni EWGSOP 2019.
I pazienti BPCO avevano un'età pari a 69,2±7,4 anni e un peso di 63,1±12,6 kg. L'HGS era maggiore nel genere maschile mentre gli altri test EF non differivano tra generi. HGS, GS, CST e TUG erano in vario modo associati con un peggioramento della funzione respiratoria. La dinamopenia era presente in un numero elevato di pazienti, con percentuali variabili a seconda dei criteri utilizzati (33,3-77,6%). Alterazioni degli altri test si riscontravano nelle seguenti percentuali: GS 40,5%, CST 48,0%, TUG 34% e SPPB 50,4%. Dinamopenia e alterazioni dei test EF erano più frequenti per un'età >75 anni e per una maggiore gravità della BPCO. Soltanto il 25,5% dei pazienti non mostrava alcun test alterato e il 25,2% quattro/cinque.
Conclusioni: Nei pazienti BPCO presi in esame si osservava un'elevata prevalenza di dinamopenia e di alterazioni dei principali test d'efficienza fisica, che aumentava ulteriormente nei pazienti più anziani.

320 - AR 14

Prevalenza di malnutrizione in un gruppo di pazienti oncologici secondo criteri Espen

Enza Speranza[1], Rosa Sammarco[1], Delia Morlino[1], Olivia Di Vincenzo[1], Marialaura Santopaolo[1], Lidia Santarpia[1], Maurizio Marra[1], Fabrizio Pasanisi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La valutazione dello stato nutrizionale è un punto fondamentale nell' approccio al paziente oncologico per identificare i soggetti a rischio di malnutrizione. Obiettivo dello studio è stato di valutare lo stato nutrizionale ed il rischio di malnutrizione, in un campione di pazienti oncologici che necessitano di nutrizione artificiale (NA). La composizione corporea è stata stimata tramite analisi bioimpedenziometrica (BIA).
Risultati: 48 pazienti sono stati inclusi nello studio: 31 femmine (58.0 ±8.8 anni; 57.0±16.8 kg; 22.6±6.5 kg/m²) e 17 maschi (66.7± 11.3 anni; 71.3±20.4 kg; 24.2±5 kg/m²) con una neoplasia primaria o secondaria afferenti all'ambulatorio di Nutrizione. Il rischio di malnutrizione è stato valutato con i criteri ESPEN 2016: 1) IMC < 18.5 kg/m²; 2) Perdita di peso involontaria >10% del peso abituale combinato con FFMI (massa magra corretta per altezza) <15 o 17 kg/m^2 in F e M, rispettivamente. Nei maschi la prevalenza di malnutrizione è stata del 6% secondo l'IMC e il 29 % secondo FFMI; nelle donne invece il 12% ed il 29 % rispettivamente secondo i due criteri.
Conclusioni: Il rischio di malnutrizione sembra essere meglio stimato con l'utilizzo della FFMI e una maggiore prevalenza è stata osservata nelle donne. È quindi necessario che la malnutrizione venga riconosciuta sin dall'inizio del percorso di cura del paziente oncologico per ridurre il rischio di tossicità, mortalità da chemioterapia e di complicazioni post-chirurgiche.

321 - AR 14

Relazione tra Handgrip strength e variabili antropometriche e bioimpedenziometriche in pazienti obesi

Rosa Sammarco[1], Delia Morlino[1], Olivia Di Vincenzo[1], Enza Speranza[1], Ilenia Romano[1], Maria Luisa Avagliano[1], Maurizio Marra[1], Fabrizio Pasanisi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'Hand Grip Strength (HGS) è ampiamente usato nella pratica clinica per la valutazione dello stato di nutrizione in diverse condizioni fisio-patologiche. Tuttavia, sono presenti pochi studi in letteratura sulla relazione tra l'HGS e le variabili sia antropometriche che di composizione corporea nei pazienti obesi.
Pertanto l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare forza muscolare e composizione corporea in pazienti obesi (BMI> 30kg/m^2).
Lo studio è stato condotto su 300 pazienti, 200 donne (età 37.4 ±15 anni, peso 102.04±19.77 kg, altezza 160.62±5 cm, BMI 39.6±7.6 kg/m²) e 100 uomini (età 38.2±14 anni, peso 125.9±28.0 kg, altezza 175 ±8.35 cm, BMI 41.0±7.8 kg/m²).
Sono state eseguite le seguenti misurazioni: antropometria, analisi bioimpedenziometrica ed Grip strength per entrambi gli arti.
L'HGS medio è il valore medio delle tre misurazioni dell'arto dominante che è stato poi correlato con le seguenti variabili:
1) *caratteristiche individuali dei pazienti*: età, altezza, peso e BMI
2) *parametri BIA*: indice bioimpedenziometrico (altezza² /resistenza=BI) e angolo di fase (AF).
L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando la correlazione lineare e l'analisi di regressione multipla (SPSS vers.18.0).
Risultati: Nelle donne, l'HGS medio era 21.6±5.2 kg e l'angolo di fase 6.18±0.81 gradi, negli uomini l'HGS medio era 38±10.3 kg e l'angolo di fase 6.75±0.95 gradi.
Altezza (r=0.721) e IB (r=0.650) erano le variabili maggiormente correlate all'HGS.
Dall'analisi di regression multipla (parametri individuali + parametri BIA), altezza ed angolo di fase sono risultati i maggiori predittori (R^2 =0.567 SEE= 7.05 kg).
Conclusioni: I nostri risultati preliminari mostrano che l'altezza e l'angolo di fase sono i parametri più correlati con l HGS medio in pazienti adulti obesi nei due sessi e vanno confermati in altri gruppi di pazienti.

322 - AR 14

Analisi target e screening retrospettivo di residui di farmaci veterinari mediante UHPLC Q-Orbitrap HRMS

Luana Izzo[1], Yelko Rodríguez -Carrasco [2] , Luigi Castaldo[3] , Alfonso Narváez[1], Carolina L Ronca[1], Anna Gaspari[1], Giulia Graziani[1], Alberto Ritieni[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chimica degli alimenti e tossicologia, Università di Valencia, Burjassot, Valencia, Spagna;
[3]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il latte rappresenta da sempre un fondamentale nutriente che svolge un ruolo considerevole nell'alimentazione umana. Date le sue proprietà nutrizionali è considerato un alimento per eccellenza in grado di coprire i fabbisogni energetici in fase di accrescimento. Tuttavia, se non vengono rispettati i parametri di sospensione di farmaci veterinari utilizzati nella cura o prevenzione di disturbi dell'animale, può essere considerato un buon veicolo di contaminanti alimentari. Nel seguente studio, è stato sviluppato un metodo per l'identificazione di residui di farmaci veterinari mediante l'utilizzo di cromatografia liquida ad altissime prestazioni accoppiata con spettrometria di massa ad alta risoluzione (UHPLC-Q-Orbitrap HRMS) per l'analisi di campioni di latte (*n=30*) commerciali.
Risultati: I campioni di latte sono stati estratti utilizzando una procedura QuEChERS, che risultava essere veloce, facile, economica, efficace, robusta e sicura. I risultati evidenziano la presenza di residui di farmaci veterinari nel 49% dei campioni analizzati in un intervallo da 0.007-4.530 ng/mL. Sono stati rilevati fino a sette residui di farmaci veterinari, appartenenti alle classi di farmaci antibiotici, FANS, corticosteroidi, antielmintici e antiprotozoici. Tra gli antibiotici, l'amoxicillina è stata rilevata in 10 campioni analizzati in un range di 1.200-1.680 ng/mL, concentrazione che rientra nei limiti consentiti dal regolamento (CE n. 37/2010). Solo un campione di latte conteneva una concentrazione di 4.53 ng/mL per l'antibiotico benzilpenicillina procaina, livello superiore al limite stabilito di 4 ng/mL. Di speciale interesse tossicologico è la coesistenza di residui di farmaci veterinari nello stesso campione data la possibilità di generare un effetto sinergico. Inoltre, l'analisi retrospettiva ci ha permesso di identificare altri antibiotici e sostanze farmacologicamente attive, con un'alta incidenza.
Conclusioni: Dai valori ottenuti è chiara la necessità di un continuo monitoraggio di contaminanti nella catena di produzione del latte e la necessità di controlli costanti negli allevamenti per garantire la sicurezza alimentare dei consumatori.

Parole chiave: sostanze farmacologicamente attive, latte, QuEChERS, UHPLC-Q-Orbitrap HRMS, analisi retrospettiva.

323 - AR 14

Un approccio multidisciplinare alla base della comprensione del ruolo dell'aflatossina B1 come antagonista della vitamina D nell'insorgenza del rachitismo

Marco Persico[1], Raffaele Sessa[2], Michela Grosso[2], Paola Costanzo[2], Caterina Fattorusso[1], Alberto Ritieni[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le micotossine nella catena alimentare sono responsabili di forme di tossicità acute e, soprattutto, croniche. Le aflatossine, specie l'aflatossina B1 (AFB1), prodotte da *Aspergillus spp* sono comuni in aree caldo-umide e tra quelle con maggiore tossicità. Recentemente, in cellule della linea di osteosarcoma SAOS-2 abbiamo dimostrato che AFB1 determina una riduzione dei livelli di espressione del recettore della vitamina D (VDR). Queste osservazioni e l'analogia strutturale tra AFB1 e la vitamina suggeriscono che questa micotossina possa interferire con l'attività di VDR e che l'esposizione alle aflatossine aumenti il rischio di rachitismo interferendo con il metabolismo della vitamina D.
Risultati: Per evidenziare possibili interazioni tra AFB1 e VDR si è ricorsi all'analisi *in silico* che ha anche mostrato come tali interazioni possano interferire con l'eterodimerizzazione di VDR con RXR. Studi di espressione genica in cellule SAOS-2 trattate con AFB1 o vitamina D hanno mostrato come l'attività del gene della luciferasi sotto controllo del promotore di VDR viene indotta dalla vitamina D e si riduce dopo trattamento con AFB1. Successivamente, questi dati sono stati confermati valutando i livelli endogeni del messaggero di VDR con un'analisi quantitativa di tipo qRT-PCR. Inoltre, l'analisi mediante Western blot ha mostrato che AFB1 è in grado di alterare la traslocazione nucleare del eterodimero VDR/RXR che, invece, è indotta dalla vitamina D. Infine, saggi di Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) hanno dimostrato che il trattamento con AFB1 nelle cellule SAOS-2 è in grado di ostacolare l'eterodimerizzazione VDR/RXR e, di conseguenza, l'attività trascrizionale di VDR, confermando quindi che AFB1 è in grado di interferire con il meccanismo d'azione della vitamina D.
Conclusioni: Questo tipo di approccio multidisciplinare ha permesso di evidenziare l'effetto antagonista di AFB1 rispetto alla vitamina D e ha dimostrato come l'esposizione all'AFB1 in popolazioni a rischio possa essere associata all'aumentata incidenza di forme di rachitismo.

324 – AR 14

Un nutraceutico a base di Melannurca Campana IGP per il trattamento delle calvizie: dai test *in vitro* alla sperimentazione clinica

Maria Maisto[1], Connie Schisano[1], Fortuna Iannuzzo[1], Giuseppe Annunziata[1], Roberto Ciampaglia[1], Elisabetta Schiano,[1] Gian Carlo Tenore[1], Ettore Novellino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nel corso degli ultimi decenni sono stati formulati numerosi prodotti farmaceutici indicati per il trattamento dell'alopecia (formulazioni ad applicazione topica di minoxidil o prodotti per somministrazione orale a base di finasteride), ritrovati che però, hanno mostrato importanti effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare e riproduttivo.[1-4] L'obiettivo di tale studio è la formulazione e la valutazione dell'efficacia sia *in vitro* che sull'uomo di un prodotto nutraceutico sicuro a base di estratto polifenolico di Melannurca Campana IGP utile per il trattamento delle calvizie.
Risultati: I primi test *in vitro*, condotti su cellule cheratiniche umane HaCaT, hanno dimostrato come il trattamento ha portato ad un significativo incremento dell'espressione di cheratina, di circa 3 volte rispetto al controllo. A tali risultati è seguito uno studio clinico monocentrico, randomizzato, contro placebo, condotto su 250 volontari sani con alopecia moderata, della durata di 16 settimane. I soggetti sono stati equamente suddivisi in due sottogruppi: al primo sottogruppo è stato chiesto di assumere 2 capsule gastroresistenti/die contenenti il solo estratto polifenolico (400 mg), mentre al secondo di assumere due capsule gastroresistenti/die contenenti oltre all'estratto polifenolico (400 mg) anche biotina, selenio e zinco. I risultati ottenuti dimostrano che il prodotto è capace dopo 60 giorni di favorire un aumento di circa il doppio del numero dei capelli per cm^2 di cute e di incrementare di circa un terzo sia il peso dei capelli che il loro contenuto di cheratina. È interessante notare che la co-presenza di zinco, biotina e selenio, coadiuva in modo non significativo l'effetto dell'estratto stesso.
Conclusioni: Lo studio condotto dimostra per la prima volta che l'assunzione per via orale di una formulazione a base del estratto polifenolico di Melannurca è in grado di garantire effetti benefici sulla crescita ed il trofismo dei capelli.

Referenze:
1. Wilson C, Walkden V, Powell S, et al.: Contact dermatitis in reaction to 2% topical minoxidil solution. J Am Acad Dermatol 1991;24:661–662.
2. Boeck C, Parker J, Shank J, Hordinsky M: Safety of long term therapy with 3% and 5% topical minoxidil in female androgenetic alopecia. In: Hair Research for the Next Millenium. Elsevier, Amsterdam, 1996, pp. 61–65.
3. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al.: Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ 1996;155:1251–1259.
4. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MD, Mann RD: The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: A non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. Br J Urol 1996;78:379–384

325 – AR 14

Cambiamenti epigenetici indotti da curcumina e cadmio in cellule leucemiche: progetto *EcoNutraPrevention*

Fabiana Franchini[1], Maria Russo[2], Imma Nettore[1], Laura Santana Viera[3], Paolo E Macchia[1], Gian Luigi Russo[2], Paola Ungaro[3]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Scienze dell'Alimentazione, Consiglio Nazionale delle Ricerche;
[3]Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore", Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Introduzione ed obiettivi: L'adattamento dei singoli individui nei confronti di stimoli ambientali determina, a livello cellulare, modifiche reversibili che agiscono sul patrimonio genetico. Tali modifiche rientrano nell'ambito dell'epigenetica ed includono la metilazione del DNA, le modificazioni istoniche e la regolazione post-trascrizionale da parte degli RNA non codificanti. L'età, l'obesità, il metabolismo energetico, i nutrienti ma anche gli inquinanti ambientali sono tutti stimoli in grado di indurre modificazioni epigenetiche.
L'area geografica denominata "Terra dei fuochi", a cavallo fra la Provincia di Napoli e quella di Caserta ha rappresentato, negli ultimi anni, l'emblema dell'emergenza ambientale in Italia.
Il progetto dal titolo: "Nuove formulazioni di prodotti nutraceutici funzionali per la prevenzione primaria di patologie associate a inquinanti ambientali nella Terra dei Fuochi" (acronimo *EcoNutraPrevention*), rientra nell'ambito dei progetti di R&S PO FESR 2014-2020 finanziati dalla Regione Campania e prevede anche la messa a punto di modelli preclinici per lo studio del meccanismo protettivo esercitato da fitochimici (come la curcumina) nei confronti dei cambiamenti epigenetici indotti dagli inquinanti ambientali come i metalli pesanti (in particolare cadmio). In quest'ottica, abbiamo valutato l'espressione dei geni codificanti per enzimi in grado di indurre modificazioni istoniche in cellule leucemiche HL-60 trattate con cadmio, curcumina, o cadmio e curcumina insieme.
Risultati: I dati preliminari indicano che il trattamento con cadmio (5 μM) stimola l'infiammazione favorendo l'espressione del gene *CIITA*, mentre il trattamento con curcumina, anche a dosaggi molto bassi (1 μM) riduce l'espressione di *Setd1A* e *Setd1B*, due iston-metiltransferasi essenziali per la crescita delle cellule leucemiche.
Sono attualmente in corso esperimenti per verificare l'effetto combinato di cadmio e curcumina sull'espressione di tali geni.
Conclusioni: La curcumina potrebbe essere considerata un inibitore naturale dell'infiammazione e della crescita cellulare e pertanto i nostri risultati sostanziano il disegno di uno studio clinico d'intervento nutrizionale per verificare se la curcumina possa modulare gli effetti negativi dell'inquinamento da metalli pesanti nella popolazione residente nella Terra dei Fuochi.

326 – AR 14

Valutazione dell'efficacia dei due test di screening: Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) e Subjective Global Assessment (SGA) e composizione corporea al ricovero ospedaliero

Enza Speranza[1], Olivia Di Vincenzo[1], Maurizio Marra[1], Carmela De Caprio[1], Delia Morlino[1], Lidia Santarpia[1], Iolanda Coffi[1], Rosa Sammarco[1], Gaetano D' Onofrio[1], Franco Contaldo[1], Fabrizio Pasanisi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malnutrizione ospedaliera si associa ad importanti complicanze, e la sua prevalenza varia dal 10 all'80% nei pazienti ricoverati. Una valutazione precoce dello stato nutrizionale per l'identificazione, al ricovero, dei pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione è quindi necessaria. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare il rischio nutrizionale utilizzando i test NRS 2002 e SGA e i parametri derivati da analisi bioimpedenzometrica (BIA). Lo studio ha incluso 214 pazienti che dal Pronto Soccorso dell'Ospedale Cardarelli di Napoli sono afferiti ai reparti di Medicina e Chirurgia dell'AOU Federico II.
Risultati: A tutti i pazienti sono stati somministrati i questionari SGA e NRS 2002, è stata effettuata una valutazione della composizione corporea con BIA e della forza muscolare del braccio (Handrgrip HG). In accordo al punteggio SGA, il 42.5% dei pazienti è risultato essere ben nutrito (score a), il 52.8% moderatamente-malnutrito (score b), e il 4.7% severamente malnutrito (score c); con l'NRS, il 92.1% ha ottenuto uno score<3, ed il 7.9% score≥ 3 presentando un alto rischio di malnutrizione.
Il peso corporeo, l'IMC e l'angolo di fase (AF) si mostrano significativamente più bassi nel gruppo con punteggio NRS ≥ 3 rispetto agli altri ($p<0.05$); lo stesso accade con l'SGA, eccetto per l'HG che cambia tra i gruppi (score=c vs a e b;p<0.05). Inoltre è stata osservata una stretta correlazione tra AF e HG ($r = 0.666; p<0.05$).
Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che l'SGA e l'NRS possono essere considerati test efficaci nell' indentificare, al ricovero ospedaliero, i pazienti a maggior rischio di malnutrizione. Per tale motivo tanto più tempestiva e puntuale sarà la valutazione nutrizionale, tanto più accurato ed efficace sarà il trattamento nutrizionale, con positive ricadute nel percorso di cura del paziente ospedalizzato.

327 – AR 14

Effetti di una dieta ricca in folati su pazienti con iperomocisteinemia

Martina Chiurazzi[1], Martina Di Maro[1], Maria R Coppola[1], Antonietta Massaro[1], Irene Cuccurullo[1], Lucio Pisano[1], Roberta Orsini[1], Gilda Nasti[1], Antonio Colantuoni[1]

[1]Dipartimento di medicina interna ad indirizzo specialistico, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di omocisteina totale e il rischio cardiovascolare. E' stato dimostrato che una terapia con acido folico può abbassare l'omocisteina e prevenire le malattie cardiovascolari. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di una dieta ricca in folati su pazienti con iperomocisteinemia.
Risultati: Per questo studio 30 pazienti donne (età = 50aa) con iperomocisteinemia sono state reclutate presso gli ambulatori del Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università di Napoli, "Federico II". I pazienti sono stati trattati per 3 mesi con una dieta ipocalorica ricca in folati contenuti in frutta, verdura e cereali. Durante il trattamento, sono state effettuate misurazioni antropometriche quali peso, altezza, circonferenza vita e fianchi, mentre la composizione corporea è stata valutata mediante analisi bioimpedenziometrica. Inoltre, la concentrazione plasmatica di omocisteina totale è stata misurata alla prima visita e dopo il trattamento dietetico. Dopo 3 mesi di trattamento, le pazienti hanno mostrato un miglioramento dei parametri antropometrici e della composizione corporea. Inoltre, la concentrazione plasmatica di omocisteina totale si è ridotta significativamente rispetto alla prima visita (T0: 20.1 ± 5.6 vs T1: 9.7* ± 2.5, p = <0,001)
Conclusioni: Questo studio ha evidenziato che una dieta ricca in folati è efficace nella riduzione della concentrazione plasmatica di omocisteina totale in pazienti con iperomocisteinemia, contribuendo in maniera significativa alla prevenzione cardiovascolare.

328 – AR 14

L'importanza della caratterizzazione chimica dei nutraceutici: il caso della BPF (Bergamot Polyphenol Fraction), frazione polifenolica del succo di bergamotto

Carmina Sirignano[1], Carmen Formisano[1], Daniela Rigano[1], Annalisa Lopatriello[1], Lolita Arnoldi[2], Nicola Sardone[2], Orazio Taglialatela-Scafati[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]INDENA SpA, Settala (Mi).

Introduzione ed obiettivi: il bergamotto, un agrume del genere *Citrus* definito come un ibrido naturale tra l'arancio amaro e il limone, è una pianta endemica della Calabria. L'olio essenziale ricavato dal frutto è ampiamente utilizzato nell'industria cosmetica ed ha rappresentato, fino a pochi anni fa, l'unico motivo per cui utilizzare il bergamotto, ignorando completamente le potenzialità nutraceutiche che derivano dalle molecole antiossidanti presenti nel succo.[1] Da questo viene estratta infatti la cosiddetta BPF (Bergamot Polyphenol Fraction), la frazione polifenolica che ha rivelato una importante attività anti-infiammatoria ed un'azione nel controllo dei sintomi della sindrome metabolica.[2] Per migliorare la biodisponibilità della BPF, l'industria italiana Indena ha immesso in commercio sotto il nome di Vazguard™, un sistema definito Fitosoma®, un complesso molecolare caratterizzato dalla vettorizzazione di principi attivi con fosfolipidi. In tale ambito, abbiamo analizzato la composizione fitochimica della BPF partendo dalla tecnica standard di analisi dei nutraceutici, l'UPLC-DAD-MS, integrandola con tecniche cromatografiche e spettroscopia NMR.
Risultati: l'approccio combinato scelto per l'analisi della BPF ha portato all'identificazione di diverse molecole appartenenti alla classe dei flavonoidi glicosilati, delle cumarine, dei limonoidi e dei fenilpropanoidi, non precedentemente identificate mediante le tecniche convenzionalmente usate. È stato inoltre possibile isolare un composto naturale mai caratterizzato prima, un derivato della naringina da noi denominato bergamjuicina.
Conclusioni: l'analisi chimica dettagliata della BPF (Bergamot Polyphenol Fraction) ha sottolineato l'importanza di uno studio fitochimico approfondito dei prodotti nutraceutici per poter razionalizzare su basi molecolari il loro utilizzo. Il profilo chimico riportato potrà essere una guida per le analisi di routine dei prodotti destinati al consumo umano. Inoltre, da tale studio si evince la necessità di affiancare alle tecniche di analisi normalmente impiegate per lo studio dei nutraceutici, come la UPLC-MS, altre tecniche in grado di rivelare ulteriori costituenti.

Referenze:
1. G. Mandalari, *et al.* Characterization of flavonoids and pectins from bergamot (*Citrus bergamia* Risso) peel, a major byproduct of essential oil extraction. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 197–203.
2. V. Mollace, *et al.* Hypolipemic and hypoglycaemic activity ofbergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 309–316.

329 – AR 14

Sintesi e caratterizzazione di un nuovo complesso di citrato di ferro (II) come supplemento alimentare per compensare carenze di ferro

Daniele Naviglio[1], Martina Ciaravolo[1], Rosaria Mozzillo[1], Fulvio De Paola[1], Monica Gallo[2]

[1]Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il ferro è un minerale indispensabile per l'organismo umano e la maggior parte degli individui non ha bisogno di un integratore di ferro, poiché di solito è sufficiente assumere nella dieta un apporto adeguato di alimenti che lo contengano (fegato, carne, pesce e legumi secchi). Inoltre, è noto che la presenza di vitamina C, acido citrico, zuccheri (soprattutto fruttosio) e amminoacidi, facilita l'assorbimento del ferro [1]. Tuttavia, in situazioni particolari, gli integratori di ferro sono un valido aiuto per prevenire l'insorgere di quadri di carenza e la possibilità che questi evolvano in anemia sideropenica. In passato, uno dei primi tentativi di integrazione di ferro era la preparazione della "mela chiodata" (comuni chiodi da carpentiere (anche arruginiti!) erano inseriti in una mela, poi la mela chiodata era lasciata riposare durante una notte; il giorno dopo la mela poteva essere mangiata dal soggetto con carenza di ferro, dopo aver rimosso i chiodi). Partendo da queste premesse, è stata individuata una reazione chimica per ottenere un complesso neutro di citrato di ferro (II) da limatura di ferro e acido citrico, in soluzione acquosa.
Risultati: Il composto ottenuto mostra una stechiometria 1:1 tra il ferro (II) e lo ione citrato con una quantità di ferro pari al 22.2% (p/p). Per evidenziare la stabilità dello stato di ossidazione del ferro, un fattore importante per la sua potenziale bioassimilazione, sul complesso ottenuto, è stato effettuato il dosaggio colorimetrico con orto-fenantrolina. Inoltre, il composto è stato sottoposto ad analisi cristallografiche, termogravimetriche, spettrofotometriche e di carbonio organico totale (TOC). Infine, per comprendere il tipo di coordinazione del ferro, è stata effettuata anche un'analisi di spettrometria infrarossa, che ha confermato il coordinamento tra ferro e citrato dopo la sintesi [2].
Conclusioni: In futuro verranno condotti ulteriori studi sul composto ottenuto (resa del 75% (p/p)) per una caratterizzazione più dettagliata della sua assimilazione nell'organismo umano, al fine di realizzare un integratore alimentare per compensare le carenze di ferro.

Referenze

1. Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *19*(2), 164.
2. Naviglio, D., Salvatore, M., Limatola, M., Langella, C., Faralli, S., Ciaravolo, M., ... & Gallo, M. (2018). Iron (II) Citrate Complex as a Food Supplement: Synthesis, Characterization and Complex Stability. *Nutrients*, *10*(11), 1647.

330 – AR 14

Monitoraggio del servizio di ristorazione scolastica e governance del sistema

Carmela Vallone[1], Antonia Sacco[1], Andrea Fidecicchi[1], Anna Di Popolo[1], Oreste Caporale[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La ristorazione scolastica è uno strumento strategico in Sanità Pubblica per la promozione della salute e la prevenzione delle malattie croniche attraverso l'acquisizione di uno stile alimentare sano. Lo scopo di questo studio effettuato dal Dipartimento di Sanità Pubblica - Università degli Studi di Napoli Federico II, è stato quello di validare un modello di monitoraggio e proporre una governance dei servizi di ristorazione scolastica basata su indicatori di performance per la valutazione della qualità del servizio. Gli indicatori individuati sono: conformità al capitolato, valutazione della qualità percepita (*customer satisfaction*) e valutazione quantitativa degli scarti. Lo studio è stato condotto in alcune scuole primarie e dell'infanzia di una città campana dal 20/3/19 al 20/7/19.
Risultati: I questionari di *customer satisfaction* hanno permesso di individuare le pietanze critiche dal punto di vista del gradimento. La valutazione quantitativa dello scarto è stata effettuata attraverso pesate dirette degli alimenti somministrati ad un campione di 300 bambini (25% della popolazione scolastica). La percentuale di scarto medio totale del pasto rilevata è stata del 27%.
Conclusioni: I risultati hanno evidenziato che il pasto scolastico riesce a soddisfare circa 1/3 della copertura energetica prevista per il pasto di metà giornata, il che può ripercuotersi sull'equilibrio nutrizionale e lo stato di salute. Un sistema di valutazione basato su un pannello di indicatori, quali il numero di non conformità, il gradimento e lo scarto, ai fini della valutazione della qualità del servizio di ristorazione collettiva scolastica, costituisce un valido strumento per individuare le cause dello spreco alimentare e adottare le opportune misure correttive, allineando il sistema agli obiettivi di prevenzione e di educazione alimentare per i quali il servizio è stato implementato.

331 – AR 14

Estratti secchi di *Citrus Aurantium L.* modulano l'espressione del *miRNA-155* e migliorano l'adipogenesi in cellule 3T3-L1 esposte al TNFα

Michele Campitelli[1,2], Antonella Desiderio[1,2], Giuseppe Cacace[1,2], Sonia de Simone[1,2], Francesco Beguinot[1,2], Gregory A Raciti[1,2,*], Claudia Miele[1,2,*]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.
[*]Hanno contribuito in egual modo come ultimo autore

Introduzione ed obiettivi: L'adipogenesi è un processo biologico finemente regolato, che coinvolge un gran numero di "*pathway*s" molecolari. Stimoli micro-ambientali, quali il Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα), regolano negativamente tale processo contribuendo in tal modo alla disfunzione del tessuto adiposo. In particolare, il TNFα inibisce l'adipogenesi inducendo l'espressione del *miR-155*. Recentemente, è stato dimostrato che *CA*de, un composto di natura nutraceutica ottenuto da estratti secchi del *Citrus Aurantium L.*, è in grado di migliorare il differenziamento adipocitario di cellule murine 3T3-L1 *in vitro*. Tali effetti sono il riflesso di una precoce modulazione dell'espressione genica di *CCAAT/enhancer binding protein beta* (*C/Ebpβ*) dovuta all'attivazione della proteina cAMP response element-binding protein (CREB). *C/Ebpβ* e *Creb* sono anche bersagli del *miR-155*. Questo studio, pertanto, ha come scopo quello di valutare se *CA*de è in grado di regolare l'espressione del *miR-155* durante le prime fasi del differenziamento adipocitario e se tale composto può migliorare anche il differenziamento adipocitario di cellule murine 3T3-L1 esposte al TNFα.
Risultati: In cellule 3T3-L1 il trattamento con *CA*de (100 μg/ml) determina durante le fasi precoci (15-240 min) dell'adipogenesi una riduzione dell'espressione del *miR-155* ed un conseguente aumento sia dell'espressione genica che proteica di C/Ebpβ e Creb. Differentemente dal *CA*de, il trattamento delle stesse cellule con il TNFα inibisce l'adipogenesi terminale delle cellule 3T3-L1 ed abolisce gli effetti degli stimoli adipogenici (AS) sull'espressione del *miR-155*, e dei geni *C/Ebpβ* e *Creb*. Tuttavia, nelle cellule esposte al TNFα, *CA*de migliora il differenziamento adipocitario e ripristina gli effetti dell'AS sulla modulazione dell'espressione del *miR-155* e dei geni *C/Ebpβ* e *Creb*.
Conclusioni: Questo studio identifica la ridotta espressione del *miR-155* come parte del meccanismo molecolare attraverso il quale *CA*de migliora l'adipogenesi dei pre-adipociti 3T3-L1 *in vitro*. Inoltre, fornisce una prova dell'efficacia di *CA*de contro gli effetti deleteri del TNFα sul processo adipogenico.

332 – AR 14

Effetti metabolici del pane ricco in amilosio in individui ad elevato rischio cardiometabolico

Claudia Vetrani[1], Ilaria Calabrese[1], Marilena Vitale[1], Giuseppe Della Pepa[1], Giuseppina Costabile[1], Paola Cipriano[1], Dominic Salamone[1], Roberta Testa[1], Angela A Rivellese[1], Gabriele Riccardi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'amido rappresenta la principale fonte di energia nella dieta abituale. Il rapporto tra le sue componenti (amilopectina e amilosio) ne modifica le proprietà funzionali. L'aumento del contenuto in amilosio potrebbe ridurre la risposta metabolica postprandiale. Pertanto, lo scopo dello studio è stato valutare, in individui a rischio cardiometabolico elevato, gli effetti del consumo di pane prodotto con farina di frumento ricca in amilosio, rispetto ad un pane convenzionale. Venti individui (11M/9F, 48±19anni, BMI:30±3kg/m^2) hanno assunto in ordine casuale 3 pasti test a distanza di almeno una settimana l'uno dall'altro. I pasti differivano esclusivamente per la fonte di carboidrati: pane con circa 40% o 50%% di amilosio (pasto A e B, rispettivamente) o pane convenzionale (controllo, <30% amilosio). Dopo 4 ore di osservazione, i partecipanti consumavano un pranzo standard, uguale per tutte le giornate sperimentali, per valutare gli effetti metabolici durante il pasto successivo (*second meal effect*). Campioni ematici erano prelevati a digiuno, durante le 4 ore dopo il pasto test e fino a 2 ore dopo il pranzo standard.

Risultati: I pani ricchi in amilosio riducevano significativamente il profilo glicemico (-17% per entrambi i pasti test; $p<0.05$) e quello insulinemico (-8%, $p<0.05$ solo per amilosio 50%) rispetto al controllo. Le differenze più marcate per la glicemia rispetto al controllo si osservavano nelle prime 2 ore dopo il pasto test: -26% e –18%, pasto A e B, rispettivamente, $p<0.05$. La risposta metabolica durante il successivo pranzo standard mostrava un trend non significativo di riduzione con i pani ad alto contenuto di amilosio.

Conclusioni: Il consumo di pane ricco in amilosio migliora la risposta metabolica postprandiale in individui a rischio cardiometabolico elevato. Pertanto, i prodotti a base di farina ricca in amilosio potrebbero essere testati per i loro effetti sulla prevenzione e il trattamento del diabete tipo 2.

333 – AR 14

Un' innovativa formulazione nutraceutica a base di semi di chia per il controllo della lipidemia plasmatica

Fortuna Iannuzzo[1], Maria Maisto[1], Connie Schisano[1], Giuseppe Annunziata[1], Roberto Ciampaglia[1], Elisabetta Schiano,[1] Giancarlo Tenore[1], Ettore Novellino[1]

[1] Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le malattie cardiovascolari aterosclerotiche sono targets preferenziali della medicina preventiva, che sempre di più volge la sua attenzione a nuove terapie per migliorare i profili lipidici aterogenici. È ben noto che i PUFA (acidi grassi polinsaturi)[1-3] possono favorire il controllo dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi. Lo scopo del presente lavoro è la valutazione dell'efficacia di un'innovativa formulazione nutraceutica a base di semi di chia (ricca in PUFA)[4] micronizzati e vitamina E (CSN), sul controllo della lipidemia plasmatica in soggetti sani con una moderata dislipidemia.
Risultati: È stato condotto uni studio clinico randomizzato, contro placebo su un gruppo di 300 pazienti, di età compresa tra i 18 e gli 83 anni, diviso in cinque sottogruppi, ciascuno di 60 soggetti. I pazienti, al momento del reclutamento, presentavano i seguenti valori plasmatici: TC, 200-260 mg / dL; HDL-C, 31-45 mg / dL; LDL-C, 179-205 mg / dL; TG, 170-280 mg / dL. Ad ogni sottogruppo è stata somministrata una diversa formulazione; il sottogruppo 1, ha assunto 5 g di semi di chia /die, il sottogruppo 2, 5 g di semi chia crio-micronizzati/die; il sottogruppo 3, 4 capsule acidoresistenti contenenti 500 mg di semi di chia crio-micronizzati/die; il sottogruppo 4, 4 capsule acido resistenti contenenti 500 mg di semi di chia criomicronizzati e vitamina E (15 mg ciascuna)/die; sottogruppo 5, 4 capsule acido resistenti contenenti vitamina E (15 mg ciascuna) /die (CSN). Il trattamento con CSN ha fatto registrare i più importanti risultati, portando significativi decrementi dei valori plasmatici di colesterolo totale (−8.0% (P= .0019)), trigliceridi (−27.5% (P= .0095)) e LDL (−10.2% (P= .0021)).
Conclusioni: La formulazione nutraceutica CSN trova applicazione per il controllo della lipidemia plasmatica sia in associazione con cure farmacologiche oppure come rimedio alternativo nella prevenzione primaria di patologie cardiovascolari.

Referenze:
1. Harris, W. S. (2009). The omega-3 index: From biomarker to risk marker to risk factor. Current Atherosclerosis Reports, 11, 411–417.
2. Makni, M., Fetoui, H., Garoui, E. M., Gargouri, N. K., Jaber, H., Makni, J., ... Zeghal, N. (2010). Hypolipidemic and hepatoprotective seeds mixture diet rich in ω-3 and ω-6 fatty acids. Food and Chemical Toxicology, 48, 2239–2246.
3. Wijendran, V., & Hayes, K. C. (2004). Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. Annual Review of Nutrition, 24, 597–615.
4. Ciftci, O. N., Przybylski, R., & Rudzińska, M. (2012). Lipid components of flax, perilla, and chia seeds. European Journal of Lipid Science and Technology, 114, 794–800.

334 – AR 14

Studio *ex vivo* del potenziale antiossidante di un estratto polifenolico di vinacce (Taurisolo®)

Elisabetta Schiano[1], Giuseppe Annunziata[1], Roberto Ciampaglia[1], Maria Maisto[1], Connie Schisano[1], Fortuna Iannuzzo[1], Gian Carlo Tenore[1], Ettore Novellino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: E' ormai evidente come lo stress ossidativo sia alla base di numerosi meccanismi che sottendono l'invecchiamento cellulare, e che si traducono nell'insorgenza di patologie degenerative. L'individuazione di strategie naturali atte a contrastare questo fenomeno, dunque, appare sempre più necessaria. Lo scopo di questo studio è quello di valutare il potenziale antiossidante di una nuova formulazione nutraceutica a base di polifenoli sulle cellule ematiche di pazienti ad alto rischio cardiovascolare ed elevato stress ossidativo.
Risultati: I neutrofili purificati dai campioni ematici di 14 soggetti con sindrome metabolica sono stati incubati con Taurisolo® e Digested-Taurisolo® (sottoposto a digestione GI *in vitro*), con o senza stimolazione con PMA. Sono stati, dunque, valutati i livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'attività enzimatica di catalasi (CAT) e mieloperossidasi (MPO) nel medium di coltura. Entrambe le versioni di Taurisolo® hanno determinato una significativa riduzione dei livelli di ROS (Taurisolo®: -78.61%; Digested-Taurisolo®: -44.04%; PMA+Taurisolo®: -80.75%; PMA+Digested-Taurisolo®: -21.61%, $p < 0.0001$ per tutti) e dell'attività enzimatica (CAT = Taurisolo®: -55.73%; Digested-Taurisolo®: -31.80%; PMA+Taurisolo®: -55.41%; PMA+Digested-Taurisolo®: -39.84%; $p < 0.0001$ per tutti; MPO = Taurisolo®: -77.27%, $p < 0.0001$; Digested- Taurisolo®: -27.93%, $p < 0.05$; PMA+Taurisolo®: -86.87%, $p < 0.0001$; PMA+Digested-Taurisolo®: -22.85%, $p < 0.0001$) in presenza e in assenza di stimolazione con PMA.
Conclusioni: I polifenoli esercitano l'attività antiossidante attraverso due principali meccanismi: un'azione diretta sulla riduzione dei livelli di ROS e l'inibizione della loro produzione. Tali meccanismi sono perlopiù dovuti alle caratteristiche chimiche dei polifenoli che ne permettono l'interazione diretta con le specie radicaliche, riducendone la reattività. Tali meccanismi possono spiegare l'osservata riduzione dei livelli di ROS da parte di Taurisolo® che, a sua volta, si traduce nella ridotta necessità delle cellule di attivare e liberare difese intracellulari atte a neutralizzare il dannoso ambiente esterno (elevato stress ossidativo indotto da PMA.

335 – AR 14

Profilo di rischio cardiovascolare ed Indice infiammatorio della dieta in pazienti con diabete mellito tipo 2

Ilaria Calabrese[1], Marilena Vitale[1], Elena Massimino[1], Maria Masulli[1], Gabriele Riccardi[1], Angela A Rivellese[1], Olga Vaccaro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'Indice Infiammatorio della Dieta è uno *score* sviluppato per stimare il potenziale infiammatorio della dieta. Numerosi studi hanno evidenziato una relazione tra l'Indice Infiammatorio della Dieta e l'insorgenza di patologie cardiovascolari. Tuttavia non è noto se, ed in che misura tale relazione sia mediata dai fattori di rischio cardiovascolare, in particolare in pazienti con diabete. Pertanto, abbiamo analizzato l'indice infiammatorio della dieta abituale in un campione rappresentativo di pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) e valutato la relazione con il compenso glicemico e i principali fattori di rischio cardiovascolare.
Risultati: Abbiamo studiato 2568 pazienti, le cui abitudini alimentari sono state rilevate con un questionario semi-quantitativo di frequenza alimentare, dal quale è stato calcolato l'Indice Infiammatorio della Dieta. Le analisi statistiche sono state condotte dividendo i soggetti in quartili di Indice Infiammatorio della Dieta. Un elevato Indice Infiammatorio della Dieta si associa ad un maggiore consumo di cereali raffinati, carni processate, prodotti lattiero-caseari e bevande alcoliche; ciò si traduce in un apporto significativamente maggiore di energia, grassi saturi, colesterolo, alcol e una minore assunzione di grassi mono- e polinsaturi e fibra. Inoltre, un elevato Indice Infiammatorio della Dieta si associa a più elevati valori di IMC. A parità di trattamento antipertensivo e ipolipidemizzante, il gruppo con elevato Indice Infiammatorio della Dieta rispetto a quello più basso presenta valori significativamente maggiori di pressione arteriosa (134±14 *vs* 132±14 mmHg), trigliceridi (156± 81 *vs* 146 ± 71 mg/dL), colesterolo LDL (102±31 *vs* 100±31 mg/dL) e valori più bassi di colesterolo HDL (45±11 *vs* 47 ±12 mg/dL). Tutti $p<.0001$. Non sono stati osservati effetti sul compenso glicemico. Tali risultati si confermano dopo aggiustamento per sesso, IMC ed energia.
Conclusioni: Nei soggetti con DMT2, un elevato indice infiammatorio della dieta si associa ad un peggiore controllo dei principali fattori di rischio CV.

336 – AR 14

Confronto tra macerazione convenzionale ed estrazione rapida solido-liquida dinamica (RSLDE) per la produzione di estratti da infiorescenze femminili di *Canapa sativa*

Monica Gallo[1], Andrea Formato[2], Martina Ciaravolo[3], Rosaria Mozzillo[3], Fulvio De Paola[3], Daniele Naviglio[3]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La canapa è una pianta del genere angiosperme della famiglia delle *Cannabaceae*. Ricca di acidi grassi essenziali, come omega 3 e omega 6, la canapa è anche una preziosa fonte di vitamine, come la E e la A, e vitamine del gruppo B (B1 e B2). Contiene anche una buona dose di antiossidanti naturali, che possono prevenire allergie e infiammazioni. Inoltre, contiene cannabinoidi, componenti psicoattivi classificati biochimicamente come terpenofenoli, come il CBD (cannabidiolo) e il THC (tetraidrocannabinolo) [1]. In questo lavoro è stata valutata l'efficienza del processo di estrazione da infiorescenze femminili di *Canapa sativa*, effettuando la determinazione del contenuto di cannabinoidi, come acido cannabidiolico (CBDA), acido Δ9-tetraidrocannabinolico (THCA), cannabidiolo (CBD) e Δ9-tetraidrocannabinolo (THC), prima e dopo la decarbossilazione, al fine di valutare il possibile utilizzo dell'estratto di canapa ottenuto nel settore alimentare. Pertanto, sono state confrontate due tecniche di estrazione impiegando alcol etilico come liquido estraente: la macerazione convenzionale ed l'estrazione rapida solido-liquido dinamica (RSLDE) [2]. L'estratto alcolico così ottenuto è stato analizzato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC), al fine di calcolare le percentuali di cannabinoidi presenti nelle infiorescenze e di determinare il grado di decarbossilazione. Inoltre, l'estratto è stato portato a secco per determinare la percentuale di materiale solido presente in esso, che è costituito principalmente dai cannabinoidi.
Risultati: I risultati ottenuti hanno mostrato che la quantità di estratto è stata di circa il 10% (p/p), con entrambe le tecniche utilizzate. Pertanto, la resa di estrazione e la qualità finale dei due tipi di estratti erano confrontabili. Tuttavia, i tempi di estrazione erano significativamente diversi. Infatti, il processo di macerazione delle infiorescenze di canapa è stato completato in non meno di 24 ore, mentre con RSLDE, l'estrazione è stata completata in sole 4 ore.
Conclusioni: Vista l'importanza del fattore tempo nei processi produttivi, quest'ultimo dato risulta molto interessante ai fini di una produzione di estratti di canapa, poichè in tempi molto brevi è possibile ottenere estratti di qualità elevata.

Referenze

1. Kuddus, M., Ginawi, I. A., & Al-Hazimi, A. (2013). *Cannabis sativa*: An ancient wild edible plant of India. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 736-745.
2. Naviglio, D., Scarano, P., Ciaravolo, M., & Gallo, M. (2019). Rapid Solid-Liquid Dynamic Extraction (RSLDE): A powerful and greener alternative to the latest solid-liquid extraction techniques. *Foods*, *8*(7), 245.

337 – AR 14

Analisi target e screening retrospettivo di residui di pesticidi e micotossine in integratori alimentari mediante UHPLC Q-Orbitrap HRMS

Alfonso Narváez[1], Luigi Castaldo[1], Luana Izzo[1], Anna Gaspari[1], Giulia Graziani[1], Carolina L Ronca[1], Yelko Rodríguez-Carrasco[2], Alberto Ritieni[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartamento di Tossicologia e Chimica degli Alimenti, Università di Valencia, Spagna.

Introduzione ed obiettivi: Nell'ultimo decennio è stato registrato un aumento del consumo di integratori alimentari a base di cannabidiolo (CBD) estratti da *Cannabis sativa* L. Data la complessa natura della pianta, i contaminanti presenti in C. *sativa* possono essere coestratti durante il processo di fabbricazione ed essere presenti nel prodotto finale. Tra i contaminanti includiano le micotossine, metaboliti secondari prodotti da diversi generi di funghi e possono causare effetti immunosoppressivi, nefrotossici o cancerogeni e i pesticidi, una vasta gamma di composti utilizzati abitualmente per proteggere le colture, associati a numerosi problemi di salute come neurotossicità, cancerogenicità e disturbi dello sviluppo e della riproduzione
Data l'evidenza scientifica della presenza di pesticidi e micotossine in diversi integratori alimentari diviene necessaria la valutazione del profilo di contaminanti in questi prodotti considerando l'aumentato consumo e la popolarità. Pertanto, lo scopo del presente studio era fornire un'analisi dei residui di pesticidi e delle micotossine presenti in dieci integratori alimentari a base di CBD, utilizzando la cromatografia liquida ad altissime prestazioni accoppiata alla spettrometria di massa Orbitrap ad alta risoluzione.
Risultati: Le micotossine riscontrate nei campioni sono state: zearalenone (60%, livello massimo 11.6 ng/g), enniatine B1 (30%, 11.6 ng/g), A (10%, 4.2 ng/g) e A1 (10%, 5.8 ng/g), zearalenone (10%, 1.9 ng/g) e tossina T-2 (10%, 2.0 ng/g). In quattro campioni è stata notata una co-presenza di micotossine. Sono stati rilevati fino a 46 diversi pesticidi, i più frequenti sono stati: etossichina (50%), cianazina (30%) e simazina (30%), che risultano attualmente prohibiti.
Conclusione: Sei diverse micotossine di *Fusarium* e 46 diversi pesticidi, alcuni vietati nella coltivazione di *C. sativa*, sono stati trovati nei campioni. I controlli di qualità riguardo ai contaminanti dovrebbero essere stabiliti per questi prodotti al fine di garantire un consumo più sicuro.

338 – AR 14

Indice Glicemico del pasto e risposta metabolica postprandiale

Giuseppina Costabile[1], Marilena Vitale[1], Roberta Testa[1], Paola Ciciola[1], Paola Cipriano[1], Federica Di Paola[1], Nunzia Scalzi[1], Angela A Rivellese[1], Gabriele Riccardi[1], Rosalba Giacco[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino.

Introduzione ed obiettivi: Il consumo di alimenti a basso indice glicemico (IG) riduce la glicemia postprandiale nelle persone con diabete e questo contribuisce a ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Non è chiaro se l'effetto benefico del basso IG, indipendentemente dall'effetto delle fibre alimentari, si mantiene anche quando gli alimenti sono consumati in un pasto misto e se si manifesta anche in persone senza diabete.
L'obiettivo dello studio è di valutare l'effetto del consumo di una colazione e di un pranzo a base di alimenti a basso IG, rispetto ad una colazione e pranzo ad alto IG, a parità di contenuto in fibre, sulla risposta glico-lipidica postprandiale, in individui non diabetici. A questo scopo, 40 soggetti, età 30-69 anni, IMC 25-37 kg/m^2, circonferenza vita elevata, più un altro parametro della sindrome metabolica, consumavano in giorni diversi una colazione e un pranzo o a basso o ad alto IG, identici per contenuto calorico e nutrienti. Il contenuto in carboidrati della colazione era di 71 g, quello del pranzo di 104 g in entrambi i casi. Prelievi ematici erano effettuati a digiuno e per 4 ore dopo i pasti per le valutazioni metaboliche.
Risultati: Il consumo della colazione a basso IG, rispetto a quella ad alto IG, non modificava significativamente la risposta glicemica ed insulinemica e i trigliceridi postprandiali. Diversamente, dopo il consumo del pranzo a basso IG, rispetto a quello ad alto IG, la risposta glicemica, insulinemica e dei trigliceridi postprandiali risultava significativamente più bassa del 52%, 53% e 70% rispettivamente.
Conclusioni: Il consumo di alimenti a basso IG nel contesto di un pasto misto è in grado di migliorare, indipendentemente dal contenuto in fibre, il metabolismo glico-lipidico in individui senza diabete ad alto rischio cardio-metabolico. Tale effetto si manifesta quando la quota dei carboidrati del pasto è più alta.

339 –AR 14

Effetto di un estratto polifenolico di vinacce (Taurisolo®) sul miglioramento processi cognitivi e motori in un modello di ratti anziani

Giuseppe Annunziata[1], Elisabetta Schiano[1], Roberto Ciampaglia[1], Maria Maisto[1], Connie Schisano[1], Fortuna Iannuzzo[1], Gian Carlo Tenore[1], Ettore Novellino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La prevalenza di malattie neurodegenerative è fortemente in ascesa nei Paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo, rappresentando un notevole problema sia sociale che in termini di spesa sanitaria. E' bene ricordare, tuttavia, che il declino cognitivo legato all'invecchiamento cerebrale è solo la punta di un iceberg costruito su una pletora di alterazioni biochimiche e molecolari che si verificano durante l'invecchiamento e che risultano strettamente legate a un aumento di stress ossidativo e infiammazione. La nuova frontiera è, dunque, la ricerca di nuovi approcci nutraceutici volti a ritardare e gestire il declino cognitivo. In quest'ottica, dato il loro comprovato potenziale antiossidante e antinfiammatorio, i polifenoli rappresentano un valido supporto.
Risultati: 16 ratti anziani sono strati trattati per 30 giorni con un estratto polifenolico da vinacce (Taurisolo®) e 8 con placebo; in aggiunta, 8 ratti giovani trattati con placebo sono stati utilizzati come controllo positivo. I processi cognitivi (memoria e apprendimento) e motori sono stati valutati mediante test comportamentali. Alla fine del trattamento (t30) gli animali trattati con Taurisolo® mostravano un notevole progresso dei processi cognitivi rispetto ai gruppo controllo (anziani), suggerendo un miglioramento significativo della memoria visuospaziale e dell'apprendimento. Gli animali, infatti, impiegavano minor tempo per terminare il test, dimostrando la capacità di apprendere e preservare il ricordo della posizione del target. Gli animali trattati, inoltre, mostravano un notevole miglioramento della coordinazione motoria, paragonabile a quello dei ratti giovani.
Conclusioni: Gli effetti benefici osservati sarebbero dovuti alla capacità dei polifenoli di contrastare l'azione dell'invecchiamento sulla compromissione dell'attività di enzimi chiave, quali TPH e TH, con conseguente riduzione dei livelli di monoamine in regioni cerebrali legate ai processi cognitivi e motori, in particolare ippocampo e striato. Questo effetto, a sua volta, sarebbe promosso dalla riduzione di stress ossidativo e infiammazione.

340 - AR 15

Ruolo del rimodellamento metabolico nell'insorgenza della chemioresistenza in tumori ovarici umani

Danilo S Matassa[1], Rosario Avolio[1,2], Daniela Criscuolo[1], Franca Esposito[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma ovarico (OC), nonostante presenti mediamente una buona risposta iniziale alla chemioterapia, è il più letale fra i tumori ginecologici, a causa di recidive frequenti e dell'insorgenza della resistenza ai farmaci. Ad oggi, non esistono biomarcatori diagnostici/prognostici affidabili per la diagnosi precoce della malattia e la personalizzazione della terapia. Il rimodellamento del metabolismo è molto frequente nelle cellule tumorali e sempre più studiato come target terapeutico innovativo in varie neoplasie umane. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente dimostrato che i tumori ovarici sierosi di alto grado si affidano principalmente al metabolismo ossidativo per le loro esigenze bioenergetiche e che le cellule chemioresistenti presentano ridotta glicolisi e aumentata fosforilazione ossidativa rispetto alla controparte chemiosensibile [1]. Lo chaperone molecolare TRAP1, strutturalmente e funzionalmente caratterizzato da più di un decennio nel nostro Laboratorio, svolge ruoli chiave in tali adattamenti metabolici, a causa del suo coinvolgimento nella regolazione della respirazione mitocondriale [2].
Risultati: Il nostro gruppo ha per primo proposto TRAP1 come interessante biomarker in OC dimostrando che la sua espressione è inversamente correlata a stadio e grado tumorale e positivamente correlata ad una migliore sopravvivenza. Il silenziamento di TRAP1 in cellule di pazienti OC aumenta la respirazione e riduce la sensibilità al cisplatino. Meccanicisticamente, questo fenomeno è mediato dall'insorgenza di una risposta infiammatoria, che stimola l'espressione dei fattori di resistenza. Esperimenti preliminari dimostrano che le cellule tumorali ovariche resistenti al platino e quelle con ridotta espressione di TRAP1 presentano anche ridotta biosintesi del colesterolo e si affidano principalmente all'uptake del colesterolo esogeno. Sorprendentemente, l'inibizione della sintesi del colesterolo mediante statine contribuisce al fenomeno di resistenza al platino.
Conclusioni: I nostri risultati sottolineano l'importanza del rimodellamento del metabolismo cellulare nella risposta delle cellule tumorali alla chemioterapia, e suggeriscono l'utilizzo di farmaci a bersaglio metabolico per terapie combinatoriali in tumori chemioresistenti.

Referenze

1. Matassa DS, Amoroso MR, Lu H, Avolio R, Arzeni D, Procaccini C, Faicchia D, Maddalena F, Simeon V, Agliarulo I, Zanini E, Mazzoccoli C, Recchi C, Stronach E, Marone G, Gabra H, Matarese G, Landriscina M, Esposito F. 'Oxidative Metabolism Drives Inflammation-Induced Platinum Resistance in Human Ovarian Cancer'. *Cell Death & Differentiation* 2016;23(9): 1542–54.
2. Avolio R, Matassa DS, Criscuolo D, Landriscina M, and Esposito F. 'Modulation of Mitochondrial Metabolic Reprogramming and Oxidative Stress to Overcome Chemoresistance in Cancer'. *Biomolecules* 2020;10(1): 135.

341 - AR 15

Identificazione di nuovi aptameri mediante la tecnologia SELEX per il riconoscimento specifico del carcinoma della mammella triplo-negativo

Simona Camorani[1], Ilaria Granata[2], Francesca Collina[3], Francesco Leonetti[1], Monica Cantile[3], Gerardo Botti[3], Mario Rosario Guarracino[2], Monica Fedele[1], Laura Cerchia[1]

[1]Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore" (IEOS), CNR, Napoli, Italia;
[2]Istituto di Calcolo e Reti ad Alte Prestazioni (ICAR), CNR, Napoli, Italia;
[3]Unità di Patologia, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma della mammella triplo-negativo (TNBC) è un gruppo eterogeneo di tumori alla mammella estremamente aggressivi e con alti tassi di recidiva. Le cellule di questo tumore non esprimono il recettore degli estrogeni, il recettore del progesterone e la proteina HER2, non permettendo l'utilizzo di un trattamento anti-tumorale mirato contro queste proteine. L'unica opzione di trattamento per il TNBC è rappresentata dai chemioterapici tradizionali ma la loro bassa specificità di azione ne limita fortemente l'utilizzo in campo clinico. Pertanto, l'identificazione di nuovi agenti per il riconoscimento e il trattamento specifico del TNBC è di primaria importanza.
Gli aptameri, corti oligonucleotidi di RNA o DNA a singolo filamento, detti anche "chemical antibodies", sono candidati ideali per colpire specificamente le cellule tumorali.
Risultati: Grazie all'utilizzo della tecnologia cell-SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) per il riconoscimento specifico di cellule TNBC, accoppiata ad analisi di "Next Generation Sequencing", abbiamo identificato un pannello di sei aptameri di RNA, resistenti alla nucleasi, in grado di legare con affinità nell'ordine del basso nanomolare linee cellulari appartenenti a diversi sottotipi di TNBC e distinguerle sia dalle cellule di carcinoma mammario non-TNBC, rappresentative delle categorie luminali A, luminali B e HER2-positive, che da quelle non-tumorali.
Inoltre, essi riconoscono specificamente tessuti umani di TNBC in nuovi approcci di colorazione istochimica aptamero-mediata. Infine, gli aptameri interferiscono con la capacità delle cellule TNBC di formare mammosfere, indicando che essi possono agire anche come strumenti anti-tumorali.
Conclusioni: I risultati ottenuti indicano che i nuovi aptameri possono offrire una soluzione innovativa e sorprendente al difficile problema di colpire selettivamente il TNBC, rivelandosi utili strumenti per identificare bersagli molecolari presenti su cellule TNBC e potenziali strumenti terapeutici in grado di rispondere all'urgente bisogno di sviluppo di terapie mirate per pazienti affetti da TNBC.

342 - AR 15

La metformina modula l'Unfolded Protein Response in cellule di carcinoma endometriale in maniera indipendente dall'attivazione di AMPK

Domenico Conza[1,2], Paola Mirra[1,2], Monica Pastorino[1,2] Gaetano Calì[2,3], Luigi Insabato[4], Francesco Beguinot[1,2], Luca Ulianich[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali/Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete" – Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che la metformina, un farmaco comunemente utilizzato nella terapia del diabete, esercita un'azione antitumorale in diversi tipi di cancro, incluso il cancro endometriale. La maggior parte di questi studi attribuiscono all'attivazione della proteina AMPK il principale meccanismo attraverso cui la metformina esercita tale azione. Nel nostro laboratorio è stato recentemente dimostrato che lo stress del Reticolo Endoplasmatico (RE) è attivo nei tumori endometriali e ne favorisce la crescita. L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se la metformina possa modulare l'Unfolded Protein Response, la risposta omeostatica della cellula sottoposta a stress del RE, in cellule di carcinoma endometriale, ed il ruolo che AMPK eventualmente vi giuoca.
Risultati: La metformina inibisce la crescita e la migrazione delle cellule di carcinoma endometriale Ishikawa, HEC-1b ed AN3CA. Inoltre esperimenti di Real Time-PCR e di Western Blot hanno evidenziato la capacità della metformina di modulare l'espressione di diverse proteine chiave dell'UPR come GRP78, ATF6, ATF4, CHOP e p-eIF2-α. Questa modulazione era indipendente dall'attivazione di AMPK in quanto CC, un inibitore specifico di AMPK, non era in grado di prevenire gli effetti osservati, sia in termini di proliferazione e migrazione sia in termini di modulazione dell'UPR.
Conclusioni: Il nostro studio suggerisce che l'inibizione della crescita dei tumori endometriali da parte della metformina è associata ad una modulazione dei segnali dell'UPR in maniera indipendente dall'attivazione di AMPK. Una migliore comprensione dei meccanismi molecolari attraverso i quali la metformina esercita la sua azione antitumorale potrebbe contribuire alla sua utilizzazione nella terapia del cancro dell'endometrio.

343 - AR 15

Sviluppo preclinico di nanosistemi nucleolipidici a base di rutenio in modelli umani di carcinoma mammario

Marialuisa Piccolo[1], Maria G Ferraro[1], Rita Santamaria[1], Carlo Irace[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma mammario è la principale causa di morte per cancro nelle donne. Secondo l'OMS, la sua incidenza è in costante aumento, motivo per cui lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali è considerato una priorità da parte della comunità scientifica, sia per sconfiggere specifici tipi di neoplasie mammarie, sia per limitare effetti collaterali tossici e chemioresistenza. Grazie alle loro potenzialità in campo biomedico e farmaceutico, negli ultimi anni numerosi complessi del rutenio sono stati proposti e testati come farmaci alternativi al cisplatino e congeneri. In questo contesto, mediante utilizzo di modelli preclinici di carcinoma mammario umano, abbiamo dimostrato l'efficacia di un complesso chiamato AziRu incorporato in nanosistemi di natura nucleolipidica, sviluppati *ad hoc* per il "delivery" *in vivo* di complessi di Ru (III)[1].
Risultati: Dopo promettenti risultati ottenuti *in vitro*[2,3], sono stati allestiti modelli xenograft di carcinoma mammario umano in topi immunodepressi, che hanno consentito di valutare l'efficacia *in vivo* dei nostri nanosistemi, nonché la risposta biologica degli animali trattati. Tra le più promettenti nanoformulazioni a base di rutenio da noi sviluppate, quella cationica nota come HoThyRu/DOTAP è risultata particolarmente efficace nel ridurre crescita e massa tumorale *in vivo*, senza alcuna tossicità negli animali trattati. Esperimenti di biologia molecolare *ex vivo,* realizzati per approfondire le risposte cellulari osservate dopo trattamento, hanno confermato anche in modelli *in vivo* l'attivazione di specifici pathways di morte cellulare, quali apoptosi e autofagia.
Conclusioni: La regolazione del cross-talk tra apoptosi e autofagia da parte di chemioterapeutici a base di metalli di transizione, può offrire nuove opportunità per lo sviluppo di future oncoterapie. In questo contesto, esperimenti preclinici *in vitro* ed *in vivo* indicano che una nuova strategia basata sull'impiego di nanoformulazioni contenenti un complesso di rutenio (III), in grado di attivare diversi pathways di morte cellulare, potrebbe fornire nuove opportunità terapeutiche per il trattamento del carcinoma mammario.

Referenze
1. Riccardi et al., EurJOC. 7: 1099-1119, 2017.
2. Irace et al., Sci Rep. 7:45236, 2017.
3. Piccolo et al., Sci Rep. 9(1):7006. 2019.

344 - AR 15

Differente ruolo delle isoforme del fattore trascrizionale GATA-1 nel metabolismo energetico mitocondriale di cellule eritroleucemiche umane K562

Raffaele Sessa[1], Silvia Trombetti[1], Laura Rinaldi[1], Patrizia Riccio[1], Sergio de Nicola[2], Giovanni Piero Pepe[2,3], Pasqualino Maddalena[3], Antonio Feliciello[1], Paola Izzo[1], Michela Grosso[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto superconduttori, materiali innovativi e dispositivi, S.P.I.N. CNR;
[3]Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il fattore trascrizionale GATA-1 controlla il processo di differenziamento eritroide attraverso l'espressione di numerosi geni, tra cui quelli per alcune proteine mitocondriali. Il metabolismo mitocondriale gioca, infatti, un importante ruolo in questi processi, in particolare nella sintesi dell'eme richiesto per la produzione di emoglobina. Sono note due isoforme di GATA-1: la forma *full lenght* (GATA-1_{FL}) e l'isoforma *short* (GATA-1_S) che manca del dominio di transattivazione amminoterminale. Il mantenimento di un corretto rapporto GATA-1_{FL}/GATA-1_S svolge un ruolo cruciale nella normale emopoiesi mentre un'aberrante espressione della sola GATA-1_S correla con una prognosi sfavorevole nella leucemia mieloide (AML). Quindi, sulla base di tali osservazioni, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'eventuale diverso ruolo di specifiche isoforme di GATA-1 nella regolazione del metabolismo mitocondriale in cellule eritroleucemiche umane K562.
Risultati: In cellule iper-esprimenti GATA-1_S abbiamo osservato un incremento dei livelli della subunità SDHC del complesso II della catena di trasporto degli elettroni e, in particolare, dell'isoforma Δ5ASV, prodotto di splicing alternativo che manca del dominio di legame per l'eme b560 richiesto per il trasferimento degli elettroni dal complesso II all'ubichinone, che può determinare una minore efficienza della catena respiratoria mitocondriale. Sulla base di tali dati, abbiamo quindi analizzato il flusso metabolico mitocondriale delle cellule iper-esprimenti le due isoforme di GATA-1 utilizzando il sistema Agilent Seahorse. Dati preliminari, in accordo con l'espressione di Δ5ASV, mostrano che GATA-1_{FL} è associata a una più efficiente attività metabolica mitocondriale rispetto sia alle cellule GATA-1_S che a quelle di controllo, in quanto presentano sia una minore *proteon leak* che un'aumentata capacità della respirazione mitocondriale (*maximal respiration rate).* Al contrario il metabolismo energetico delle cellule iper-esprimenti GATA-1_S sembrerebbe essere maggiormente dipendente dal processo glicolitico.
Conclusioni: Una migliore comprensione dei pathway metabolici indotti dalla deregolazione delle isoforme di GATA-1 potrebbe portare allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici nell'AML.

345 - AR 15

Sviluppo di un sistema stromale *in vitro* contenente proto-miofibroblasti e analisi dell'interazione bidirezionale tra cellule di melanoma e fibroblasti

Angelica Avagliano[1], Maria R Ruocco[2], Rosarita Nasso[2,6], Federica Aliotta[2], Gennaro Sanità[2], Antonino Iaccarino[1], Claudio Bellevicine[1], Gaetano Calì[3], Giuseppe Fiume[4], Stefania Masone[5], Mariorosario Masullo[6], Stefania Montagnani[1], Alessandro Arcucci[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]IEOS Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale 'G. Salvatore', National Council of Research, Napoli, Italia;
[4]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro 'Magna Graecia', Viale Europa, Catanzaro, Italia;
[5]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[6]Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università di Napoli 'Parthenope', Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Il melanoma è un tumore maligno che include un microambiente stromale che ne regola la crescita e la progressione. Le componenti stromali, come fibroblasti, aggregati di fibroblasti e fibroblasti associati al cancro (CAFs), influenzano differentemente lo sviluppo tumorale durante i diversi stadi del melanoma. I CAFs promuovono lo sviluppo tumorale, mentre è dibattuto il ruolo svolto dai fibroblasti nelle fasi che precedono il differenziamento in CAFs. Quindi, tale studio si propone di generare un sistema sperimentale *in vitro* capace di riprodurre l'eterogeneità fenotipica e funzionale delle popolazioni dei fibroblasti osservate *in vivo* prima del loro differenziamento in CAFs e di analizzare gli effetti delle interazioni paracrine tra cellule di melanoma e fibroblasti nei vari stati di attivazione.
Risultati: I proto-miofibroblasti, che rappresentano lo stadio intermedio nel processo di attivazione dei fibroblasti in miofibroblasti, sono stati ottenuti allestendo colture tridimensionali di miofibroblasti primari umani. Inoltre, lo studio delle interazioni paracrine tra cellule di melanoma (A375 e A2058) e fibroblasti inattivati (BJ5ta), proto-miofibroblasti, miofibroblasti o aggregati di fibroblasti (sferoidi), mostra che i fibroblasti nei vari stati di attivazione influenzano diversamente la vitalità cellulare e la capacità migratoria delle cellule tumorali. In particolare, i proto-miofibroblasti inibiscono maggiormente la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali rispetto agli altri fibroblasti. Inoltre, i proto-miofibroblasti presentano un fenotipo cellulare stabile, poiché le cellule tumorali non ne alterano né la vitalità cellulare né la migrazione. L'analisi proteica del mezzo condizionato dei proto-miofibroblasti e delle cellule tumorali suggerisce che la riduzione di alcune citochine e fattori di crescita secreti dai proto-miofibroblasti è associata alla loro attività anti-tumorale.
Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che i processi responsabili del de-differenziamento dei miofibrobalsti in proto-miofibroblasti potrebbero incrementare l'azione anti-tumorale svolta dai fibroblasti e che i proto-miofibroblasti potrebbero rappresentare un tipo cellulare utile per l'allestimento di nuove strategie terapeutiche anti-tumorali.

346 - AR 15

Sintesi e valutazione dell'attivita' antiproliferativa di ligandi serotoninergici

Rosa Sparaco[1], Elisa Magli[1], Giovanna Esposito[1], Giuseppe Caliendo[1], Stefania Albrizio[1], Pietro Formisano[2], Vittoria D'Esposito[2], Maria Rosaria Ambrosio[2], Ferdinando Fiorino[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II & Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, URT "Genomica del Diabete".

Introduzione ed obiettivi: La serotonina (5-HT) è coinvolta nella progressione tumorale sia nel carcinoma prostatico che in quello della mammella. Studi preclinici hanno dimostrato che linee cellulari di carcinoma prostatico PC3 e di carcinoma mammario MCF-7 esprimono recettori serotoninergici ed il trattamento con antagonisti specifici inibisce la crescita cellulare in maniera dose-dipendente. Sono stati progettati nuovi ligandi serotoninergici arilpiperazinici caratterizzati dalla presenza di differenti nuclei (picolinico, isonicotinico, N'-cianopicolinamidinico e idrossi-Norbornenico) come parte terminale di Long-chain Arylpiperazines in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali. Tutti i nuovi composti sono stati testati per la loro affinità con i recettori 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2C e per i derivati più promettenti sono stati valutati i profili di affinità e selettività per i recettori dopaminergici (D1, D2) e adrenergici (α1, α2). I ligandi che mostravano il miglior profilo di affinità e selettività verso i recettori serotoninergici, sono stati utilizzati su cellule MCF-7 per definire la capacità di tali composti di inibire la crescita cellulare.
Risultati: Le cellule MCF-7 esprimono il recettore serotoninergico 5-HT_{2C}. Per i ligandi serotoninergici SER-137, SER-167, SER-198, SER-142, SER-148, SER-195, SER-196 è stato osservato che l' IC_{50} si ottiene dopo 72 ore di trattamento e risulta essere compreso tra 10.25 e 126.8 μM. Successivamente, è stato analizzato il ciclo cellulare delle MCF-7 trattate con i ligandi per 72 ore alle dosi corrispondenti all'IC_{50} calcolato. Con tutti i composti è stato osservato un aumento significativo delle cellule in fase G1 ed una riduzione significativa delle cellule in fase S e G2/M, tranne che con SER-198 per cui si è riscontrato un aumento del potenziale apoptotico.
Conclusioni: I ligandi serotoninergici sintetizzati riducono la crescita di cellule di carcinoma mammario. In particolare, il composto SER-198 ha mostrato un IC_{50} molto bassa, lasciando ipotizzare un effetto pro-apoptotico per tale composto.

347 - AR 15

Le immunofilline nelle reti di segnalazione del cancro: il paradigma di FKBP51, una immunofillina dalle proprietà pro-oncogeniche ed immunoinibitorie

Martina Tufano[1], Paolo D'Arrigo[1], Immacolata Santitoro[1], Simona Romano[1], Maria Fiammetta Romano[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, DMMBM, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le immunofilline sono state identificate per la prima volta come i recettori intracellulari di farmaci immunosoppressori. Altamente conservate, tali proteine svolgono un'azione enzimatica di tipo prolina-isomerasi. FKBP51, codificata dal gene FKBP5, fa parte del sottogruppo delle FKBP, ovvero proteine leganti FK506 e rapamicina. FKBP51 è molto espressa nel melanoma e nel glioblastoma. Oltre al dominio catalitico, essa ha un dominio di interazione proteina/proteina, grazie al quale prende parte a complessi proteici. Obiettivo dei nostri studi è stato quello di caratterizzare le funzioni di FKBP51 nel melanoma e nel glioblastoma.
Risultati: FKBP51 è un fattore essenziale per l'attivazione di NF-κB. Fungendo da impalcatura e catalizzatore del complesso chinasico IKK, contribuisce al corretto assemblaggio delle sue subunità, garantendone una funzione chinasica ottimale sul suo substrato Iκ-B. Mediante tale meccanismo ed in virtù della sua elevata espressione nel melanoma, FKBP51 sostiene un'attività costitutiva di NF-κB e la trascrizione di geni pro-invasivi e di resistenza all'apoptosi. Una isoforma di splicing, più corta di quella canonica, chiamata FKBP51s è stata per la prima volta da noi identificata nel melanoma. FKBP51s è priva del dominio di interazione proteina/proteina ma mantiene l'attività isomerasica. Mediante analisi biochimica di linee cellulari tumorali e attraverso studi in vivo su modelli di glioblastoma umano innestato ortotopicamente in cervelli murini, dimostriamo che FKBP51s è essenziale per la glicosilazione del PD-L1. Mediante silenziamento genico con piccoli RNA interferenti o l'uso di inibitori selettivi dell'attività enzimatica, i livelli di espressione del PD-L1 si riducono drasticamente, sia in vitro che in vivo.
Conclusioni: il gene FKBP5 promuove la resistenza tumorale nella sua forma canonica e l'immunoevasione nella sua forma di splicing. Il paradigma di FKBP51 risponde a una logica economica del tumore che utilizza un gene unico ma espande il proteoma per soddisfare i suoi requisiti di malignità.

348 - AR 15

Gli organoidi: un nuovo approccio per lo studio del cancro al seno e per lo sviluppo della terapia personalizzata

Giuseppina Roscigno[1], Cristina Quintavalle[2], Alessandra Affinito[1,3], Silvia Nuzzo[4], Noemi Francese[1], Iolanda Scognamiglio[1], Francesco Palma[3], Francesco Ingenito[3], Antonio Cuccuru[5], Renato Thomas[5], Francesca Corduas[6], Sergio Caserta[6], Gerolama Condorelli[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale IEOS-CNR, Napoli;
[3]Percuros BV, Leiden, The Netherlands;
[4]IRCCS SDN SpA, Napoli;
[5]Clinica Mediterranea, Breast Cancer Surgery Unit, Napoli;
[6]Dipartimento di Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il tumore alla mammella presenta un elevato grado di eterogeneità, ed è in grado di evolvere in maniera differente in ciascun paziente. Le differenti caratteristiche di aggressività del tumore e di risposta ai farmaci dipendono, oltre che dalle caratteristiche delle cellule tumorali, anche da altri tipi di cellule che formano il microambiente, come i fibroblasti associati al cancro (CAFs). Un modello tridimensionale in vitro capace di riprodurre le caratteristiche del tumore e del suo microambiente è rappresentato dagli organoidi, aggregati tridimensionali di cellule del tumore cresciuti *in vitro* a partire dalle cellule tumorali prelevate dal malato. Hanno il vantaggio di organizzarsi nello spazio in modo simile alla controparte *in vivo*, rispecchiando in maniera più fedele il comportamento tumorale rispetto ai sistemi classici di crescita. In questo studio abbiamo utilizzato gli organoidi come strumento per esaminare l'evoluzione del tumore.
Risultati: Gli organoidi sono stati isolati da biopsie e messi in coltura. Sono stati utilizzati per testare la penetrazione di nuove nanoparticelle che incorporano i farmaci Irinotecano e Doxorubicina. Abbiamo riscontrato che le nanoparticelle complessate mostrano una minore IC50 rispetto alle nanoparticelle di controllo. Abbiamo dimostrato che il miR-340 è in grado di modulare la penetrazione di Doxorubicina e di indurre un aumento della sensibilità tramite saggio caspasico ed esperimenti di Immunofluorescenza. Inoltre, abbiamo dimostrato che gli organoidi trattati con i mezzi condizionati ottenuti da CAFs mostrano un livello più basso di attivazione della caspasi3 rispetto al controllo trattato con il solo farmaco Palbociclib. Infine, gli organoidi sono stai utilizzati per mettere a punto un nuovo sistema per valutare la capacità migratoria delle cellule utilizzando una camera di chemiotassi 3D e un microscopio Time-lapse.
Conclusioni: I risultati ottenuti suggeriscono che gli organoidi posso essere considerati come un nuovo strumento per lo studio del cancro alla mammella e per lo sviluppo di approcci personalizzati.

349 - AR 15

Diagnosi Computer-assistita delle del melanoma utilizzando un nuovo software basato sulla 7-point checklist

Gaia De Fata[1], Sara Cacciapuoti[1], Massimiliano Scalvenzi[1], Paolo Sommella[1], Antonio Pietrosanto[1], Gabriella Fabbrocini[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurga, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'incidenza del melanoma è cresciuta costantemente negli ultimi decenni in Europa e in gran parte del mondo. Poiché la prognosi del melanoma e le percentuali di guarigione possono essere notevolmente migliorate dalla diagnosi precoce quando la lesione è più sottile, la diagnosi precoce risulta indispensabile. La dermatoscopia ha aumentato la sensibilità della diagnosi del melanoma. Tuttavia, la valutazione delle lesioni cutanee pigmentate mediante dermatoscopia è spesso estremamente complessa e soggettiva. Al fine di migliorare la performance diagnostica dermoscopica delle lesioni pigmentate sospette, abbiamo sviluppato abbiamo sviluppato un Software (SW) diagnostico in grado di riprodurre le competenze di un dermatologo ben addestrato in dermatoscopia e supportare il medico nella sua diagnosi, secondo un noto algoritmo dermoscopico validato: la seven-poiunt checklist. Utilizzando un database di 270 immagini dermoscopiche (64 melanoma, 72 nevi atipici; 134 nevi benigni) di pazienti visitati nel nostro Dipartimento, abbiamo valutato e confrontato l'accuratezza diagnostica di tre dermatologi esperti (ED), tre dermatologi non esperti (NED), del software (SW) e di tre dermatologi non esperti assistiti dal SW durante la valutazione dermoscopica (NED + SW).
Risultati: L'accuratezza diagnostica degli ED è stata la migliore (94%). Il solo SW ha mostrato una precisione diagnostica del 79%. I NED hanno beneficiato in modo significativo dell'assistenza SW durante la valutazione delle immagini dermoscopiche, con un miglioramento della sensibilità diagnostica (dal 68% al 90%) senza compromettere la specificità (anch'essa migliorata dall'84% al 92%) e comportando un guadagno in termini di accuratezza diagnostica (dall'80% al 92%).
Conclusioni: questo studio è il primo a dimostrare l'utilità di un nuovo SW basato nella diagnosi semiautomatica delle lesioni cutanee pigmentate. Questo dispositivo innovativo può essere uno strumento in grado di aumentare l'accuratezza diagnostica dei dermatologi con bassa esperienza in dermoscopia.

350 - AR 15

Confronto tra la capacità del PHI, della PHI density e del PIRADS score nel predire la presenza di carcinoma prostatico

Luigi De Luca[1], Michele Cennamo[1], Arnaldo Stanzione[1], Francesco Persico[1], Antonietta Liotti[1], Evelina La Civita[1], Dario Bruzzese[1], Massimo Imbriaco[1], Luigi Napolitano[1], Carmine Turco[1], Adele Durante[1], Massimiliano Creta[1], Ferdinando Fusco[1], Daniela Terracciano[1], Luigi Insabato[1], Vincenzo Mirone[1], Nicola Longo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo del presente studio è confrontare la capacità del Prostate health Index (PHI), della PHI density (PHI/Volume prostatico) e del Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) nel predire la presenza di carcinoma prostatico (CaP). Sono stati inclusi pazienti con esplorazione digito-rettale sospetta e livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) compresi tra 2 e 10 ng/ml che hanno eseguito risonanza magnetica multiparametrica della prostata (mpMRI) e successiva biopsia prostatica (BP).
Risultati: Sono stati identificati 92 pazienti di età media pari a 68 anni, con mediana di PSA pari a 5.2 ng/ml e con mediana del volume prostatico pari a 53 mL. La BP ha identificato la presenza di CaP nel 54.3% dei casi. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di PSA totale dal confronto dei pazienti sani con quelli affetti da CaP. Al contrario, il valore di PSA libero e del rapporto PSA libero/totale è risultato inferiore nei pazienti affetti da CaP (0.87 vs 1.1, p: 0.036 e 0.14 vs 0.19, p: 0.012, rispettivamente). I valori mediani di PHI e di PHI density sono risultati superiori nei pazienti affetti da CaP (51.3 vs 32.6 $p<0.001$, 1.0 vs 0.49, $p<0.001$, rispettivamente). Le percentuali di PI-RADS 2, 3, 4 e 5 nei pazienti affetti da CaP sono state rispettivamente 4%, 20%, 58%, 18% mentre nei restanti pazienti sono state 50%, 35.7%, 11.9%, 2.4% ($p<0.001$). Il valore dell'Area sotto la Curva (AUC) ROC del PI-RADS score per la diagnosi di CaP è risultata superiore rispetto a quella di PHI density e di PHI (0.86 vs 0.76 vs 0.74, rispettivamente).
Conclusioni: Il PI-RADS presenta una capacità di predire una biopsia positiva superiore al PHI e alla PHI density nella diagnosi di CaP. Ulteriori studi su una popolazione più ampia sono necessari per confrontare la capacità di identificare tumori clinicamente significativi.

351 - AR 15

The Discovery of RNA-aptamers That Selectively Bind and Inhibit Glioblastoma Stem Cells by targeting EphA2

Alessandra Affinito[1,2], Cristina Quintavalle[1,3], Carla L Esposito[3], Giuseppina Roscigno[1], Catello Giordano[1], Iolanda Scognamiglio[1], Francesco Ingenito[2], Francesco Palma[2], Rosario V Chianese[2], Silvia Nuzzo[4], Lucia Ricci Vitiani[5], Gabriele De Luca[5], Zoran Minic[6], Roberto Pallini[7], Anna S Kichkailo[8,9], Ivan N Lapin[10] , Maxim V Berezovski[6], Vittorio de Franciscis[3], Gerolama Condorelli[1,11§]

[1]Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Percuros B.V., Enschede, The Netherlands;
[3]IEOS, CNR, Naples, Italy. V. Tommaso de Amicis 95, 80131 Naples, Italy;
[4]IRCCS SDN, Naples Italy;
[5]Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy;
[6]Department of Chemistry and Biomolecular Sciences and John L. Holmes Mass Spectrometry Facility, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada;
[7]Institute of Neurosurgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy;
[8]Federal Research Center, Krasnoyarsk Research Center Siberian Branch of Russian Academy of Science, Krasnoyarsk, Russia;
[9]Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenecki, Krasnoyarsk, Russia;
[10]Siberian Physical-Technical Institute of Tomsk State University, Tomsk, Russia;
[11]IRCCS Neuromed – Istituto Neurologico Mediterraneo Pozzilli.

Introduzione ed obiettivi: Il glioblastoma (GBM) è il tumore cerebrale primario più aggressivo negli adulti. Nonostante i progressi nella neuro-oncologia chirurgica e medica, la prognosi per i pazienti con GBM rimane infausta, con una sopravvivenza media di soli 14-15 mesi. Il modesto vantaggio delle terapie convenzionali è dovuto alla presenza di cellule staminali di glioblastoma (GSCs) che hanno un ruolo importante nella recidiva e nella chemioresistenza. Di conseguenza, l'identificazione di nuovi biomarcatori per le GSCs utilizzabili per il rilevamento e il targeting specifico delle GSCs potrebbe essere fondamentale per il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti.
Risultati: Usando un approccio cell-SELEX su GSCs ottenute da tumori primari di pazienti sottoposti a craniotomia, abbiamo generato aptameri a RNA, tra cui la sequenza 40L e la sua forma troncata A40s, sono in grado di legare in modo altamente selettivo tali cellule. Abbiamo dimostrato che i due aptameri sono selettivi per le GSCs e che il loro legame con le cellule è mediato dal riconoscimento diretto del recettore Ephrin di tipo A 2 (EphA2). Inoltre, essi si sono dimostrati in grado di inibire la staminalità, la crescita e la migrazione cellulare e hanno fortemente ridotto la proliferazione tumorale in vivo. In aggiunta, 40L e A40s sono rapidamente internalizzati in seguito al legame con il target e, pertanto, le due sequenze possono servire come veicoli selettivi per la terapia del GBM. Inoltre, A40s è in grado di essere stabile in siero, attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) e riconoscere le cellule staminali dei tessuti cerebrali umani, mostrando una co-localizzazione con le cellule CD133 positive.
Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che 40L e A40s rappresentano potenziali strumenti terapeutici e diagnostici innovativi per GBM.

352 - AR 15

Il ruolo della biopsia liquida nella rilevazione delle mutazioni di KRAS nei pazienti con tumore al polmone in stadio avanzato

Umberto Malapelle[1], Pasquale Pisapia[1], Francesco Pepe[1], Maria Russo[1], Gianluca Russo[1], Lorenza Greco[1], Pasqualina Galasso[1], Alessandra Coppola[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il test per la rilevazione delle alterazioni in "Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog" (*KRAS*) nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato potrebbe acquisire a breve un valore predittivo per la selezione positiva dei pazienti al trattamento con l'AMG510, un inibitore specifico della mutazione *p.G12V* di *KRAS*. Dato che per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato il tessuto non è sempre disponibile per questa tipologia di indagini, l'analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA) estratto da plasma potrebbe rappresentare una valida alternativa. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di verificare la fattibilità dell'analisi delle alterazioni di *KRAS*, attraverso la valutazione dei dati ottenuti negli ultimi tre anni di attività diagnostica, tramite l'impiego di un pannello genico (SiRe®) per NGS precedentemente sviluppato e validato nei nostri laboratori.
Risultati: abbiamo analizzato i dati di sequenza relativi all'analisi del ctDNA estratto dal plasma di 194 pazienti affetti da NSCLC. In particolare, nel 18,6% (36) dei casi è stata riscontrata una mutazione nel gene *KRAS*, con una frequenza allelica media del 5.0% (in un "range" compreso tra 0.2% e 46.8%). La mutazione *p.G12C* a carico dell'esone 2 del gene KRAS è stata quella riscontrata più frequentemente (12/36; 36%). Non sono state rilevate altre mutazioni concomitanti negli altri geni (*EGFR, BRAF, cKit e PDGFRa*) analizzati dal pannello SiRe®.
Conclusioni: In conclusione, i nostri dati rappresentano un aggiornamento ed una conferma del valore diagnostico del pannello SiRe® per l'analisi dello stato mutazionale di *KRAS* partendo dal ctDNA ottenuto dal plasma di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato. Considerando questi dati e le recenti approvazioni di farmaci a bersaglio molecolare per i pazienti affetti da NSCLC, si rende necessario il disegno di ulteriori studi che abbiano come obiettivo l'armonizzazione del test di *KRAS* con quello degli altri biomarcatori clinicamente rilevanti, come ad esempio *EGFR* e *BRAF*.

353 - AR 15

Gemcitabina-capecitabina nei tumori neuroendocrini G1/2: esperienza monocentrica

Fernanda Picozzi[1], Pietro de Placido[1], Erica Pietroluongo[1], Antonella Marretta[1], Vincenzo Margherita[1], Marianna Tortora[2], Giovannella Palmieri[2], Mario Giuliano[1,2], Sabino de Placido[1,2], Margaret Ottaviano[2]

[1]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Oncologia, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Napoli Federico II. Centro Regionale di Riferimento Tumori Rari (CRRTR), AOU Federico II di Napoli;
[2]Centro Regionale di Riferimento Tumori Rari (CRRTR), AOU Federico II di Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Il trattamento dei tumori neuroendocrini (NET) G1/2 con alto carico di malattia è ancora una sfida, tuttavia l'efficacia della chemioterapia a base di capecitabina è stata ampiamente dimostrata in studi retrospettivi di fase II. Indaghiamo, per la prima volta in questo setting, la combinazione della capecitabina in associazione con gemcitabina.
Risultati: I pazienti con conferma istologica di NET e ad alto carico di malattia, che avevano già ricevuto un trattamento di seconda linea e più, sono stati inclusi in questo studio retrospettivo monocentrico. La schedula di terapia: capectabina orale (650 mg/mq due volte al giorno, giorno 1 - 14) e gemcitabina endovena (1000 mg/mq giorno 1 e giorno 8 ogni 3 settimane). Sono stati analizzati Disease Control Rate (DCR), Progression Free Survival (PFS) mediana e Overall Survivali (OS).
15 pazienti (13 uomini e 2 donne), età media 65 anni (range 52-81) sono stati arruolati.
7 pazienti (46,6%) con NET polmonare, 6 (40%) NET pancreatico (pNET), un paziente NET laringeo e uno NET renale. Il DCR osservato è pari 86,6%. Sono state riportate: 1 risposta completa (RC), 5 risposte parziali (RP), 7 stabilità di malattia (SD) e 1 progressione(PD).
La PFS è stata di 19,1 mesi (IC 95% 11,7-23,6) e l'OS di 48 mesi. Non sono state riscontrate differenze nella PFS e nella OS tra pNET e non pNET e tra tumori G1 e G2. Nessun paziente ha manifestato tossicità di grado 3 e 4. È stato registrato un caso di tossicità G2 e tossicità G1 (anemia e astenia) in 2 pazienti.
Conclusione: Gemcitabina - capecitabina è da considerarsi una schedula di chemioterapia valida nei pazienti affetti da NET.

354 - AR 15

Il ruolo dei microRNA esosomiali nell'attivazione dei fibroblasti stromali di cancro alla mammella

Iolanda Scognamiglio[1], Lorenza Cocca[1], Ilaria Puoti[1], Francesco Palma[3], Francesco Ingenito[3], Cristina Quintavalle[2], Alessandra Affinito[3], Giuseppina Roscigno[1], Silvia Nuzzo[4], Patrizia Stoppelli[5], Stefania Belli[5], Gerolama Condorelli[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale IEOS-CNR, Napoli;
[3]Percuros BV, Leiden, The Netherlands;
[4]IRCCS SDN SpA, Naples Italy;
[5]International Institute of Genetics and Biophysics (IGB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italy.

Introduzione ed obiettivi: Il cancro alla mammella è la causa più comune di morte di cancro tra le donne in tutto il mondo. La prognosi clinica e il trattamento terapeutico dei pazienti sono ampiamente influenzati dal reclutamento di un forte microambiente tumorale (TME), principalmente composto da uno stroma ricco di fibroblasti attivati (Cancer-Associated Fibroblasts-CAFs), capaci di sostenere tutte le funzioni tumorali. In tale ambito, recenti ricerche hanno descritto gli esosomi come vescicole extra-cellulari in grado di mediare la comunicazione cellula-cellula, ampiamente utilizzata nel "dialogo" tra le cellule tumorali e quelle del microambiente circostante. In questo studio abbiamo esaminato il contributo degli esosomi derivanti da cellule di cancro alla mammella, ed il contenuto dei microRNA, nella trasformazione dei fibroblasti normali in CAFs.
Risultati: Dapprima, abbiamo dimostrato che il trattamento dei fibroblasti con esosomi di cancro alla mammella è in grado di aumentare la capacità di contrazione del collagene e l'abilità migratoria dei fibroblasti rispetto al controllo. Inoltre, i fibroblasti trattati con gli esosomi di cancro alla mammella promuovono l'invasione delle cellule epiteliali mammarie normali in un modello di co-coltura organotipica. Allo scopo di indagare il ruolo del contenuto esosomiale nella mediazione di tale processo, abbiamo effettuato un'analisi di "small-RNA sequencing", per individuare microRNA differenzialmente espressi tra fibroblasti trattati e non con esosomi di cancro alla mammella. I risultati mostrano che l'azione sinergistica dei microRNA -185-5p, -652-5p, -1246 è in grado di incrementare le funzioni migratorie e di contrazione dei fibroblasti, così come l'espressione dei tipici marcatori di attivazione a CAFs. I fibroblasti così attivati sono in grado di favorire la migrazione delle cellule epiteliali mammarie normali, indicando un'azione pro-tumorigenica degli stessi.
Conclusioni: Presi insieme, questi dati ci permettono di evidenziare il ruolo degli esosomi di cancro alla mammella nella ri-educazione delle cellule del microambiente circostante, sostenendo così la crescita e la progressione tumorale.

355 - AR 15

Identificazione attraverso piattaforme di sequenziamento genico di nuova generazione di bersagli molecolari per il trattamento di meningiomi di grado I

Francesco Pepe[1], Pasquale Pisapia[1], Gianluca Russo[1], Alessandra Coppola[1], Lucia Palumbo[1], Mariantonia Nacchio[1], Roberta Sgariglia[1], Eduardo Clery[1], Umberto Malapelle[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I meningiomi sono le più comuni neoplasie cerebrali che originano dalle meningi che avvolgono il sistema nervoso centrale ed il midollo spinale. La classificazione dei meningiomi definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla base delle caratteristiche istopatologiche prevede tre differenti sottogruppi. Tra questi la forma più frequente è il meningioma ben differenziato di grado I (GI). Nonostante la maggior parte di queste neoplasie siano indolenti, la percentuale di recidiva dopo trattamento chirurgico è significativa. Infatti, il 5% dei meningiomi GI recidiva entro i cinque anni. Per questo motivo è fondamentale identificare nuovi bersagli molecolari per definire la possibilità di un trattamento farmacologico mirato.
Risultati: Nel nostro studio abbiamo analizzato 23 meningiomi GI mediante un pannello genico di 50 geni (*Ion AmpliSeq Hotspot Cancer Panel v2*) su piattaforma di sequenziamento di nuova generazione (NGS) *Ion Torrent*. In 18 dei 23 (78.2%) meningiomi GI analizzati è stata evidenziata una mutazione in almeno uno dei geni testati. I geni piu' frequentemente mutati sono risultati *c-kit* (39.1%), *ATM* (26.1%), *TP53* (26.1%), *EGFR* (26.1%), *STK11* (21.7%), *NRAS* (17.4%), *SMAD4* (13%), *FGFR3* (13%), e *PTPN11* (13%); meno frequentemente sono risultati mutati *SMARCB1* (8.7%), *FLT3* (8.7%), *KRAS* (8.7%), *FBWX7* (8.7%), *ABL1* (8.7%), *ERBB2* (8.7%), *IDH1* (8.7%), *BRAF* (8.7%), *MET* (8.7%), *HRAS* (4.3%), *RB1* (4.3%), *CTNNB1* (4.3%), *PIK3CA* (4.3%), *VHL* (4.3%), *KDR* (4.3%), *APC* (4.3%), *NOTCH1* (4.3%), *JAK3* (4.3%), e *SRC* (4.3%).
Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato la validità della piattaforma NGS nel definire la presenza di nuove alterazioni possibili bersaglio di terapie farmacologiche mirate nei meningiomi GI.

356 - AR 15

Sarcoma vescicale: neoplasia rara

Vittorio Riccio[1], Fernanda Picozzi[1], Angelo Vaia[1], Vincenzo Di Lauro[1], Ciro Imbimbo[2], Francesco Trama[2], Luigi Insabato[3], Giovannella Palmieri[4], Mario Giuliano[1,4], Margaret Ottaviano[4], Sabino De Placido[1,4]

[1]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Oncologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Unità Urologia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche avanzate, Unità di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Centro Regionale di Riferimento Tumori Rari (CRRTR), AOU Federico II di Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Il leiomiosarcoma è una rara neoplasia del sistema urinario a prognosi sfavorevole. Non esistono linee guida universalmente condivise per la gestione clinica, che attualmente prevede due differenti approcci, uno interventistico di resezione chirurgica (cistectomia) e l'altro conservativo (vigile sorveglianza). Per tale motivo, è necessaria la discussione di ogni singolo caso nell'ambito di un team multidisciplinare dedicato. Presentiamo un caso di leiomiosarcoma della vescica non muscolo invasivo, valutato nell'ambito del team multidisciplinare della AOU Federico II.
Risultati: Paziente di 69 anni, non fumatrice, affetta da epatopatia cronica HCV-correlata con evidenza ecografica incidentale di neoformazione aggettante in vescica. Seguiva TURB con esame istologico relativo che deponeva per "leiomiosarcoma non non muscolo invasivo vescicale ad elevato indice mitotico e con aree di necrosi". A luglio 2019 la paziente afferiva presso il Centro Tumori Rari (CRTR) della Federico II, ove, previa discussione in team multidisciplinare, veniva effettuata revisione diagnostica, che confermava la prima diagnosi. Un successivo *second look* cistoscopico con re-TURB confermava l'assenza di malattia residua post-resezione.
Alla luce della diagnosi di sarcoma mucosale non muscolo invasivo, in assenza di linee guida nazionali (SIU ed AIOM) ed internazionali (EAU, AUA) e per preservare la qualità di vita della paziente, si decideva di candidarla a stretto follow-up clinico-strumentale con cistoscopie sequenziali È tuttora in corso di valutazione la possibilità di instillazione del bacillo di Calmette Guerin (BCG), considerato che il leiomiosarcoma è caratterizzato da elevato *mutational load* e pertanto potenzialmente immunogenico.
Conclusione: La complessità clinica di questo caso implica la necessità di riferimento a centro dotato di elevata *expertise* e team multidisciplinare dedicato.

357 - AR 15

Relazione tra genere e sopravvivenza globale in pazienti affetti da glioblastoma multiforme

Lucia Goanta[1], Mara Caroprese[1], Manuel Conson[1], Sirio Cocozza[1], Lorenzo Ugga[1], Elia Guadagno[1], Camilla Russo[1], Teresa Somma[2], Cinzia Baiano[2], Livia Onofrio[3], Alfredo Marinelli[3], Roberto Pacelli[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche;
[3]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Un recente studio ha riscontrato un differente profilo molecolare nei glioblastomi in relazione alla differenza di genere. Questo potrebbe riflettersi in un diverso comportamento clinico della malattia neoplastica specificamente legata all'insorgenza in una donna o in un uomo.
In questo studio retrospettivo valutiamo la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti affetti da GBM trattati presso il nostro centro, considerando come parametro anche la differenza di genere. Abbiamo definito OS come il tempo trascorso tra la fine del trattamento radioterapico e il decesso dei pazienti.
Risultati: Dal 2004 al 2019 sono stati trattati 49 pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma; di 40 pazienti (23 maschi e 17 femmine) era noto il follow up circa la sopravvivenza. Stratificando i pazienti in base al sesso abbiamo ottenuto due gruppi comparabili per quanto riguarda l'età alla diagnosi, carico di malattia alla diagnosi e il numero di pazienti che ha effettuato anche trattamento chemioterapico. Abbiamo osservato negli uomini OS mediana di 12 mesi (2-52); nelle donne OS mediana di 9 (2-30). La differente OS nei due sessi è risultata significativa, con p=0.032 (IC 95% 0.92-13.7).
Conclusioni: Nella nostra esperienza clinica è stata osservata una maggiore sopravvivenza mediana nei pazienti di sesso maschile. La differente OS non sembra essere legata a differenze di età, di carico di malattia all'esordio o di diverso trattamento effettuato dai pazienti. Sarà comunque necessario studiare un numero molto maggiore di casi per confermare il dato ed eventualmente rivelare i fattori coinvolti nel determinismo della differenza di prognosi legata al genere.

358 - AR 15

Ruolo prognostico di NLR e PLR in pazienti trattate con radioterapia dopo chirurgia per cancro mammario

Giuseppe Porri[1], Ida R Scognamiglio[1], Annarita Perillo[1], Maddalena Tirozzi[1], Anna Roscigno[1], Jacopo De Robbio[1], Vincenzo M Olufemi Agbaje[1], Antonio Farella[1], Manuel Conson[1], Roberto Pacelli[1]

[1]Sezione di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il cancro al seno rappresenta la patologia tumorale più frequente nella popolazione femminile. Ad oggi età, stadio, grading, assetto recettoriale sono i fattori più considerati nella pratica clinica per definire la strategia terapeutica. Insieme a questi, cresce l'interesse verso fattori connessi all'infiammazione come parte del modello prognostico. Obiettivo dello studio è la valutazione del ruolo prognostico di Neutrophil to Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte ratio (PLR) nelle pazienti con cancro al seno.
Risultati: 348 pazienti con cancro al seno trattate con radioterapia adiuvante presso il nostro dipartimento tra dicembre 2007 e giugno 2012 sono state analizzate. Controllo locale (LC), sopravvivenza libera da malattia (DFS), sopravvivenza libera da metastasi (DMFS) e sopravvivenza globale (OS) sono stati individuati come endpoint. NLR è stato calcolato come rapporto tra il valore assoluto di neutrofili e linfociti mentre PLR come rapporto tra piastrine e linfociti, entrambi prima dell'inizio della terapia radiante. All'analisi univariata NLR e PLR sono risultati correlati con DFS, DMFS e OS. Nell'analisi multivariata che includeva Ki67, stadio, NLR, PLR e CHT (gli ultimi 2 solo per DFS e DMFS), NLR è stato identificato come fattore prognostico indipendente per DFS, DMFS, OS ($p=0.016$, $p=0.013$, $p= 0.002$), insieme con lo stadio. PLR è risultato significativo solo per OS.
Conclusioni: Il nostro studio dimostra la correlazione tra NLR e la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma mammario. Il suo basso costo, semplice reperibilità e riproducibilità ne consentirebbero un ampio uso nella pratica clinica, migliorando la stratificazione del rischio e quindi agevolando il clinico nella scelta terapeutica.

359 - AR 15

Ruolo del recettore TRPM8 nel tumore sperimentale del colon

Federica Di Tella[1], Ester Pagano[1], Barbara Romano[1], Tommaso Venneri[1], Giuseppe Lucariello[1], Raffaele Capasso[1], Angelo A Izzo[1], Francesca Borrelli[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il *Transient Receptor Potential melastatin-8* (TRPM8) è una proteina canale per il Ca^{2+} attivata da basse temperature e ligandi naturali come mentolo, eucaliptolo e canfora. È riportato che il TRPM8 gioca un ruolo chiave nel cancro della prostata, dove è considerato un innovativo e promettente marker prognostico (Souza et al., 2019). Il TRPM8 è, inoltre, espresso in altri tumori primari inclusi il tumore della mammella, del polmone e del colon (Tsalaver et al., 2001), sebbene in tali neoplasie la sua funzione non sia stata ancora chiarita. Pertanto, l'obiettivo del nostro lavoro è stato studiare il ruolo del TRPM8 nella carcinogenesi del colon.
Risultati: Abbiamo dimostrato, mediante RT-PCR, che il recettore TRPM8 è overespresso nelle biopsie tumorali di pazienti con tumore del colon retto (CRC). *In vivo*, la somministrazione dell'agonista WS12 (10 mg/kg) - ma non dell'antagonista M8B – era in grado di ridurre sia il numero di tumori colonici indotti chimicamente dalla somministrazione di azossimetano, che la crescita di tumori indotti nel topo mediante xenotrapianto di cellule tumorali umane coloniche (HCT116).
Conclusioni: I risultati mostrano un ruolo chiave del TRPM8 nella carcinogenesi del CRC in quanto i) tale recettore canale è overespresso nei tessuti colonici di pazienti con CRC e ii) la sua attivazione farmacologica esercita, in modelli sperimentali di tumore del colon, un effetto antitumorale. Ulteriori studi sono necessari per valutare il potenziale del TRPM8 come marker diagnostico nel CRC, oltre che come target per lo sviluppo di terapie innovative in tale neoplasia.

Referenze
1. Souza et al. Carcinogenesis. 2019. doi: 10.1093/carcin/bgz129.
2. Tsavaler et al., Cancer Res. 2001;61:3760-9.

360 - AR 15

Espressione di PD-L1 su campioni di routine di carcinoma polmonare non a piccole cellule: risultati dall'esperienza di un laboratorio centralizzato

Gennaro Acanfora[1], Umberto Malapelle[1], Antonino Iaccarino[1], Pasquale Pisapia[1], Eduardo Clery[1], Caterina De Luca[1], Claudio Bellevicine[1], Elena Vigliar[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'immunoterapia ha un ruolo chiave nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone (NSCLC) in stadio avanzato. Ha, tuttavia, efficacia solo in un sottogruppo di pazienti, positivi per il marcatore predittivo PD-L1 identificabile attraverso metodiche di immunoistochimica (IHC), da eseguire su campioni fissati in formali ed inclusi in paraffina. I campioni citologici devono essere pertanto processati come cell-block. I dati presenti in letteratura sono ad oggi molto eterogenei e poco rappresentativi della pratica clinica di routine. Scopo di questo lavoro è stato analizzare i dati relativi alla determinazione IHC PD-L1 eseguite nel corso di un anno presso il nostro laboratorio, centro di riferimento per i test di patologia molecolare predittiva nel Sud Italia.
Risultati: L'espressione di PD-L1 è stata valutata per mezzo di saggio validato con anticorpo 22C3 su 211 campioni inviati presso il P.I. di Citopatologia e Patologia Molecolare Predittiva dell'Università Federico II di Napoli. I risultati sono stati riportati sotto forma di % di cellule neoplastiche positive (*tumor proportion score*, TPS). Il 67,7% dei casi ha mostrato un TPS <1%, il 17,6% TPS 1-49% e il 19,7% TPS>50%. È stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nell'espressione di PD-L1 nelle diverse tipologie di campione. In particolare, pur risultando adeguati per l'esecuzione dell'IHC per PD-L1 in termini di numero di cellule neoplastiche presenti (>100), i campioni citologici (cell-block) risultano essere più frequentemente negativi (TPS<1%) e meno di frequente fortemente positivi (TPS>50%) rispetto ai campioni istologici (biopsie e resezioni chirurgiche).
Conclusioni: I nostri dati confermano l'adeguatezza del campione citologico per la valutazione IHC di PDL1. Sono, tuttavia, necessari ulteriori sforzi per la redazione di linee guida volte a garantire una maggiore standardizzazione nell'allestimento dei campioni citologici destinati alla determinazione di marcatori predittivi di risposta a farmaci immunoterapici.

361 - AR 15

Ruolo prognostico del Nodal ratio, Log odds of positive lymph nodes and pN staging nelle pazienti con carcinoma mammario

Mara Caroprese[1], Ida R Scognamiglio[1], Anna Roscigno[1], Annarita Perillo[1], Maddalena Tirozzi[1], Vincenzo M Olufemi Agbaje[1], Jacopo De Robbio[1], Antonio Farella[1], Manuel Conson[1], Roberto Pacelli[1]

[1]Sezione di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia linfonodale è da sempre uno tra i più importanti fattori prognostici nelle pazienti con carcinoma mammario (BC). Il Nodal ratio (LNR) e il log odds of positive lymph nodes (LODDS) sono stati proposti come possibile alternativa al classico pN staging in diversi tumori. Lo scopo di questo studio è di valutare il potere prognostico di pN, LNR e LODDS nelle pazienti con BC.
Risultati: 540 pazienti con BC sottoposte a RT postoperatoria presso il nostro dipartimento sono state analizzate. La sopravvivenza specifica da BC (BCSS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS) sono stati scelti come endpoint. L'analisi statistica è stata eseguita sull'intero campione, in due sottogruppi (linfonodi asportati ≤10 e > 10) e solo nelle pazienti pN+. All' analisi univariata i tre fattori prognostici sono risultati significativi per entrambi gli endpoint. Alla Cox regression, LNR è risultato un fattore prognostico indipendente per BCSS e DFS ($p \leq 0.001$). Nel sottogruppo di pazienti con linfonodi asportati ≤10, LNR e ER+ erano associati a BCSS mentre LNR e pT risultavano significativi per DFS. Quando i linfonodi asportati erano >10, l'analisi multivariata ha mostrato una correlazione significativa tra LNR e BCSS ($p = 0{,}001$) mentre LODDS è risultato significativo per DFS ($p \leq 0.001$). Nei pazienti pN+, LNR è risultato un predittore migliore di LODDS e pN per BCSS e DFS.
Conclusioni: Il nostro studio dimostra l'importanza di LNR. Tuttavia il pN staging non è informativo quando vengono rimossi pochi linfonodi, LNR nei pazienti N0 e LODDS può sottostimare la pN quando il numero di linfonodi positivi è uguale al numero di linfonodi negativi. L'uso combinato di questi fattori potrebbe consentire di superare tali limitazioni e aiutare il clinico nella complessa gestione terapeutica delle pazienti con BC.

362 - AR 15

Valutazione clinica di un nuovo sistema di determinazione della tireoglobulina in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide

Anna Curci[1], Evelina La Civita[1], Michele Cennamo[1], Antonietta Liotti[1], Umberto Braschi[1], Serena Cabaro[1], Paolo Romano[1], Teresa Sorbo[1], Mariano Fiorenza[1], Anna Diessa[1], Lucia Stanziola[1], Francesco Fonderico[1], Livia Barba[1], Pietro Formisano[1], Francesco Beguinot[1], Daniela Terracciano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali/Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I saggi immunometrici di seconda generazione per il dosaggio della tireoglobulina (Tg-IMAs) sono caratterizzati, rispetto ai precedenti, da una sensibilità funzionale maggiore. Scopo di questo studio è stato comparare i valori di Tg mediante kit Liaison (Tg-L, Diasorin) e kit Access (Tg-A, Beckman Coulter).
La popolazione presa in esame nel nostro studio è costituita da 91 pazienti: 21 con carcinoma differenziato della tiroide, sottoposti a tiroidectomia totale e radioablazione; 54 soggetti sani e 16 con malattie benigne della tiroide (tiroiditi, gozzo multinodulare, ipertiroidismo).
Risultati: I nostri dati dimostrano che Tg-L correla perfettamente con Tg-A per valori da 0,3 a 5 ng/mL ($R^2=0,916$; $P<0,001$) e maggiori di 50 ng/mL ($R^2=0,848$; $P<0,001$).
Per valori di Tg<0,2 ng/mL (cut-off della ripresa biologica) i due saggi sono risultati comparabili: tutti i campioni negativi per Tg-A sono negativi per Tg-L.
Abbiamo preceduto, inoltre, all'analisi di 7 liquidi di lavaggio da agoaspirato di noduli tiroidei e linfonodi che ha mostrato una significativa correlazione ($R^2=0,948$; $P<0,001$) sia per campioni positivi che negativi.
Non è stata riscontrata alcuna interferenza da anticorpi anti-tireoglobulina (Tg-Ab) e da fattore reumatoide (RF). Si segnala, inoltre, un particolare caso in cui un paziente con carcinoma tiroideo papillare non recidivante e RF sierico >500 IU/mL presentava Tg A pari a 88,8 ng/mL e Tg-L pari a 0,18 ng/mL.
Conclusioni: I risultati hanno dimostrato che i due test sono comparabili, sia per campioni sierici che per liquidi di lavaggio di ago aspirato tiroideo. Inoltre, il dosaggio Tg-L non è influenzato dalla presenza di fattore reumatoide e ciò ha un impatto clinico fondamentale per il follow-up di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato sottoposti a tiroidectomia totale.

363 - AR 15

DNA libero circolante in pazienti affetti da tumore epiteliale del timo avanzato

Marianna Tortora[1,2], Margaret Ottaviano[1], Daniela Terracciano[2], Pietro Formisano[2], Antonietta Liotti[2], Evelina La Civita[2], Michele Longo[2], Michele Cennamo[2], Francesco Beguinot[2], Sabino De Placido[1,3], Mario Giuliano[1,3], Giovannella Palmieri[1]

[1]Centro Regionale di Riferimento Tumori Rari (CRRTR), AOU Federico II di Napoli;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Oncologia, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I tumori epiteliali del timo (TET) sono tumori rari, distinti isto-patologicamente in timomi (T) e carcinomi timici (CT). Attualmente, non esistono specifici biomarcatori per monitorarne il decorso biologico.
La biopsia liquida è una procedura non invasiva, che consente di ottenere, partendo da un prelievo di sangue periferico del paziente, biomateriali come il DNA libero circolante derivato dal tumore (cfDNA). Per alcuni modelli di tumore solido, esistono già in letteratura dati di correlazione tra quantità di cfDNA isolato con carico tumorale e/o con l'aggressività biologica della patologia.
Riportiamo per la prima volta, la nostra esperienza monocentrica di identificazione e quantizzazione di cfDNA in una casistica di pazienti affetti da TET.
Risultati: Da giugno 2018, 15 pazienti con TET avanzato (10 CT e 5 T) afferiti al Centro di Riferimento Tumori Rari dell'AOU Federico II, sono stati sottoposti a prelievo di 5 ml di sangue intero. 15 donatori sani sono stati utilizzati come controllo.
I campioni sono stati processati entro un'ora mediante centrifugazione a 3000g per 10 minuti, ottenendo il siero che è stato conservato a -80°C.
Il cfDNA è stato estratto utilizzando 2 ml di siero mediante il kit Qiamp MInElute cell-free DNA mini kit extraction (Qiagen) ed 1 ul di cfDNA è stato quantificato con saggio fluorimetrico utilizzando il Qubit Hight Sensitivity Assay kit (0.2-100 ng/ul).
La mediana della quantità di cfDNA isolato nei donatori sani è risultata essere pari a 0.108 ng/µl (0.083-0.868), risultando, invece, pari a 1.5 ng/µl (1.2-6.11) nei T e 2.845 ng/µl (1.3-5.24) nei CT.
I livelli di cfDNA più alti registrati nei T (6.11 ng/µl) e nei CT (5.4 ng/µl) correlano con un peggiore outcome clinico dei pazienti.
Conclusioni: Livelli più alti di cfDNA sono stati registrati nei TET rispetto ai controlli, e nei CT rispetto ai T. Sono in corso ulteriori analisi.

364 - AR 15

Impatto delle cellule mesenchimali staminali del tessuto adiposo sulle cellule di carcinoma mammario: ruolo del glucosio

Giusy Mosca[1], Vittoria D'Esposito[1], Maria Rosaria Ambrosio[1], Teresa Migliaccio[1], Serena Cabaro[1], Francesca Capasso[1], Michele Di Tolla[1], Serena Romano[1], Nella Prevete[1], Federica Liotti[1], Rosa Marina Melillo[1], Francesco Beguinot[1], Pietro Formisano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli, Italia.

Introduzione ed obiettivi: L'iperglicemia aumenta l'incidenza e la progressione del cancro. Il glucosio può agire sulle cellule tumorali sia "direttamente" che "indirettamente", mediante il microambiente. Quest'ultimo, nel carcinoma mammario è ampiamente rappresentato dal tessuto adiposo, il quale oltre agli adipociti è ricco di cellule mesenchimali staminali (Ad-MSC). Le Ad-MSC in seguito a stimoli metabolici, infiammatori e tumorali potrebbero sostenere la progressione neoplastica. È stato dunque valutato l'impatto delle Ad-MSC sulle cellule di carcinoma mammario (ER^+) MCF-7 e il ruolo del glucosio nella loro interazione.
Risultati: Ad-MSC (isolate da biopsie di tessuto adiposo mammario) e MCF-7 sono state utilizzate per allestite colture 2D poste in concentrazioni di glucosio assimilabile a una condizione di normoglicemia (5,5mM; LG) o iperglicemia (25mM; HG). Dopo 3 giorni è stata valutata la staminalità delle cellule tumorali analizzando l'espressione genica di Oct4 mediante qRT-PCR e il pool di cellule $CD44^{high}/CD24^{-/low}$ mediante FACS. In HG, le Ad-MSC inducono nelle MCF-7 un aumento di Oct4 di 1,5 volte e della porzione cellulare $CD44^{high}/CD24^{-/low}$ di 2,8 volte. È stata poi verificata la capacità delle MCF-7 di formare strutture 3D (mammosfere) con o senza le Ad-MSC in LG o HG. È stato osservato che le MCF7 sono in grado di formare strutture 3D, il cui numero aumenta significativamente in HG e la presenza delle Ad-MSC in HG potenzia tale capacità. La disgregazione delle mammosfere ha mostrato che l'espressione proteica di Oct4, valutata mediante FACS aumenta sia in HG che in presenza delle Ad-MSC; la presenza di Ad-MSC in HG incrementa ulteriormente i livelli della proteina nelle MCF-7.
Conclusioni: Il glucosio, modulando l'interazione tra cellule di carcinoma mammario e Ad-MSC, genera un fenotipo canceroso più "staminale" e dunque più aggressivo.

365 - AR 15

La sarcopenia come fattore prognostico nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico in trattamento chemioterapico di prima linea

Chiara Maddalena[1], Andrea Ponsiglione[2], Luigi Camera[2], Lidia Santarpia[1] Fabrizio Pasanisi[1], Dario Bruzzese[3], Camilla Panico[2], Giovanni Fiore[1], Simona Camardella[1], Tolomeo Caramia[1], Alessia Farinaro[1], Sabino De Placido[1], Chiara Carlomagno[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sarcopenia è definita come la perdita di massa muscolare corporea associata al fisiologico invecchiamento dell'organismo e/o alla presenza di patologie concomitanti come ad esempio una neoplasia. Nei pazienti oncologici una scarsa massa magra rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente dallo stadio di malattia. L'obiettivo del nostro studio è quello di analizzare l'associazione tra sarcopenia, sopravvivenza, risposta alla terapia e tossicità nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico (mCRC) in trattamento chemioterapico di prima linea.
Risultati: Sono stati analizzati retrospettivamente 56 pazienti (33M/23F) affetti da mCRC che hanno effettuato chemioterapia di prima linea dal 2015 al 2017 presso la UOC di oncologia medica. L'età mediana era 67 anni (37-85); 24 (43%) pazienti presentavano solo metastasi epatiche e 25 (45%) ≥ 1 sito metastatico. La sarcopenia è stata valutata mediante l'indice di massa scheletrica [area muscolare in cm^2/ (altezza in m)^2], corretto per BMI e sesso e calcolato su scansioni TC a livello di L3 eseguite prima di iniziare la chemioterapia (t0), alla prima (t1) ed alla seconda (t2) rivalutazione di malattia. 14/56 (25%) pazienti sono risultati sarcopenici alla TC basale (7/33 M; 7/23 F); 9/14 (64%) avevano <70 anni e 5/14 (36%) ≥70 anni. 4/14 (43%) dei pazienti sarcopenici hanno avuto almeno una riduzione del dosaggio dei farmaci per tossicità; dei 42 pazienti non sarcopenici, 13 (31%) hanno avuto almeno una riduzione del dosaggio della terapia. Alla prima rivalutazione è stata evidenziata una riduzione della massa muscolare ≥ 5% in 17/56 pazienti, di cui 3 risultavano sarcopenici già alla TC basale, mentre 7 lo sono diventati. 27/56 pazienti hanno avuto una risposta (RR 48%): 9/14 (64%) fra i pazienti sarcopenici e 18/42 (43%) fra i pazienti non sarcopenici.
Conclusioni: Una scarsa massa magra determina una peggiore tolleranza alla chemioterapia, le analisi di sopravvivenza sono in corso.

366 - AR 15

Trattamento con olii essenziali di cellule di carcinoma mammario triple-negative: effetto sulla vitalità cellulare

Adelaide Franco[1], Martina Sorvillo[1] Cristina Mennitti[2], Mariarita Brancaccio[3], Sonia Laneri[1], Antonietta Bernardi[1], Giulia Frisso[2,4], Barbara Lombardo[2,5], Paolo Calabrò[4], Raffaela Pero[2], Olga Scudiero[2,5], Stefania Galdiero[1], Margherita G De Biasi[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Biologia ed Evoluzione degli Organismi Marini, Stazione Zoologica, Napoli;
[4]CEINGE-Biotecnologie Avanzate Scarl, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: In questo studio preliminare abbiamo verificato il ruolo di una collezione di olii essenziali su cellule MDA-MB 231, una linea cellulare di carcinoma mammario. Gli olii essenziali selezionati sono stati quelli estratti da piante utilizzate a scopo alimentare per l'uomo. In questo studio preliminare abbiamo analizzato se la vitalità delle cellule tumorali era modificata in presenza del variare delle concentrazioni di ciascun olio essenziale e in funzione dei tempi di incubazione. L'analisi è stata effettuata mediante saggio spettrofotometrico MTT. L'analisi MTT è stata effettuata 24 e 48 ore dopo l'aggiunta degli olii essenziali selezionati. Per ciascuna concentrazione utilizzata sono stati effettuate 9 repliche di ciascun campione trattato e 27 repliche di ciascun campione controllo. La vitalità cellulare è stata determinata come valore percentuale dei campioni trattati rispetto a non trattati. L'effetto degli olii essenziali selezionati sulla vitalità della linea cellulare di carcinoma mammario triple- negative è stata valutata anche mediante conta cellulare effettuata sia con metodi microscopici con trypan blu che con metodi colorimetrici Cell Counting Kit-8 (CCK-8). Il metodo microscopico ha permesso di contare le cellule vive e morte in risposta ai trattamenti mentre il metodo colorimetrico ha permesso di contare le cellule vive dei campioni controllo e trattato. Il CCK-8 non richiede la lisi cellulare a differenza dell'MTT e questa differenza tra i due metodi ha permesso di effettuare analisi diverse di conte cellulari. In particolare, con il CCK-8 abbiamo ottenuto le curve di crescita di ciascun campione controllo e trattato e abbiamo potuto contare il numero di cellule vitali in proliferazione a partire dal tempo 0 e fino al tempo 48 h. La collezione di olii essenziali è stata gentilmente fornita dalla A.C.E.F. srl.
Risultati: Gli olii essenziali, estratti da piante utilizzate a scopo alimentare, hanno mostrato di modificare la vitalità delle cellule tumorali, rispetto ai controlli non trattati, in maniera statisticamente significativa, sia all'aumentare del periodo di incubazione che al variare della loro concentrazione. Questo studio ha permesso di individuare alcuni olii essenziali particolarmente interessanti.
Conclusioni: Questi risultati, seppur preliminari, possono contribuire ad una migliore comprensione del possibile utilizzo di olii essenziali per il trattamento delle cellule tumorali e della possibile correlazione tra carcinoma mammario e nutrizione umana.

367 - AR 15

Resistenza al trattamento anti-EGFR nel carcinoma non a piccole cellule del polmone: il ruolo della citologia nell'era della biopsia liquida

Filippo Dello Iacovo[1], Eduardo Clery[1], Pasquale Pisapia[1], Umberto Malapelle[1], Claudio Bellevicine[1], Elena Vigliar[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le terapie con farmaci inibitori dell'attività tirosinochinasica (TKI) rappresentano il trattamento standard di prima linea nei pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone (NSCLC) avanzato in cui sia stata dimostrata la presenza di mutazioni nel gene EGFR. Tali mutazioni sono state riportate nel 10-15% dei pazienti caucasici con adenocarcinoma (ADC) polmonare. Tra i possibili meccanismi di progressione di malattia il più frequente è rappresentato dall'insorgenza della mutazione T790M nell'esone 20 del gene EGFR. Tale mutazione può essere indagata ricorrendo alla cosiddetta "biopsia liquida" dei fluidi corporei, mediante tecniche molecolari altamente sensibili, evitando un nuovo prelievo del tessuto tumorale. Tuttavia, altri meccanismi di resistenza, come lo *shift* fenotipico, richiedono necessariamente una nuova analisi morfologica, che può essere effettuata mediante esame citologico. Scopo di questo lavoro è stato effettuare una review della letteratura dei casi di *shift* fenotipico come meccanismo di resistenza a TKI, cui si aggiunge un caso osservato presso il P.I. di Citopatologia e Patologia Molecolare Predittiva dell'Università Federico II di Napoli.
Risultati: In letteratura sono stati descritti 36 casi di *shift* fenotipici, di cui n=14 con transizione morfologica da ADC a carcinoma squamocellulare, n=18 da ADC a carcinoma a piccole cellule e n=4 da ADC a carcinoma neuroendocrino a grandi cellule. A questi casi si aggiunge il caso di una paziente giunta presso la nostra istituzione con diagnosi di ADC EGFR mutato, trattata con farmaci TKI. A seguito dello sviluppo di una linfoadenopatia laterocervicale sottoposta ad esame citologico mediante ago sottile è stato dimostrata transizione morfologica da ADC a carcinoma squamocellulare; l'analisi molecolare ha confermato la presenza della mutazione in EGFR precedentemente diagnosticata.
Conclusioni: Nell'era della biopsia liquida l'esame citologico ha ancora un importante ruolo nell'identificazione della quota di pazienti affetti da NSCLC in cui lo *shift* fenotipico rappresenta il meccanismo di resistenza a TKI.

368 - AR 15

Il pathway di hedgehog è coinvolto nella sorveglianza immunitaria del cancro attraverso la modulazione di PD-L1

Daniela Esposito[1], Concetta Di Mauro[1], Ada Pesapane[1], Stefania Belli[1], Fabiana Napolitano[1], Antonio Santaniello[1], Pietro De Placido[1], Priscilla Cascetta[1], Anna Chiara Carratù[1], Eleonora Mozzillo[1], Roberta Marciano[1], Alberto Servetto[1], Luigi Formisano[1], Roberto Bianco[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Recentemente, gli inibitori dei check-point immunitari hanno mostrato efficacia nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo (TNBC). Poiché la via di segnalazione di Hedgehog (Hh) media il cross-talk tra le cellule tumorali della mammella e le cellule immunitarie infiltranti il tumore, abbiamo studiato i meccanismi attraverso i quali Hh può modulare l'espressione del check-point PD-L1 e il microambiente tumorale.
Risultati: L'espressione di PD-L1 e Gli1, il principale effettore della via di segnalazione canonica di Hh, è stata valutata mediante immunoistochimica in 203 pazienti TNBC non trattati. Tale analisi ha rivelato una correlazione statisticamente significativa tra l'espressione di PD-L1 e Gli1. Infatti, su 77/203 (38%) tumori PD-L1 positivi, 42/77 (54%) esprimono Gli1. Per comprendere meglio l'interazione tra la via di segnalazione Hh e PD-L1, abbiamo selezionato un pannello di linee cellulari TNBC; l'inibizione farmacologica della segnalazione Hh ha indotto una riduzione dei livelli proteici e del messaggero di PD-L1. D'altra parte, le cellule ingegnerizzate sovra-esprimenti Gli1 e silenziate per Gli1 e Gli2 hanno mostrato livelli più alti e più bassi di PD-L1, rispettivamente. Pertanto, abbiamo ipotizzato che la via di segnalazione Hh potesse essere coinvolta nella modulazione trascrizionale di PD-L1. Per verificare tale ipotesi, abbiamo eseguito un saggio di luciferasi e un'analisi ChIP seguita da amplificazione mediante PCR del promotore del gene PD-L1. Tale analisi ha evidenziato che Gli1 lega il promotore del gene PD-L1, suggerendo che il fattore trascrizionale Gli1 induce l'espressione di PD-L1.
Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che la via di segnalazione di Hh ha un ruolo cruciale nell'evasione immunitaria del cancro attraverso la modulazione di PD-L1. Grazie alla loro capacità di scoraggiare sia la crescita tumorale sia il microambiente tumorale stesso, gli inibitori di Hh potrebbero rappresentare terapie promettenti da indagare clinicamente nei pazienti del carcinoma mammario triplo negativo che sovra-esprimono Gli1.

369 - AR 15

Effetto farmacologico della palmitoiletanolamide (PEA) nella carcinogenesi del colon

Giuseppe Lucariello[1], Ester Pagano[1], Tommaso Venneri[1], Federica Di Tella[1], Raffaele Capasso[1], Francesca Borrelli[1], Angelo A Izzo[1], Barbara Romano[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La palmitoiletanolamide (PEA) è un integratore alimentare ed un mediatore lipidico endogeno multitarget, idrolizzato principalmente dall'enzima N-*acylethanolamine-hydrolizing acid amidase* (NAAA). Studi precedenti hanno dimostrato che la PEA riduce l'infiammazione intestinale *in vivo* (Borrelli et al., 2015), con un meccanismo mediato dal suo principale target PPAR-α (Esposito et al., 2014). In questo studio, abbiamo valutato l'effetto farmacologico della PEA nella carcinogenesi sperimentale del colon.
Risultati: Utilizzando il saggio di incorporazione della BrdU, abbiamo dimostrato che la PEA (1 -30 μM) riduceva significativamente, a concentrazioni non citotossiche la proliferazione di cellule umane di adenocarcinoma colorettale (HCT-116) ma non di cellule umane epiteliali coloniche sane (HCEC). Interessante è stato notare che l'effetto antiproliferativo della PEA era significativamente ridotto da GW6471, un antagonista selettivo del recettore PPAR-α. Inoltre, nel saggio *Scratch* di migrazione cellulare, la PEA (30 mM) riduceva significativamente il potere migratorio delle cellule tumorali coloniche HCT-116. Infine, *in vivo*, la somministrazione di PEA (10 mg/kg, ip) riduceva significativamente il numero di tumori colonici indotti in topi CD1 dalla somministrazione dell'agente cancerogeno azossimetano.
Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che la PEA esercita un effetto preventivo nella carcinogenesi del colon probabilmente inibendo la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali coloniche attraverso un meccanismo mediato dal PPAR-α.

Referenze

1. Borrelli et al., *Br J Pharmacol*. 2015;172:142-58.
2. Esposito et al., *Gut*. 2014;63:1300-12

370 - AR 15

Espressione di PD-L1 in campioni citologici di carcinoma polmonare non a piccole cellule: valutazione dell''impatto della fissazione prolungata in formalina

Antonino Iaccarino[1], Severo Campione[2], Maria Raffaela Campanino[1], Eduardo Clery[1], Pasquale Pisapia[1], Caterina De Luca[1], Claudio Bellevicine[1], Umberto Malapelle[1], Gianfranco De Dominicis[2], Elena Vigliar [1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]AORN Ospedale Cardarelli, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Nei pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone metastatico (NSCLC) è richiesta, oltre ai test per EGFR, ALK e ROS-1, la valutazione immunoistochimica (IHC) dell'espressione di PD-L1 per definire l'eleggibilità del paziente al trattamento con farmaci immunoterapici anti-PD-1. In tale categoria di pazienti è spesso disponibile solo un campione citologico, che deve essere processato come cell-block (CB) mediante fissazione in formalina ed inclusione in paraffina per consentire l'IHC per PD-L1. Pertanto, i CB devono essere preparati in modo ottimale; in particolare, dovrebbe essere studiata la lunghezza ideale della fissazione di formalina. Obiettivo di questo lavoro è valutare la relazione tra lunghezza di fissazione dei CB ed espressione di PD-L1.
Risultati: Sono stati preparati CB ex vivo da campioni di placenta (n = 3) e resezioni polmonare per NSCLC (n = 8). La IHC PD-L1 è stata eseguita su CB preparati con tempi di fissazione cresecenti (12 h, 48 h, 72 h, 96 h, 168 h, 504 h) utilizzando il kit commerciale con anticorpo SP263 e un test validato, sviluppato in laboratorio con anticorpo 22C3. Sono state valutate l'intensità di colorazione e la percentuale di cellule positive.
Tutti i CB ottenuti da placenta, processati dopo qualsiasi tempo di fissazione, hanno mostrato moderata o forte positività per PD-L1 della maggioranza delle cellule con entrambe gli anticorpi. Allo stesso modo, nei CB di NSCLC la percentuale di cellule neoplastiche colorate con kit SP263 si è mostrata simile a tempi di fissazione crescenti. Al contrario, in 5/8 casi colorati mediante 22C3 la percentuale di cellule positive e/o l'intensità di colorazione sono diminiute dopo 168 e/o 504 h di fissazione.
Conclusioni: Il nostro studio dimostra come tempi di fissazione prolungata (>168 h) possano determinare prestazioni non ottimali della colorazione PD-L1 su CB e debbano essere, quindi, standardizzati.

371 - AR 15

PAK1 come nuovo mediatore di resistenza alla terapia endocrina e agli inibitori di cdk4/6 nel tumore alla mammella

Stefania Belli[1], Concetta Di Mauro[1], Daniela Esposito[1], Ada Pesapane[1], Fabiana Napolitano[1], Antonio Santaniello[1], Pietro De Placido[1], Priscilla Cascetta[1], Anna Chiara Carratù[1], Eleonora Mozzillo[1], Roberta Marciano[1], Alberto Servetto[1], Roberto Bianco[1], Luigi Formisano[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli inibitori di CDK4/6 sono stati approvati in combinazione con la endocrino-terapia per il trattamento di tumori alla mammella metastatici esprimenti il recettore degli estrogeni (ER+). Lo scopo di questo lavoro è di identificare nuovi meccanismi di resistenza all'endocrino-terapia da sola o in combinazione con gli inibitori di CDK4/6.
Risultati: p21-*activated kinase* 1 (PAK1) è una serina/treonina chinasi amplificata in diversi tumori umani. L'analisi del TCGA ha evidenziato che PAK1 è amplificato e/o iper-espresso in circa il 23% dei tumori alla mammella ER+. Per verificare l'ipotesi che l'amplificazione di PAK1 possa essere correlata alla resistenza agli inibitori di CDK4/6, abbiamo generato due linee cellulari ER+, le T47D (PAK1 amplificate) e le MCF7 (controllo negativo) resistenti alla combinazione fulvestrant (ER *downregulator*) abemaciclib (inibitore di CDK4/6), denominate T47D-FAR e MCF7-FAR. Tali linee sono state ottenute trattando le cellule parentali con dosi crescenti di farmaco per diversi mesi. Le T47D-FAR hanno mostrato alti livelli di attivazione di PAK1 rispetto alla linea parentale. Inoltre, il silenziamento genico di PAK1 induce una riduzione della proliferazione cellulare delle T47D-FAR, ma non delle MCF7-FAR e delle cellule parentali. D'altro canto, l'iper-espressione di PAK1 nelle MCF7 parentali ha determinato un significativo aumento della resistenza di tali cellule al trattamento con fulvestrant e abemaciclib. Per dimostrare univocamente che PAK1 possa mediare la farmaco-resistenza a fulvestrant e abemaciclib, abbiamo condotto un'analisi di *RNA-Seq* e *Whole exome sequencing* nelle T47D-FAR e MCF7-FAR rispetto alle linee cellulari parentali e abbiamo riscontrato una significativa iper-espressione di geni coinvolti nel *pathway* di Ras e EGFR, confermando così il ruolo di PAK1 nei modelli ER+/PAK1-amplificati resistenti a fulvestrant e abemaciclib.
Conclusioni: In conclusione, i nostri dati suggeriscono il ruolo di PAK1 come nuovo target terapeutico nei modelli di tumore alla mammella ER+/PAK1-amplificati, resistenti all'endocrino terapia e agli inibitori di CDK4/6.

372 - AR 15

Amiloidosi al: ruolo del laboratorio nel follow-up

Lidia Sierchio[1], Alessandra Vasco[1], Francesca Marciano[1,2], Federica Balsamo[3], Giuseppe Cerciello[4], Marcella Savoia[5]

[1]Sc. Specializz. Pat. Clin. e Biocim. Clin., Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]European Biomedical Research Institute of Salerno (EBRIS), Salerno;
[3]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]DAI di Onco-Ematologia, Diagnostica per Immagini e Morfologica e Medicina Legale – UOC di Ematologia – AOU Federico II, Napoli;
[5]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia e DAI Medicina di Laboratorio, AOU Federico II, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'amiloidosi AL (AL) è una patologia da deposizione extracellulare di catene leggere libere monoclonali, sintetizzate da un clone plasmacellulare solitamente di modeste dimensioni, con sequenza amminoacidica anomala che favorisce la formazione di amiloide con conseguente danno d'organo. E' stata valutata la risposta ematologica al trattamento in una popolazione di pazienti AL, seguiti in follow-up presso l'AOU Federico II di Napoli, secondo i criteri dell'International Amyloidosis Society(1) [risposta completa (CR): rapporto catene leggere libere sieriche (rFLC) normale e immunofissazione siero e urine (IFEs/u) negativa; risposta parziale molto buona (VGPR): differenza tra catena leggera libera amiloidogenica e non (dFLC)<40 mg/L; risposta parziale (PR): riduzione dFLC≥50%; non risposta (NR]): tutti gli altri soggetti].
Risultati: I 46 pazienti AL arruolati nello studio dal 2012 avevano le seguenti caratteristiche: 14 AL k e 32 AL λ; età media 64 anni; M/F=26/20. Nella popolazione in esame è stato riscontrato il seguente interessamento di 1 o più organi: cardiaco (70%); renale (57%); gastrointestinale (9%); altri tessuti (45%). La valutazione laboratoristica a diagnosi e durante il follow-up ha incluso: elettroforesi capillare zonale proteine sieriche; IFEs; FLC; IFEu; proteinuria 24h; NT-proBNP; Troponina I e Fosfatasi Alcalina. La terapia di prima linea somministrata: Bortezomib e Desametasone, con aggiunta di Melphalan o Ciclofosfamide (massimo 8 cicli di 35 gg). La risposta osservata a fine trattamento di prima linea: CR 11/37(30%) pazienti; VGPR 14/37(38%) pazienti; PR 8/37(21%) pazienti; NR 4/37(11%) pazienti; 9/46 pazienti non valutati poiché deceduti durante i primi due cicli di terapia.
Conclusioni: Lo studio evidenzia il ruolo cruciale del laboratorio alla diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti affetti da AL. La misura degli indicatori specifici, impegnando tecniche ad elevata sensibilità analitica e dei marcatori di danno d'organo rappresentano per il clinico strumenti indispensabili per valutare l'efficacia del trattamento o modificare la strategia terapeutica.

Referenze
1. Merlini et al.,Biochim.Clin.,2013;37:347-51

373 - AR 15

Ruolo oncogenico della proteina ZNF224 in Melanoma

Arianna Pastore[1], Marianna Toriello[1], Alessia Polverino[1], Lorenzo Manna[1], Paola Costanzo[1], Elena Cesaro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Melanoma è un tumore altamente invasivo e metastatico. Le peculiari caratteristiche di eterogeneità e di plasticità del melanoma rendono la prognosi molto sfavorevole. Emerge, quindi, la necessità di approfondire i meccanismi molecolari alla base dello sviluppo e della progressione tumorale.
Il fattore di trascrizione ZNF224, appartenente alla famiglia delle KRAB-zinc finger protein, può agire da oncosoppressore o da oncogene in maniera strettamente dipendente dal contesto cellulare.
Lo scopo di questo studio è investigare il ruolo di ZNF224 quale mediatore delle funzioni pro-oncogeniche del TGF-β. È noto infatti che l'attivazione del pathway del TGF-β è una delle principali cause di progressione tumorale, invasione e formazione di metastasi in melanoma.
Risultati: Abbiamo inizialmente osservato che l'espressione di ZNF224 è indotta dal TGF-β in linee cellulari di melanoma e che l'iperespressione di ZNF224 si accompagna ad aumentata e prolungata fosforilazione di Smad2, indicando il possibile coinvolgimento di ZNF224 nella regolazione del pathway del TGF-β.
In accordo con tale ipotesi, abbiamo dimostrato che l'iperespressione di ZNF224 in linee cellulari di melanoma coopera con il TGF-β nell'indurre l'espressione di alcuni geni coinvolti nella transizione epitelio mesenchimale. Esperimenti di immunoprecipitazione della cromatina, real time PCR e western blot, indicano che la regolazione trascrizionale dell'espressione del recettore I del TGF- β è uno dei meccanismi con cui ZNF224 partecipa all'attivazione del pathway del TGF-β.
Infine, l'iperespressione di ZNF224 aumenta la capacità di migrazione e il potenziale clonogenico di linee cellulari di melanoma, mentre in cellule silenziate per ZNF224, si osserva riduzione della capacità di formare colonie.
Conclusioni: I risultati da noi ottenuti mostrano che ZNF224 svolge un ruolo oncogenico in melanoma, attraverso la modulazione della via di segnalazione del TGF-β. Ulteriori esperimenti serviranno a caratterizzare a livello molecolare le funzioni regolatorie di ZNF224, ponendo le basi per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

374 - AR 15

L'adenovirus oncolitico *dl*922-947: un potenziale agente terapeutico per il carcinoma mammario

Sarah Di Somma[1], Giuliano Castellano[1], Serena Cabaro[1], Anna Maria Malfitano[1], Pietro Formisano[1], Giuseppe Portella[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il carcinoma mammario (CM) è la neoplasia maligna più comune nel sesso femminile e rappresenta la seconda causa di morte correlata al cancro dopo il carcinoma polmonare. Trattamenti convenzionali non sempre risultano efficaci e per migliorare la sopravvivenza è necessario individuare nuovi approcci terapeutici.
I virus oncolitici rappresentano innovativi agenti antineoplastici a duplice azione: replicazione selettiva nelle cellule tumorali causandone la morte e stimolazione di una risposta immunitaria antitumorale. La nostra ipotesi è che l'adenovirus oncolitico *dl*922-947 possa risultare un efficace agente antineoplastico per il trattamento del CM.
Risultati: Abbiamo condotto esperimenti *in vitro* su due linee cellulari di CM: MCF7(ER+) e MDA-MB231 (ER-/TRIPLE NEGATIVE).
La qPCR ha mostrato un aumentato numero di copie di DNA virale nelle MCF7 e MDA-MB231 trattate con *dl*922-947, dimostrando che *dl*922-947 replica. I saggi di vitalità con la sulforodamina B hanno confermato l'attività citotossica di *dl*922-947 nelle linee di CM. Tramite citofluorimetria abbiamo valutato l'attivazione della morte immunogenica, che rende le cellule infettate più sensibili alla azione delle cellule immunitarie (fagocitarie), valutando i livelli di esposizione sulla membrana cellulare della Calreticulina (CALR) ed i livelli intracellulari dell'HMGB1 nelle cellule trattate con *dl*922-947. I risultati ottenuti dimostrano un aumento dei livelli di CALR e di HMGB1 nelle cellule trattate. Infine, saggi ELISA hanno consentito di valutare la modulazione della secrezione di alcune citochine, quali IL-6 e VEGF che risulta ridotta nelle MCF7 e MDA-MB231 trattate con *dl*922-947.
Conclusioni: I risultati ottenuti dimostrano che *dl*922-947 svolge un'attività citotossica nelle cellule MCF7 e MDA-MB231 attivando la morte immunogenica. Inoltre il trattamento con *dl*922-947 riduce la secrezione di IL-6 e VEGF che contribuiscono all'acquisizione di un fenotipo tumorale aggressivo. Sebbene preliminari, i risultati ottenuti avvalorano l'ipotesi che *dl*922-947 possa essere un efficace candidato per il trattamento del CM.

375 - AR 15

La proteina KRAB Zinc-Finger ZNF224 come potenziale marcatore prognostico e target terapeutico in leucemia linfatica cronica

Rosa Catapano[1], Arianna Pastore[1], Marialuigia Iannalfo[2], Federico Chiurazzi[2], Michela Grosso[1], Paola Costanzo[1], Elena Cesaro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La leucemia linfatica cronica a cellule B (LLC) è un disordine linfoproliferativo caratterizzato dall'accumulo di cloni neoplastici di linfociti B, che mostrano inibizione dell'apoptosi e alterazioni nel ciclo cellulare. Nonostante nuove combinazioni chemio-immunoterapiche abbiano portato a progressi significativi nelle modalità di trattamento, la LLC rimane incurabile e la resistenza ai farmaci è una delle principali cause di prognosi infausta. Pertanto, l'identificazione di nuovi fattori prognostici può contribuire a migliorare la stratificazione dei pazienti in base al rischio. ZNF224 è un fattore trascrizionale appartenente alla famiglia delle proteine KRAB Zinc-Finger, che esercita un ruolo oncogenico nella LLC, contribuendo alla incontrollata proliferazione e alla resistenza all'apoptosi.
Lo scopo di questo lavoro è dimostrare che ZNF224 può rappresentare un nuovo biomarcatore prognostico di LLC, utile nel monitoraggio dell'evoluzione della patologia e nell'identificazione delle terapie più appropriate.
Risultati: Sono stati fino ad oggi analizzati i livelli di espressione di ZNF224 in campioni di RNA estratti da linfociti B purificati da sangue periferico di circa 50 pazienti LLC. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda dello stato di avanzamento della malattia e delle manifestazioni cliniche ad essa associate. Un terzo gruppo è rappresentato da pazienti in terapia. L'analisi condotta ha mostrato che i livelli del trascritto di ZNF224 sono più alti in pazienti con un fenotipo aggressivo, rispetto a pazienti con un decorso indolente della malattia. Inoltre, l'espressione di ZNF224 si riduce nei pazienti che rispondono al trattamento chemioterapico.
Conclusioni: I dati fin qui ottenuti indicano che ZNF224 può rappresentare un nuovo marcatore prognostico di LLC. La valutazione dei livelli di espressione di ZNF224 in una ampia coorte di pazienti in terapia, consentirà di confermarne la validità anche come marcatore precoce e predittivo della risposta alla terapia.

376 - AR 15

Identificazione e caratterizzazione di deficit della piruvato chinasi in un paziente con pregressa diagnosi clinica di β-talassemia intermedia

Margherita Matarazzo[1], Roberta Russo[2,3], Stella Puzone[#,3], Maria Rosaria Storino[3], Immacolata Andolfo[2,3], Antonella Gambale[3,4], Mariarosaria Giuliano[3,4], Francesca Aquila[2,3], Achille Iolascon[2,3,4], Paola Izzo[2,3,4], Michela Grosso[2,3,4]

[1]DAI Medicina Interna, Immunologia Clinica, Patologia Clinica e Malattie Infettive, AOU Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]CEINGE-Biotecnologie Avanzate;
[4]DAI Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, AOU Federico II, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Il deficit di piruvato chinasi (PK) eritrocitaria è la causa più frequente di anemia emolitica non sferocitica congenita. Tale disordine ha una trasmissione autosomica recessiva associata a mutazioni del gene PKLR. È giunto alla nostra attenzione un paziente con sospetto clinico di β-talassemia intermedia con severa anemia ipocromica microcitica non sideropenica, reticolocitosi, HbA_2 4.9%, HbF 4.0%, emosiderosi, subittero, indici di emolisi alterati, colelitiasi e pregressa splenectomia.
Risultati: L'analisi di sequenza del gene β-globinico ha evidenziato la presenza della mutazione HBB:c.[118 C>T] in eterozigosi. L'analisi mediante MLPA nei cluster α– e β–globinici non ha mostrato alterazioni. La sola presenza in eterozigosi della mutazione β–talassemica HBB:c.[118 C>T] non confermava l'ipotesi diagnostica di soggetto affetto da β–talassemia intermedia, pertanto, si è proceduto ad estendere l'indagine molecolare ad altri geni causativi di anemia emolitica ereditaria.
Lo screening mediante target-Next Generation Sequencing (t-NGS) di un pannello multi-genico includente 86 geni ha mostrato la presenza di una variante missenso allo stato omozigote a carico del gene PKLR, c.1456 C>T, p.Arg486Trp. Tale difetto genico è compatibile con lo stato di individuo affetto da deficit di PK.
Conclusioni: Questo caso evidenzia che l'associazione della mutazione HBB:c.[118C>T] con il deficit di piruvato chinasi potrebbe essere responsabile del peggioramento del quadro clinico nel portatore di β-talassemia classico determinando un fenotipo più severo simile ad una forma di talassemia intermedia. Questo caso sottolinea la necessità di delineare precisi criteri diagnostici che permettano di distinguere tra le diverse forme di anemia mediante l'esecuzione e l'implementazione di diversi esami specialistici e la collaborazione di diversi specialisti adeguatamente formati per l'interpretazione dei risultati.

377 - AR 15

Secondo melanoma primario in 773 pazienti con storia di pregresso melanoma: studio retrospettivo di 5 anni

Alessia Villani[1], Gabriella Fabbrocini[1], Vincenzo Greco[1], Claudia Costa[1], Massimiliano Scalvenzi[1]

[1]Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Diversi studi affermano che il rischio di sviluppare un secondo melanoma primario (SMP) in pazienti con un melanoma già precedentemente diagnosticato varia dal 2% al 20%. Obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di riportare la nostra esperienza sulla percentuale di secondi melanomi primari (SMP) sviluppati durante un periodo di follow-up di 5 anni in pazienti con pregresso melanoma. Questa analisi retrospettiva include pazienti con una storia di pregresso melanoma seguiti presso la Melanoma Unit dell'Università Federico II di Napoli, Italia da gennaio 2014 a dicembre 2018. Pazienti con un melanoma cutaneo di qualsiasi stadio recentemente diagnosticato venivano arruolati dopo aver completato il trattamento e la procedura di stadiazione. Sesso, età e spessore secondo Breslow venivano registrati per ogni paziente. Le visite di follow-up venivano eseguite ogni 3 mesi.
Risultati: 733 pazienti (400 maschi e 373 femmine) sono stati arruolati nello studio. L'età media era 56.3 anno e il rapporto maschi/femmine era 1.07/1. Il melanoma primario era invasivo in 476 pazienti (62%) ed in situ in 397 pazienti (38%). Di tutti, 64 dei 773 pazienti (8.2%) ha sviluppato un SMP. Di questi 6 hanno sviluppato un terzo melanoma, 5 un quarto, 1 un quinto e 1 un sesto melamoma durante i 5 anni di follow-up. La maggior parte degli SMP erano in situ (68%) e 28 (32%) erano invasivi. Lo spessore medio secondo Breslow degli SMP invasivi era 0.39 mm. Il risultato principale di questo studio è che 8.2% di pazienti con pregresso melanoma hanno sviluppato un SMP in un periodo di 5 anni.
Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che 8.2% di pazienti con pregressa diagnosi di melanoma sviluppano un nuovo melanoma durante il follow-up, giustificando il bisogno di uno stretto monitoraggio dermoscopico dei pazienti con storia di melanoma.

378 - AR 15

Caratterizzazione di una nuova delezione nel cluster beta globinico responsabile di una rara forma di emoglobinopatia in una famiglia greca

Mariarosaria Giuliano[1,2], Maria R Storino[2], Immacolata Andolfo[2,3], Francesca Aquila[2,3], Stella Puzone[1,2], Ioannis Georgiou[5], Jan Traeger-Synodinos[4], Eleftheria Hatzimichael[5], Nikolaos Chaliasos[5], Vasileios Giapros[5], Alexandros Makis[5], Paola Izzo[1,2,3], Achille Iolascon[1,2,3], Michela Grosso[1,2,3]

[1]DAI Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, AOU Federico II;
[2]CEINGE-Biotecnologie Avanzate;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;
[4]Dipartimento di Genetica Medica, Università di Atene, Atene, Grecia;
[5]Dipartimento di Pediatria, Università di Ioannina, Ioannina, Grecia.

Introduzione ed obiettivi: Le εγδβ-talassemie sono rare forme di talassemia associate ad ampie delezioni nel cluster β-globinico la cui principale caratteristica clinica è una marcata e transitoria forma di anemia emolitica in epoca neonatale. È giunta alla nostra osservazione una bambina di origine greca che alla nascita presentava una grave anemia emolitica di origine non definita. L'anamnesi familiare riportava per la mamma e la nonna materna una anemica emolitica neonatale, oltre a colelitiasi in età giovanile con aumento di LDH e bilirubina indiretta. Inoltre, la nonna presentava iperferritinemia con sovraccarico marziale epatico non associabile a condizioni di emocromatosi ereditaria. In questa famiglia abbiamo quindi ipotizzato la presenza di una forma di emoglobinopatia e abbiamo quindi condotto un'estesa analisi molecolare dei geni globinici.
Risultati: Il cluster dei geni α-globinici è risultato normale in tutti i soggetti. L'analisi di sequenza dei geni beta globinici non ha mostrato la presenza di mutazioni puntiformi mentre l'analisi condotta mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ha rivelato la presenza di un'ampia delezione di circa 72 kb, finora mai descritta, che si estende dal sito HS4 nell'LCR fino all'estremità 3' del gene β-globinico e che quindi rimuove tutto il cluster dei geni β-globinici. Tale delezione è presente in eterozigosi nella probanda, nella madre e nella nonna materna.
Conclusioni: Sebbene sia noto che l'eterozigosità per questo tipo di delezioni è responsabile di forme transitorie di anemia emolitica neonatale, la presenza di colelitiasi e livelli elevati di ferritina in questa famiglia dimostra una persistente e ingravescente condizione di anemia emolitica cronica in età adulta. A differenza di un comune tratto β-talassemico, questa delezione in eterozigosi può, quindi, determinare l'insorgenza di un fenotipo più marcato, con una forma di lieve β-talassemia intermedia. Pertanto, la presenza di εγδβ-talassemia dovrebbe essere valutata nel percorso diagnostico di forme atipiche di anemia emolitica.

379 - AR 15

La proteina uL3 è il target molecolare dell'attività antitumorale di oligonucleotidi con strutture G-quadruplex in cellule di cancro del colon

Annalisa Pecoraro[1], Antonella Virgilio[1], Veronica Esposito[1], Aldo Galeone[1], Giulia Russo[1], Annapina Russo[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La patogenesi del cancro è estremamente complessa e la scoperta di terapie antitumorali con maggiore specificità verso le cellule tumorali è una delle maggiori sfide nella attuale ricerca di farmaci antitumorali (1). Gli oligonucleotidi con strutture G-quadruplex (G4), dotati di attività antiproliferativa e pro-apoptotica, aprono la strada allo sviluppo di nuovi e più selettivi farmaci antitumorali. Nonostante gli sviluppi di diversi oligonucleotidi G4 e la loro dimostrata efficacia come molecule antitumorali, poco si conosce sul meccanismo molecolare con il quale essi agiscono (2).
Lo scopo di questo studio è quello di definire il meccanismo alla base dell'attività antitumorale di specifici oligonucleotidi G4 ed in particolare individuare il patway attivato in risposta al trattamento in cellule di cancro del colon che non esprimono p53.
Risultati: I nostri dati dimostrano che il trattamento di cellule di cancro del colon HCT $116^{p53-/-}$ con l'oligonucleotide LQ1 attiva un pathway di stress nucleolare, induce arresto del cilo cellulare in G2/M ed attiva l'apoptosi. Il principale effettore di questa attività è la proteina ribosomale uL3. In cellule di cancro del colon che non esprimono uL3 (uL3ΔHCT $116^{p53-/-}$cells) LQ1 risulta assolutamente inefficace nell'esplicare la sua azione antiproliferativa e proapoptotica.
Conclusioni: I nostri dati identificano un nuovo pathway di risposta allo stress nucleolare p53 indipendente e uL3 dipendente attivato in risposta al trattamento con l'oligonucleotide G4 LQ1. Questo dato è di particolare interesse se si considera che l'attivazione dello stress nucleolare è considerata una caratteristica specifica del processo di carcinogenesi e diverse nuove terapie antitumorali hanno come target il nucleolo. I nostri risultati possono avere un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuove terapie per tumori del colon che non esprimono p53 e che spesso risultano resistenti ai più comuni farmaci antitumorali.

Referenze
1. Carotenuto et al. *Cells* (2019) 8, 1090.
2. Zhou,J.et al. (2016) *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 16, 181–202.

380 - AR 15

Studio multicentrico per la validazione di controlli di qualità in formato citologico per piattaforme di sequenziamento genico di nuova generazione

Pasquale Pisapia[1], Francesco Pepe[1], Eduardo Clery[1], Maria Salatiello[1], Pasqualina Galasso[1], Maria Sabatino[1], Maria Ingenito[1], Maria Luigia Maresca[1], Ilaria Migliatico[1], Mariantonia Nacchio[1], Roberta Sgariglia[1], Riccardo Smeraglio[1], Caterina De Luca[1], Elena Vigliar[1], Claudio Bellevicine[1], Umberto Malapelle[1], Giancarlo Troncone[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nelle neoplasie solide in stadio avanzato, i vetrini citologici (strisci) sono i soli disponibili per l'esecuzione delle analisi molecolari, tra le quali il sequenziamento genico di nuova generazione (NGS). Sebbene questa ultima metodica richiederebbe una rigorosa fase di validazione e frequenti controlli di qualità inter-laboratorio, il numero dei vetrini citologici a disposizione per ciascun paziente è limitato e sufficiente solo per la diagnostica. Per ovviare a questo problema abbiamo creato dei vetrini simili a quelli citologici utilizzato una metodica innovativa.
Risultati: I controlli di qualità in formato citologico sono stati ottenuti ingegnerizzando linee cellulari in modo tale da contenere mutazioni in geni di interesse clinico (*EGFR* c.2235_2249del15 p.E746_A750delELREA, *EGFR* c.2369C>T p.T790M, *KRAS* c.38G>A p.G13D, e *BRAF* c.1798_1799GT>AA p.V600K) a frequenza allelica decrescente (A: 10%, B: 5%, C: 1%, D: controllo negativo). Su ogni vetrino sono state distribuite mediante metodica di citocentrifugazione 2 x 10^5 cellule. Un set di quattro vetrini è stato distribuito a 17 laboratori nel mondo particolarmente esperti nell'esecuzione di analisi molecolari su campione citologico. Ogni centro ha condotto l'analisi con metodica NGS, senza conoscere le mutazioni ingegnerizzate, seguendo il proprio algoritmo diagnostico. I risultati ottenuti hanno evidenziato una eccellente riproducibilità dei risultati per i vetrini A e B per quanto riguarda la rilevazione delle mutazioni in *EGFR* e *KRAS*. Per gli stessi geni, nel vetrino C, invece, sono emersi problemi maggiori di concordanza, in quanto 10 laboratori su 17 (58.82%) non sono stati in grado di definire correttamente la presenza della mutazione. Dopo ispezione visiva dei dati di sequenziamento, tutte le mutazioni sono state correttamente identificate.
Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato la riproducibilità dei risultati utilizzando metodiche NGS su controlli di qualità in formato citologico e la necessità di effettuare ispezione visiva dei dati di sequenziamento per i casi con bassa frequenza allelica.

381 - AR 15

Ruolo di ZNF224 e p53 nel controllo della progressione del ciclo cellulare in cellule di melanoma

Marianna Toriello[1], Arianna Pastore[1], Alessia Polverino[1], Paola Costanzo[1], Elena Cesaro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: ZNF224 è un fattore trascrizionale KRAB Zinc-finger che agisce sia da oncogene che da oncosopressore attraverso la deregolazione del complesso equilibrio esistente tra sopravvivenza cellulare e apoptosi.
Risultati recenti ottenuti in laboratorio mostrano un ruolo oncogenico di ZNF224 in melanoma, attraverso la modulazione di geni target del TGF-β, coinvolti nella trasformazione neoplastica e nella metastatizzazione. Inoltre, come già osservato in altri sistemi tumorali, ZNF224 potrebbe contribuire alla regolazione di geni controllori del ciclo cellulare.
Lo scopo di questo studio è caratterizzare i meccanismi molecolari attraverso cui ZNF224 interviene nella sorveglianza del ciclo cellulare, la cui alterazione contribuisce all'insorgenza e alla progressione del tumore.
Risultati: Abbiamo dimostrato che ZNF224, in linee cellulari di melanoma, modula l'espressione di p53 attraverso un legame diretto al promotore ed è in grado di funzionare da cofattore trascrizionale di p53 stesso, regolando l'espressione di $p21^{waf1/cip1}$. In particolare, attraverso saggi di attività luciferasica in linee cellulari p53 wild-type e mutate, abbiamo dimostrato che ZNF224 coopera con p53 nell'attivazione trascrizionale di p21. Inoltre, cellule di melanoma iperesprimenti ZNF224 mostrano un incremento della quota citosolica di p21, generalmente associata a proliferazione e resistenza all'apoptosi. In accordo con questi dati, in tali cellule abbiamo osservato un aumento della proliferazione.
Infine, l'iperespressione di ZNF224 altera sensibilmente la risposta al cisplatino, un agente alchilante antineoplastico, risultando nella riduzione nei livelli di espressione di p53 e p21.
Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano un complesso meccanismo di interazioni e regolazione dell'espressione di p21 che coinvolge i fattori trascrizionali ZNF224 e p53. Pertanto, ZNF224 agendo da cofattore trascrizionale di p53 partecipa al controllo della progressione del ciclo cellulare e dell'apoptosi in cellule di melanoma.

382 - AR 15

Analisi di CCDC6 come nuovo biomarcatore per l'utilizzo degli inibitori di PARP nel mesotelioma pleurico

Francesco Morra[1], Francesco Merolla[2,3], Debora D'Abbiero[1], Gennaro Ilardi[3], Severo Campione[4], Gianluca Guggino[5], Stefania Staibano[3], Aniello Cerrato[1], Roberta Visconti[1], Angela Celetti[1]

[1]Istituto per l'Endocrinologia e Oncologia Sperimentale, "Gaetano Salvatore", Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli;
[2]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio", Università del Molise, Campobasso;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale A. Cardarelli, Napoli;
[5]U.O.C. Chirurgia Toracica, Ospedale A. Cardarelli, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La proteina CCDC6, coiled-coil domain containing 6, è coinvolta nei meccanismi di risposta al danno e riparo al DNA tramite ricombinazione omologa, ed è predetta interagire con BAP1, una proteina del riparo, altamente mutata nel mesotelioma pleurico maligno (MPM). I livelli di CCDC6 sono modulati dalla deubuquitinasi USP7, e difetti di CCDC6 determinano un'aumentata sensibilità agli inibitori di PARP in vari tumori. In questo studio abbiamo investigato il ruolo funzionale di CCDC6 nella carcinogenesi del MPM e nella risposta agli inibitori di PARP.
Materiali e metodi: Mediante co-immunoprecipitazione abbiamo confermato l'interazione tra CCDC6 e BAP1 in cellule di MPM. In seguito all'inibizione di USP7, che induce la degradazione di CCDC6, la capacità di riparare i "Double Strand Breaks" (DSB) e la sensibilità agli inibitori di PARP, è stata valutata rispettivamente con saggi reporter e test di vitalità cellulare. Un "tissue micro-array" (TMA) di 34 MPM è stato ibridizzato con diversi anticorpi per valutare livelli e localizzazione di CCDC6, USP7 e BAP1 e i risultati sono stati correlati mediante analisi statistica.
Risultati: le cellule di MPM esprimenti bassi livelli di CCDC6 hanno mostrato difetti nel riparo dei DSB e sensibilità agli inibitori di PARP. Il silenziamento di CCDC6 in combinazione con l'overespressione di un BAP1 mutato (Δ221-238) ha amplificato i difetti di riparo del DNA e la sensibilità agli inibitori di PARP.
Nel TMA dei campioni primari di MPM, i livelli d'espressione di CCDC6 e della sua de-ubiquitinasi USP7 hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa nei campioni testati ($p = 0.01$). Inoltre, bassi livelli di CCDC6 sono stati rinvenuti nel 30% dei tumori che presentavano anche difetti della proteina BAP1.
Conclusione: nei MPM la combinazione della colorazione immunoistochimica di CCDC6 e BAP1 potrebbe indicare nuove opzioni terapeutiche per gli inibitori di PARP, agendo in sinergia con il cisplatino.

383 - AR 15

HMGA1 coordina la divisione simmetrica/asimmetrica in cellule staminali di glioblastoma

Sabrina Battista[1], Miriam Romano[2], Federica D'Alessio[2], Alfredo Fusco[2]

[1]Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore" (IEOS)- CNR;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule staminali (SC) sono caratterizzate da due possibili modalità di divisione: la divisione asimmetrica (AD), con cui una SC genera una SC auto-rinnovantesi identica e una cellula che andrà incontro a differenziamento e la divisione simmetrica (SD), con cui una SC produce due SC identiche. Le cellule staminali tumorali di glioblastoma (BTSC) hanno una ridotta capacità di dividersi asimmetricamente e si dividono principalmente simmetricamente; il recupero della AD è stato dimostrato essere oncosoppressivo. Durante la AD, le SC coordinano la separazione del DNA in base all'età del filamento stampo nelle due cellule figlie (non-random chromosome segregation), con la distribuzione asimmetrica di determinanti del destino cellulare, quali NUMB. In particolare, la fosforilazione di NUMB è indispensabile per la sua localizzazione asimmetrica.
I mediatori molecolari ed i meccanismi che regolano in maniera coordinata questi due processi non sono completamente conosciuti. La loro identificazione ha un alto potenziale traslazionale nella prevenzione e nella terapia del cancro.
Abbiamo precedentemente dimostrato che le BTSC esprimono alti livelli della proteina HMGA1 e che il suo silenziamento riduce l'efficienza di formazione di sfere in passaggi seriali, suggerendo un ruolo di HMGA1 nella regolazione della modalità di divisione.
Risultati: Mediante esperimenti di pair-cell assay, abbiamo dimostrato che il silenziamento di HMGA1 porta all'aumento della non-random chromosome segregation e alla localizzazione asimmetrica di NUMB, nonché all'aumento dell'espressione di NUMB e della sua fosforilazione. Sorprendentemente, la proteina HMGA1 risulta essa stessa capace di distribuirsi in maniera asimmetrica solo in una delle due cellule figlie durante la divisone asimmetrica, suggerendo un possibile nuovo ruolo attivo nella non-random chromosome segregation.
Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che HMGA1 è capace di regolare la divisione asimmetrica, agendo sull'espressione di NUMB e sulla segregazione non random dei cromosomi, probabilmente tramite la sua stessa segregazione asimmetrica.

384 – AR 15

Tumori Sporadici del Colon-retto associati a Tumori Maligni Multipli Primitivi (MPM)

Filippo Varlese[1], Marsela Menkulazi[1], Concetta Dodaro[1]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed Obiettivi: Si definiscono MPM due o più tumori maligni che insorgono in maniera indipendente nello stesso paziente. Le MPM hanno subìto negli ultimi decenni un rapido incremento e la loro incidenza clinica è compresa tra l'1,8% ed il 6% di tutti i tumori maligni. Un nostro studio retrospettivo su una coorte di 167 pazienti di cui 72 trattati per MPM dal 2005 al 2015 e 95 pazienti che nonostante ipo-espressione di PTEN non hanno sviluppato un secondo tumore. Tale studio, che ci proponiamo diventi anche prospettico, indaga sul significato e sulle prospettive terapeutiche della localizzazione del gene PTEN. L'attenzione è rivolta soprattutto al ruolo del gene PTEN nella oncogenesi degli MPM e alla sua principale funzione di oncosoppressore.
Materiali e Metodi: In una coorte di 167 pazienti, osservatiPresso la UOC di Chirurgia Generala dell'AOU Federici II, di età compresa tra i 40 ed i 75 aa, di cui 37 con K Colon e K Colon-Retto (sincroni o metacroni) , 35 con K Colon- Retto e K in altre sedi (sincroni o metacroni) e 95 con K Colon che non hanno sviluppato un secondo tumore sono stati raccolti a livello anamnestico l'età, il sesso, la posizione e l'intervallo di tempo tra l'inizio del primo e il secondo tumore nonché la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi e la descrizione delle procedure chirurgiche effettuate su ciascun sito oncologico. Dei 37 pazienti con K Colon + K Colon Retto è stato dimostrato non esserci alcuna incidenza tra sesso e comparsa di una neoplasia sincrona o metacrona. Nel 56,7% dei casi osservati (21 casi/ 37) è stata osservata una diminuita espressione del gene PTEN. Nel 2,7% dei casi osservati (1 casi/ 37) non è stata osservata alcuna espressione.
Nel 40,5% dei casi osservati (15 casi/ 37) è stata osservata una normale espressione del gene PTEN.
Risultati: Dei 35 pazienti con K Colon Retto + K in altre sedi emerge con maggiore chiarezza che la ipo-espressione di PTEN o la sua mancata espressione predispone nel 63% dei casi allo sviluppo di un secondo tumore in una sede differente dalla localizzazione primaria. Nel 54,3% dei casi osservati (19 casi/35) è stata osservata una diminuita espressione di PTEN. Nel 8,6% dei casi osservati (3 casi/ 35) non è stata osservata alcuna espressione. Nel 37,1% dei casi osservati (13 casi/ 35) è stata osservata una normale espressione del gene PTEN. Dei 95 pazienti con K Colon Retto non MPM: 16 pz non presentavano espressione del gene PTEN e 79 pz presentavano diminuita espressione del gene PTEN
Conclusioni: Dalla prima parte dello studio emerge che un ipo- espressione o la mancata espressione del gene PTEN predispone in circa il 60% dei casi ad un secondo tumore nella medesima sede senza alcuna correlazione tra l'espressione di PTEN e le altre caratteristiche cliniche. Nella seconda parte dello studio emerge inoltre che la ipo-espressione di PTEN o la sua mancata espressione predispone nel 63% dei casi allo sviluppo di un secondo tumore in una sede differente. Dal Nostro Studio retrospettivo emerge che dei 139 pazienti aventi ipo o mancata espressione del gene PTEN solo 44 (pari al 31,6%) dei pazienti sviluppa un tumore sincrono o metacrono. Questo conferma che la diminuita espressione del gene PTEN predispone ad un possibile MPM ma non indica con certezza lo sviluppo di una possibile neoplasia sincrona o metacrona. La chirurgia profilattica, ossia la rimozione di un organo prima della trasformazione maligna o con cancro in situ nonché follow-up rigoroso e pluridistrettuale hanno assunto un ruolo di primo piano.

Referenze

1. Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM, Jan CM, Huang YS, Huang TJ, Wang JYClinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs Kaoshing J Med Sci 2006;22(11):547-53

2. Promegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter RNeuroendocrine tumors and second primary malignancy – a relationship with clinical impact? Anticancer Res 2004;24(2C):1049-51
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Limited-Use, Nov 2006 Sub (1973-2004) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2004 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007, based on the November 2006 submiss

385 - AR 15

Caratterizzazione di sfingosina chinasi 1 (SPHK1) nucleare nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Ada Pesapane[1], Concetta Di Mauro[1], Stefania Belli[1], Daniela Esposito[1], Fabiana Napolitano[1], Antonio Santaniello[1], Pietro De Placido[1], Priscilla Cascetta[1], Anna C Carratù[1], Eleonora Mozzillo[1], Roberta Marciano[1], Alberto Servetto[1], Luigi Formisano[1], Roberto Bianco[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le sfingosine chinasi (SphKs) sono enzimi del metabolismo lipidico che catalizzano la formazione di sfingosina-1-fosfato (S1P) a partire dal precursore sfingosina. L'iperattivazione delle SphKs influenza la progressione tumorale, modulando proliferazione cellulare e apoptosi. Scopo del progetto è caratterizzare la sfingosina chinasi 1 (SphK1) nucleare come nuovo target terapeutico per il carcinoma umano del polmone non a piccole cellule (NSCLC).
Risultati: In linee cellulari di NSCLC, oltre alla tipica localizzazione citolosica delle SphKs, abbiamo riscontrato un elevato livello di espressione di SphK1 anche nel compartimento nucleare. L'espressione di SphK1 risulta perfino maggiore nel nucleo rispetto al citoplasma di diverse linee cellulari analizzate.
Abbiamo identificato, nella sequenza aminoacidica di SphK1, una putativa sequenza di localizzazione nucleare (NLS) in un motivo C-terminale R/K/H-X(5)-P-Y, che dovrà essere validata come sequenza responsabile dell'importo nucleare di SphK1.
Per chiarire il ruolo di SphK1 nucleare abbiamo analizzato gli effetti della sua inibizione sull'espressione genica. Il trattamento con il PF-543, specifico inibitore di SphK1, riduce significativamente l'espressione di geni che regolano il ciclo cellulare e l'organizzazione della cromatina. Inoltre, dati preliminari hanno dimostrato che SphK1 interagisce con la cromatina nel nucleo.
Per un'analisi completa della modulazione dell'espressione genica mediata da SphK1, effettueremo un'analisi di ChIP-Seq, per identificare siti di legame al DNA per SphK1, e Spettrometria di Massa, per identificare proteine o cofattori coinvolti in tale modulazione.
Infine, SphK1 è espressa a livello nucleare anche in un tissue microarray di pazienti affetti da NSCLC, in un ampio numero di casi, e tale espressione correla significativamente con lo stato mutazionale di EGFR.
Conclusioni: Per la prima volta abbiamo dimostrato che SphK1 ha una localizzazione nucleare sia in linee cellulari che in campioni di pazienti di NSCLC. Stiamo quindi caratterizzando il ruolo di SphK1 nucleare come nuovo target terapeutico per pazienti affetti da NSCLC.

386 - AR 15

Riconoscimento di esosomi tumorali di cancro alla mammella mediante l'utilizzo di aptameri specifici per l'identificazione precoce della neoplasia

Cristina Quintavalle[1*], Carla L Esposito[1*], Francesco Ingenito[2*], Alessandra Affinito[2], Giuseppina Roscigno[3], Iolanda Scognamiglio[3], Francesco Palma[2], Silvia Nuzzo[4], Silvia Catuogno[1], Gerolama Condorelli[1,3]

[1]Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale IEOS-CNR, Napoli;
[2]Percuros BV, Leiden, The Netherlands;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]IRCCS SDN SpA, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Gli esosomi sono piccole vescicole extracellulari rilasciate dalle cellule che fungono da molecole di segnale tra le cellule tumorali e quelle che compongono il microambiente tumorale. Il rilascio di esosomi da parte delle cellule tumorali è cruciale per lo sviluppo e la progressione tumorale. Il contenuto esosomiale composto da DNA, RNA e proteine è strettamente dipendente dal tessuto di origine degli esosomi (ad es. Normale o tumorale). Negli ultimi anni numerosi sono stati i progressi ottenuti nello sviluppo di composti terapeutici e diagnostici a base di acidi nucleici come ad esempio gli aptameri. Per identificare aptameri in grado di riconoscere in modo specifico gli esosomi derivati dalle cellule tumorali della mammella, abbiamo sviluppato una nuova strategia SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment) utilizzando come selezione positiva esosomi purificati da cellule primarie di tumore alla mammella (HER2 + e TBNC) ed esosomi derivati da cellule normali di mammella come controselezione.
Risultati: Dopo otto cicli di selezione, tre aptameri sono risultati arricchiti, in grado di legare selettivamente gli esosomi derivati da cellule di tumore alla mammella e di discriminarli da esosomi derivate da cellule di tumore al polmone e glioblastoma. Abbiamo anche testato mediante saggio di legame, mediante qPCR, la capacità di uno degli aptameri identificati, denominato ex-50sh, di riconoscere selettivamente gli esosomi isolati dal siero delle pazienti con carcinoma mammario (HER2 +, Luminal A/B e TBNC). Inoltre, esperimenti di immunofluorescenza hanno mostrato che gli aptameri possono anche bloccare l'internalizzazione degli esosomi derivati dalle cellule MDA-231 e la trasformazione EMT indotta dagli esosomi dell'MDA-231 in cellule MCF7.
Conclusioni: Complessivamente, gli aptameri selezionati permetteranno una migliore caratterizzazione molecolare degli esosomi di tumore alla mammella e, soprattutto, strumenti innovativi per un approccio teranostico nella gestione del cancro al seno.

387 - AR 15

Mir-1202 regola l'espressione del fattore trascrizionale ematopoietico GATA-1 in cellule mieloidi

Alessandra Lo Bianco[1], Raffaele Sessa[1], Silvia Trombetti[1], Rosa Catapano[1], Maria D'Armiento[2], Paola Izzo[1], Michela Grosso[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I disordini mieloproliferativi transitori sono condizioni pre-leucemiche che insorgono in neonati affetti da sindrome di Down (DS). Sebbene tali disordini regrediscano spontaneamente entro i primi mesi di vita, nel 20% circa dei casi in età pediatrica si osserva un'evoluzione in leucemia mieloide acuta (AML) che è associata alla presenza di mutazioni somatiche nel fattore trascrizionale GATA-1. Tali mutazioni favoriscono una sbilanciata espressione dell'isoforma GATA-1_S che, rispetto all'isoforma GATA-1_{FL}, manca dell'esone 2. Poiché diversi microRNA (miRNA) sono risultati coinvolti negli stadi precoci della leucemogenesi, abbiamo ipotizzato che alcuni miRNA potessero essere coinvolti nel determinare una sbilanciata espressione delle isoforme di GATA-1.
Risultati: Utilizzando una sonda corrispondente all'esone 2 del gene *GATA-1* sono stati isolati diversi miRNA tra cui miR-1202 per il quale l'analisi bioinformatica ha confermato la presenza di un possibile sito di legame (*seed*) in questa regione di *GATA-1*. Per verificare la specificità d'interazione del miR-1202 con GATA-1, sono stati effettuati saggi di attività della luciferasi in cellule eritroleucemiche K562 over-esprimenti miR-1202 e trasfettate con un costrutto contenente l'esone 2 di *GATA-1* a valle del gene reporter della luciferasi. I risultati hanno mostrato una ridotta attività della luciferasi che risulta, invece, ripristinata in presenza di costrutti mutanti nella sequenza della regione *seed*. Questi risultati dimostrano l'attività di repressione dell'espressione di *GATA-1* da parte di miR-1202 attraverso una diretta interazione con l'esone 2. Inoltre, tali risultati sono confermati dai bassi livelli di GATA-1 osservati in queste cellule e correlano con una riduzione dei livelli di miR-1202 e livelli elevati di GATA-1_S da noi osservati in alcuni pazienti AML-DS.
Conclusioni: Il nostro studio indica che l'alterata regolazione dei livelli di miR-1202, in cui potrebbero essere coinvolti geni localizzati sul cromosoma 21, contribuisce allo sbilanciamento dei livelli di espressione delle isoforme di GATA-1 nei processi leucemogenici.

388 - AR 15

Fattori prognostici nel tumore di Kurkemberg

Maria R. Campanino[1], Ruggero Lionetti[2], Marcello De Luca[2], Antonio Travaglino[1] · Antonio Rafone[3], Gabriele Saccone[1], Antonietta Di Cicco[1], Luigi Insabato[1], Massimo Mascolo[1], Fulvio Zullo[3], Francesco Corcione[1], Maria D'Armiento[2]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Riproduttive ed Odontoiatriche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il tumore di Krukenberg (KT) è una rara neoplasia ovarica secondaria che generalmente, deriva da un tumore del tratto gastroenterico (stomaco e colon-retto). Oggi si sa poco sui fattori clinico-patologici del KT e sul loro effetto prognostico. Il nostro obiettivo, pertanto, è stato quello di valutare il valore prognostico dei fattori clinico-patologici nel KT, attraverso un lavoro di revisione sistematica e metanalisi. A tale scopo sono stati cercati database elettronici dal loro inizio fino a febbraio 2019, per gli studi che valutavano l'associazione dei fattori clinico-patologici con una sopravvivenza globale nel KT. E' stato calcolato l'hazard ratio (HR) associato a ciascun fattore ed è stato considerato significativo un valore p <0,05.
Risultati: Nel lavoro sono stati inclusi 23 studi con 1743 pazienti. Una ridotta sopravvivenza globale è stata significativamente associata con il coinvolgimento peritoneale (HR 1.944; p = 0,003), l'ascite (HR 2.055; p = 0.034), la presentazione sincrona (HR 1.679; p = 0,034) e l'aumento dei livelli sierici di CEA (HR 1.380; p = 0,010), ma non con l'età> 50 (HR 0.946; p = 0.743), lo stato di menopausa (HR 1.565; p = 0.204), l'origine gastrica (HR 1.600; p = 0.201), le dimensioni> 5 cm (HR 1.292; p = 0.119), le dimensioni> 10 cm (HR 0.925; p = 0,714), il coinvolgimento ovarico bilaterale (HR 1.113; p = 0.347), le metastasi exta-ovariche non peritoneali (HR 1.648; p = 0,237), le metastasi epatiche (HR 1.118, p = 0,555), la predominante morfologia delle cellule ad anello con castone (HR 1.322; p = 0.208) e i livelli di CA125 (HR 0.933; p = 0.828) e CA19.9 (HR 0.996; p = 0.992).
Conclusioni: Il coinvolgimento peritoneale, la presentazione sincrona, l'ascite e l'aumento dei livelli sierici di CEA sembrano fattori prognostici sfavorevoli nel KT e potrebbero influenzare la gestione del paziente.

389 - AR 15

Caratterizzazione di un complessa e rara interazione di determinati genici responsabili di una forma di beta-talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT)

Francesca Aquila[1,2], Mariarosaria Giuliano[2,3], Maria R Storino[2], Stella Puzone[2,3], Silvia Costantini[4], Paolo Ricchi[4], Aldo Filosa[4], Paola Izzo[1,2,3], Michela Grosso[1,2,3]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE-Biotecnologie Avanzate;
[3]DAI Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, AOU Federico II;
[4]U.O.S.D. Malattie rare del globulo rosso, AORN A. Cardarelli, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le β-talassemie non trasfusione-dipendenti (NTDT) sono caratterizzate da un'elevata eterogeneità clinica e molecolare. L'eritropoiesi inefficace, l'anemia cronica e l'aumentata captazione intestinale del ferro contribuiscono all'ingravescenza delle complicazioni cliniche di queste forme di talassemia per cui è di fondamentale importanza l'individuazione e la caratterizzazione molecolare precoce di tali pazienti. È giunta alla nostra attenzione una paziente italo-argentina con anemia ipocromica microcitica non sideropenica (Hb 8.0 g/dL, MCV 61.2 fL, MCH 19.4 pg, MCHC 31.7 g/dL), reticolocitosi, HbA_2 5.5%, HbF 7.2%, emosiderosi, subittero splenomegalia, colelitiasi e indici di emolisi alterati. Abbiamo quindi ipotizzato la presenza di una forma di β-talassemia NTDT e condotto un'estesa analisi molecolare dei geni globinici.
Risultati: Lo screening molecolare delle mutazioni più frequenti, effettuato mediante analisi di sequenza del gene β-globinico, ha mostrato la presenza di una doppia eterozigosi per la mutazione β-talassemica HBB:c.[118C>T] ($\beta^0$39) e per la mutazione HBB:c.[208 G>A] responsabile della sintesi della variante emoglobinica Hb City of Hope [beta 69(E13) Gly>Ser]. Inoltre, l'analisi mediante MLPA ha evidenziato la presenza della triplicazione dei geni α-globinici $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$. L'analisi molecolare è stata estesa anche alla sorella della probanda che presentava una forma di NTDT più lieve. In questo caso, l'analisi molecolare ha mostrato lo stesso genotipo della probanda, ad eccezione della presenza della variante Hb City of Hope.
Conclusioni: È noto che l'associazione della mutazione HBB:c.[118C>T] con la triplicazione $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ sia responsabile di un fenotipo di talassemia intermedia di tipo NTDT. La presenza della variante Hb City of Hope, finora descritta come asintomatica, contribuisce ad aggravare il fenotipo determinando una forma di talassemia intermedia più severa.
Questo caso evidenzia come un'attenta correlazione genotipo-fenotipo e l'utilizzo di un'ampia gamma di procedure di diagnostica molecolare siano fondamentali per una corretta diagnosi e per definire efficaci strategie terapeutiche e/o preventive nel campo delle emoglobinopatie.

390 - AR 15

Ruolo delle isoforme di GATA-1 nella produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) nella leucemia mieloide

Silvia Trombetti[1], Raffaele Sessa[1], Patrizia Riccio[1], Sergio de Nicola[2], Rosa Catapano[1], Alessandra Lo Bianco[1], Giovanni P Pepe[2,3], Pasqualino Maddalena[3], Paola Izzo[1], Michela Grosso[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto superconduttori, materiali innovativi e dispositivi, S.P.I.N. CNR;
[3]Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: GATA-1 è un fattore trascrizionale di cui sono note due isoforme: l'isoforma *full-lenght* (GATA-1_{FL}) e l'isoforma *short* (GATA-1_S) che manca del dominio di transattivazione N-terminale. Un rapporto tra le due isoforme a favore di GATA-1_{FL} contribuisce a una normale ematopoiesi mentre l'aumento di GATA1_S, alterando il potenziale di differenziamento/proliferazione dei precursori ematopoietici, correla con l'insorgenza di disordini ematologici e con una prognosi sfavorevole nella leucemia mieloide acuta (AML). Sulla base di queste osservazioni e del ruolo leucemogenico dei ROS nella leucemia mieloide, abbiamo valutato eventuali differenze delle isoforme di GATA-1 nel modulare lo stress ossidativo in cellule mieloidi della linea eritroleucemica umana K562.
Risultati: Le cellule iper-esprimenti GATA-1_{FL} (cellule GATA-1_{FL}) hanno mostrato un aumento totale di ROS citosolici e una riduzione dei livelli di GSH con aumento della sua quota ossidata (GSSG) rispetto alle cellule iper-esprimenti l'isoforma GATA-1_S (cellule GATA-1_S). Questi risultati indicano una ridotta capacità antiossidante e un aumentato stress ossidativo nelle cellule GATA-1_{FL} rispetto alle cellule GATA-1_S. Inoltre, in seguito al trattamento con il farmaco chemioterapico cis-platino, le cellule GATA-1_S sono risultate più resistenti all'apoptosi rispetto alle cellule GATA-1_{FL}. In accordo con questi dati, per verificare che la resistenza all'apoptosi nelle cellule GATA1_S fosse associata alla loro maggiore capacità ossidante, sono stati effettuati trattamenti pro-ossidanti con il flavonoide naturale quercetina. In queste condizioni, dopo trattamento con cis-platino, si è osservato un aumento della quota di cellule GATA-1_S in apoptosi. Questi dati indicano che la deplezione delle capacità antiossidanti nelle cellule GATA-1_S ne aumenta la sensibilità al chemioterapico, consentendo così di revertire la resistenza all'apoptosi osservata in queste cellule.
Conclusioni: Il nostro studio ha messo in evidenza un meccanismo attraverso il quale l'aumentata espressione di GATA-1_S può favorire condizioni di chemioresistenza nell'AML e potrebbe contribuire a delineare nuove e più efficaci terapie per questi disordini oncoematologici.

391 - AR 15

Caratterizzazione, Manipolazione e Criopreservazione di cellule staminali emopoietiche per trapianto autologo ed allogenico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

Domenica Borzacchiello[1,2], Simone Dalpozzo[1], Antonio Feliciello[1,2]

[1]Programma di Manipolazione e Criopreservazione cellulare, Istituto dei Tessuti (IT000724), DAI Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, AOU Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche (DMMBM), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il prelievo e la caratterizzazione immunofenotipica delle cellule staminali emopoietiche (CSE) da sangue periferico da donatore (autologo od allogenico) rappresenta un'importante procedura per il trattamento di patologie onco-ematologiche. Le CSE vengono riconosciute per la presenza sulla loro membrana dell'antigene proteico CD34+. In condizioni fisiologiche, le CSE sono presenti anche nel circolo sanguigno sebbene in piccole quantità (0,04-0,05% delle cellule nucleate). In seguito alla somministrazione del fattore di crescita G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) che stimola la proliferazione delle CSE e la loro differenziazione verso la linea granulocitaria si induce una mobilizzazione di cellule CD34-positive dal midollo osseo al sangue periferico in soggetto donatore. Mediante procedura aferetica (staminaferesi), le CSE vengono isolate ed utilizzate in ambito trapiantologico per supportare regimi di condizionamento (chemio+/- radioterapia) ad alte dosi per il trattamento di patologie onco-ematologiche.
Risultati: L'impiego di anticorpi monoclonali specifici per l'antigene CD34+ consentono di determinare con la citometria a flusso l'enumerazione e la vitalità delle cellule CSE $CD34^+$ isolate che insieme ai test di sterilità rappresentano i parametri essenziali valutati presso il nostro Istituto prima di ogni procedura trapiantologica. La ricostituzione dell'emopoiesi da parte delle CSE trapiantate (neutrofili >500/µl e piastrine >20.000/µl) viene monitorata nei giorni successivi al trapianto. Nell'anno 2019, il laboratorio di Manipolazione e Criopreservazione cellulare dell'Istituto dei Tessuti (IT000724), Programma Trapianti AOU Federico II, ha eseguito un totale di 37 procedure di isolamento e caratterizzazione immunofenotipica di CSE periferiche da donatore autologo (pazienti con diagnosi di Mieloma e Linfoma) ed allogenico (consanguineo e da donatore volontario non consanguineo).
Conclusioni: I dati confermano l'efficienza della procedura di staminaferesi, una buona sopravvivenza delle CSE isolate ed un'efficacia terapeutica delle CSE trapiantate nella maggioranza dei pazienti. La comparsa in alcuni pazienti di recidiva dopo trapianto impone un maggiore monitoraggio e controllo di malattia minima residua dopo condizionamento e prima della procedura di staminaferesi.

392 - AR 15

Studio dell'attività inibitoria di Pz-1 nei confronti delle chinasi oncogeniche RET e TRK mediante utilizzo di modelli cellulari ed animali

Marialuisa Moccia[1,2], Donglin Yang[1,2], Naga Rajiv[3], Brendan Frett[3,4], Nicholas McDonnell[3], Lingtian Zhang[3], Annalisa Brescia[1,2], Giorgia Federico[1,2], Massimo Santoro[1], Hong-yu Li[3,4], Francesca Carlomagno[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR, Napoli, Italia;
[3]Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA;
[4]Synactix Pharmaceuticals, Inc., Tucson, AZ, USA.

Introduzione ed obiettivi: Il composto benzimidazolico Pz-1, recentemente identificato dal nostro gruppo di ricerca, è un inibitore dei recettori tirosino chinasici RET e VEGFR2. L'inibizione contemporanea della crescita e dell'angiogenesi tumorale rende Pz-1 un potenziale farmaco per il trattamento dei tumori promossi dalla conversione oncogenica di RET. Da uno screening in cui un pannello di 91 chinasi è stato analizzato per la capacità di legare Pz-1, è emerso che, oltre a RET e VEGFR2, il composto lega i recettori TRK; studi in vitro, dimostrano che Pz-1 inibisce efficacemente anche i recettori TRKA e TRKC (IC_{50} <1 nM). Al fine di studiare l'attività antineoplastica di Pz-1, abbiamo utilizzato linee cellulari umane derivate da carcinoma tiroideo e adenocarcinoma polmonare, recanti endogenamente mutazioni di RET, e di carcinoma colorettale, con mutazioni di TRK-A.
Risultati: Pz-1 inibisce la proliferazione delle linee cellulari utilizzate con dosi di IC_{50} comprese tra 0.5 e 1.5 nM. Nessun effetto è stato riscontrato sulla crescita di linee cellulari tumorali non dipendenti da RET o TRK, utilizzate come controllo. Inoltre, uno screening su un pannello di 60 linee cellulari del National Cancer Institute (NCI-60) ha mostrato che, a basse concentrazioni (< 10 nM), Pz-1 inibisce soltanto la linea cellulare di carcinoma colorettale KM12, che esprime l'oncoproteina TPM3-TRKA. Studi in vivo mostrano che, una dose giornaliera di 3 mg/Kg di Pz-1, somministrata per via orale, inibisce completamente la crescita in vivo di linee cellulari tumorali con mutazioni di RET e TRKA mentre è in grado di inibire solo parzialmente la crescita di linee cellulari non dipendenti da RET o TRK, effetto dovuto probabilmente all'attività anti-angiogenica del composto.
Conclusioni: I risultati ottenuti indicano che Pz-1 è un nuovo potente inibitore di RET e TRKA e rappresenta un promettente farmaco per il trattamento dei tumori in cui questi due geni sono coinvolti.

393 - AR 15

Analisi del trascrittoma di cellule di cancro del colon resistenti al 5-fluorouracile: la proteina uL3 nella regolazione di geni correlati con l'autofagia

Martina Pagano[1], Annalisa Pecoraro[1], Pietro Carotenuto[2], Giulia Russo[1], Annapina Russo[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]TIGEM (Telethon Institute of Genetics and Medicine) Pozzuoli.

Introduzione ed obiettivi: Il tumore del colon è una delle più comuni cause di morte per cancro nell'adulto. La chemioterapia è uno strumento fondamentale del trattamento, cruciale per la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente (1). Tuttavia, l'insorgenza di fenomeni di chemioresistenza rendono complesso il percorso terapeutico. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato il ruolo chiave della proteina ribosomale uL3 nella chemioresistenza in cellule di cancro del colon. In particolare, abbiamo dimostrato che uL3 è elemento fondamentale di un pathway molecolare che coinvolge p21, E2F1 e la Cyclin D1 (2). Lo scopo di questo studio è definire in dettaglio il ruolo di uL3 nel fenomeno della chemioresistenza e individuare nuovi pathway coinvolti in questo processo da utilizzare come potenziali target farmacologici.
Risultati: E' stato estratto RNA da cellule di cancro del colon HCT $116^{p53-/-}$ e da una linea cellulare, ottenuta in laboratorio, che non esprime uL3 (uL3ΔHCT $116^{p53\ -/-}$) resistente al 5-fluorouracile. Mediante RNA-seq abbiamo analizzato il trascrittoma di queste linee cellulari trattate o non con 5-fluorouracile. L'analisi dei dati rivela una regolazione positiva dell'espressione di geni coinvolti nell'autofagia nella linea cellulare uL3ΔHCT $116^{p53\ -/-}$ suggerendo una relazione tra riduzione dell'espressione di uL3, autofagia e induzione della chemioresistenza. In accordo con i dati di trascrittomica, risultati di western blot ed immunofluorescenza mostrano una regolazione positiva dell'espressione dei geni ATG7 e LC3B, due markers chiave dell'autofagia, nelle cellule uL3□HCT $116^{p53\ -/-}$.
Conclusioni: E' noto da tempo che le proteine ribosomali possono svolgere funzioni diverse da quella di componenti dell'apparato traduzionale. In particolare, per uL3 è stato dimostrato un ruolo fondamentale nella carcinogenesi e nella chemioresistenza (2). I dati presentati in questo lavoro suggeriscono una nuova funzione extra-ribosomale per la proteina uL3 identificandola come componente chiave di un pathway di regolazione dell'autofagia associato allo sviluppo della chemioresistenza.

Referenze
1. De Santis et al., Cancer J. Clin. (2014) 64, 252–271.
2. Pecoraro et al. Sci Rep. (2019) 9,15431.

394 - AR 15

Le cellule di carcinoma mammario modificano il fenotipo delle cellule staminali mesenchimali

Teresa Migliaccio[1], Maria R Ambrosio[1], Vittoria D' Esposito[1], Giusy Mosca[1], Domenico Liguoro[1], Manuela Lecce[1], Raffaella Corvino[1], Saverio Simonelli[1], Francesco D'Andrea[1], Fabrizio Schonauer[1], Francesco Beguinot[1], Pietro Formisano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II e URT "Genomica del Diabete" - Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).

Introduzione ed obiettivi: Nel carcinoma mammario il microambiente tumorale è costituito in gran parte da tessuto adiposo, nel quale vi sono cellule staminali mesenchimali (Ad-MSC), che oltre a garantire il turnover cellulare, instaurano un vero e proprio cross-talk con le cellule tumorali. In questo lavoro è stato valutato se le cellule di carcinoma mammario modificano il fenotipo delle Ad-MSC e se alterazioni metaboliche, come l'iperglicemia, possano influenzare tale comunicazione.
Risultati: Le Ad-MSC sono state isolate da biopsie di tessuto adiposo mammario di 10 soggetti sottoposti a mastoplastica riduttiva e caratterizzate mediante immunofenotipo e capacità differenziativa adipocitaria e osteogenica. Le Ad-MSC sono state co-coltivate con cellule di carcinoma mammario MCF7 (positive al recettore degli estrogeni) e MDA-MB-231 (triple negative), in sistemi in transwell in alte concentrazioni di glucosio (HG; 25 mM). Le Ad-MSC in co-coltura con le cellule tumorali hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli d'espressione dei geni di multipotenza OCT4, SOX2 e NANOG ed un incremento d'espressione genica del marcatore di fibrosi a-SMA, oltre che un aumento significativo del marcatore di senescenza p16. In presenza delle MCF7 è stata osservata anche una riduzione del 50% dell'espressione di LMNB1. In basse concentrazioni di glucosio (LG; 5.5 mM) si è osservato che le cellule MCF7 continuano ad indurre una riduzione dell'espressione di NANOG ed un aumento di a-SMA, mentre le cellule MDA-MB-231 non inducono alcuna modifica.
Conclusioni: Le cellule di carcinoma mammario modificano il fenotipo delle Ad-MSC, inducendo la perdita di multipotenza e l'acquisizione di caratteristiche fibrotiche-senescenti in HG. Queste modifiche dipendono dal sottotipo tumorale e vengono parzialmente ripristinate in LG. Tali risultati suggeriscono che il carcinoma mammario potrebbe promuovere la sua stessa progressione alterando il fenotipo delle Ad-MSC e che il glucosio potrebbe interferire sull'azione esplicata dalle cellule tumorali.

395 - AR 15

Approccio multidisciplinare per l'inquadramento diagnostico-terapeutico del paziente con neoplasia timica

Sara Parola[1], Anna Maria Malfitano[2], Vittoria D'Esposito[3], Marianna Tortora[2,4], Sarah Di Somma[2], Mario Giuliano[1,4], Pietro Formisano[2,3], Giovannella Palmieri[4], Sabino De Placido[1,4], Margaret Ottaviano[4]

[1]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Oncologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2] Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli;
[4] Centro Regionale di Riferimento Tumori Rari (CRRTR), AOU Federico II di Napoli.

Introduzione ed obiettivi: I tumori epiteliali del timo (TET) sono tumori rari (incidenza 0.17/100.000 in Europa). Il timo ha un ruolo centrale nell'omeostasi del sistema immunitario (SI), i tumori relati sono associati a disregolazione del SI. La gestione di pazienti con TET è complessa e richiede multidisciplinarietà. Presso il Centro Regionale di Riferimento per i Tumori Rari dell'AOU Federico II – Dominio ERN G8, è in fase di implementazione un protocollo per l'inquadramento immunologico dei pazienti con TET: valutazione di sottopopolazioni leucocitarie e livelli sierici di citochine e fattori di crescita.
Risultati: 22 pazienti, di cui 11 con malattie autoimmuni (MA) ed 11 senza sono stati arruolati. Sono stati valutati su sangue intero con kit "8-colour immunophenotyping" e "Treg detection", i sottotipi leucocitari: monociti, neutrofili, eosinofili, linfociti T CD4+ e CD8+, cellule B, cellule natural killer (NK) ed NKT. Le T-reg sono state valutate come CD4+/CD25^{high}CD127$^{dim/neg}$ e livelli di IL-15 e VEGF sono stati determinati con metodiche ELISA in multiplex. In pazienti con MA si evidenzia un numero maggiore di leucociti e di linfociti T (CD3+, CD4+ e CD8+). Le T-reg sono significativamente ridotte nei pazienti con timoma e MA, i linfociti B risultano ridotti nei soggetti con MA, questa diversità è più marcata nei pazienti con immunodeficienza (Sindrome di Good). I livelli sierici di IL-15 e VEGF sono più alti nei pazienti con MA.
Conclusioni: Questo studio preliminare consente di osservare una "signature" (riduzione T-reg, incremento cellule T e livelli di VEGF e IL-15) nei pazienti con timoma e MA. Strategie per contenere il numero dei linfociti (ad esempio aferetiche) possono essere utili per il controllo delle patologie autoimmuni associate a TET. Ulteriori dati di conferma sono necessari per validare la "signature" di tumori timici e MA associate per il miglioramento della complessa gestione della patologia.

396 – AR 15

Evoluzione del rischio di Tumori Maligni Multipli Primitivi (MPM) correlato al cancro del colon-retto

Concetta Dodaro[1], Marsela Menkulazi[1], Filippo Varlese[1], Alberto Cavallo[2]

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Ingegneria, Università di Napoli della Campania "Luigi Vanviteli".

Introduzione ed obiettivi: Gli sviluppi della medicina hanno reso sempre più frequente la guarigione da un primo tumore. E' noto che ciò espone però il paziente al rischio di sviluppare un secondo tumore. E' ragionevole tuttavia ipotizzare che tale rischio vari nel tempo. Questo lavoro indaga proprio questa ipotesi, analizzando lo sviluppo nel tempo del SIR (Standardized Incidence Ratio), che è considerato comunemente un buon indicatore di rischio. Inoltre, un sistema di inferenza fuzzy addestrato sugli indici SIR, permette di ricavare un'interpretazione linguistica dell'evoluzione nel tempo.
Materiali e metodi: I dati analizzati sono tratti dal database statunitense del programma SEER, che raccoglie oltre 30 anni di dati relativi ai tumori multipli. Il relativo programma SEER-Stat permette di calcolare il SIR in intervalli temporali prefissati. Poiché un valore del SIR > 1 implica aumento di rischio e < 1 diminuzione, si è scelto di usare una scala logaritmica per interpretare i dati, che sono poi stati interpretati da un algoritmo di inferenza fuzzy adattativo, sviluppato in ambiente MATLAB. La traduzione linguistica dei parametri del sistema fuzzy permette una semplice interpretazione dell'evoluzione temporale.
Risultati: L'evoluzione nel tempo del SIR presenta una riduzione e poi un aumento. L'interpretazione linguistica con regole fuzzy fornisce i seguenti risultati:

1. negli anni '70 il rischio è medio
2. negli anni '90 il rischio è basso
3. nella metà del primo decennio del XXI secolo il rischio è alto

E' importante notare che questi risultati sono stati ottenuti con una metodologia matematica rigorosa, indipendentemente da opinioni soggettive.
Conclusioni: L'impiego di un sistema di inferenza fuzzy nel caso di MPM ha due vantaggi:

1. permette di ottenere conclusioni oggettive, secondo una metodologia ripetibile.
2. permette di leggere conclusioni matematicamente complesse in un linguaggio che è semplice perché vicino a quello naturale, fornendo regole del tipo "se il periodo è relativo agli anni '70, allora il rischio è medio"

Ovviamente le frasi "anni '70" o "rischio medio" hanno un significato matematicamente ben preciso, che permette al sistema di calcolare esattamente il rischio in un anno specifico.

Referenze

1. Cavallo, C. Dodaro, "Bioinformatics in MPM: Prediction of a Second Tumor Site by using Decision Trees" in A. Renda (Ed), Multiple Primary Malignancies, Springer, 2008.
2. Incidence - SEER 9 Regs Limited-Use, Nov 2006 Sub (1973-2004) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2004 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007.
3. Zhang H, Liu D (2006) Fuzzy modeling and fuzzy control. Birkhäuser, Boston.

397 - AR 16

Conoscenze, attitudini e comportamenti sull'uso del cellulare alla guida: risultati preliminari in un'area metropolitana

Antonia Sacco[1], Paolo Montuori[1], Alessandro Belpiede[1], Donatella Di Ruocco[1], Giuliana Tremiterra[1], Dario Turco[1], Antonio Nardone[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'utilizzo improprio del cellulare alla guida di autoveicoli e/o motoveicoli risulta essere, dalla letteratura esistente, una delle principali cause di incidenti stradali (in Italia è il 16,3%) ed è un fenomeno in continua crescita. In questa nota si presentano i primi risultati di un'indagine, effettuata tramite questionario, per valutare le conoscenze, le attitudini ed i comportamenti riguardo l'uso del cellulare alla guida di autoveicoli e/o motoveicoli nell'area metropolitana di Napoli.
Risultati: I dati preliminari ottenuti da 258 questionari, somministrati a soggetti uniformemente distribuiti per sesso e con un'età media di 42 anni, mostrano che il 47,9% dichiara di utilizzare il cellulare alla guida: il 52,4% per rispondere ed il 49% per effettuare una chiamata; il 34,5% legge messaggi ed il 21% li scrive. Il 49% non si ferma per rispondere ad una chiamata ed il 23,7% (di cui il 61,6% uomini) non ritiene opportuno l'uso dell'auricolare alla guida. Il 63,2% è consapevole che l'uso del cellulare alla guida sia una delle principali cause di incidenti stradali; il 21% (di cui il 71% uomini) ignora che ciò comporti una sanzione.
Conclusioni: I risultati iniziali suggeriscono che l'uso del cellulare alla guida è frequente nella popolazione in studio, nonostante il 74% abbia una formazione di livello universitario e le conoscenze sui rischi siano soddisfacenti. Sulla base dei dati emersi da una prima analisi statistica è possibile individuare determinanti quali conoscenze e attitudini che possono condizionare l'uso del cellulare alla guida e istituire programmi di prevenzione mirati.

398 - AR 16

Bodybuilding e integratori alimentari: primi risultati su conoscenze, attitudini e comportamenti nei giovani bodybuilders di un'area metropolitana

Carmine Paolo[1], Paolo Montuori[1], Davide Castrianni[1], Ilaria Loperto[1], Raffaele Palladino[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli integratori alimentari sono fonti concentrate di nutrienti o altre sostanze con effetto nutritivo o fisiologico che fanno da supplemento alla normale dieta in specifiche condizioni clinico-patologiche; nello sport sono spesso utilizzati per migliorare prestazioni, massa muscolare e recupero dall'affaticamento. In questa nota si riferiscono i primi risultati di un'indagine, su conoscenze, attitudini e comportamenti circa il consumo di integratori alimentari e/o altre sostanze assunte per aumentare la performance sportiva.
Risultati: È stato somministrato un questionario ad un totale 216 atleti di 11 diverse palestre dell'area metropolitana di Napoli (68,2% uomini, età media 31,8 anni). I primi risultati indicano che il 66,3% dei culturisti sa cos'è un integratore, cos'è un ormone e le differenze tra le due tipologie di sostanze. Il 59,8% dichiara di assumere integratori alimentari in relazione al bodybuilding, di questi il 67,7% afferma di assumerne costantemente e il 32,3% saltuariamente; il 36,4% dichiara di aver assunto dosi più elevate di quelle raccomandate. Il 35,4% afferma di assumere ormoni per migliorare le prestazioni sportive, il tropismo ed il tono muscolare, di questi il 97,3% dichiara di assumere contemporaneamente integratori alimentari e ormoni. Il 27,1% dichiara di superare le dosi raccomandate di ormoni.
Conclusioni: I primi risultati, nonostante le conoscenze sull'argomento siano soddisfacenti, evidenziano il dato poco rassicurante che l'assunzione di integratori alimentari non avviene su prescrizione da parte di personale qualificato (medico-nutrizionista) ma su consiglio di personal trainer o amici (nel 78,2%) ed acquistati prevalentemente online. L'analisi definitiva dei dati, finalizzata all'individuazione dei determinanti come conoscenze e attitudini che portano al consumo di integratori alimentari, consentirà di avere utili indicazioni circa i contenuti e le modalità di programmi mirati di educazione sanitaria e motivazione nei bodybuilders.

399 - AR 16

I centri nascita intraospedalieri in italia: la prospettiva dei professionisti tra barriere e facilitatori

Anna Salsano[1], Teresa Rea[2], Silvio Simeone[3], Gianpaolo Gargiulo[4], Assunta Guillari[2]

[1]Ostetrica, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche;
[2]Infermiere PhD Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Infermiere PhD AOU Federico II;
[4]Infermiere Coordinatore UOC Ematologia e Trapianti Midollo Osseo, AOU Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'efficacia clinica e l'efficienza del modello assistenziale ostetrico nei Centri Nascita Intraospedalieri è dimostrata dai dati della letteratura che riportano outcomes positivi in termini di minor ricorso al parto strumentale, all'episiotomia, alla partoanalgesia ed un miglior rapporto costo-efficace. In particolare emerge un maggior livello di soddisfazione nelle donne e, per le ostetriche/ci, un miglior livello di soddisfazione nell'esercizio della professione. Tuttavia, nonostante le evidenze disponibili, l'offerta di percorsi assistenziali gestiti in autonomia dalle ostetriche per le gravidanze e il parto a basso rischio è ancora molto limitata. Pertanto lo scopo di questo studio è stato quello di indagare, attraverso la metodologia fenomenologica, le percezioni tra Ostetriche e Ginecologi che lavorano in un Centro Nascita Intraospedaliero (CNI) al fine di individuare le barriere e i facilitatori all'implementazione di tale modello organizzativo.
Risultati: Dall'analisi delle interviste sono state estrapolate tre aree tematiche generali: facilitatori, barriere e strategie future. La determinazione, la formazione e l'expertise dei professionisti sono state componenti di successo all'implementazione dei CNI, unitamente ad alcune strategie chiave quali l'implementazione di strumenti operativi (percorsi, procedure, protocolli) il supporto del management aziendale, la cooperazione multiprofessionale e la disponibilità di finanziamenti. Tra le barriere sono emersi gli stereotipi sulla professione ostetrica, conflitti interprofessionali e subordinazione verso la classe medica. Inoltre, la carenza di risorse (strutturali e organizzative) non permette la realizzazione di tali strutture. Le strategie future proposte dai professionisti intervistati comprendono: formazione specifica a partire dalla formazione universitaria, confronto tra professionisti con esperienza nei CNI, attività di sensibilizzazione degli stakeholders, maggiori risorse disponibili.
Conclusioni: I risultati di questo studio offrono indicazioni sia per attuare attività di miglioramento dell'organizzazione dei Centri Nascita Intraospedalieri già esistenti sia per pianificare strategie efficaci nell'implementazione di tale modello assistenziale sul territorio.

400 - AR 16

L’anti-tabagismo nel clinical risk management

Silvia Scaramuzza[1], Oreste Caporale[1], Antonella Cappucio[1], Assunta Guillari[1], Leonard Lidgard[2], Luigi di Spazio[1], Adriana Correra[1], Ilaria Loperto[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Risk Management(RM) è l’insieme di azioni volte a garantire qualità e patient-safety. La conoscenza dell’errore ne evita il ripetersi.
Il Dipartimento di Sanità Pubblica dell’AOU Federico II ha organizzato, nel 2018-2019, un corso di perfezionamento in “Healthcare RM e Patient-Safety” per permettere agli operatori sanitari(OS) di conoscere e identificare fattori di rischio per l’errore; tra questi, la dipendenza da tabacco merita particolare approfondimento. La nicotina induce dipendenza fisica e psichica; diminuisce la qualità del sonno, aumentando fatica e possibilità di errore. L’astinenza da nicotina comporta agitazione, rabbia, irritabilità, perdita di vigilanza e attenzione. Questi sintomi determinano un aumento delle possibilità di commettere errori negli OS. Scopo del presente studio osservazionale-trasversale è valutare: la prevalenza di tabagismo negli OS al fine di conoscere le dimensioni del problema, elaborare un programma di RM mirato e adeguare i contenuti del prossimo corso di perfezionamento, considerando una campagna anti-tabagismo strumento di prevenzione dell’errore.
Risultati: Sono stati arruolati, da settembre a dicembre 2019, durante la visita di sorveglianza sanitaria, 229 OS dipendenti della “Federico II”. Le analisi sono state condotte con STATA,vers.15. Il chi-quadro è stato usato per valutare le differenze tra variabili categoriche. Valori $p<0.05$ sono stati considerati significativi. L’età media è 50.8±13.4(range26-74). Il 66.52% sono over50. Il 27.56% sono fumatori. Il 34.88% dei maschi e il 23.19% delle femmine fuma($p=0.163$). Sono fumatori il 33.64% degli infermieri, 20.2% dei medici(**$p=0.010$**). Stratificando per sesso, nei maschi fuma il 55.56% degli infermieri e 18.6% dei medici(**$p=0.001$**); nelle femmine il 22.86% e il 21.43%, rispettivamente($p=0.35$). In media gli anni di fumo sono 18.94±11.68 e il numero di sigarette medio/die è 12.39±8.9.
Conclusioni: Dall’analisi dei dati, gli infermieri di sesso maschile sono più frequentemente fumatori. Per tale motivo per prevenire e ridurre errori, sarebbe auspicabile implementare interventi di formazione primariamente in questa categoria professionale.

401 - AR 16

Strategie di prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza

Viviana Sutera Sardo[1], Emanuele M Caputi[1], Federica Di Mauro[1], Emanuele Paparo[1], Carlo Bernardo[1], Michela Pietrantonio[1], Emma Montella[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di sanità pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono infezioni acquisite in ospedale, che non erano manifeste clinicamente né in incubazione al momento dell'ammissione, ma che si manifestano, in genere dopo almeno 48 ore dal ricovero, durante la degenza stessa o dopo le dimissioni. Le ICA hanno un costo sia in termini di salute che economici, sia per il paziente che per la struttura; sono state identificate dallo European Center for Disease Prevention and control (ECDC) come un pericolo significativo per la salute pubblica, che richiede interventi specifici. Per poter stimare l'impatto complessivo delle ICA, l'ECDC effettua annualmente uno studio di prevalenza puntuale Europeo, basato su una metodologia standardizzata in grado di consentire il confronto dei dati rilevati in Paesi diversi. L'AOU Federico II ha partecipato allo studio dal 13 al 26 Maggio 2019. Sono stati inclusi tutti i reparti dell'Azienda Ospedaliera ad eccezione dei reparti di lungo-degenza e pronto soccorso; sono stati arruolati tutti i pazienti presenti in reparto alle 8.00 del mattino e non dimessi al momento della rilevazione.
Risultati: Sono stati coinvolti nello studio 290 pazienti, di questi 9 presentavano ICA (3,10%), in particolare 4 pazienti avevano catetere venoso centrale, 5 catetere vascolare periferico e 1 catetere urinario. Il sito ICA più frequente risultava essere l'apparato respiratorio con il 22% di polmoniti, e il microrganismo isolato maggiormente risultava essere Klebsiella oxytoca.
Conclusioni: L'AOU Federico II partecipa annualmente al progetto ECDC al fine di monitorare e confrontare i dati delle ICA con l'obiettivo di garantire i migliori standard assistenziali e ottimizzare i percorsi terapeutici. La prevenzione e il monitoraggio costante delle ICA rappresentano pertanto un obiettivo basilare per ogni Azienda Ospedaliera.

402 - AR 16

Analisi preliminari su Piercing e tatuaggi: conoscenze, attitudini e comportamenti tra studenti di Scuola Secondaria di secondo grado

Raffaele Del Prete[1], Paolo Montuori[1], Raffaele Nubi[1], Andrea Fidecicchi[1], Emilio Santini[1], Immacolata Russo[1], Antonio Nardone[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Piercing e tatuaggi (*body art*) sono un fenomeno sociale in crescita che non mostra segni di decremento nel prossimo futuro. Tali pratiche, se non effettuate secondo tecniche ed accorgimenti appropriati, possono aumentare i rischi per la salute degli utenti e degli operatori, con conseguenti oneri sanitari in termini di terapie mediche, ricoveri, esiti invalidanti e limitazioni funzionali. In questa nota si riferiscono i primi risultati di un'indagine, effettuata tramite questionario in 225 studenti di 4 Scuole Secondarie di secondo grado dell'area metropolitana di Napoli, su conoscenze, attitudini e comportamenti che sottendono le pratiche di piercing e tatuaggio tra i giovani.
Risultati: I primi risultati indicano che il 77.2% degli studenti ha almeno un piercing ed il 49.9% degli stessi ha almeno un tatuaggio. Tra gli studenti con piercing la maggior parte è di sesso femminile, mentre non vi è una considerevole differenza di genere per i tatuaggi. Il 44% è a conoscenza dei rischi infettivi ed il 21.3% di chi ha eseguito almeno una volta tali pratiche riferisce di aver subito complicanze legate alla loro esecuzione. Il 54.6% afferma che essi migliorino l'aspetto estetico, mentre il 42.6% ritiene che aumentino la stima tra amici e coetanei. Il 65.3% ritiene che le informazioni circa tali pratiche non siano esaustive. Solo il 16% di tutti gli studenti ha dimostrato conoscenze circa le leggi che regolamentano tali attività. Il dato meno rassicurante è che tali attività sono talvolta eseguite anche da personale non qualificato.
Conclusioni: L'analisi finale dei dati, che utilizzerà un modello statistico strutturato ad hoc, consentirà di individuare i determinanti e le motivazioni dei comportamenti in funzione delle conoscenze e delle attitudini, che forniranno utili indicazioni circa progetti di sensibilizzazione sanitaria nei giovani che intendono sottoporsi a pratiche quali piercing e/o tatuaggi.

403 - AR 16

"Se i delfini venissero in aiuto", accoglienza e integrazione nel percorso di orientamento per competenze trasversali

Federica Di Mauro[1], Anna Simeone[1], Cinzia Storace[1], Marco Perrone[1], Francesca Laurenza[1], Ilaria Carannante[1], Michela Pietrantonio[1], Marina S Scamardo[1], Viviana Sutera Sardo[1], Patrizia Avati[1], Rosanna Egidio[1], Fabiana Rubba[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'immigrazione è un fenomeno attuale molto delicato che interessa il nostro Paese, poiché si trova sulla rotta dei flussi migratori dell'Africa e del Medioriente. La posizione geografica dell'Italia la porta inevitabilmente a dover assolvere un compito particolarmente gravoso: provvedere in maniera tempestiva ed adeguata all'accoglimento, al trattamento amministrativo e al sostentamento di un numero elevatissimo di persone. Chi sono i migranti e cosa accade quando sbarcano in Italia? Dove vengono trattenuti e per quanto tempo? Quali sono i servizi di accoglienza che si prendono cura dei migranti? Primo obiettivo del percorso formativo è stato fare chiarezza sul tema a partire dalla differenza tra migranti, profughi e rifugiati, percorrendo l'iter dell'ingresso in Italia presso uno dei quattro hotspot per poi essere inseriti nei centri finali di inclusione sociale per coloro che richiedono l'asilo politico o una protezione sussidiaria. Secondo obiettivo è stato stimolare gli studenti, attraverso lo strumento del role playing, a una riflessione su cosa si prova ad essere migranti e quali sentimenti si provano davanti a un migrante. Destinatari della lezione sono stati una classe della Scuola E.P. Fonseca. Gli studenti sono stati divisi in tre gruppi, ogni gruppo ha elaborato tre brevi storie.
Risultati: le storie sono state sintetizzate in un word cloud, attraverso un algoritmo di analisi a stringhe in cui hanno prevalso i campi semantici dell'integrazione, dell'accoglienza e dell'empatia.
Conclusioni: il migrante porta con sé un altro mondo, delle differenze che a volta si fa fatica ad accettare. E' importante che l'immigrazione sia percepita non come un problema ma come una risorsa; la mappa concettuale elaborata sarà uno strumento utile per lavorare in tal senso.

404 - AR 16

Conoscenze e percezioni degli studenti infermieri circa la violenza da partner intimo

Assunta Guillari[1], Marika Sposito[2], Emma Giannelli[3], Ilaria Loperto[4], Teresa Rea[1], Maria Triassi[5]

[1]Infermiere PhD, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Infermiera, Libero professionista;
[3]Psicologa, Docente a contratto Università di Tor Vergata, Roma;
[4]Assegnista di ricerca, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Professore Ordinario di Igiene, Direttore DAI Sanita Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia.

Introduzione ed obiettivi: la violenza da partner intimo (IPV) rappresenta un rilevante problema di Sanità Pubblica con forte impatto su salute e benessere delle donne. Gli infermieri sono fondamentali per riconoscere i segni e supportare le vittime di violenza. Una formazione specifica è essenziale per acquisire le competenze necessarie e contrastare gli stereotipi fin dal percorso universitario. Pertanto sono state indagate, negli studenti infermieri, le percezioni sulle proprie conoscenze e la self-efficacy circa l'IPV.
Risultati: studio mixed-method con disegno sequenziale esplicativo. Sono stati raccolti dati quantitativi, attraverso l'uso di un questionario, e qualitativi, attraverso un focus-group. Sono stati coinvolti 50 studenti Infermieri di diverse sedi universitarie. Al focus-group hanno partecipato 10 studenti Infermieri della provincia di Caserta. Dal focus-group è emerso che gli studenti non hanno ben chiaro quale sia il ruolo dell'infermiere, ma lo ritengono fondamentale nella relazione di aiuto/supporto. I più giovani, in particolare, sentono la necessità di ulteriore formazione sulla IPV e riferiscono di non sentirsi preparati ad affrontare tale situazione. Per la survey, a seguito della revisione della letteratura, è stato utilizzato l'IPV Self-efficacy Scale. Non sono emerse correlazioni significative tra le percezioni della preparazione infermieristica, la self-efficacy e le percezioni sui valori e ruoli degli infermieri per la gestione delle IPV. In generale, delle tre dimensioni rilevate, i risultati della scala relativa alla preparazione/educazione e la scala della self-efficacy hanno mostrato medie inferiori a 3,6 mentre per la scala dei valori e ruoli degli infermieri la media è risultata pari a 4,2 (scala da 1 a 5).
Conclusioni: I risultati dello studio mostrano che è necessario supportare l'apprendimento negli studenti attraverso strategie educative che rendano i futuri Infermieri maggiormente consapevoli del significato delle problematiche dell'IPV e delle donne, ridurre gli stereotipi ed acquisire maggiori livelli di competenze nel riconoscerne i segni.

405 - AR 16

Ricerca dell'esattezza nel contesto di un percorso di orientamento per competenze trasversali (PCTO) per il liceo Fonseca, classe 3a As

Dario Turco[1], Anna Cantone[1], Sara Cenvinzo[1], Mariangela Matano[1], Martina Austoni[1], Maria Pacilio[1], Fabiana Rubba[1], Carlo Bernardo[1], Emanuele Caputi[1], Fernando Rogano de Fonseca[1], Federica Di Mauro[1], Michela Pietrantonio[1], Oriana Barbieri[1], Davide D'Errico[1], Gennaro Scotti[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il fulcro attorno al quale e stata sviluppata l'alternanza scuola lavoro è quello dell'ambiente, in particolare con l'obiettivo di approfondire la consapevolezza dei giovani studenti dell'impatto che i cambiamenti climatici hanno sulla vita dell'uomo.
Risultati: Il coinvolgimento di diverse figure professionali ha permesso di affrontare il tema del cambiamento climatico da differenti punti di vista. Il primo argomento trattato è stato quello della dieta mediterranea, quale modello di dieta sostenibile a basso impatto ambientale, poi le conseguenze negative dell'inquinamento ambientale sulla salute, la formazione di neoplasie e le nuove metodiche utilizzate nella terapia tumorale, come la terapia a bersaglio molecolare, con la visita al laboratorio di Patologia Molecolare Predittiva. Inoltre è stata dato un punto di vista fisico/matematico dei cambiamenti climatici. Sono stati introdotti i modelli matematici e il loro utilizzo per gli studi sul clima, e una spiegazione dei fenomeni naturali attraverso la dinamica, con una panoramica sulle fonti di energia rinnovabili. Sono stati affrontati argomenti di attualità, come Greta Thunberg, il suo impatto mediatico e narrativo, l'influenza sui giovani, la problematica della Terra dei fuochi, dalle cause agli effetti. Infine, il concetto di rischio radiologico con le figure professionali coinvolte e il monitoraggio ambientale, sono stati rivisti in relazione all'ambiente ospedaliero e agli strumenti specifici. Al termine dell'esperienza ogni alunno ha fornito tre parole che descrivessero al meglio il progetto di alternanza scuola- lavoro a cui hanno partecipato. È stato così possibile ottenere una word cloud che ha permesso di condurre un'analisi sulla qualità partecipata. Sono risultati prevalenti le percezioni di "interessante" "coinvolgente" "emozionante", in seconda scala di prevalenza anche di "produttivo" e "attuale".
Conclusioni: Dall'analisi elaborata si evince la attitudine positiva e la necessità di approfondire i campi semantici emersi anche nella elaborazione di un modello formativo sul clima.

406 - AR 16

Studio descrittivo di prevalenza. Valutazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare nei dipendenti della AOU "Federico II"

Antonella Cappuccio[1], Assunta Guillari[1], Valentina di Palma[1], Maria Giovanna Bianco[1], Silvia Scaramuzza[1], Ilaria Loperto[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le patologie cardiovascolari (PC) rappresentano la prima causa di morte nel mondo. Un'alta prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari (FRC) è stata documentata tra gli operatori sanitari (OS). L'obiettivo dello studio è valutare la prevalenza dei FRC negli OS della AOU Federico II.
Risultati: Sono stati consecutivamente arruolati 276 OS che hanno compilato un questionario (informazioni demografiche, anamnestiche, stili di vita). Tali dati sono stati collegati con referti del prelievo ematochimico effettuato per la visita di sorveglianza sanitaria. Le analisi sono state condotte con STATA, vers.15. Il chi-quadro è stato usato per valutare le differenze tra variabili categoriche, T-Test per le continue. Valori $p<0.05$ sono stati considerati significativi.
L'età media è 52.7±13 nei maschi e 51.4±12.9 nelle femmine (p=0.21). Il 68.48% è over50. Il 36% sono maschi, 63% femmine. Il 72% è laureato. Il 56,16% lavora da più di 30 anni. Il 42.58% sono infermieri, 39.45% medici, 17.97% studenti. Il 39.13% dichiara familiarità per PC. In maschi e femmine il 34.2% e 24.71% fumano (p=0.259); il 39.39% e 21.64% bevono alcol (**p=0.002**); il 56% e 39.46% è risultato iperteso o effettua terapia per ipertensione arteriosa (**p=0.019**); il 38.38% e 27.17% è in sovrappeso; il 13.13% e 14.45% obeso di I classe, 5.05% e 5.20% di II (p=0.281); il 21% e 9.2% hanno iperglicemia a digiuno o effettuano terapia per diabete (**p=0.006**); il 50% e 51.72% ha ipercolesterolemia (p=0.783), 19.00% e 16.09% basso HDL (p=0.539), 25% e 35.63% alto LDL (p=0.069). L'indice aterogeno, rapporto tra colesterolo totale e HDL, è risultato alto nel 22% dei maschi e 25.29% delle femmine (p=0.54).
Conclusioni: Tali risultati preliminari evidenziano lo status di salute della popolazione oggetto di studio. Dopo averli integrati con ulteriori valutazioni e stratificati anche per categoria lavorativa, sarà più semplice implementare percorsi di formazione e di assistenza ad hoc.

407 - AR 16

L'Unità Multidisciplinare di Day Surgery del P.O. "Villa Malta": un'esperienza di Health Tecnology Assessment

Michela Pietrantonio[1], Emanuele M Caputi[1], Federica Di Mauro[1], Emanuele Paparo[1], Carlo Bernardo[1], Viviana Sutera Sardo[1], Andrea Caracciolo[1], Alessandro Barbarino[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'Health Technology Assessment è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia. Nel corso del nostro studio, attraverso la tecnica dell'HTA, abbiamo confrontato due modelli organizzativi relativi all'erogazione di prestazioni in regime di Day Surgery (DS) presso il Presidio Ospedaliero "Villa Malta" di Sarno. Il primo modello, in vigore all'inizio dello studio, era caratterizzato da un decentramento delle attività presso le singole Unità Operative chirurgiche; l'altro modello prevedeva una centralizzazione delle attività assistenziali presso un unico reparto, denominato Unità Multidisciplinare di Day Surgery (UMDS). Per entrambi i modelli sono stati considerati aspetti economici (analisi di minimizzazione dei costi), di performance (efficacia, efficienza, appropriatezza, qualità e sicurezza) ed etico-sociali. Per l'analisi di minimizzazione dei costi sono stati considerati costi sostenuti e ricavi ottenuti (rimborso in termini di DRG). Qualità percepita ed impatto etico-sociale sono stati valutati in riferimento sia al servizio di interruzione volontaria di gravidanza (IVG) che all'aumento dell'offerta di prestazioni di Otorinolaringoiatria.
Risultati: L'UMDS ha determinato un guadagno netto di 1.261.097 € annui derivanti dall'aumento della produzione dei ricoveri pari a 1.235.869 € e dal risparmio sul costo del personale di 30.476 €. Il nuovo modello ha, inoltre, evidenziato un miglioramento dell'efficienza attraverso la standardizzazione del numero di accessi di DS e della qualità percepita dall'utenza relativamente alle prestazioni di IVG, garantendo una maggiore privacy ed umanizzazione alle pazienti in carico. Infine, l'introduzione delle prestazioni in DS di Otorinolaringoiatria ha aumentato l'offerta di salute sul bacino di utenza, senza necessità di trasferire i pazienti candidati all'intervento presso altri nosocomi, riducendo il disagio dei pazienti e migliorando la qualità del servizio.
Conclusioni: L'UMDS presenta indubbi vantaggi rispetto al modello decentrato, e pertanto è stato scelto per erogare prestazioni di DS all'interno del P.O. "Villa Malta".

408 - AR 16

Linea Progettuale 16.3: Implementazione delle attività di Risk Management nell'A.O.U. "Federico II"

Edoardo Tartaglia[1], Oreste Caporale[1], Daniela Schiavone[1], Antonella Cappuccio[1], Ilaria Ribera[1], Mariapia Del Core[1], Silvia Scaramuzza[1], Assunta Guillari[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Con riferimento al D.L.662/96 e al D.L.vo 281/97 relativo alle linee progettuali per la realizzazione degli obiettivi del PSN per l'anno 2013, il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AOU"Federico II" ha implementato le metodologie di sviluppo degli strumenti di Governo clinico e di Valutazione della Qualità e Sicurezza delle prestazioni nell'ambito della Linea Progettuale 16.3.
Obiettivi: Controllo e Prevenzione del rischio clinico al fine di pianificare, organizzare ed attuare un piano di gestione del rischio nell'AOU"Federico II", anche alla luce della recente Legge 24/2017 (legge Gelli, Bianco).
Risultati: Si è implementato l'approccio proattivo alla gestione del rischio, basandosi principalmente sull'Incident Reporting, sull'Audit Clinico e sulle tecniche FMEA/FMECA. Sono state inoltre attivate una serie di iniziative volte alla formazione ed informazione degli stakeholders con l'attuazione di diversi corsi Aziendali, oltre alla istituzione di un corso di Perfezionamento Universitario. E' stato avviato un processo di informatizzazione della gestione del rischio per l'attuazione di Modelli Organizzativi dei processi: dal monitoraggio della salute e sicurezza sui luoghi di lavoro alla Sorveglianza Sanitaria (d.lgs. 81/08). Tale processo prevede l'interazione informatica dei vari sistemi attualmente in uso, in grado di produrre un completo ed efficace sistema di monitoraggio e reporting dei processi e di elaborare un set di indicatori, come previsto dai piani di miglioramento della qualità e della performance delle organizzazioni sanitarie.
Conclusioni: Tale progetto presenta carattere sia di efficacia, avendo un immediato riflesso sulla qualità delle prestazioni erogate, che di efficienza, consentendo, con l'analisi e la mappatura delle singole attività che compongono la prestazione sanitaria, una rimodulazione delle stesse con una notevole riduzione sia di tempo che di costi**.**

409 - AR 16

A un passo dal Nobel… l'incredibile storia di Vincenzo Tiberio

Maddalena Napolitano[1], Cataldo Patruno[2], Gabriella Fabbrocini[3], Vincenzo Greco[3]

[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso;
[2]Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro;
[3]Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

La penicillina è stata senza ombra di dubbio una delle scoperte più importanti della prima metà del ventesimo secolo per quanto riguarda il mondo della medicina. Le sue proprietà antibiotiche permisero di curare molte patologie al tempo pressoché incurabili e la sua importanza fu tale da valere il premio Nobel a tre illustri scienziati: Fleming, Florey e Chain. In realtà, il maggiore medico Vincenzo Tiberio, 35 anni prima di Fleming aveva già acutamente osservato il potere antibiotico delle muffe, l'aveva studiato e sperimentato pubblicando i risultati sugli Annali di Igiene Sperimentale un'importante rivista scientifica dell'epoca. Figlio di buona famiglia Vicenzo Tiberio frequentava la facoltà di Medicina di Napoli quando, ospite a casa degli zii ad Arzano, notò che il pozzo usato per le necessità domestiche incideva sulla salute di tutti: ogni volta che veniva ripulito dalle muffe, gli inquilini avevano infezioni intestinali che cessavano solo quando le muffe ricomparivano. Da questa osservazione, il giovane studioso si dedicò ad esperimenti in laboratorio, individuò un terreno di coltura adatto ed estrasse un siero concentrato di quello che può essere considerato un antesignano degli antibiotici. Sia prima che dopo la pubblicazione del lavoro, la scoperta di Tiberio non fu accolta con entusiasmo in ambito accademico e, quindi, il giovane medico si arruolò nella Marina militare allontanandosi definitivamente dalla carriera accademica.

410 - AR 16

Il vissuto delle ostetriche: studio multicentrico sul benessere lavorativo

Marialaura Borrelli[1], Assunta Guillari[2], Silvio Simeone[3], Grazia Isabella Continisio[4], Teresa Rea[2]

[1]Ostetrica, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche;
[2]Infermiere PhD, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Infermiere PhD, AOU Federico II;
[4]Psicologa dell'età evolutiva, Responsabile Formazione Continua in Medicina AOU Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Garantire il benessere lavorativo nella professione Ostetrica rappresenta una strategia importante mantenere una *forza lavoro* sana e ridurre il fenomeno dell'abbandono. Obiettivo dello studio è stato indagare il benessere emotivo, il burnout e l'ambiente lavorativo.
Risultati: Indagine multicentrica è stata condotta in tre strutture sanitarie della provincia di Napoli. Il campione di convenienza è costituito da 36 Ostetriche/ci, di questi, 25 hanno restituito il questionario completo (69%). Il questionario ha indagato le caratteristiche socio-anagrafiche e professionali ed il benessere emotivo con: Copenhagen Burnout Inventory; depressione, ansia e stress con il DASS-21; la Perceptions of Empowerment in Midwifery Scale e la Practice Environment Scale. Nel nostro campione sono stati rilevati, differentemente dagli studi condotti in Regno Unito e Australia, livelli inferiori di burnout. In particolare sono emersi livelli di burnout *personale* moderato nel 28% e, nel 4%, un livello di burnout *personale* elevato; nel 16% è emerso un burnout *lavorativo* moderato. In conformità con i dati della letteratura, nell'8% è stato rilevato un burnout relativo al rapporto con l'*utenza* moderato. Un normale livello di *stress* è emerso nell'84% e moderato nel 12%. Il 32% del campione riporta livelli moderati di *ansia*. Il 24% presenta una forma moderata di depressione mentre nel 4% è emerso una forma severa di depressione. Tra le motivazioni, alla base del benessere nell'ambiente di lavoro, emergono: "Vedere le donne felici", "Essere un sostegno", "La mia autonomia", "Essere un'ostetrica con esperienza". L'autonomia è il fattore che maggiormente influenza il processo di empowerment. Il 20% ha considerato di abbandonare la professione negli ultimi 6 mesi.
Conclusioni: Il benessere lavorativo nella professione ostetrica richiede ulteriori indagini dal momento che le condizioni di lavoro possono influenzare la salute mentale. É necessario conoscere ciò che costituisce condizioni di lavoro sane e le azioni per poterle raggiungere.

411 - AR 16

La formazione del medico competente presso l'A.O.U. "Federico II"

Giuliana Tremiterra[1], Sabrina Coppola[1], Adelaide Ciampa[1], Silvia Scaramuzza[1], Edoardo Tartaglia[1], Daniela Schiavone[1], Antonella Cappuccio[1], Assunta Guillari[1], Oreste Caporale[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il medico competente (MC) è una figura professionale le cui funzioni sono regolamentate dal D.Lgs. 81/08. L'MC collabora con il datore di lavoro per la valutazione dei rischi, effettua la sorveglianza sanitaria e predispone misure per la tutela della salute e della integrità psico-fisica dei lavoratori. E' obbligatorio per tale figura professionale, un aggiornamento e una formazione continua con l'acquisizione di crediti ECM specifici.
Risultati: Il Direttore del DAI di Sanità Pubblica Farmacoutilizzazione e Dermatologia, dell'AOU "Federico II", Prof.ssa M.Triassi, in qualità di medico competente coordinatore, organizza i corsi di formazione obbligatoria. Dal 2016 sono stati svolti presso l'AOU Federico II 28 corsi rivolti a Specialisti in Igiene, Medicina del Lavoro e Medicina Legale e, talvolta, estesi anche ad altre figure professionali. La formazione ha riguardato i seguenti aspetti: elaborazione e messa in pratica di protocolli operativi per individuare corretti stili di vita, aggiornamenti circa le normative e gli obblighi di legge in materia di sorveglianza sanitaria, prevenzione e profilassi vaccinale nel lavoratore esposto, acquisizione delle procedure e degli strumenti necessari per la gestione e l'organizzazione di azioni preventive mirate alla gestione del rischio, attraverso la conoscenza di aspetti operativi per l'implementazione dell'analisi del rischio clinico. Tale formazione vuole, inoltre, essere una risposta alla sindrome del *burn out*, sempre più diffusa tra gli operatori sanitari, costituendo un rilevante problema di Sanità Pubblica.
Conclusioni: Nella logica di tutela della salute, la sorveglianza sanitaria e la formazione del medico competente risultano indispensabili al fine di un'implementazione dei processi di analisi e gestione del Rischio Clinico e quindi per un miglioramento della qualità dell'assistenza.

412 - AR 16

PDTA e malattie rare: i primi due anni del "WILSON TEAM FEDERICO II"

Fabiola Di Dato[1], Margherita Matarazzo[2], Anna De Rosa[3], Giuseppe De Michele[3], Gianfranco Vallone[4], Alessandra D'Amico[4], Fausto Tranfa[5], Gaetano Terrone[1], Rosamaria Siracusano[1], Carmela Bravaccio[1], Andrea De Bartolomeis[6], Pietro Coccoli[7], Marcella Savoia[8], Raffaele Iorio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Medicina Interna, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Sezione di Neurologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Sezione di Oftalmologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[6]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Sezione di Psichiatria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[7]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[8]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: A Novembre 2017 è stato ufficialmente istituito il Wilson Team Federico II (WTFII) (wilsonfederico@unina.it) e deliberato il PDTA aziendale per il paziente con Malattia di Wilson (MW), patologia genetica rara (incidenza 1/30.000) dovuta ad accumulo di rame nell'organismo con principale coinvolgimento di fegato e SNC. A Febbraio 2019 sono stati stabiliti gli indicatori di efficacia del percorso. Obiettivo del lavoro è presentare i risultati preliminari dell'attività svolta dal WTFII per l'assistenza ai pazienti con MW.
Risultati: Dal 2017 a fine 2019, il numero di pazienti in follow-up presso l'AOU Federico II è incrementato da 67 a 80 (tra le 3 maggiori casistiche italiane). In particolare, dei 13 nuovi pazienti, 2 sono rappresentati da nuove diagnosi poste in età pediatrica e 11 da pazienti già in trattamento che hanno scelto di affidarsi al WTFII. Questi ultimi, 5 pediatrici e 6 in età adulta, sono tutti provenienti da regioni di residenza diverse dalla Campania. Attualmente, sono in cura 22 pazienti pediatrici di cui 14 extraregione e 2 provenienti dal Regno Unito, e 58 pazienti adulti di cui 22 non campani. Tutte le richieste di presa in carico sono state accolte con un tempo medio di attesa tra il primo contatto e la prima visita di 33 giorni. Nessun paziente è stato perso al follow-up. Una proficua collaborazione è stata avviata con il Centro Sterilità ed Infertilità di Coppia (Prof. Carlo Alviggi).
Conclusioni: Il PDTA e la creazione di un Team dedicato ad una malattia rara hanno consentito una agevolazione nella transizione dei pazienti pediatrici al medico dell'adulto ed una migliore assistenza complessiva al paziente, tanto da attrarre numerosi pazienti non campani. Questo è il primo esempio di Team multidisciplinare italiano costituito per l'assistenza alla Malattia di Wilson. Tale attività ha una importante ricaduta anche sul piano scientifico.

413 - AR 16

La competenza transculturale degli studenti infermieri: studio osservazionale

Teresa Rea[1], Anna Villone[2], Silvio Simeone[3], Assunta Guillari[1], Maria Triassi[4]

[1]Infermiera PhD, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Infermiera, Libera Professionista;
[3]Infermiere PhD, AOU Federico II;
[4]Professore Ordinario di Igiene, Direttore DAI Sanita Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia.

Introduzione ed obiettivi: La diversità culturale rappresenta una sfida in Sanità. Persone appartenenti a diversi gruppi etnici, possono richiedere un approccio diverso alla salute e avere una diversa comprensione del significato di cura e malattia. Per tale ragione, gli infermieri, devono acquisire competenze transculturali per poter meglio assistere la persona, la famiglia e la collettività. In particolare, l'obiettivo dello studio è stato indagare la competenza transculturale degli studenti infermieri prossimi alla laurea attraverso la somministrazione del Cultural Competence assessment instrument (CCAI) validato in lingua italiana.
Risultati: studio osservazionale multicentrico. Il campione di convenienza di 56 studenti del corso di laurea in Infermieristica di diverse sedi universitarie. La CCAI utilizza un modello a quattro fattori: consapevolezza (CAS.A), sensibilità (CAS.SE), ricerca di informazioni (CCB.SI) e comportamento (CCB.AB). Il grado di competenza culturale degli studenti emerso è mediamente alto. La consapevolezza e la sensibilità non erano correlate, sottolineando il fatto che essere consapevoli della differenza culturale ed essere sensibili a ciò che implica questa differenza culturale sono diversi aspetti della competenza culturale. Inoltre, la consapevolezza e la ricerca delle informazioni erano debolmente e negativamente correlate tra loro. Le dimensioni indagate mostrano un livello moderatamente alto di consapevolezza, sensibilità culturale e, comportamenti da mettere in pratica per abbattere le barriere culturali. Solo per quel che riguarda la ricerca di informazioni i risultati mostrano una consapevolezza medio-bassa.
Conclusioni: I partecipanti appaiono consapevoli delle diversità culturali, dell'unicità del paziente, delle preferenze personali, delle influenze che la cultura e la religione possono apportare alla percezione del concetto di assistenza sanitaria. La formazione sulle competenze culturali finalizzata alla consapevolezza, sensibilità e comportamenti attraverso corsi formali, formazione continua, esperienze pratiche e programmi accademici dovrebbe essere valutata per migliorare l'assistenza culturalmente competente

414 - AR 16

Attivazione e gestione del Point of Care Testing (POCT) presso l'AOU Federico II di Napoli: 10 anni di esperienza

Francesca Marciano[1,2], Anna Miscioscia[3], Marcella Savoia[3,4]

[1]Sc. Specializz. Patologia Clinica e Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]European Biomedical Research Institute of Salerno (EBRIS), Salerno;
[3]DAI Medicina di Laboratorio (MedLab), AOU Federico II, Napoli;
[4]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il POCT rappresenta l'analisi eseguita al punto di cura del paziente. Il risultato del test, prontamente disponibile, impatta positivamente sui tempi di diagnosi, decisione terapeutica e monitoraggio dei parametri critici.
Risultati: Il progetto POCT del DAI MedLab, AOU Federico II di Napoli, concordato con i vertici dell'Azienda, nasce nel 2009. Inizialmente venivano attivate 10 postazioni emogasanalitiche, oggi 17 (RP500, Siemens), per la misura di: pH, pCO_2, pO_2, Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Glucosio, Lattato, Bilirubina neonatale, tHb, frazioni dell'Hb e parametri derivati. I POCT sono stati collocati nelle UOC a più elevata criticità: Anestesia-Rianimazione, Cardiologia-UTIC, Cardiochirurgia, diverse Chirurgie, Ematologia, Medicina Interna, Nefrologia, Ostetrica, Pediatria, Terapia Intensiva Neonatale.
Le attività dei POCT vengono governate dal Laboratorio (POCT-Manager, POCT-Coordinator): acquisizione strumentazioni, gestione centralizzata del magazzino; valutazione dei sistemi analitici (CQ e gestione non conformità); formazione del personale, verifica delle attività effettuate; intervento da remoto sulle singole postazioni collegate in rete.
Dal 2009 al 2019 si è passati da 26000 a 48330 emogasanalisi eseguite in POCT, nel 2019 meno del 2% in laboratorio (UOC non coinvolte o problemi tecnici ai POCT).
Gli aspetti critici evidenziati sono l'interazione con i reparti e l'addestramento del personale utilizzatore dei POCT, spesso in formazione e quindi ad elevato turnover. Il referente dei singoli reparti coinvolti riveste un ruolo fondamentale, sia nel segnalare le unità di personale da formare che nel fungere da raccordo tra esigenze cliniche e governance del laboratorio.
Conclusioni: L'attivazione dei POCT all'AOU Federico II ha rappresentato un indiscutibile vantaggio nella gestione dei pazienti critici, migliorando il Turnaround Time (TAT) di diversi parametri analitici vitali. Nonostante il laboratorio promuova periodicamente attività di formazione del personale coinvolto, si evidenzia la necessità e si auspica in una maggiore convergenza delle competenze ed esperienze tra laboratorio e clinico al fine di incidere maggiormente sull'*outcome clinico*.

415 - AR 16

InBoarDH: Performance e Sostenibilità in DH Oncoematologico

Carlo Bernardo[1], Emanuele M Caputi[1], Federica Di Mauro[1], Emanuele Paparo[1], Viviana Sutera Sardo[1], Michela Pietrantonio[1], Emma Montella[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di sanità pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La gestione del paziente oncoematologico rappresenta una grande sfida organizzativa per le strutture ospedaliere. Molte patologie oncoematologiche stanno diventando croniche, il loro tasso aumenta in seguito all'invecchiamento della popolazione, alle modifiche dello stile di vita e dei fattori ambientali. Le aspettative dei pazienti sono in aumento, così come la complessità organizzativa di fronte a risorse costanti e spesso già insufficienti. L'obiettivo è sviluppare soluzioni organizzative e digitali al fine di supportarne la gestione, suggerire interventi di miglioramento sostenibili e monitorare i risultati ottenuti. Tra il 2016 e il 2017, presso l'AOU Federico II, è iniziato il progetto InBoarDH, che ha visto coinvolto il DH oncoematologico. Hanno partecipato al progetto i dirigenti medici, il personale di comparto e i farmacisti. I pazienti arruolati sono stati 400 in 5 giornate. L'obiettivo è stato quello migliorare la performance del processo clinico-assistenziale del paziente oncoematologico mediante l'identificazione e il monitoraggio di indicatori: tempo di attraversamento totale e per fasi, tempo medio di somministrazione per cluster, tempo a valore vs tempo in attesa, percentuale di saturazione delle poltrone, orario di avvio e chiusura delle poltrone, valutazione della percezione del percorso di cura.
Risultati: Gli indicatori monitorati con le maggiori criticità sono stati: il tempo medio di somministrazione del cluster; la percentuale di saturazione delle poltrone; la valutazione della percezione del percorso di cura. L'implementazione delle misure gestionali applicate ad indicatori sanitari specifici ha consentito di ottenere una riduzione di circa 30 minuti del tempo medio di somministrazione del cluster, un incremento del 4% circa della percentuale di saturazione delle poltrone e della valutazione della percezione del percorso di cura da parte del paziente.
Conclusioni: Con l'applicazione del progetto è stato possibile individuare e agire sul processo assistenziale, migliorandone le performance e la qualità di vita dei pazienti, garantendo l'ottimizzazione delle risorse utilizzate.

416 - AR 16

Dal “to cure” al “to care” in Oncologia

Emanuele Paparo[1], Fabrizio Capuano[1], Carmine De Angelis[1], Davide D’Errico[1], Federica Di Mauro[1], Dario Turco[1], Viviana Sutera Sardo[1], Carlo Bernardo[1], Rosanna Egidio[1], Fabiana Rubba[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La malattia oncologica mette in atto un sistema di cure che coinvolgono il personale ospedaliero e gli informal caregiver. i care-giver sono sottoposti a fattori stressanti (burden) con ripercussioni sull’equilibrio psico-fisico. Il progetto, effettuato insieme con l’Associazione Compagni di Viaggio ONLUS e i Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) Tumori Cerebrali e Mammella, intende proporre esperienze formative di supporto per i care-giver e gli operatori sanitari, offrendo una preparazione emotiva e pratica alle cure che si troveranno a fornire al parente oncologico contribuendo a migliorare la qualità delle cure e le modalità relazionali tra i soggetti. I professionisti che partecipano al progetto (medici, infermieri) prendono parte ad un training formativo tenuto dai professionisti psicologi dell’Associazione Compagni di Viaggio. I care giver, divisi in gruppi, effettuano un test CBI (Caregiver Burden Inventory) ed incontri formativi su tematiche mediche, psicologiche e di assistenza sociale. A distanza di 3 mesi dal termine del corso, il care-giver effettua il colloquio con lo psicologo e ricompila il CBI. Inoltre su 30 pazienti selezionati del GOM Mammella, è stato somministrato un questionario di valutazione emozionale della loro esperienza di vita rispetto a delle fasi del percorso di malattia.
Risultati: Le risposte sono state analizzate poi con il metodo del word cloud e riassunte in una mappa sintetica per ogni quesito. Le parole più utilizzate per descrivere lo stato d’animo durante la malattia sono “rabbia, dolore, angoscia e preoccupazione”; durante l’attesa prima della visita sono “lunghe, estenuanti, ansiogene”; nei riguardi del medico “disponibilità, umanità, gentilezza, cordialità, professionalità”; nei riguardi dell’assistenza “ottima, disponibilità”; riguardo alla vita sociale durante la malattia “immutata, serena”; nei confronti del ritorno a casa “gioia”.
Conclusioni: Il progetto è un punto d’inizio verso una continua e progressiva umanizzazione dei percorsi integrati di accoglienza per il passaggio dal “to cure” al “to care” in oncologia.

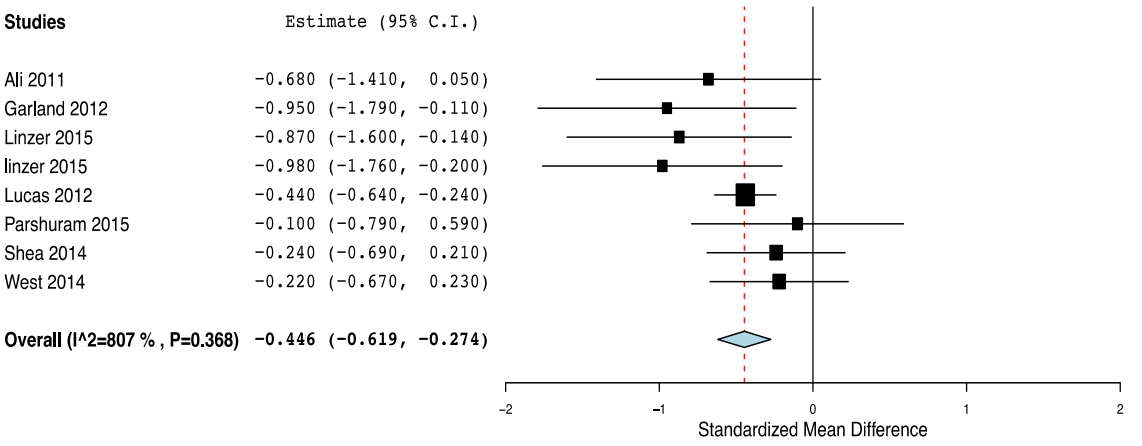
417 - AR 16

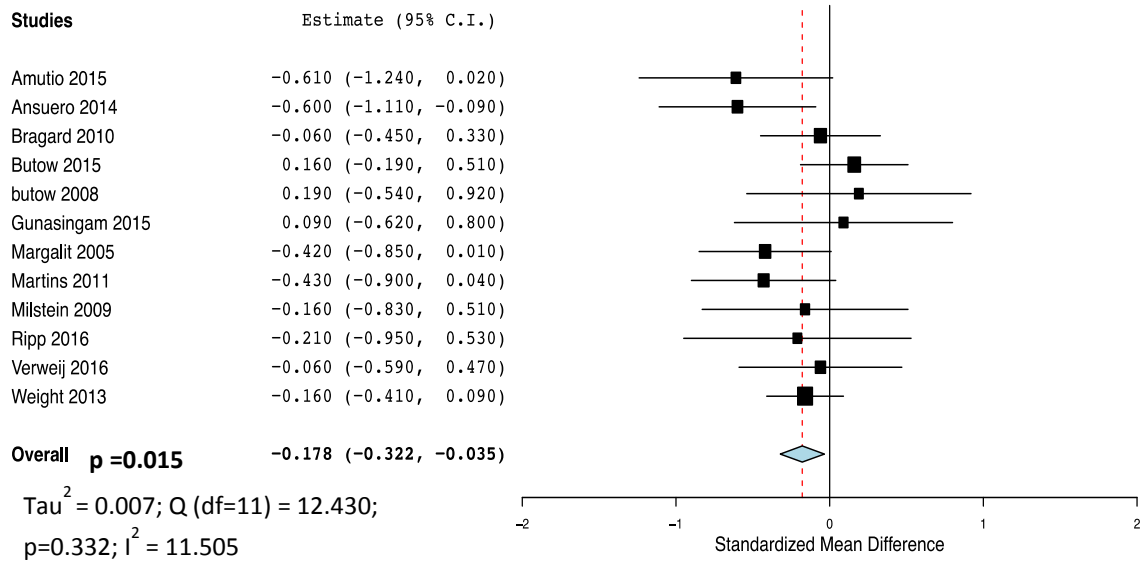
Burnout e strategie organizzative per i medici delle aree critiche: una meta-analisi

Stefania De Simone[1], Alessia Eminente[2], Maria Vargas[2], Giuseppe Servillo[2]

[1]Institute for Research on Innovation and Services for Development National Research Council of Italy;
[2]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Burnout è generalmente definito come una sindrome di esaurimento emotivo, di depersonalizzazione e derealizzazione personale, che può manifestarsi in tutte quelle professioni con implicazioni relazionali molto accentuate. Il burnout è in costante aumento soprattutto fra gli operatori sanitari delle aree critiche. Precedenti studi e revisioni sistematiche in letteratura sono state condotti sull'efficacia degli interventi individuali e organizzativi per ridurre il burnout dei medici, ma con risultati confusi e senza alcuna conformità ai moderni standard metodologici di revisione sistematica e limitate implicazioni manageriali.
Pertanto, l'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare quale strategia di intervento, orientata all'individuo o all'organizzazione, è più efficace nel ridurre il burnout del medico e fornire suggerimenti manageriali, in termini di efficacia di strategie organizzative d'intervento al riguardo.
Risultati: Attraverso una ricerca su comuni database quali EMBASE, PUBMED e MEDLINE, sono stati inclusi in questa meta-analisis1 19studi randomizzati e controllati. La meta-analisi ha mostrato che gli interventi diretti all'ottimizzazione delle strategie organizzative sono associati ad riduzione moderata del burnout (SMD = −0.446; 95% CI, −0.619 to −0.274; I^2 = 8%) mentre gli interventi diretti al miglioramento del benessere dell'operatore sanitario sono associate ad un lieve riduzione del burnout (SMD = −0.178; 95% CI, −0.322 to −0.035; I^2 = 11%).
Conclusioni: La meta-analisi ha rilevato che gli operatori sanitari possono ottenere importanti benefici dagli interventi per ridurre il burnout, in particolare dalle strategie organizzative, essendo il burnout "radicato" nelle questioni relative all'ambiente di lavoro e alla cultura organizzativa prevalente.





Tau^2 = 0.007; Q (df=11) = 12.430;

p=0.332; I^2 = 11.505

418 - AR 16

Monitoraggio microbiologico ambientale nelle sale operatorie dell'AOU Federico II: tecniche e risultati del triennio 2017 – 2019

Andrea Fidecicchi[1], Donatella Di Ruocco[1], Antonia Sacco[1], Tonia Borriello[1], Carmela Iannone[1], Davide Fusaro[1], Pierpaolo Palladino[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli interventi di sanificazione ambientale possono ridurre la colonizzazione di una superficie, prevenire la trasmissione dei patogeni e ridurre di conseguenza le Infezioni Correlate all'Assistenza.All'interno dell'AOU Federico II le procedure di sanificazione sono monitorate regolarmente dal personale del DAI di Sanità Pubblica. Nel presente lavoro si illustrano e si commentano i risultati dei controlli microbiologici ambientali routinari finalizzati alla quantificazione della carica microbica su aria e superfici delle sale operatorie dell'AOU Federico II. La presentazione di tali risultati costituisce un primo step di rivalutazione del sistema di monitoraggio microbiologico finalizzato ad individuare aree di criticità in cui sono possibili interventi migliorativi.
Risultati: Nel triennio 2017-2019**, s**ono stati effettuati 1392 prelievi ambientali in sale operatorie aziendali, il 63,51% dei quali su superfici e il 36,49% su aria. Sul 3.45% dei campioni sono state riscontrate cariche superiori ai limiti previsti dalle Linee Guida ISPESL 2009. In particolare, il 93,75% è stato rilevato su superfici e il 6,25% su aria. I punti più frequentemente risultati non idonei sono stati i lavabi chirurgici (57,78%), il tavolo operatorio (15,56%) e il carrello servitore (13,33%).
Conclusioni: L'analisi dei risultati ha messo in evidenza che ci sono superfici che più frequentemente di altre mostrano cariche superiori al limite consentito. La bassa frequenza di non conformità nell'aria delle sale operatorie è indice del buon funzionamento degli impianti di ventilazione e condizionamento a contaminazione controllata. Al fine di offrire una chiave di lettura più chiara, identificare la specie o le specie patogene incluse fra le possibili contaminanti ambientali e la loro provenienza, è auspicabile l'integrazione di una componente qualitativa nei controlli routinari, rispetto al solo dato quantitativo, con l'obiettivo di elaborare protocolli di sanificazione mirati.

419 - AR 16

Monitoraggio microbiologico ambientale nell'AOU Federico II: alto e medio rischio nel triennio 2017 – 2019

Viviana Pastore[1], Clotilde De Marco[1], Ilaria Ribera[1], Mariapia Del Core[1], Carmela Iervolino[1], Eugenio Toscano[1], Francesca Pennino[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Gli ambienti di degenza possono venire classificati in macro-aree di rischio infettivo sulla base della destinazione d'uso e della tipologia di soggetti che usufruiscono dei locali. Presso l'AOU Federico II vengono eseguiti campionamenti periodici su superfici con quantificazione della carica microbica per valutare le procedure di sanificazione nelle aree ad alto e medio rischio infettivo.
Sulla base dei risultati del triennio 2017 – 2019, sono stati digitalizzati i dati di controllo microbiologico effettuati presso tali aree, con l'obiettivo di valutare l'andamento delle non conformità, effettuare un confronto diretto fra tipologie di area diverse e offrire spunti per rivalutare i protocolli di monitoraggio.
Risultati: Sono stati effettuati, nel triennio considerato, 3042 campionamenti ambientali su superfici, di cui il 56,90% in alto rischio e il 43,10% in medio rischio. Sono state rilevate 188 non conformità, il 30,85% in alto rischio e il 69,15% in medio rischio. L'andamento delle non conformità, in rapporto al numero di rilevazioni effettuate, risulta costante nel tempo (fra il 2,85% e il 4,10% all'anno nell'alto rischio e fra il 9,16% e il 10,66% all'anno presso il medio rischio).
Conclusioni: Le aree ad alto rischio risultano meno contaminate rispetto a quelle a medio rischio. La distribuzione delle non conformità segue un andamento costante nel tempo e coerente con il livello di rischio infettivo di ciascuna area, mostrando la validità dei protocolli di sanificazione. Nell'ottica di una revisione del protocollo di controllo microbiologico che includa una valutazione qualitativa della flora ambientale ospedaliera, successivi approfondimenti si concentreranno sulla possibilità di affiancare altre tipologie di terreno di coltura ai controlli microbiologici che vengono attualmente effettuati di routine.

420 - AR 16

Impatto della normativa farmaceutica sull'utilizzo dei farmaci biosimilari: una analisi di Real World Data

Ilaria Guarino[1], Valeria M Monetti[1,2], Enrica Menditto[1,2], Valentina Orlando[1,2]

[1]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità per il Servizio Sanitario Nazionale in quanto, contribuendo a contenere i costi della spesa farmaceutica, permettono di garantire la sostenibilità delle cure. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato due Position Paper volti all'incentivazione dell'utilizzo dei farmaci biosimilari nella pratica clinica (2013 e 2018). Pertanto, l'obiettivo del presente studio è stato quello di andare a valutare l'impatto della normativa farmaceutica, attuata tra il 2010 e il 2018 in Italia, sull' utilizzo dei farmaci biosimilari.
Risultati: L'analisi di farmacoutilizzazione ha mostrato che, a livello nazionale, l'impatto della normativa farmaceutica sull'utilizzo dei biosimilari è stato crescente nel tempo. In particolare, andando a suddividere i biosimilari in ondate, sulla base dell'anno dell'immissione in commercio, è emerso che: i biosimilari appartenenti alla prima ondata hanno mostrato una maggiore penetrazione rispetto ai biosimilari della seconda e terza ondata arrivando a rappresentare, rispettivamente, il 65%, il 52% e il 32% nell'anno 2018. Inoltre, andando a stratificare il consumo di biosimilari per area geografica è emerso che per tutte e tre le ondate la penetrazione di biosimilari risulta maggiore al Nord Italia rispetto al Sud Italia.
Conclusioni: la normativa farmaceutica rappresenta un efficace strumento di penetrazione dei farmaci biosimilari nella pratica clinica. Le differenti politiche locali ed il comportamento dei medici prescrittori potrebbero rappresentare i fattori determinanti la differente penetrazione dei farmaci biosimilari a seconda dell'area geografica.

421 - AR 22

Medicina di precisione e del lavoro: opportunità e criticità applicative

Luca Fontana[1], Veruscka Leso[1], Ivo Iavicoli[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In una società sempre più attenta ai bisogni individuali e alla personalizzazione di offerte e servizi, anche in ambito sanitario si sta diffondendo il concetto di medicina "di precisione" o "personalizzata". Si tratta del tentativo, supportato dalle emergenti evidenze nel campo della biologia molecolare, di personalizzare strategie di prevenzione, diagnosi e cura delle patologie considerando la variabilità genetica, l'esposizione ambientale, e gli stili di vita delle singole persone. In tale contesto, appare importante definire come l'approccio della medicina di precisione possa essere integrato nell'ambito della medicina del lavoro.
Risultati: Il processo di valutazione dei rischi, in ambito occupazionale, potrebbe beneficiare delle informazioni derivanti dalla medicina di precisione sia nella identificazione delle proprietà pericolose degli agenti cui i lavoratori sono esposti, in termine, anche, di effetti genotossici ed epigenetici, che nella caratterizzazione del pericolo e definizione delle curve dose-risposta. A tal riguardo, la medicina di precisione potrebbe fornire informazioni utili nella determinazione della relazione "gene-ambiente" e quindi, della variabilità della risposta biologica ai diversi agenti in base al profilo genetico/epigenetico individuale, come pure nell'identificazione dei meccanismi molecolari sottesi e di possibili, nuovi indicatori biologici di esposizione ed effetto. In tale contesto, la medicina di precisione potrà anche supportare la definizione di adeguate e mirate strategie di prevenzione e protezione, inclusa l'implementazione dei protocolli di sorveglianza sanitaria, e lo sviluppo di programmi innovativi di promozione della salute. Tuttavia, aspetti di carattere etico, sociale e medico-legale andranno attentamente valutati al fine di definire un'applicazione pratica, non discriminatoria, di tale approccio.
Conclusioni: Uno sviluppo responsabile della medicina del lavoro "di precisione" dovrà tenere in adeguata considerazione, non solo le opportunità offerte da una medicina personalizzata, ma anche le possibili implicazioni di carattere etico e sociale per la forza lavoro coinvolta, per una tutela globale della salute occupazionale.

422 - AR 22

Esposizione occupazionale a nanomateriali: implicazioni e sfide per la valutazione e gestione dei rischi

Veruscka Leso[1], Luca Fontana[1], Maria Luigia Ercolano[1], Mauro Fedele[1], Rosaria Romano[1], Ivo Iavicoli[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il crescente impiego di materiali di dimensione nanometrica in numerosi settori produttivi ha incrementato i livelli di esposizione della popolazione generale e, in particolare, dei lavoratori coinvolti nella produzione e lavorazione di tali materiali. Pertanto, in considerazione delle ancora limitate conoscenze in merito alle proprietà pericolose dei nanomateriali e dei possibili effetti per la salute dei soggetti esposti, è importante definire strategie cautelative di valutazione e gestione dei rischi.
Risultati: Una corretta valutazione e gestione dei rischi prevede un adeguato monitoraggio ambientale e personale dell'esposizione. Tuttavia, strategie condivise di monitoraggio non sono ancora state definite, in relazione alla mancata identificazione dei parametri dosimetrici da valutare e alle difficoltà tecniche di campionamento. In maniera complementare, informazioni sull'esposizione possono derivare dal monitoraggio biologico. A tal riguardo, studi di tossico-cinetica e dinamica dei nanomateriali, condotti dal nostro gruppo di ricerca su modelli animali, hanno evidenziato come il contenuto di metallo elementare, in differenti matrici biologiche, possa rappresentare un possibile indicatore di esposizione a nanomateriali metallici o a base di ossido di metallo. Tali studi hanno inoltre permesso di identificare possibili organi bersaglio dell'azione tossica dei nanomateriali ed indicatori di effetto precoce a livello locale o sistemico, tra cui alterazioni nei mediatori di infiammazione, stress ossidativo, e danno d'organo. Gli indicatori di esposizione ed effetto identificati in contesti sperimentali, sono in corso di verifica e validazione in studi su lavoratori esposti, su cui attualmente le informazioni sono ancora preliminari.
Conclusioni: Una approfondita conoscenza del comportamento tossico-cinetico e dinamico dei nanomateriali, anche in relazione alle loro proprietà fisico-chimiche, intrinseche o acquisite nel contatto con i liquidi biologici, potrà supportare un più mirato processo di valutazione e gestione dei rischi che tenga in considerazione le differenti situazioni di esposizione occupazionale e le possibili condizioni di ipersuscettibilità della popolazione esposta.

423 - AR 17

La Medicina Narrativa in Pediatria

Francesco Nunziata[1], Clara Coppola[1], Alfredo Guarino[1], Grazia I Continisio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La Medicina Narrativa (MN) è una metodologia clinico-assistenziale basata su competenze comunicative, per comprendere la pluralità di prospettive che intervengono nell'evento-malattia. In questo senso la MN ricorda il modello bio-psico-sociale (BPS). Applicando la classificazione di Kleinman in narrative prevalentemente "disease", illness", "sickness" corrispondenti alle componenti B, P ed S del sistema BPS, sono state raccolte narrative da casi di bambini con malattie croniche gravi. Sono stati investigati i determinanti di classificazione legati agli story teller e alla malattia.
Risultati: Sono stati arruolati: 12 pazienti tra 8 e 18 anni, ricoverati per patologie croniche (Fibrosi cistica, Linfoma Epatotopatie, Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale, Insufficienza intestinale in alimentazione parenterale, HIV). I testi sono stati analizzati secondo Kleinmann, classificando le narrative come prevalentemente disease, illness o sickness, in base alla percentuale di testo su aspetti clinici (B), emozionali (P) o sociali (S), derivanti dalla malattia. Il 61% del testo narrativo è stato classificato come "illness", il 28% come "disease" e l'11% come "sickness". Tutte le narrazioni erano focalizzate sulla "illness". Narrative di pazienti e medici da un lato, ed infermieri e genitori dall'altro presentavano dei cluster simili. Le narrative erano anche determinate dal tipo di malattia: la "illness" era in gran parte prevalente in tutte le patologie tranne che nel gruppo di malattia di Crohn e dell'infezione da HIV, che aveva una prevalenza di malattia correlata allo stigma. L'analisi qualitativa ha rivelato bisogni nascosti, paure specifiche nei bambini, esaurimento e ansia tra il personale sanitario.
Conclusioni: Lo studio rappresenta un unicum nel suo genere per la popolazione pediatrica (8-17 anni). Gli approcci narrativi consentono l'identificazione di problemi che possono avere un impatto negativo sulla vita dei pazienti e dei loro genitori. I bisogni principali sono emotivi piuttosto che clinici, diversi a seconda delle condizioni di salute e dei narratori.

424 - AR 17

Caratterizzazione genetica di una popolazione di pazienti affetti da schizofrenia: Il ruolo delle varianti strutturali rare nel modulare l'endofenotipo farmacoresistente

Annarita Barone[1], Mariateresa Falco[3], Felice Iasevoli[1] Marta Matrone[1], Elisabetta F Buonaguro[1,2], Licia Vellucci[1], Riccardo Pariano[1], Federica Milandri[1], Rita Genesio[3], Piero Pignataro[3], Mario Capasso[3,4], Antonella Gambale[3,4], Giuseppina Vitiello[3], Immacolata Andolfo[3,4], Lucio Nitsch[3], Achille Iolascon[3,4], Andrea de Bartolomeis[1]

[1]U.O.C. di Psichiatria e Psicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centro di Riabilitazione Don Orione, Ercolano;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II;
[4]Ceinge Biotecnologie Avanzate, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La schizofrenia (SCZ) è un disturbo psichiatrico cronico e invalidante caratterizzato da un background genetico non-mendeliano altamente complesso. I recenti approcci di tipo GWAS (Genome Wide Association Study) hanno permesso di identificare centinaia di Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), che tuttavia esibiscono singolarmente un effetto modesto sul rischio di sviluppare la malattia. L'analisi della Copy Number Variants (CNVs) ha invece chiarito il ruolo delle varianti strutturali rare, meno frequenti nei pazienti affetti da SCZ, ma tali da conferire un rischio significativo di sviluppare la malattia. L'intento di questo studio è quello di caratterizzare geneticamente una popolazione di pazienti (34: 8 femmine, 26 maschi) affetti da SCZ mediante CGH+SNP array.
Risultati: CNVs patogenetiche sono state riscontrate in 9 pazienti (27%). I riarrangiamenti identificati sono: delezione 15q13.1, duplicazione 16p13.11, delezione 22q11.22 (TOP3B), duplicazione 22q11.22 (PRODH, DGCR5, DGCR6), delezione RBFOX1, delezione TCF4; derivativo del cromosoma X (traslocazione X;Y).
In 15 pazienti (44%) sono state rilevate CNVs potenzialmente patogenetiche che coinvolgono geni del neurosviluppo o correlati a patologie psichiatriche. Infine, 10 pazienti (29%) non hanno esibito CNVs di interesse, ma mostravano aree di omozigosità in regioni in cui mappano geni del neurosviluppo.
Conclusioni: L'analisi delle CNVs ha permesso di caratterizzare la struttura genetica della malattia nell'intera popolazione, valutare il rischio di ricorrenza, e in alcuni casi ha consentito di perfezionare la diagnosi, identificando una condizione genetica specifica sottostante.
L'elevata prevalenza di CNVs patogenetiche nel nostro campione (27% vs 2% riportato in letteratura) potrebbe essere ricondotta ad una più elevata percentuale di pazienti refrattari alle terapie e severamente ammalati, dal momento che il reclutamento è avvenuto presso il servizio di Farmacoresistenza Psichiatrica. Pertanto, il nostro proposito futuro sarà quello di dimostrare una robusta modulazione genetica sugli endofenotipi TRS, ampliando la dimensione del campione e conducendo ulteriori indagini nei pazienti in cui sono state rilevate alterazioni a significato incerto.

425 - AR 17

Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione in età evolutiva: diagnosi e trattamento delle forme gravi

Maria P Riccio[1], Giuseppina Corrado[1], Ilaria d'Alessandro[1], Gennaro Catone[1], Sara Mobilia[1], Serena Spigno[1], Maria Auricchio[1], Renata Auricchio[1], Adriana Franzese[1], Carmela Bravaccio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: l'età di esordio dei "Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione" (DSM-5, APA 2013) si è notevolmente abbassata, determinando frequenti scompensi nutrizionali che si ripercuotono sullo stato di salute generale del soggetto. Il lavoro analizza caratteristiche cliniche e scelte terapeutiche in soggetti in età evolutiva con disturbi della nutrizione e alimentazione, al fine di individuarne adeguate strategie di gestione.
Risultati: 29 soggetti (9M; 20F), di età compresa tra 3 e 17 anni (M=11 anni e 8 mesi), ricoverati nell'anno 2019 presso la UOSD di Neuropsichiatria Infantile dell'AOU Federico II di Napoli, per disturbo alimentare: 10/29 (9F;1M) con diagnosi di anoressia nervosa (M-età=15 anni e 1mese); 3/29 (2M;1F) con binge eating disorder (M-età= 14 anni e 3 mesi); 13/29 (8F;5M) con disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo - ARFID (M-età=8anni e 2mesi); in 2/29 casi il rifiuto/difficoltà all'alimentazione è legato a un disturbo da sintomi somatici e in 1 caso è stata posta diagnosi di acalasia. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione multidisciplinare (neuropsichiatra infantile, nutrizionista, pediatra, psicologo); i soggetti affetti da binge eating hanno necessitato di farmacoterapia (SSRI; aripiprazolo); 4/10 pazienti con anoressia hanno ricevuto trattamento con aripiprazolo; 3/13 soggetti con ARFID hanno necessitato di trattamento con SSRI. Nel 70% dei casi è stata necessaria nutrizione artificiale per sopperire all'introito calorico/nutrizionale fortemente deficitario.
Conclusioni: la gestione dei disturbi alimentari necessita di equipe multidisciplinare e spesso di trattamenti combinati (nutrizionale/comportamentale/farmacologico). Gli ARFID si manifestano in età più precoce rispetto alle condizioni di anoressia o binge eating, sono più frequenti nei maschi, rischiano di stabilizzarsi nel tempo, necessitando in tal caso di farmacoterapia. L'individuazione precoce ed un intervento tempestivo appaiono necessari per contenere i danni nutrizionali, prevenire complicanze mediche associate, avviare percorsi di terapia per contenere le comorbidità e migliorare la gestione del sintomo.

426 - AR 17

La densità postsinaptica glutammatergica nell'esposizione allo stress prenatale: espressione genica del recettore mGluR5 e delle proteine Homer

Licia Vellucci[1], Elisabetta F Buonaguro[1], Sara Morley-Fletcher[2], Camilla Avagliano[1], Felice Iasevoli[1], Hammou Bouwalerh[2], Gilles Van Camp[2], Ferdinando Nicoletti[3], Stefania Maccari[4], Andrea de Bartolomeis[1]

[1]Laboratorio di Psichiatria molecolare e traslazionale, Unità di farmacoresistenza, Sezione di Psichiatria e Psicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed Odontostomatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Università di Lille, CNRS, UMR8576 – UGSF, Unità di glicobiologia strutturale e funzionale, Lille, Francia; International Associated Laboratory (LIA), "Pstress prenatale e patologie neurodegenerative", Università di Lille – CNRS, UMR 8576, e Università di Roma "La Sapienza", IRCCS Neuromed, Italia;
[3]IRCCS Neuromed, 86077, Italia; Dipartimento di Psicologia umana e farmacologia, Università di Roma "La Sapienza, Roma;
[4] Università di Lille, CNRS, UMR 8576 – UGSF- Unità di glicobiologia strutturale e funzionale, F-59000 Lille, Francia; Dipartimento di scienze medico-chirurgiche e biotecnologia, Università di Roma "La Sapienza", Roma.

Introduzione ed obiettivi: Si è visto che i recettori metabotropici del glutammato di tipo 5 (mGluR-5) sono implicati nel meccanismo di resilienza allo stress. Essi entrano nella formazione della densità post-sinaptica (PSD), una porzione elettrondensa della sinapsi glutammatergica che agisce da nodo per più pathways cellulari. Lo stress prenatale nel ratto induce una serie di alterazioni che portano la prole adulta ad una perdita di resilienza allo stress. Nel presente studio, abbiamo esaminato l'espressione dei geni che codificano per mGluR5 (Grm5) e per le isoforme, corta e lunga, della proteina Homer nelle differenti regioni del cervello della prole di ratti femmine che durante la gravidanza erano state esposte a ripetute sessioni di stress ("Stress perinatale" o prole PRS).
Risultati: Abbiamo investigato la risposta comportamentale utilizzando il light/dark box test (i PRS hanno trascorso molto meno tempo nella porzione illuminata della scatola rispetto al gruppo di controllo) e l'espressione dei geni della PSD (Homer1a, Homer 1b, Gmr5), in corteccia prefrontale, caudato-putamen, amigdala ed ippocampo dorsale mediante *In situ hybridization*. In amigdala, i livelli di Homer 1a erano significativamente aumentati nei ratti PRS, mentre Homer1b e Gmr5 significativamente ridotti, viceversa per le altre aree cerebrali. Abbiamo inoltre valutato il rapporto tra l'espressione di Homer1a e Homer1b/mGluR5, trovando uno shift significativo verso l'espressione di Homer1a nell'amigdala e verso quella di Homer1b/mGlur5 nelle altre regioni cerebrali. Tali pattern di espressione erano significativamente correlati con l'osservazione comportamentale: in amigdala e nelle altre regioni cerebrali, l'espressione di Homer1b e Gmr5 mostrava una correlazione positiva con il tempo speso nella porzione illuminata della scatola, mentre Homer1a in amigdala mostrava una correlazione negativa con il test comportamentale, in contrasto con le altre regioni cerebrali analizzate.
Conclusioni: Tali risultati suggeriscono che lo stress prenatale incide sull'espressione delle molecole analizzate della PSD, durante lo sviluppo, in alcune regioni cerebrali con ruolo predominante in amigdala.

427 - AR 17

Temperamento ciclotimico-ipersensibile nei giovani: rifinire la struttura, i metodi di valutazione e il significato clinico in una popolazione di pre-adolescenti

Simone Pisano[1], Vincenzo P Senese[1], Carmela Bravaccio[1], Pia Santangelo[1], Annarita Milone[1], Gabriele Masi[1], Gennaro Catone[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: il Temperamento Ciclotimico-Ipersensibile (TCI) è stato messo in relazione con la depressione, la bipolarità e la suicidalità. Tuttavia, la sua concettualizzazione è ancora dibattuta, così come manca un metodo di valutazione validato psicometricamente, soprattutto nei giovani. Scopo dello studio è quello di valutare la struttura fattoriale, la proprietà psicometriche e i correlatico clinico-psicopatologici del Questionario per Il Temperamento Ciclotimico Ipersensibile in una popolazione di pre-adolescenti (n 2959 giovani con età tra 10 e 14 anni).
Risultati: il temperamento ciclotimico ipersensibile è meglio spiegato con un modello a due fattori correlati, uno chiamato "moodiness/hypersensitiveness", più associato a sintomi internalizzanti, uno chiamato "impulsiveness/emotional dysregulation, più associato a sintomi esternalizzanti. Una versione rivista a 22 items del questionario ha mostrato buone proprietà psicometriche. Un cut off di 15 per le femmine e 17 per i maschi è risultato accura, sensibile e specifico a sufficienza per disciminare soggetti con sintomi clinici.
Conclusioni: il TCI è un concetto rilevante nel reame dei disturbi affettivi e può essere misurato accuratamente anche nei giovani. Esso descrive soggetti con la co-eistenza di sintomi internalizzanti ed esternalizzanti, che possono essere difficilmente diagnosticati con una prospettiva basata sul DSM.

428 - AR 17

Verso un approccio machine learning-oriented per la valutazione e la predizione di tratti psicopatologici emergenti da processi cognitivo-affettivi

Pasquale Dolce[1], Mauro N Maldonato[2]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Negli ultimi anni è sempre più diffuso l'interesse dell'integrazione del Machine Learning (ML) nell'ambito della Statistica Medica. Diversi metodi di ML sono stati utilizzati in ambito medico, concentrandosi principalmente sullo sviluppo di strumenti di predizione. L'obiettivo di questo lavoro è quello di sviluppare una procedura che integri metodi statistici tradizionali e tecniche di ML per la validazione di uno strumento psicometrico mirato alla valutazione dei processi patologici affettivi e cognitivi in soggetti affetti da disturbi della psiche.
Risultati: La selezione degli item è stata effettuata utilizzando l'analisi fattoriale, per valutare la struttura latente delle scale costruite, e una procedura randomizzata di ML che utilizza reti neurali artificiali ad ogni step, per la predizione della diagnosi psicopatologica di soggetti clinici sulla base delle risposte date al test. Rispetto all'utilizzo esclusivo dell'analisi fattoriale, la procedura proposta ha selezionato l'insieme degli item che massimizza il potere predittivo dello strumento, preservando la struttura latente delle scale e, di conseguenza, la loro validità psicometrica.
Conclusioni: L'utilizzo delle tecniche di ML in ambito medico richiede un'attenta valutazione degli standard metodologici consolidati nella statistica tradizionale e non dovrebbe prescindere dai modelli teorici ed empirici di partenza. Il ML è sicuramente uno strumento potente ed efficace per l'analisi dei dati quando viene utilizzato come supporto ai metodi statistici tradizionali. I due approcci dovrebbero essere considerati complementari piuttosto che competitivi. La procedura di ML proposta in questo studio dipende in modo cruciale dalle conoscenze a priori sul dominio cui appartengono i dati e ha permesso di costruire uno strumento diagnostico coerente con la teoria di riferimento, utile sia per descrivere la struttura latente delle scale, le relazioni tra gli item e le caratteristiche della popolazione di riferimento, che per fare previsioni sullo stato psicopatologico dei soggetti.

429 - AR 17

Tocofobia ed outcomes materno-fetali

Antonio Mercorio[1], Luigi Carbone[1], Cristiano Scandurra[1], Marzia Duval[1], Roberta Schiano di Cola[1], Marta Campanile[1], Fulvio Zullo[1], Maurizio Guida[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La tocofobia può essere responsabile come già noto in letteratura di una elevata incidenza di outcomes ostetrici sfavorevoli quali distocie del parto, ricorso al taglio cesareo di emergenza, richiesta di taglio cesareo elettivo e di analgesia intrapartum. L'obiettivo è di valutare l'impatto della tocofobia su un campione di gravide afferente all'AOU Policlinico Federico II correlandolo all' incidenza di tagli cesarei. È uno studio prospettico di coorte, in cui 100 donne a termine con gravidanza singola a basso rischio e senza controindicazioni al parto spontaneo sono state sottoposte ad un questionario (WDEQ) composto da 33 items per la stima della tocofobia. Con un cut-off ≥85 sono state individuate le pazienti tocofobiche.
Risultati: Su 100 pazienti 30 sono risultate tocofobiche: di queste, 7/30 (23.3%) sono state sottoposte a taglio cesareo contro 12/70 (17.1%) delle pazienti non tocofobiche.La condizione tocofobica risulta associata ad outcomes sfavorevoli ma tale associazione non è statisticamente significativa.
Conclusioni: La tocofobia rappresenta una condizione patologica capace di evoluzione patologica del parto, e va contrastata attraverso una politica di informazione e sostegno psicologico. Tali dati vanno confermati su popolazioni più ampie.

430 - AR 17

L’importanza della diagnosi precoce nei Disturbi dello Spettro Autistico

Rosamaria Siracusano[1], Gianfranca Auricchio[1], Emilia Sarnataro[1], Ilaria d’Alessandro[1], Francesca Cavallaro[1], Nicoletta Pellino[1], Carmela Bravaccio[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Disturbo dello Spettro autistico (ASD) rappresentano una condizione che generalmente accompagna l’individuo per tutta la vita. Tuttavia, negli ultimi anni il concetto di outcome legato all’ASD è stato significativamente modificato. In particolare, numerosi studi evidenziano che, tra i predittori di outcome migliore oltre al QI, all’età di comparsa del linguaggio e all’assenza di comorbidità, un ruolo fondamentale è dato dalla precocità della diagnosi e dall’avvio immediato di un trattamento riabilitativo. In tale ottica a Gennaio 2019 è stato istituito l’ambulatorio precoce dei disturbi del neurosviluppo c/o l’U.O.S.D. dell’A.O.U.Federico II.
Risultati: Sono stati accolti in tale ambulatorio 47 pazienti (37 M e 10 F) di età compresa tra i 5 e 30 mesi (età media 23,6 mesi), con accesso diretto su indicazione dei pediatri di famiglia o di specialisti NPI. Tutte le richieste sono state accolte con un tempo medio di attesa tra il primo contatto e la prima visita di 20 giorni. Per il 6,4% è stato necessario effettuare un approfondimento: la diagnosi di ASD è stata posta nel 20 % del casi, il rischio di ASD ne 57%% del casi, altro tipo di diagnosi nel 23% del casi. E’ stato previsto un follow up dopo 6 mesi e uno dopo 12 mesi per valutare la conferma della diagnosi.
Conclusioni: La creazione di un ambulatorio dedicato alla diagnosi precoce di ASD ha consentito un rapido accesso ad un equipe dedicata e un precoce avvio di un trattamento specifico. I primi risultati confermano la rapida modifica di quadri evolutivi a rischio quando precocemente presi in carico. L’individuazione precoce ed un intervento tempestivo appaiono necessari infatti per prevenire la strutturazione di alcuni sintomi e per colmare i gap tipici di questi disturbi.

431 - AR 19

Importanza della medicina personalizzata: ruolo dei modelli *ex-vivo* nella diagnosi e nel trattamento della Fibrosi Cistica

Marika Comegna[1,2], Immacolata Zollo[1,2], Federica Zarrilli[1,2], Noemi Falcone[1,2], Gustavo Cernera[1,2], Antonella M Di Lullo[2,3], Giuseppe Castaldo[1,2], Felice Amato[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE-Biotecnologie avanzate s.c.a.r.l, Napoli;
[3]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator) che codifica per una proteina canale del cloro. La diagnosi di FC si basa su sintomi clinici, test del sudore alterato ed identificazione delle mutazioni causative della malattia. Ad oggi, sono note circa 2000 varianti genetiche, anche se la patogenicità è stata attribuita solo a circa 400 di queste varianti. L'uso diffuso del sequenziamento di nuova generazione (NGS) nei laboratori clinici ha permesso, con elevata precisione e riduzione dei costi, un incredibile progresso nella diagnosi genetica. Tuttavia, l'interpretazione delle varianti genetiche identificate rappresenta ancora una delle fasi limitanti di questa tecnica. Inoltre, l'avvento di nuovi farmaci in grado di correggere il difetto di base della proteina CFTR sta cambiando il destino di molti pazienti, ma non di tutti. Infatti, i nuovi farmaci sono stati approvati per pazienti con specifiche mutazioni.
Quindi, allo scopo di valutare da un lato l'effetto fisio-patologico di nuove/rare mutazioni e dall'altro di testare la risposta dei pazienti ai farmaci in commercio o in fase di screening, abbiamo sviluppato una piattaforma di studi funzionali basata sull'analisi *ex vivo* di cellule epiteliali nasali umane (hNEC) prelevate direttamente dal paziente. Le hNEC ottenute mediante "brushing" nasale da pazienti, compresi quelli in età pediatrica, sono messe in coltura e differenziate in epitelio pseudostratificato.
Risultati: L'analisi sulle hNEC ha permesso ai clinici di sottoporre a trattamento terapeutico, una piccola paziente, altrimenti esclusa in base al suo genotipo.
Conclusioni: I dati provenienti da questo nuovo approccio sperimentale dimostrano che l'uso del modello *ex-vivo* di cellule epiteliali nasali è un importante e valido strumento di ricerca traslazionale nello studio della Fibrosi Cistica, e non solo, permettendoci di evitare, attraverso una medicina personalizzata, trattamenti inutili, costosi e talvolta dannosi per il paziente.

432 - AR 19

La delezione dei geni *Hmga1* e *Hipk2* causa morte perinatale associata a stress respiratorio ed alterazioni della tiroide nel topo

Valeria Valente[1], Raffaele Gerlini[1], Elena Amendola[1], Andrea Conte[1], Sara C Credendino[1], Francesca Cammarota[1], Simona Paladino[1], Gabriella De Vita[1], Alfredo Fusco[1], Giovanna M Pierantoni[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: HIPK2 è una serina-treonina chinasi che svolge un ruolo cruciale nella regolazione di importanti funzioni cellulari integrando una grande varietà di segnali e regolando l'attività di fattori e cofattori trascrizionali. Precedentemente, il nostro gruppo ha dimostrato la diretta interazione tra HIPK2 e HMGA1, un fattore architetturale della cromatina espresso ubiquitariamente nei tessuti embrionali. HIPK2 lega e fosforila HMGA1 diminuendone l'affinità per il DNA e riducendone l'attività trascrizionale. Allo scopo di caratterizzare il ruolo funzionale dell'interazione tra le due proteine *in vivo*, abbiamo generato un modello murino in cui entrambi i geni sono deleti.
Risultati: Circa il 50% dei topi *Hmga1/Hipk2* ''double knock-out'' (DKO) muore alla nascita. Dall'autopsia abbiamo rilevato una severa alterazione della morfologia polmonare, caratterizzata dalla mancata distensione degli alveoli che appaiono anche immaturi e collassati. Tale condizione, nota come ''atelettasia'', suggerisce un'insufficienza respiratoria come causa della morte dei topi DKO. Mediante qPCR e Western Blot, abbiamo riscontrato una drastica riduzione dell'espressione delle proteine del surfattante SP-A, SP-B, SP-C, essenziali per lo sviluppo dei polmoni. Tali geni, come dimostrato da saggi di attività luciferasica, sono regolati positivamente da HIPK2 e HMGA1. Inoltre, i topi DKO mostrano un'alterata espressione dei marcatori del differenziamento tiroideo, TPO, TSHr e TG, come conseguenza della riduzione dell'espressione dei fattori trascrizionali tiroidei PAX8 e FOXE1 causata dall'assenza dell'espressione delle proteine HMGA1 e HIPK2. Al contrario, la singola delezione di *Hmga1* o *Hipk2* nel topo non influisce né sulla morfologia polmonare né su quella tiroidea, indicando che il fenotipo del topo DKO è dovuto all'assenza di un'interazione funzionale *in vivo* delle due proteine.
Conclusioni: In conclusione, i nostri dati indicano il ruolo critico della cooperazione di HIPK2 e HMGA1 nello sviluppo e nella funzionalità dei polmoni e della tiroide, suggerendone un potenziale coinvolgimento nella patogenesi di malattie di questi organi nell'uomo.

433 - AR 19

Handigrip strenght e dinamopenia in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Ludovica Capitelli[1], Anna A Stanziola[1], Ada Di Gregorio[2], Lorena Gallotti[1], Paola Alicante[2], Alessandro Sanduzzi Zamparelli[1], Luca Scalfi[2], Marialuisa Bocchino[1]

[1]Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Nutrizione Applicata e Dietetica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La misura della forza muscolare deve essere parte della valutazione clinica di tutti pazienti con IPF. Finora, sono pochissimi i dati in letteratura disponibili su questo argomento. Nostro scopo è stato valutare la prevalenza di bassi valori di forza di presa della mano-HGS (dinamopenia) nei pazienti con IPF e studiare le relazioni dell'HGS con le variabili respiratorie e antropometriche, nonché con la composizione corporea.
Risultati: Novantotto pazienti con IPF (66 M e 32 F) sono stati reclutati presso la nostra unità operativa complessa di Pneumologia. Le prove di funzionalità respiratoria sono state ottenute utilizzando lo strumento Quark PFT 2008 Suit Version, Cosmed. L'HGS è stato misurato per entrambi gi arti superiore. La dinamopenia è stata identificata utilizzando sei diversi set di criteri proposti dalla letteratura. La composizione corporea è stata stimata mediante analisi della bioimpedenziometria (BIA). I pazienti con IPF avevano un'età media di 69,6±7,8 anni, peso 73,7±14,0 kg e BMI 28,1±4,8 kg/m². L'HGS era più elevata nei pazienti uomini e diminuiva significativamente con l'età, mostrando anche una correlazione significativa (moderata e diretta) con la DLco% predetto e con le massime pressioni inspiratoria ed espiratoria. L'HGS era anche direttamente associata con la statura, il peso corporeo, l'indice di massa corporea e, più significativamente, con la massa magra alipidica e la massa muscolare scheletrica appendicolare. La dinamopenia è stata osservata nel 20,4-57,1% dei pazienti con IPF (secondo diversi criteri), risultando più frequente nei pazienti di età>75 anni e in quelli con prognosi peggiore (secondo GAP e TORVAN).
Conclusioni: Nei pazienti con IPF l'HGS è significativamente associato alla DLco% predetto, al peso e alla composizione corporea. Si osserva un'alta prevalenza di dinamopenia, ancora più evidente nei pazienti più anziani e con prognosi peggiore.

434 - AR 19

Differenze sessuali nella risposta mediata dai recettori β_2 nelle vie aeree

Ida Cerqua[1], Antonietta Rossi[1], Mariantonietta Riemma[1], Giuseppe Cirino[1], Fiorentina Roviezzo[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'incidenza e la severità delle patologie respiratore, come l'asma, risulta essere influenzata dal sesso. Durante l'infanzia la prevalenza dell'asma è maggiore nei maschi, invece durante la pubertà si verifica un' inversione di tale incidenza. Infatti, le donne sono più colpite in età adulta, suggerendo che gli ormoni sessuali svolgono un ruolo importante nella manifestazione clinica dell'asma. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che il sesso svolge un ruolo importante nella regolazione della reattività bronchiale. In tale contesto l'obiettivo di tale studio è stata la valutazione delle differenze sessuali nella risposta broncodilatante mediata dai recettori β_2 nel tratto respiratorio.
Risultati: Studi funzionali, condotti su topi maschi e femmine di differenti ceppi, hanno dimostrato che bronchi prelevati da topi femmine mostrano un incremento nella reattività al carbacolo rispetto ai maschi, i quali, invece, mostrano un aumentato rilassamento bronchiale mediato da recettori β_2. È noto che una prolungata stimolazione dei recettori β_2 provoca una desensibilizzazione recettoriale. Tuttavia, i nostri dati mostrano che i topi maschi sono meno suscettibili al processo di desensibilizzazione recettoriale rispetto alle femmine. In aggiunta abbiamo valutato le differenze sessuali in una condizione patologica sottoponendo topi BALB/c maschi e femmine all'esposizione di Sfingosina-1-fosfato (S1P), un mediatore lipidico coinvolto nella patogenesi dell'asma. I dati ottenuti mostrano che il processo di infiammazione polmonare indotto da S1P incide in maniera diversa e in funzione del genere sulla risposta ai broncodilatatori.
Conclusioni: In conclusione, i dati ottenuti dimostrano che esistono differenze sessuali nella reattività bronchiale sia in condizioni fisiologiche che patologiche. In particolare, i nostri dati mostrano una diversa risposta terapeutica ai broncodilatatori, che potrebbe contribuire allo sviluppo di un dimorfismo sessuale nella patogenesi dell'asma.

435 - AR 19

L’ectoenzima CD73 e’ coinvolto nella sensibilizzazione allergica, nel topo

Giacomo De Palma[1], Ida Cerqua[1], Maria Antonietta Riemma[1], Elisabetta Caiazzo[1], Armando Ialenti[1], Carla Cicala[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: È ben noto che l’adenosina è una molecola segnale endogena di tipo nucleosidico coinvolta nella patogenesi dell’asma bronchiale. CD73 è l’enzima chiave della produzione di adenosina extracellulare. È stato dimostrato che il numero di cellule $CD4^+$T e di cellule $CD73^+$Treg è più alto nei pazienti con asma moderato-severo piuttosto che in pazienti con asma lieve o intermittente. Tuttavia, il ruolo di CD73 nell’asma allergico non è ancora chiaro. Scopo del nostro studio è stato di valutare il contributo di CD73 nelle principali caratteristiche della sensibilizzazione allergica, un importante aspetto fisiopatologico dell’asma. Gli esperimenti sono stati effettuati su topi C57BL/6 di entrambi i sessi. Gruppi di animali sono stati sensibilizzati mediante un’iniezione sottocutanea di ovalbumina (OVA) da 100 mg/kg al primo giorno e all’ottavo e sacrificati al quattordicesimo giorno e al ventunesimo.
Risultati: I bronchi ottenuti dai topi femmina naïve (non sensibilizzati) hanno mostrato un incremento della reattività al carbacolo confrontata con i bronchi ottenuti dai topi maschi naïve; tale differenza di sesso è stata abolita incubando il tessuto con l’inibitore di CD73, l’adenosin 5'-(α,β-metilene) difosfato (APCP, 100 µM). La sensibilizzazione dei topi ha determinato un incremento della reattività bronchiale al carbacolo in vitro e ha anche incrementato l’espressione di CD73 a livello bronchiale, l’attività di CD73 e i livelli di adenosina nel plasma. Inoltre, nei topi di entrambi i sessi sensibilizzati con OVA sono stati riscontrati livelli plasmatici di IgE e livelli polmonari di IL-4 particolarmente elevati.
Conclusioni: I nostri risultati dimostrano che vi sono variazioni nell’espressione a livello bronchiale e nell’attività plasmatica di CD73 nei topi allergici e suggeriscono che CD73 abbia un ruolo nello sviluppo della reattività bronchiale.

436 - AR 19

Bioimpedenziometria (BIA) e test d'efficienza fisica in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Lorena Gallotti[1], Anna A Stanziola[1], Ada Di Gregorio[2], Ludovica Capitelli[1], Paola Alicante[2], Alessandro Sanduzzi Zamparelli[1], Luca Scalfi[2], Marialuisa Bocchino[1]

[1]Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Nutrizione applicata e Dietetica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In letteratura esiste un numero limitato di dati sulla valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF). Nostro scopo è stato studiare in pazienti con IPF le variabili BIA e la loro relazione con i test d'efficienza fisica (EF).
Risultati: Abbiamo reclutato 87 pazienti (60 M e 27 F) con IPF, clinicamente stabili, presso l'U.O.C. Pneumotisiologia-Ospedale Monaldi (Napoli). La funzione respiratoria e la diffusione del CO sono stati valutate mediante spirometria (Quark PFT 2008 Suite Version, Cosmed, Roma). La composizione corporea è stata determinata con BIA sull'intero organismo (HUMAN IM-TOUCH, DS Medica, Milano). Il rapporto multifrequenza (IR2505) fra impedenza-Z a 250 kHz e Z a 5 kHz e l'angolo di fase (AF, a 50 kHz) sono stati considerati indici della massa cellulare attiva e del rapporto acqua extra/intracellulare (qualità del muscolo). I test EF effettuati sono stati: forza di presa della mano=HGS, gait speed=GS, chair stand test=CST, timed up and go=TUG e short physical performance battery=SPPB.
Il campione presentava un'età di 69,6±7,8 anni, un peso di 73,7±14,0 kg, con un BMI di 28,1±4,8 kg/m²; i pazienti erano l'8,6% sottopeso, il 34,6% sovrappeso e il 37,0% obesi. L'IR2505 era più basso e l'AF50 più alto nei pazienti uomini. Valori anomali di IR2505 e AF50 erano presenti in un'elevata percentuale di pazienti in entrambi i generi, più frequenti se l'età >75 anni. IR2505 (direttamente) e AF50 (inversamente) erano correlati al peggioramento dei parametri respiratori. HGS, GS, CST, TUG e SPPB erano tutti significativamente correlati ($p<0,01$) con IR2505 e AF50.
Conclusioni: Nei pazienti con IPF si evidenza la presenza di frequenti alterazioni di IR2505 e AF50, che risultano correlate con i più comuni test di EF; la combinazione di variabili BIA e test EF potrebbe risultare utile in termini sia diagnostici che prognostici.

437 - AR 20

Caratterizzazione microbiologica dell'acqua termale di Agnano

Giuseppe Mantova[1,2], Elena Scaglione[1], Roberta Colicchio[1,4], Chiara Pagliuca[1], Lucia Del Sorbo[1], Francesca Palma[1], Consolata Carotenuto[4], Barbara Manti[4], Mario Delfino[3], Gabriella Fabbrocini[3], Paola Salvatore[1,4,5]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina e Chirurgia Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]D.A.I. di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, U.O.C. di Microbiologia clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli;
[5]CEINGE, Biotecnologie Avanzate S.C.Ar.L., Napoli.

Introduzione ed obbiettivi: I benefici dell'Acqua Termale nel trattamento di diverse malattie sono noti fin dai tempi più antichi. L'Acqua Termale ha infatti funzioni terapeutiche ed è possibile utilizzarla nel trattamento di diverse disfunzioni, la gran parte di tali effetti benefici dipendono dalle sue proprietà chimiche e fisiche. Tuttavia tali effetti, come il miglioramento della proliferazione cellulare o le proprietà anti-infiammatorie, potrebbero non essere completamente spiegati dalla sola composizione minerale. Per questo motivo, lo scopo del presente studio è la caratterizzazione del microbiota dell'Acqua Termale di Agnano, al fine di identificare batteri non patogeni ed ogni possibile correlazione tra queste popolazioni batteriche ed attività biologiche come la rigenerazione della pelle e l'attività antinfiammatoria.
Risultati: L'Acqua Termale di Agnano è stata raccolta in due diverse stagioni dell'anno; in inverno (Gennaio 2019) e in autunno (Ottobre 2019) con una procedura asettica. Allo scopo di aumentare la resa per la caratterizzazione microbiologica delle Acque termali di Agnano le analisi sono state effettuate mediante due procedure: filtrazione e arricchimento. Le analisi microbiologiche per i due campionamenti hanno evidenziato l'identificazione di specie batteriche appartenenti principalmente a tre diversi phyla: Actinobacteria, Firmicutes e Proteobacteria, con un'abbondanza di specie appartenenti al Phylum Firmicutes, e con una variazione stagionale nella rilevazione delle specie batteriche.
Conclusioni: I dati ottenuti dai primi campionamenti delle Acque termali di Agnano evidenziano che il microbiota residente risulta essere principalmente composto da specie batteriche appartenenti a tre diversi Phyla e che tali popolazioni possono subire variazioni stagionali. Sebbene sia necessario effettuare ulteriori analisi sembrerebbe che alcune delle specie batteriche non-patogene isolate potrebbero produrre mediatori molecolari con potere anti-infiammatorio. Come per la caratterizzazione di altre sorgenti termali riteniamo che gli effetti terapeutici dell'Acqua Termale di Agnano siano non solo correlati alla sua peculiare composizione minerale ma anche alla presenza di una ricca flora batterica residente.

438 - AR 20

Analisi del Traffico Intracellulare dell'Anidrasi Carbonica IX in Cellule di Neuroblastoma SH-SY5Y

Sara Amiranda[1,2], Mariangela Succoio[2], Carmen Marciano[1,2], Arianna Finizio[1,2], Giuseppina De Simone[3], Corrado Garbi[1], Nicola Zambrano[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate;
[3]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: L'anidrasi carbonica IX (CA IX) è un metallo-enzima transmembrana coinvolto nella regolazione del pH in cellule ipossiche, che agisce tamponando l'acidosi intracellulare indotta dall'ipossia e promuovendo la sopravvivenza cellulare. Infatti, CA IX è espressa nelle cellule tumorali ed è associata all'aumento della progressione ed invasività del cancro. Oltre alla sua canonica localizzazione di membrana, linee cellulari e tumori aggressivi esprimono CA IX anche nel nucleo e nel nucleolo, dove essa potrebbe contribuire alla regolazione trascrizionale dei geni del precursore dell'rRNA 45S per l'attenuazione della traduzione in condizioni di ipossia. Questa insolita localizzazione è supportata dalla caratterizzazione dell'interattoma intracellulare di CA IX, che comprende membri del macchinario di trasporto nucleo-citoplasma. Per comprendere il complesso traffico intracellulare ed i meccanismi responsabili della sua traslocazione nucleare, attualmente ancora sconosciuti, abbiamo analizzato gli effetti di specifiche mutazioni di CA IX sulla sua distribuzione intracellulare. A tale scopo, ci siamo focalizzati sulla caratterizzazione della localizzazione subcellulare della proteina wild-type e di due forme mutanti rappresentative della perdita di interazione con i suoi ligandi, in cellule umane di neuroblastoma SH-SH5Y.
Risultati: Analisi di localizzazione subcellulare hanno mostrato una peculiare distribuzione subcellulare per ciascuna delle forme mutanti; MUT1, con mutazioni della regione transmembrana, permane nel reticolo endoplasmatico mentre MUT4, mutagenizzato nella regione intracitosolica, si accumula in vescicole endocitiche. Il relativo profilo di glicosilazione è alterato e compatibile con quanto osservato. Entrambe le forme mutanti risultano comunque incapaci di accumularsi sulla membrana plasmatica e di raggiungere il nucleo in condizioni di ipossia.
Conclusioni: Complessivamente questi risultati suggeriscono che il trasporto nucleare della proteina CA IX dipenda dal suo passaggio attraverso i pathways secretorio ed endocitico; successivi esperimenti potranno chiarire le dinamiche alla base del trasporto nucleare di CA IX e del suo contributo alla sopravvivenza cellulare nei tumori overesprimenti CA IX, a peggior prognosi rispetto a quelli CA IX-negativi.

439 - AR 20

Progettazione e sintesi di derivati dell'acido iodesossicolico come modulatori del recettore GPBAR1 utili nel trattamento dell'infiammazione del colon

Claudia Finamore[1], Simona De Marino[1], Chiara Cassiano[1], Francesco S Di Leva[1], Vittorio Limongelli[1], Angela Zampella[1], Stefano Fiorucci[2], Carmen Festa[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chirurgia e scienze biomediche, Nuova Facoltà di Medicina, Perugia.

Introduzione ed obiettivi: Nell'ambito dei disordini infiammatori, le IBD o malattie infiammatorie intestinali, quali morbo di Crohn e colite ulcerosa, sono le più diffuse in tutta la popolazione mondiale. Il trattamento farmacologico attualmente utilizzato comprende FANS, corticosteroidi, immunosoppressori e agenti anti-TNFα ; tuttavia, la limitata efficacia di questi trattamenti, ha spinto la ricerca verso l'identificazione di nuovi approcci terapeutici, tra cui l'utilizzo di agonisti del recettore GPBAR1. Questo recettore infatti, svolge un ruolo importante nel controllo dell'omeostasi intestinale e della risposta immunitaria. Precedenti lavori hanno mostrato che topi Gpbar1-/- presentano un'alterata morfologia intestinale e maggiore predisposizione all'insorgenza di colite. Inoltre, GPBAR1 svolge un ruolo importante a livello del sistema immunitario regolando la produzione di citochine pro- ed anti-infiammatorie (TNF-α, IL-1α, IL-1β , IL-6 e IL-8). In tale contesto, è stata progettata la sintesi di una piccola libreria di derivati dell'acido iodesossicolico, acido biliare secondario, al fine di ottenere agonisti di GPBAR1. Le principali modifiche apportate su tale composto hanno riguardato l'introduzione di un gruppo nitrile al C23 della catena laterale e di diversi sostituenti in posizione C6. Tutti i composti sintetizzati sono stati testati sul recettore GPBAR1 in saggi di transattivazione su cellule epatiche HepG2.
Risultati: Il composto 6 è risultato il più promettente del lavoro, attivando in vitro GPBAR1 con una buona potenza (EC50 = 0.3 μM) e svolgendo, in vivo, un'azione protettiva e antinfiammatoria in un modello di colite. Inoltre, grazie a studi di docking effettuati sul tale composto è stato possibile razionalizzare la modalità d'interazione dei composti sintetizzati nel dominio di legame del recettore GPBAR1.
Conclusioni: Le modifiche semisintetiche dell'acido iodesossicolico hanno consentito di identificare un nuovo chemotipo di agonisti di GPBAR1. Nell'ambito della libreria di composti sintetizzati, il derivato 6, rappresenta un potenziale lead nel trattamento dei disordini intestinali su base infiammatoria.

440 - AR 20

Interazione del clodronato con il pathway H2S/CSE nella risposta anti-infiammatoria in sinoviociti umani

Vincenzo Brancaleone[1], Alessio D'Addona[2], Andrea Izzo[2], Carlo Ruosi[2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Ortopedia e Traumatologia, Scuola di Medicina e Chirurgia , Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'acido clodronico è un bisfosfonato non contenente azoto largamente usato da alcuni decenni nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e secondaria. Oltre all'attività antiriassorbitiva, il clodronato ha mostrato proprietà antinfiammatorie e analgesiche e effetti modulatori sul metabolismo osseo e cartilagineo.
Per studiare meglio altri meccanismi coinvolti nell'effetto benefico del clodronato in termini di azione antinfiammatoria, abbiamo utilizzato una linea cellulare di sinoviociti simili a fibroblasti (K4IM) trattata con TNF-α (10 ng / ml, 6h), in presenza di clodronato 0,1- 10μM o solo veicolo.
Risultati: La prima serie di dati ha mostrato che la sovraespressione di COX-2 indotta da TNF-α non era influenzata dal trattamento con clodronato. Tuttavia, sebbene non sia stato dimostrato alcun effetto sulla COX-2, il clodronato ha chiaramente ridotto l'espressione di iNOS indotta dal TNF-α. Questi dati sono stati confermati da una riduzione dei livelli di NO misurati nei surnatanti cellulari.
Al fine di comprendere meglio come il clodronato potesse modulare la via infiammatoria, ci siamo concentrati sul ruolo dell'idrogeno solforato (H2S), un mediatore gassoso con proprietà antinfiammatorie. In particolare, il trattamento con TNF-α ha ridotto i livelli di H2S prodotti nelle cellule K4IM, mentre la somministrazione di clodronato è stata in grado di ripristinare la produzione di H2S (10 μM, 6 ore). Questi dati sono stati confermati dall'aumento dei livelli di H2S nei surnatanti cellulari. Inoltre, il pretrattamento con clodronato 1h prima dell'aggiunta di TNF-α è stato anche in grado di ripristinare l'espressione di CSE, il principale enzima sintetizzante dell'H2S in K4IM, che è stato ridotto dal TNF-α.
Conclusioni: Questi dati, sebbene preliminari, indicano un coinvolgimento di H2S in un possibile meccanismo antinfiammatorio associato all'azione del clodronato.

441 - AR 20

Monitoraggio di Interferenti endocrini nel lago di Lucrino, Campania, Italia

Lucia Grumetto[1,3], Sonia Laneri[1], Luciano Ferrara[4], Giacomo Russo[2]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Separation Science Group, Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University, Gent, Belgium;
[3]Consorzio Interuniversitario INBB, Rome, Italy;
[4]Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Complesso Universitario di Monte Sant'Angelo.

Introduzione ed obiettivi: Gli interferenti endocrini (IE) sono sostanze ubiquitarie e persistenti nell'ambiente, e pertanto possono dar luogo a fenomeni di "biomagnificazione" e "bioaccumulo" nella catena trofica, con ripercussioni sulle specie animali e sull'uomo. Gli IE sono di origine antropogenetica e possono raggiungere i sistemi acquatici attraverso gli scarichi sia domestici che industriali. È stata sviluppata ad *hoc* e validata una metodica analitica cromatografica, che consente la determinazione simultanea di 15 IE nelle acque superficiali e nei sedimenti; tale metodica è stata applicata al monitoraggio di un ecosistema modello semichiuso, il lago di Lucrino, situato sulla costa dei Campi Flegrei in Campania. È stata inoltre condotta una valutazione del rischio per le specie acquatiche che popolano il lago mediante una stima dell'attività estrogenica totale.
Risultati: Le analisi effettuate con campionamenti in 6 differenti punti del lago e in differenti condizioni climatiche durante l'anno, hanno evidenziato la presenza in entrambe le matrici di quattro IE oggetto dello studio, ovvero Bisfenolo A, Bisfenolo AF, Bisfenolo A diglicidiletere e Bisfenolo B, con una frequenza di rilevamento maggiore del 60%. I livelli di concentrazione sono risultati più alti nei sedimenti che nelle acque, coerentemente a studi analoghi riportati in letteratura scientifica. La valutazione dell'attività estrogenica totale ha evidenziato come al momento i rischi per la conservazione della biodiversità nel lago di Lucrino siano moderati.
Conclusioni: I risultati di questo studio indicano l'importanza di monitorare miscele di IE le quali possono esercitare i loro effetti estrogenici più della somma delle singole tossicità esercitate da ciascun inquinante.

442 - AR 20

Effetto del glucosio e del Plasma Ricco in Piastrine su cellule staminali prelevate dalla bolla di Bichat

Manuela Lecce[1,2], Vittoria D'Esposito[1,2], Serena Cabaro[1,2], Maria Rosaria Ambrosio[1,2], Roberta Gasparro[3], Domenico Liguoro[1,2], Michele Di Tolla[1,2], Raffaella Corvino[1,2], Francesca Capasso[1,2], Gilberto Sammartino[3], Saverio Misso[4], Francesco Beguinot[1,2], Pietro Formisano[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]URT "Genomica del Diabete"- Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR);
[3]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Unità di Medicina Trasfusionale ASL di Caserta.

Introduzione ed obiettivi: Patologie metaboliche come il diabete mellito, alterano i processi di rigenerazione tissutale e rimarginazione delle ferite. Ad oggi un'importante risorsa in medicina rigenerativa per il trattamento dei danni tissutali è rappresentata dalle cellule staminali mesenchimali (MSC) del tessuto adiposo. Una potenziale fonte di MSC è la bolla di Bichat, un cuscinetto adiposo presente nella cavità orale. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare l'effetto del plasma ricco in piastrine (PRP) sulla crescita e sul differenziamento delle MSC prelevate dalla bolla di Bichat (BFP-MSC) in presenza di diverse concentrazioni di glucosio.
Risultati: Il tessuto adiposo è stato ottenuto da 9 pazienti. Le cellule della frazione vasculo-stromale sono state isolate. L'espressione di marcatori di superficie CD90 e CD73 e l'assenza di marcatori di superficie di cellule ematopoietiche ed endoteliali, CD45 e CD31 ha confermato la natura staminale di tali cellule. Le cellule inoltre, sono state in grado di differenziare sia in adipociti che in osteoblasti. Le BFP-MSC sono state coltivate in mezzo di coltura contenente 5 mM di glucosio (LG- Low Glucose) e 25 mM di glucosio (HG- High Glucose). Nelle cellule coltivate in HG è stata osservata una riduzione del 41% del numero e del 25% dei livelli del marcatore osteogenico fosfatasi alcalina (ALP) rispetto alle cellule coltivate in LG. In presenza di PRP attivato mediante l'utilizzo di Calcio Gluconato, invece, è stato riscontrato un aumento della proliferazione e del differenziamento osteogenico sia in LG che in HG.
Conclusioni: Il PRP ripristina l'effetto dannoso indotto dal glucosio sulla crescita e sul differenziamento osteogenico delle BFP-MSC e potrebbe essere, dunque, un valido supporto nella ricostruzione ossea in condizioni metaboliche sfavorevoli come il diabete.

443 - AR 20

Studio di correlazione genotipo/ fenotipo in pazienti affetti da malattie del neurosviluppo (OMIM #617481) per dissezionare il ruolo di PRUNE1/NME1

Veronica Ferrucci[1,2,*], Vincenzo Salpietro[3,4,5,*], Reza Maroofian[3,#], Dana Marafi[7], Santosh Lomada[8], Roberto Siciliano[2#], Fatemeh Asadzadeh[2], Alessandra Macrì[2], Camilla Anastasio[1], Bader Alhaddad[11], Ender Karaca[7,12], Mert Karakaya[13], Joanna Kowalska[14], Jacek Jemielity[14], Brunhilde Wirth[13], Anita Rauch[15], Thomas Meitinger[11,16], Angela Di Somma[6#], Angela Duilio[6], Piero Pucci[2,6], J R Lupski[7,17,18,19], Thomas Wieland[8], Henry Houlden[3**], Massimo Zollo[1,2**]

[1]DMMBM Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli;
[3]Department of Neuromuscular Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK;
[4]Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Istituto "Giannina Gaslini", Genova;
[5]Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genova;
[6]Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[7]Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas;
[8]Experimental Pharmacology Mannheim (EPM), European Center for Angioscience (ECAS), Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany;
[9]Deparrtimeto di Biologia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[10]Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas;
[11]Institute of Human Genetics, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany;
[12]Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama;
[13]Institute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine Cologne, and Institute of Genetics, University of Cologne, Cologne, Germany;
[14]Division of Biophysics, Institute of Experimental Physics, University of Warsaw, Warsaw, Poland;
[15]University of Zurich, Schlieren-Zürich, Switzerland;
[16]Institute of Human Genetics, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany;
[17]Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas;
[18]Texas Children's Hospital, Houston, Texas;
[19]Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas;
[*]These authors equally contributed to this work
[#]These authors equally contributed in second position
[**]Corresponding authors

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di PRUNE1 (o malattia del neurosviluppo con microcefalia, ipotonia e vari difetti cerebrali, #617481) è un disordine autosomico recessivo causato da mutazioni nel gene PRUNE1. Ad oggi, sono state identificate 13 varianti in 25 famiglie (alcune consanguinee). In questo studio abbiamo effettuato una correlazione genotipo/fenotipo utilizzando fibroblasti primari ottenuti da diversi pazienti con la mutazione p.D106N (la più frequente nel bacino del mediteranneo) in omozigosi nel gene PRUNE1.
Risultati: Abbiamo descritto il meccanismo d'azione attraverso cui la proteina Prune1 *wild-type*, mediante l'attività istidin chinasica del suo interattore NME1, regola positivamente il processo di polimerizzazione dei microtubuli. La variante p.D106N è una mutazione da guadagno di funzione che conferisce alla proteina Prune1 un'attività esopolifosfatasica (*PPase*) maggiore rispetto alla proteina *wild-type*. Il *rate* di polimerizzazione dei microtubuli è inferiore nei fibroblasti caratterizzati dalla mutazione in omozigosi p.D106N rispetto ai controlli eterozigoti. Tale alterazione nel processo

di polimerizzazione dei microtubuli causa ritotta proliferazione cellulare e genera difetti mitotici, incluse alterazioni nella citochinesi e nella funzionalità dei *midbodies*.
Conclusioni: Abbiamo ipotizzato che tali difetti siano causati dal "guadagno di funzione" del complesso proteico Prune1.p.D106N/NME1 che genera difetti di proliferazione nei neuroni precursori della corteccia cerebrale, come osservato nel modello murino *knock-in* di PRUNE1 p.D106N omozigote (da noi generato mediante tecnologia Crispr/Cas9). Tali alterazioni risultano *in vivo* in un'incrementata funzione pro-apoptotica che genera un difetto letale a E10.5. Tali risultati sono oggetto di studio per un potenziale "*rescue*" durante la neurogenesi embrionale utilizzando piccole molecole da noi identificate.

Referenze
1. Zollo M et al., PRUNE is crucial for normal brain development and mutated in microcephaly with neurodevelopmental impairment. Brain. 2017
2. Salpietro V et al., The phenotypic and molecular spectrum of PEHO syndrome and PEHO-like disorders. Brain. 2017
3. Baple EL, Houlden H, Zollo M, Crosby AH. Reply: PRUNE1: a disease-causing gene for secondary microcephaly. Brain. 2017

Ringraziamenti
Italian Association for Cancer research AIRC (2019-2024) Grant IG #2219, Fondazione Adolfo Volpe e Associazione Pediatri di Famiglia, POR Rete delle Biotecnologie in Campania Movie, PRIN: – Bando 2017 Prot. 2017FNZRN3. SPRINT Associazione Italiana Tubulinopatie. RIS 3- SATIN Pon Regione Campania

444 - AR 20

Analisi fosfoproteomica delle cascate di segnalazione intracellulari innescate dal Recettore per Formil-Peptide 2 (FPR2)

Fabio Cattaneo[1], Rosita Russo[2], Martina Castaldo[1], Angela Chambery[2], Cristiana Zollo[1], Gabriella Esposito[1], Paolo V Pedone[2], Rosario Ammendola[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali Biologiche e Farmaceutiche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Introduzione ed obiettivi: La caratterizzazione dello stato di fosforilazione di una cellula gioca un ruolo chiave nella comprensione dei meccanismi molecolari responsabili di patologie umane e nell'identificazione di approcci farmacologici appropriati. Il recettore FPR2 rappresenta l'isoforma più promiscua dei Recettori per N-formil Peptidi, in quanto è in grado di riconoscere un'ampia varietà di ligandi ed innescare distinte segnalazioni intracellulari sia pro- che anti-infiammatorie. Anche se molte delle cascate di segnalazione innescate da FPR2 sono state identificate, un completo studio delle proteine fosforilate in seguito a stimolazione del recettore non è attualmente disponibile. Mediante approccio fosfo-proteomico, abbiamo analizzato il profilo delle proteine fosforilate in cellule CaLu-6 stimolate con alcuni agonisti di FPR2 di natura sintetica (WKYMVm) o anti-infiammatoria (annessina A1, lipossina A4).
Risultati: Dall'analisi fosfo-proteomica, abbiamo identificato 290 fosfoproteine e mappato 53 fosfopeptidi unicamente fosforilati relativi a 40 proteine. L'analisi *in silico* ha dimostrato che le fosfoproteine identificate possono essere classificate in otto differenti gruppi. Di questi, le proteine associate ai processi metabolici ed alla regolazione biologica di vari processi (ciclo cellulare, divisione cellulare) rappresentano il gruppo più ampio. Abbiamo validato, mediante esperimenti di western-blot, un sottoinsieme di fosfo-proteine coinvolte nel controllo della proliferazione cellulare, ed abbiamo dimostrato che la stimolazione di FPR2 con WKYMVm induce la fosforilazione selettiva di HSP-27 in Ser82, MCM2 in Ser139, OSR1 in Ser339, Rb in Ser608 e MARCKS in Ser170 mediante un meccanismo FPR2-dipendente. Inoltre, la stimolazione di FPR2 con annessina A1 oppure con lipossina A4, due agonisti anti-infiammatori di FPR2, induce la fosforilazione delle fosfo-proteine analizzate sugli stessi residui amminoacidici.
Conclusioni: Questi risultati possono fornire nuove informazioni sui network di segnalazione innescati da FPR2 e possono contribuire ad identificare nuovi possibili bersagli farmacologici in diverse patologie umane che coinvolgono l'azione di questo recettore, incluse le infiammazioni, le infezioni e il cancro.

445 - AR 20

Ciguatera Fish Poisoning: A problem for public health officials, medical professionals, clinicians, patients, fishers, and researchers

Christopher R Loeffler[1,2,*], Luciana Tartaglione[2,3], Dorina Bodi[1], Astrid Spielmeyer[1], Oliver Kappenstein[1], Francesca Borrelli[2], Carmela Dell'Avesano[2,3]

[1]German Federal Institute for Risk Assessment, Contaminants, Berlin, Germany;
[2]Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II;
[3]CoNISMa – Italian Interuniversity Consortium on Marine Sciences, Rome, Italy.

Introduzione ed obiettivi: Ciguatera fish poisoning (CFP) is a foodborne illness in humans that occurs through the consumption of fish, contaminated with potent neurotoxins called ciguatoxins (CTXs); produced by micro algae (*Gambierdiscus* and *Fukuyoa*). CFP is the most commonly reported non-bacterial seafood poisoning worldwide, potent at sub ppb concentrations, and poisoning over 50,000 people annually. Despite its global impact many factors underlying its occurrence, remedy, and prevention remain poorly understood. CFP cases are endemic in the tropics but are now reported in Europe, with CTX sources from EU waters, leading to monitoring programs and fisheries restrictions that are being implemented to protect consumers; with considerable impacts on local seafood producers. EU waters are projected to warm through the 21st century and CFP incidences are expected to increase. Currently, under reporting of illnesses is a major problem for research, traceback programs are important for a better understanding of the conditions and pathways that result in outbreaks of this illness. Here we present a description of how to recognize CFP and what research is currently being done to address these challenges.
Risultati: Patients exhibiting signs of fatigue, gastrointestinal, neurological, and cardiovascular distress who have eaten fish within the last 48 hours are asked for a meal sample. We have developed an improved *in vitro* cell-based bioassay method with enhanced sensitivity for toxin detection. This screening method coupled with existing experience in analytical methods for molecular confirmation will continue to enable reliable confidence in support for making accurate CFP diagnosis.
Conclusioni: Informing healthcare workers about the issue of CFP will aid diagnosis and its investigation. Current methods allow the quantification and confirmation of the responsible toxin, however standards for research purposes are rare or unavailable. Samples from contaminated meals will help improve CTX health-based guidance values and fundamental research priorities, as well as diagnoses.

446 - AR 20

Valutazione dell'attività tricoristrutturante di nuovi prodotti fitocosmetici

Rita Maria Di Lorenzo[1], Irene Dini[1], Antonia Sacchi[1], Sonia Laneri[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'uomo fin dall'antichità si è preoccupato del benessere dei propri capelli attribuendo loro la funzione di esprimere complessi messaggi sociali quali l'identità sessuale, culturale e religiosa. Tra i fattori che possono modificare l'aspetto dei capelli rendendoli più sottili e sfibrati, ci sono fattori interni come lo stress, l'uso di farmaci e le variazioni ormonali e fattori esterni. Quest'ultimi possono essere di tipo ambientale (sole, cloro e salsedine), di tipo chimico (colorazioni, decolorazioni, stirature o permanenti) e di tipo meccanico (dovuti all'uso di phon, spazzola o piastra). I capelli umani presentano tre componenti principali: cuticola, corteccia e midollo. La corteccia è organizzata in macrofibrille orientate assialmente come filamenti cristallini incorporate in una matrice amorfa nella corteccia dei capelli. Nel presente studio è stata valutata l'abilità ristrutturante di due prodotti fitocosmetici su ciocche di capelli decolorati sottoposti a stress chimici (lavate con shampoo comune) e meccanici (asciugatura con phon e piastra) mediante microscopia ottica a luce polarizzata per lo studio della struttura cristallografica del fusto del capello, analisi termogravimetrica per stimare la denaturazione della cheratina ed analisi colorimetrica per valutare la luminosità del capello.
Risultati: Le immagini ottenute in microscopia ottica mostrano per i capelli non trattati con i prodotti fitocosmetici, un'assenza di variazione cromatica per le differenti parti del capello e cuticole aperte e danneggiate, mentre per i capelli sottoposti al trattamento, colori: giallo alla cuticola, fucsia alla corteccia, blu vicino al midollo e marrone al midollo. L'analisi termogravimetrica rivela che i campioni non trattati perdono un quantitativo di massa maggiore con l'aumentare della temperatura rispetto ai capelli trattati. Infine, l'analisi colorimetrica mostra un incremento della luminosità dei capelli in seguito a trattamento.
Conclusioni: Le analisi effettuate hanno consentito di attribuire ai campioni fitocosmetici testati ottime proprietà ristrutturanti in termini di adesione delle cuticole al fusto, ritenzione di acqua da parte del capello e sua luminosità.

447 - AR 20

Identificazione e caratterizzazione dei complessi molecolari mediante i quali Lin28 regola il destino delle cellule staminali pluripotenti

Silvia Piscitelli[1], Daniela Castaldo[1], Alessia Castellucci[1], Paolo Gianfico[1], Tommaso Russo[1], Silvia Parisi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nell'ultimo decennio le cellule staminali pluripotenti (PSC) hanno attratto grande interesse da parte della comunità scientifica perché, essendo in grado di autorigenerarsi e di generare teoricamente tutti i tipi di cellule specializzate mediante il processo del differenziamento, possono essere utilizzate sia come sistema modello per studiare la biologia dello sviluppo sia come fonte di cellule per la terapia cellulare. Molto c'è ancora da scoprire per comprendere completamente il comportamento di queste cellule in modo da poterle "governare" per un loro eventuale utilizzo nella medicina rigenerativa. Noi da molti anni studiamo i meccanismi molecolari che consentono alle PSC di "uscire" dallo stato indifferenziato e intraprendere un destino differenziativo. Fra i molti fattori che giocano un ruolo cruciale in questo contesto biologico ci sono le proteine della famiglia Lin28. Queste proteine sono note come modulatori della maturazione di piccoli RNA non codificanti, i microRNA, che hanno un importante ruolo nella regolazione genica anche nelle PSC. Noi abbiamo recentemente dimostrato che la proteina Lin28a ha un ruolo anche nel regolare il destino di specifici mRNA sia favorendone che bloccandone la traduzione, modulando quindi l'espressione genica anche in maniera miRNA-indipendente. Il nostro obiettivo è comprendere come Lin28 possa svolgere questi molteplici ruoli nelle PSC. Una possibilità è che Lin28a si associ con diversi partner per formare complessi molecolari che abbiamo diverso effetto sulla regolazione della traduzione.
Risultati: Partendo da questa ipotesi abbiamo isolato e caratterizzato i complessi molecolari contenenti Lin28a nelle PSC. Inoltre, mediante uno screening funzionale, abbiamo identificato alcune proteine di questi complessi in grado di influenzare l'attività di Lin28. Attualmente stiamo analizzando il ruolo funzionale di questi interattori di Lin28 nel differenziamento delle PSC.
Conclusioni: Tutti questi dati ci consentiranno di comprendere come Lin28a sia in grado di modulare il destino delle PSC utilizzando diversi complessi molecolari.

448 - AR 20

Pesticidi organoclorurati e policlorobifenili: primi risultati sulla contaminazione del fiume Volturno, rischio ecologico e contributo all'inquinamento del mar mediterraneo centrale

Elvira De Rosa[1], Paolo Montuori[1], Antonio Nardone[1], Donatella P Provvisiero[1], Immacolata Russo[1], Fabiana Di Duca[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Volturno è il fiume più lungo del Sud Italia e sfocia nel Mar Tirreno (Mar Mediterraneo Centrale). La piana del Volturno presenta un elevato rischio d'inquinamento da Pesticidi Organoclorurati (OCPs) e Policlorobifenili (PCBs) a causa dell'eccessivo utilizzo di fertilizzanti, presenza di industrie e scarichi illegali. OCPs e PCBs sono considerati inquinanti organici persistenti (POP) dannosi per l'ambiente e per l'uomo a causa di elevati effetti tossici e proprietà cancerogene per la salute umana. L'obiettivo del seguente studio è quello di valutare la concentrazione di questi composti nelle acque del fiume Volturno e stimarne l'immissione nel Mar Mediterraneo Centrale.
Risultati: Attualmente, per una valutazione spazio-temporale dell'inquinamento di OCPs e PCBs nel Mar Tirreno, sono stati prelevati in estate, primavera, autunno ed inverno, campioni di acqua e sedimento presso la foce del fiume Volturno e rispettivamente a 500, 1000 e 1500 mt a Nord, Centro e Sud dalla foce. Sono state determinate le concentrazioni di 17 OCPs e 32 PCBs in n. 11 campioni di acqua (fase disciolta e particolato sospeso) e n. 6 campioni di sedimento. I risultati preliminari hanno mostrato concentrazioni medie di OCPs in acqua (somma di fase disciolta e particolato sospeso) pari a 6,2 ng L^{-1} e 10 ng g^{-1} per il sedimento. Per i PCBs, invece, la concentrazione media in acqua (somma di fase disciolta e particolato sospeso) è pari a 80,1 ng L^{-1} e 77 ng g^{-1} per il sedimento.
Conclusioni: Dai primi risultati si può già evincere che il fiume Volturno rappresenta uno dei principali contribuenti all'inquinamento da OCPs e PCBs del Mar Mediterraneo e che l'integrità del fiume è a rischio ecotossicologico. I dati finali consentiranno di stimare precisamente l'immissione di OCPs e PCBs del fiume Volturno nel Mar Tirreno, l'andamento dell'inquinamento ed il rischio ecotossicologico del bacino idrografico.

449 - AR 20

Ruolo della proteina Yap1 nelle cellule staminali embrionali murine

Matteo Barbato[1], Ilaria De Martino[1], Giorgia Di Benedetto[1], Fabiana Passaro [1], Tommaso Russo[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule staminali embrionali (ESC), grazie alla loro capacità di auto-rinnovarsi e di differenziare, in vitro come in vivo, per generare qualunque cellula dell'organismo, rappresentano un prezioso strumento per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base della staminalità e della pluripotenza. I recenti progressi nello sviluppo di nuove tecnologie di screening hanno consentito l'identificazione di una serie di proteine quali nucleo dei meccanismi molecolari alla base della pluripotenza. Ad oggi, la comprensione di molti aspetti della regolazione della pluripotenza e della differenziazione delle cellule staminali rimane ancora sfuggente, ma tra le vie di segnalazione coinvolte l'Hippo pathway svolge certamente un ruolo chiave attraverso i suoi effettori YAP1 e TAZ. Tuttavia, i dati riportati in letteratura non sempre delineano un quadro concorde nei risultati sperimentali.
L'obbiettivo del nostro studio è quello di approfondire il ruolo di YAP1 nelle cellule staminali embrionali, investigando il fenotipo indotto dalla down-regolazione transiente della proteina nelle ESC.
Risultati: Il Knock Down (KD) di YAP1 nelle ESC ne modifica la capacità di rispondere opportunamente a diversi stimoli differenziativi, nonostante le cellule KD conservino la caratteristica staminalità.
Per ottenere un quadro più preciso delle modifiche molecolari indotte dalla variazione nei livelli di espressione di YAP1, abbiamo effettuato il profilo dell'espressione genica mediante RNA-seq sia delle cellule KD che di cellule over-esprimenti (OE) YAP1, e tali dati sono stati incrociati tra loro e con quelli della ChIP-seq ottenuta immunoprecipitando la cromatina di ESC con un anticorpo anti YAP1 e sottoponendo a sequenza i frammenti così ottenuti, allo scopo di evidenziare i target diretti di YAP1.
Conclusioni: I dati sperimentali da noi raccolti contribuiscono ad assegnare un ruolo cruciale svolto da YAP1 nel preservare l'identità delle ESC.

450 - AR 20

Fattori rilasciati dagli adipociti promuovono l'invasività di cellule di cancro della prostata *in vitro*

Antonietta Liotti[1], Evelina La Civita[1], Filomena Guercia[1], Michele Cennamo[1], Domenico Liguoro[1], Lorenzo De Stefano[2], Alessandro Palmieri[2], Vincenzo Mirone[2], Angelina Di Carlo[3], Francesco Beguinot[1], Pietro Formisano[1], Daniela Terracciano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Urologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, Università di Roma La Sapienza, Latina.

Introduzione ed obiettivi: L'obesità è una patologia complessa e multifattoriale con proporzioni di epidemia globale. Essa è correlata allo sviluppo di numerose patologie, tra cui vari tipi di cancro, come il tumore alla prostata.
La prostata è alloggiata in una struttura simile ad una capsula circondata da tessuto adiposo metabolicamente attivo, noto come tessuto adiposo periprostatico (PPAT). Infatti, gli adipociti hanno un'importante attività secretoria che si manifesta attraverso la secrezione di numerose proteine note come "adipochine", le quali possono creare un microambiente favorevole per le cellule cancerose. Inoltre, il PPAT presenta un'aumentata attività delle metalloproteasi nella matrice, enzimi fondamentali per il rimodellamento della matrice extracellulare.
Pertanto, lo scopo del lavoro è stato lo studio dell'impatto dei fattori secreti dagli adipociti sulla migrazione ed invasione di cellule di carcinoma prostatico usando il sistema dei mezzi condizionati.
Risultati: Cellule della frazione vasculo-stromale sono state isolate da PPAT proveniente da pazienti affetti da carcinoma prostatico e da adenoma in modo da ottenere cellule mesenchimali staminali al fine da indurne il differenziamento in adipociti per ricavare il mezzo condizionato, utilizzato per trattare cellule di carcinoma prostatico.
I risultati ottenuti dimostrano che sia nelle DU145 sia nelle LNCAP il mezzo condizionato isolato da adipociti, di adenoma e carcinoma, non impatta sulla migrazione cellulare, ma sull'invasione determinando, in aggiunta, un aumento dell'espressione di enzimi coinvolti nel rimodellamento della matrice extracellulare.
Conclusioni: I risultati di questo lavoro suggeriscono che i fattori rilasciati dal PPAT promuovono la capacità di invasività di cellule di carcinoma prostatico, suggerendo che il tessuto adiposo e l'aumentata espressione di MMP-9 rappresentano uno dei possibili meccanismi alla base della correlazione epidemiologica tra aggressività del PCa ed obesità.

451 - AR 20

RUNX-1 è un possibile modulatore della matrice extracellulare nella trisomia del cromosoma 21

Antonella Izzo[1], Nunzia Mollo[1], Rita Cicatiello[1], Ferdinando Bonfiglio[1], Pasqualina Pagano[1], Lucrezia Zerillo[1], Roberta Scognamiglio[1], Miriam Aurilia[1], Maria Charalambous[1], Simona Paladino[1], Anna Conti1, Lucio Nitsch[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La sindrome di Down (DS) rappresenta la principale causa di cardiopatia congenita nell'uomo. Ci siamo domandati se questa elevata incidenza di cardiopatia potesse essere dovuta all'alterata espressione di geni conseguente alla trisomia del cromosoma (T21). Abbiamo analizzato il profilo di espressione genica in cuori di feti con T21 ed abbiamo trovato una significativa upregolazione dei geni della matrice extracellulare (ECM), che partecipa attivamente in numerosi eventi coinvolti nella cardiogenesi.
Obiettivo di questo lavoro è stato quello di determinare quali geni sul cromosoma 21 potrebbero essere responsabili dell'upregolazione di geni della ECM.
Risultati: Mediante analisi bioinformatica abbiamo individuato il fattore di trascrizione RUNX-1, presente sul cromosoma 21, come un possibile candidato alla regolazione di geni della ECM. Abbiamo determinato che circa il 60% dei geni della ECM upregolati in cuori di feti trisomici presentava sequenze consenso per RUNX-1. Per verificare sperimentalmente il presunto ruolo di RUNX-1 come regolatore di geni della ECM abbiamo misurato i livelli di espressione di RUNX-1 stesso e di suoi potenziali target in fibroblasti trisomici. Abbiamo riscontrato una upregolazione sia di RUNX-1 che di alcuni geni della ECM. Quando abbiamo silenziato RUNX-1 mediante siRNA, nelle stesse cellule trisomiche, l'espressione di questi geni della ECM risultava significativamente ridotta. Stiamo attualmente determinando se, a seguito di silenziamento di RUNX-1, si osservano differenze funzionali nelle capacità adesive e migratorie di fibroblasti trisomici.
Conclusioni: Il gene RUNX-1 è sovraespresso in cellule trisomiche e contribuisce alla disregolazione di geni della ECM con possibili conseguenze funzionali. RUNX-1, alterando l'espressione di geni della ECM, potrebbe avere un ruolo nella determinazione della cardiopatia nella DS.

452 - AR 20

Ruolo delle interazioni proteina-proteina nelle acidemie organiche mediante analisi dei network molecolari

Esther Imperlini[1,2], Stefania Orrù[2,3], Marianna Caterino[2,4], Armando Cevenini[2,4], Margherita Ruoppolo[2,4]

[1]IRCCS SDN Napoli;
[2]CEINGE-Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l Napoli;
[3]Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope;
[4]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le acidemie organiche sono errori congeniti del metabolismo causati da deficit enzimatici nel catabolismo degli amminoacidi, carboidrati o lipidi. Tali difetti metabolici determinano un accumulo di acidi organici (acidi mono-, di- o tricarbossilici) con conseguente disfunzione patologica multisistemica, a livello neuronale, epatico e renale [1]. La patogenesi delle acidemie organiche è attribuibile alla disfunzione di proteine mutanti, in grado di alterare specifici processi cellulari [2]. Questi ultimi rappresentano potenziali target terapeutici delle acidemie, ma, ad oggi, le basi molecolari di tali disordini non sono del tutto note. In tale contesto si inserisce questo studio basato sull'ipotesi che l'instaurarsi di aberranti interazioni proteina-proteina possa contribuire ai meccanismi molecolari alla base delle disfunzioni indotte dalle acidemie organiche.
Risultati: Per evidenziare il ruolo delle interazioni proteina-proteina nelle acidemie organiche, abbiamo analizzato i network molecolari ad esse associati. Il set di dati di proteine umane correlate alle acidemie organiche è stato ottenuto dal database OMIM. Il relativo network molecolare è stato ricostruito mediante l'utilizzo dei database di interazioni proteina-proteina IntAct e Mint. Usando il software Cytoscape di visualizzazione dei network, è stato possibile evidenziare sotto-network sulla base del grado di confidenza delle interazioni proteiche, definito dal MIscore. Tale analisi ha permesso di individuare specifici nodi-hub da validare funzionalmente con esperimenti indipendenti.
Conclusione: La definizione della rete di interazioni molecolari associate alle acidemie organiche costituisce un importante contributo alla comprensione delle basi molecolari di tali difetti metabolici, fornendo potenziali target diagnostici e terapeutici.

Referenze
1. Imperlini E, Santorelli L, Orrù S, Scolamiero E, Ruoppolo M, Caterino M. *Mass Spectrometry-Based Metabolomic and Proteomic Strategies in Organic Acidemias*. Biomed Res Int.2016;2016:9210408.
2. Costanzo M, Cevenini A, Marchese E, Imperlini E., Raia M., Del Vecchio L., Caterino M., Ruoppolo M. *Label-Free Quantitative Proteomics in a Methylmalonyl-CoA Mutase-Silenced Neuroblastoma Cell Line*. Int J Mol Sci.2018;19(11):3580.

453 - AR 20

Le Specie Reattive dell'Ossigeno mediano la transattivazione del recettore TrkA indotta dalla stimolazione del recettore FPR1

Martina Castaldo[1], Cristiana Zollo[1], Gabriella Esposito[1], Rosario Ammendola[1], Fabio Cattaneo[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Per rispondere all'eterogeneità di segnali provenienti dall'ambiente extracellulare, le cellule attivano pathway intracellulari che coinvolgono distinti recettori. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono importanti regolatori della segnalazione intracellulare e mediano la transattivazione di recettori tirosin chinasici (RTK) indotta da recettori accoppiati a proteine G (GPCR). Il recettore per formil peptidi FPR1, appartiene alla famiglia dei GPCR sensibili all'azione della tossina della pertosse (PTX). Il legame con il suo agonista N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (N-fMLP), media la generazione di ROS indotta dalla NADPH ossidasi, la migrazione cellulare e la proliferazione. L'attivazione di FPR1 è associata a patologie infiammatorie, neurodegenerative e tumorali. In questo studio abbiamo analizzato la transattivazione di TrkA indotta dalla stimolazione di FPR1 nella linea cellulare di neuroblastoma umano SHSY5Y. Nelle cellule neuronali il RTK TrkA, attivato dal legame al fattore di crescita delle cellule nervose (NGF), influenza la sopravvivenza delle cellule neuronali, la crescita assonale e la plasticità sinaptica.
Risultati: Esperimenti di western blotting hanno dimostrato che FPR1 è funzionalmente espresso nelle cellule SH-SY5Y e che la stimolazione di cellule deprivate di siero con NfMLP induce la fosforilazione di TrkA e l'attivazione dei pathway MEK/ERK1/2, PI3K/Akt e PLCg/PKC. Tali eventi risultano inibiti dal pretrattamento con PTX o con Ciclosporina H, un antagonista di FPR1. La stimolazione di FPR1 induce anche la fosforilazione della subunità catalitica p47phox della NADPH ossidasi la conseguente produzione di ROS. La preincubazione con Apocinina, un inibitore della NADPH ossidasi, previene la transfosforilazione di TrkA e dei sui effettori a valle. Infine, abbiamo dimostrato che la stimolazione di FPR1 media la proliferazione cellulare, la migrazione e la crescita assonale.
Conclusioni: Questi dati suggeriscono che il recettore FPR1 rappresenta un potenziale target terapeutico per il trattamento di patologie infiammatorie e neurodegenerative.

454 - AR 20

Identificazione di RNA non codificanti coinvolti nella generazione di neuroni dopaminergici attraverso strategie di riprogrammazione cellulare

Giuseppina Divisato[1], Salvatore Pulcrano[2], Giovanni Scala[3], Floriana Volpicelli[2], Margherita Auriemma[1], Giancarlo Bellenchi[2], Dario Greco[4], Massimiliano Caiazzo[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzati-Traverso", C.N.R., Napoli, Italia;
[3]Dipartimento di Biologia, Università degli studi di Napoli Federico II;
[4]Facoltà di Medicina e Tecnologia della Salute, Università di Tampere, Finlandia.

Introduzione ed obiettivi: diversi studi hanno dimostrato che l'espressione forzata di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo neurale permette di convertire cellule somatiche pienamente differenziate (es. fibroblasti) in neuroni funzionali. Tuttavia, pochi studi hanno analizzato il ruolo degli RNA non codificanti (ncRNA) nella determinazione del fenotipo dopaminergico. I ncRNAs (microRNA (miRNA) e long non-coding RNA (lncRNA)) sono molecole particolarmente abbondanti nel sistema nervoso, che partecipano ad un'intricata e dinamica regolazione di vari processi molecolari. Lo scopo di questo studio è identificare ncRNA coinvolti nella generazione di neuroni dopaminergici, sfruttando la metodica di riprogrammazione cellulare diretta.
Risultati: i fibroblasti embrionali murini (MEF) sono stati transdifferenziati in neuroni dopaminergici attraverso l'espressione forzata di fattori di trascrizione coinvolti nel differenziamento dei neuroni dopaminergici (Ascl1, Nurr1 ed Lmx1a). L'RNA-seq delle cellule riprogrammate, eseguito a diversi tempi di transdifferenziamento, ha permesso di identificare 24 mirRNA e 26 lncRNA aventi espressione particolarmente alta a tutti i tempi di transdifferenziamento.
Un confronto con la letteratura ha rivelato che molti degli RNA identificati sono coinvolti nel differenziamento neurale. Queste evidenze, combinate con l'analisi del profilo di espressione, ha permesso di restringere i ncRNA selezionati. Cinque miRNA e cinque lncRNA sono stati clonati in un costrutto lentivirale doxiciclina-inducibile ed attualmente sono utilizzati per transdifferenziare i MEF o cellule staminali embrionali murine in neuroni dopaminergici. Infine, sono stati selezionati cinque fattori di trascrizione aventi espressione particolarmente alta durante i tutti tempi del transdifferenziamento. Studi funzionali riveleranno se questi rientrano nello stesso network di regolazione dei ncRNA.
Conclusioni: utilizzando la metodologia di transdifferenziamento cellulare abbiamo identificato ncRNA aventi un ruolo nella generazione di neuroni dopaminergici.
Studi funzionali stabiliranno i pathways molecolari attraverso cui i ncRNA sono in grado di regolare il fenotipo dopaminergico.

455 - AR 20

Fattori rilasciati dagli adipociti controllano vitalità e risposta al docetaxel in cellule di cancro alla prostata *in vitro*

Evelina La Civita[1], Antonietta Liotti[1], Michele Cennamo[1], Filomena Guercia[1], Serena Cabaro[1], Domenico Liguoro[1], Lorenzo De Stefano[2], Alessandro Palmieri[2], Vincenzo Mirone[2], Pietro Formisano[1], Francesco Beguinot[1], Daniela Terracciano[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Urologia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Dati epidemiologici hanno dimostrato che l'obesità è associata ad una peggiore prognosi dopo diagnosi di cancro alla prostata (PCa) e ad una maggiore probabilità di sviluppare metastasi.
Nel carcinoma prostatico extracapsulare le cellule cancerose invadono il tessuto adiposo periprostatico venendosi a trovare in stretta associazione con esso. In questo contesto le adipochine rilasciate dagli adipociti agendo in maniera autocrina e paracrina potrebbero condizionare il microambiente tumorale. A tal proposito abbiamo valutato l'effetto dei fattori secreti dagli adipociti provenienti da pazienti con PCa su cellule di cancro alla prostata in vitro.
Risultati: Le cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo (Ad-MSCs) sono state ottenute dalla biopsia di tessuto adiposo periprostatico (PPAT) da pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. Le cellule Ad-MSCs sono state differenziate in adipociti maturi ed in seguito poste in mezzo privo di siero per ottenere mezzi condizionati (Ad-CM). Il trattamento per 48 ore con Ad-CM di PPAT ha indotto l'aumento della vitalità cellulare in cellule della linea PC3 e DU145. Inoltre, il pretrattamento di 24 ore con Ad-CM induce una diminuita responsività al docetaxel in entrambe le linee cellulare. Questo effetto è accompagnato da una più elevata espressione di mRNA e proteine di geni associati alla resistenza ai farmaci, come ABCB1, TUBB2B e TUBB4A.
Conclusioni: I fattori rilasciati dagli adipociti potrebbero indurre l'aumento della vitalità cellulare e della resistenza al docetaxel. Tra questi l'IGF1 sembra essere un buon candidato come mediatore dell'effetto sul fenotipo maligno delle cellule tumorali prostatiche, suggerendo che lo studio del cross-talk tra adipociti e cellule tumorali prostatiche può consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori prognostici e target farmacologici per il trattamento della PCa.

456 - AR 20

L’atrazina ed i suoi prodotti di degradazione nel fiume Volturno, impatto ambientale e quantità immesse nel mar mediterraneo centrale

Donatella P Provvisiero[1], Paolo Montuori[1], Antonio Nardone[1], Immacolata Russo[1], Elvira De Rosa[1], Fabiana Di Duca[1], Maria Triassi[1]

Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I prodotti di degradazione dei pesticidi (PdD) sono considerati contaminanti emergenti dell’ambiente essendo anche più pericolosi dei composti parentali. Tra i 20 stati membri della UE, l’Italia è risultato il terzo Stato per la vendita di pesticidi nel 2016 con 60 milioni/Kg/anno. In Campania, la zona denominata piana del Volturno è interessata da un’intensa attività agricola che ha comportato l’utilizzo di quantità elevate di pesticidi, tra cui l’Atrazina (ATR). I PdD dell’atrazina sono: desetilterbutilazina (DET), idrossiterbutilazina (HT), desisopropilidrossiatrazina (DIHA), dietilidrossiatrazina (DEHA), 2-idrossiatrazina (HA), desisopropilatrazina (DIA), desetilatrazina (DEA). L’obiettivo di questo lavoro è valutare la concentrazione di ATR e dei suoi PdD nel Fiume Volturno e stimarne le quantità immesse nel Mar Mediterraneo Centrale.
Risultati: Attualmente, è stata messa a punto l’estrazione (mediante SPE), l’identificazione e la quantificazione (HPLC/MS) dell’ATR e dei suoi PdD. Sono state determinate le concentrazioni di ATR e dei suoi PdD in 11 campioni di acqua e 3 campioni di sedimento prelevati in 4 differenti campagne stagionali di campionamento, presso la foce del fiume Volturno ed a 500, 1000 e 1500 mt a Nord, Centro e Sud dalla foce. I dati preliminari ottenuti indicano presenza di ATR e dei suoi PdD con concentrazioni medie in acqua (somma di fase disciolta e particolato sospeso) e in sedimento pari rispettivamente a 6.8 ng L^{-1} e 1.7 ng g^{-1}.
Conclusioni: Dai primi risultati, si può già evincere che il fiume Volturno rappresenta uno dei principali contribuenti all’inquinamento di ATR e dei suoi PdD del Mar Mediterraneo e che l’integrità del fiume è a rischio ambientale. Inoltre, viene fornita una nuova metodologia standardizzata per l’analisi dei PdD dei pesticidi in cui l’impiego dei solventi è notevolmente ridotto. Questo studio è il primo a valutare la presenza di ATR e dei suoi PdD nel fiume Volturno.

457 - AR 20

Sintesi di derivati a nucleo isossazolico 3,4,5-trisostituiti come agonisti di FXR

Pasquale Rapacciuolo[1], Claudia Finamore[1], Valentina Sepe[1], Giuliana Baronissi[1], Chiara Cassiano[1], Maria C Monti[4], Ettore Novellino[1], Vittorio Limongelli[1,3], Francesco S di Leva[1], Stefano Fiorucci[2], Angela Zampella[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Chirurgia e Scienze Biomediche, Nuova Facoltà di Medicina, Perugia, Italia;
[3]Università della Svizzera Italiana (USI), Facoltà di Scienze Biomediche, Institute of Computational Science, Center for Computational Medicine in Cardiology, Lugano, Svizzera;
[4]Dipartimento di Farmacia, Università di Salerno, Fisciano, Salerno, Italia.

Introduzione ed obiettivi: Il recettore nucleare dei farnesoidi (FXR), espresso nel fegato, nella cistifellea, nell'intestino, nel rene, è un target ampiamente studiato per il suo coinvolgimento in numerosi aspetti fisiopatologici dell'organismo. FXR è il sensore degli acidi biliari (BA), che sono i suoi ligandi endogeni. Il più potente ligando endogeno nell'uomo è l'acido chenodesossicolico.[1] L'attivazione di FXR regola l'omeostasi dei BA mediante la soppressione della loro sintesi e riassorbimento e l'aumento della loro escrezione urinaria.[2] FXR ricopre un ruolo funzionale nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico, esercita un'attività antinfiammatoria nei tessuti enteroepatici, ed è considerato un valido bersaglio per la terapia di malattie epatiche, come colestasi, fibrosi epatica, steatoepatite non-alcolica (NASH), diabete ed obesità. Il crescente interesse per tale recettore ha ispirato la sintesi di numerose small molecules sia di natura steroidica che aromatica. Il più potente ligando di FXR a nucleo non steroidico ad oggi è il GW4064,[3] un derivato isossazolico, dotato però di una ridotta biodisponibilità e di una spiccata foto-instabilità mediata dalla porzione stilbenica. Il nostro obiettivo, utilizzando i classici protocolli di chimica farmaceutica, è stato identificare nuovi derivati isossazolici, agonisti di FXR, che superassero i limiti dimostrati dal GW4064.
Risultati: in questa comunicazione, riportiamo lo sviluppo di una libreria di molecole, in cui è mantenuto invariato il nucleo centrale isossazolico e la porzione acida terminale del GW4064, mentre sono introdotte diverse modifiche ai gruppi al C-3, al C-4, ed al C-5. La caratterizzazione farmacologica di questa libreria ha permesso l'identificazione di vari FXR agonisti con migliorate caratteristiche farmacocinetiche e con potenza nanomolare nei saggi di transattivazione e di reclutamento di SRC-1.
Conclusioni: Tale studio ha fornito ulteriori informazioni riguardo le caratteristiche strutturali di potenziali FXR agonisti per l'applicazione nella terapia farmacologica di patologie epatiche come la NASH.

Referenze
1. M. Makishima et al, Science 1999, 284, 1362.
2. C. Stedman et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 11323.
3. C. Gege et al, Curr. Top. Med. Chem. 2014, 14(19), 2143.

458 - AR 20

Chimica verde e sostenibile applicata a scaffolds privilegiati

Antonella I Alfano[1], Carmen Festa[1], Margherita Brindisi[1], Heiko Lange[1], Angela Zampella[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La chimica farmaceutica ha subìto diversi cambiamenti durante gli anni, lo scopo, però, è rimasto lo stesso: identificare sostanze chimiche dotate di un'elevata attività farmacologica e con pochi effetti collaterali. L'avvento delle nuove tecnologie ha permesso di ottenere farmaci sempre più efficaci, ma allo stesso tempo è aumentato l'impatto ambientale provocato dalla loro produzione. La gestione dei rifiuti, gli inquinanti gassosi e l'utilizzo di risorse non rinnovabili hanno incrementato il valore di Carbon Footprint nei processi produttivi chimicofarmaceutici.
La Green Chemistry può essere una valida opportunità per ridurre l'impatto ambientale di tali processi e, in questo contesto, la chimica in flusso rappresenta una delle tecnologie più innovative al servizio dei processi eco-compatibili. Tale applicazione prevede la sostituzione del pallone di reazione con un tubo, le cui dimensioni sono tanto piccole da rendere molto più controllati i parametri di processo, tra i quali pressione e temperatura. In questo poster verrà illustrata l'applicazione di questo approccio più sostenibile alla sintesi di scaffolds privilegiati, tra i quali spiroindoline, alcaloidi della viridicatina, isossazoli e 1,2,4-ossadiazoli.
Risultati: Sono stati ottenuti risultati preliminari, testando in batch la sintesi di alcuni derivati a struttura spiroindolinica, effettuando reazioni chimiche compatibili con la chimica verde applicata in flusso.
Conclusioni: I primi risultati dimostrano l'applicabilità dei principi della chimica verde anche alla sintesi di scaffolds importanti per la chimica farmaceutica.

459 - AR 20

Attività analgesica ed antinfiammatoria dell'aril-piperazinil-alchil-piridazinone derivato ET1

Federica Raucci[1], Anella Saviano[1], Gian Marco Casillo[1], Serena Stornaiuolo[1], Marina Russo[1], Carmen Foreste[1], Alessia Pernice[1], Amalia Di Giannuario[2], Stefano Pieretti[2], Nicola Mascolo[1], Francesco Maione[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Italia.

Introduzione ed obiettivi: In diversi studi preclinici, i derivati della piridazina come l'aril-piperazinil-alchil-piridazinone hanno mostrato, negli ultimi anni, effetti anti-nocicettivi paragonabili a quelli della morfina. Tra questi, il composto ET1 (4-amino-6-methyl-2-(3-(4-(4-methylcyclohexa-1,3-dien-1-yl)piperazin-1-yl)propyl)-5-vinylpyridazin-3(2H)-one) è risultato uno dei più attivi in termini di attività analgesica ed antinfiammatoria. Al fine di estendere la conoscenza sul profilo farmacologico di questo composto, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'effetto anti-nocicettivo ed antinfiammatorio dell'ET1 in seguito ad una singola somministrazione orale. A tal fine sono stati impiegati modelli murini di nocicezione chimica (test della capsaicina), nocicezione su base infiammatoria (test della formalina e test del writhing), dolore neuropatico (modello di lesione da costrizione del nervo sciatico). Infine, grazie all'impiego di modelli murini quali l'edema da zymosan ed il modello di infiammazione cronica dell'air-pouch è stato analizzato il fenotipo cellulare ed il profilo cito-chemochinico modulato dalla somministrazione del composto oggetto dello studio.
Risultati: La singola somministrazione orale di ET1 causava, in maniera dose-dipendente (1-10 mg/kg), una riduzione della soglia nocicettiva nel test della formalina, nel test della capsaicina e nel writhing test. Abbiamo inoltre riscontrato alla dose di 10 mg/kg una significativa riduzione del dolore di natura viscerale. L'analisi fenotipica effettuata sulla sospensione cellulare proveniente dal modello di air-pouch ha inoltre evidenziato una significativa e selettiva modulazione della popolazione di monociti infiammatori, oltremodo confermata dalla modulazione delle cito-chemochine interleuchina-1β (IL-1β), interleuchina-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) e monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).
Conclusione: Nel presente studio, è stato dimostrato che la singola somministrazione orale di ET1, produceva un effetto anti-nocicettivo ed antinfiammatorio a lungo termine data la capacità, del composto in esame, di inibire la produzione di specifici mediatori pro-infiammatori e il reclutamento di monociti infiammatori.

460 - AR 20

PRUNE1/NME1 ed LSD1: nuovi *targets* terapeutici per inibire l'evasione dal sistema immunitario in un modello genetico di Medulloblastoma metastatico

Fatemeh Asadzadeh[1,2], Veronica Ferrucci[1,2], Laura Marrone[1], Carmen D Saccà[2,3], Giuseppina Criscuolo[1,2], Roberto Siciliano[2], Francesca Gorini[1], Lucia De Martino[4], Maria Elena Errico[4], Lucia Quaglietta[5], Vittoria Donofrio[4], Stefano Amente[1], Barbara Majello[3], Massimo Abbate[5], Giuseppe Cinalli[5], Michael D Taylor[7,8], Massimo Zollo[1,2*]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II; Naples, Italy;
[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate, Naples, Italy;
[3]Department of Biology, University of Naples Federico II, Naples, Italy;
[4]Paediatric Neurosurgery, Ospedale Santobono-Pausilipon, Naples, Italy;
[5]Surgical Pathology, Ospedale Santobono-Pausilipon, Naples, Italy;
[6]German Cancer Consortium (DKTK), Department of Paediatric Oncology, Haematology, and Clinical Immunology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany;
[7]Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto ON, Canada;
[8]Arthur and Sonia Labatt Brain Tumour Research Centre, The Hospital for Sick Children, Ontario, Canada.
* Corresponding Author

Introduzione ed obiettivi: L'evoluzione clonale ed i cambiamenti epigenetici che avvengono durante lo sviluppo del Medulloblastoma pediatrico di gruppo 3 (MB_{Group3}) sono alla base delle sue proprietà altamente metastatiche e del basso tasso di sopravvivenza dei pazienti. Il processo metastatico è noto essere causato sia dai cambiamenti genetici ed epigenetici che avvengono all'interno delle cellule tumorali stesse, che dai processi di comunicazione extracellulare che avvengono tra le cellule tumorali e le cellule immunitarie nel microambiente tumorale cerebrale.
Risultati: Recentemente abbiamo identificato un nuovo meccanismo d'azione responsabile del processo metastatico nel MB_{Group3}. In dettaglio, la proteina Prune1, legandosi al suo interattore NME1, attiva la via di segnalazione canonica del TGF-β, causando un aumento trascrizionale di OTX2 e SNAIL, una riduzione di PTEN, ed attivazione del processo di Transizione-Epitelio-Mesenchimale. Abbiamo inoltre dimostrato che l'inibizione farmacologica di Prune1 riduce la tumorigenesi ed il processo metastatico *in vivo* utilizzando modelli murini *xenograft* di MB_{Group3}. Inoltre, abbiamo identificato mutazioni da perdita di funzione in geni che appartengono ad un network di regolazione delle cellule immunitarie mediante Next-Generation-Sequencing.
Conclusioni: Questo progetto adesso è allo studio di un modello murino geneticamente modificato (GEMM) di MB metastatico indotto da Prune1 e ci consentirà di studiare la funzione delle cellule immunosoppressorie Tregolatorie (Tregs) nel microambiente tumorale cerebrale e di traslare questi risultati anche in pazienti affetti da $MB_{Group3/4}$. Inoltre, ci permetterà di studiare in vitro ed in vivo come la progressione tumorale influenzerà *l'immuno escape* ddal sistema immunitario per il MBGroup3 nell'uomo.

Referenze
1. Ferrucci V et al., Metastatic group 3 medulloblastoma is driven by PRUNE1 targeting NME1-TGF-β-OTX2-SNAIL via PTEN inhibition. Brain. 2018
2. Cavalli FMG et al., Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. Cancer Cell. 2017
3. Ferrucci V et al., A competitive cell-permeable peptide impairs Nme-1 (NDPK-A) and Prune-1 interaction: therapeutic applications in cancer. Lab Invest. 2018

Ringraziamenti
Italian Association for Cancer research AIRC (2019-2024) Grant IG #2219, Fondazione Adolfo Volpe e Associazione Pediatri di Famiglia, POR Rete delle Biotecnologie in Campania Movie, PRIN: – Bando 2017 Prot. 2017FNZRN3. SPRINT Associazione Italiana Tubulinopatie. RIS 3- SATIN PON Regione Campania. Regione Lazio e Lazio Innova (prot. n. 85-2017-14785-L.R. 13/2008 CUP B56C17000140002)

461 - AR 20

Identificazione del ruolo di p90RSK nella regolazione del *pathway* di p53

Immacolata Maietta[1], Francesca Del Peschio[1], Preziosa Buonocore[1], Massimo Santoro[1], Valentina De Falco[1]

[1]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR c/o Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: p90RSK è una proteina effettrice del *pathway* delle MAPK. In molti tumori umani, il *pathway* delle MAPK è attivato costitutivamente a causa di mutazioni oncogeniche di suoi componenti. Come conseguenza, p90RSK risulta iperattivo e in grado di iperfosforilare substrati coinvolti nella tumorigenesi. p90RSK appartiene alla famiglia delle AGC-chinasi, che presentano substrati comuni caratterizzati da una *consensus* costituita da un residuo di serina/treonina fosforilabile, ed arginine in posizione -3 e -5.
Tra le proteine che presentano questa *consensus*, in corrispondenza della serina 166, c'è MDM2. MDM2 è un'ubiquitina-ligasi che regola negativamente la stabilità proteica di p53. MDM2, fosforilata nella serina 166, trasloca nel nucleo dove induce la degradazione proteasoma-dipendente di p53. p53, a sua volta, regola trascrizionalmente MDM2 creando un circuito di *feedback* negativo.
Obiettivo di questo studio è stato verificare se p90RSK fosse in grado di fosforilare MDM2 nella serina 166 ed analizzare il ruolo di p90RSK nella regolazione del *pathway* di p53.
Risultati: p90RSK è in grado di legare MDM2 e di fosforilarla sulla serina 166. L'inibizione farmacologica di RSK mediata dall'inibitore farmacologico BI-D1870, defosforilando MDM2, induce un rapido accumulo di p53; ciò comporta un forte incremento nella trascrizione di MDM2 che induce nuovamente degradazione di p53. Il trattamento con BI-D1870 a lungo termine, mantenendo permanentemente bassi i livelli di fosforilazione di MDM2, rende stabile p53 con conseguente aumento dell'espressione dell'inibitore del ciclo cellulare p21 e della proteina proapoptotica Bax, entrambi *target* trascrizionali di p53. In relazione a quanto osservato, l'inibizione di p90RSK in cellule tumorali ha come effetti blocco della crescita e induzione di apoptosi p53-dipendenti.
Conclusioni: In cellule tumorali la fosforilazione di MDM2 nella serina 166 RSK-mediata è funzionale al mantenimento di bassi livelli di p53. Questi dati rivelano un nuovo meccanismo indotto da p90RSK che potrebbe contribuire al processo di tumorigenesi.

462 - AR 20

Analisi metabolomica e genomica di una strain batterica, Vibrio Spartinae 3.6., produttrice di prodigiosine

Martina Sciarretta[1], Carmen Festa[1], Giovanni A Vitale[2], Donatella de Pascale[3], Maria Valeria D'Auria[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biochimica e Biologia Cellulare, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBBC-CNR), Napoli;
[3]Stazione Zoologica Anton Dohrn (SZN), Napoli.

Introduzione ed obiettivi: La famiglia dei pigmenti prodigininici è caratterizzata da un sistema tripirrolico e mostra interessanti proprietà biologiche tra cui quelle immunosoppressive ed anticancro. Lo studio presentato in questo poster ha previsto un approccio complementare di genomica e metabolomica. Partendo da uno screening preliminare antimicrobico effettuato su 59 ceppi batterici, isolati in una nicchia ecologica ad alta salinità (Rio Formosa, Portogallo), è stato selezionato il batterio Gram-negativo Vibrio Spartinae 3.6, per ulteriori analisi a causa della potente attività antimicrobica esibita dall'estratto grezzo del batterio su ceppi di batteri Gram-positivi e Gram-negativi.
Risultati: Il sequenziamento completo del suo genoma, con l'ausilio di strumenti bioinformatici, ha messo in luce la presenza di un cluster di geni responsabile della biosintesi della prodigiosina e analoghi, mentre la genomica comparativa ha portato all'identificazione di un nuovo enzima di membrana, che probabilmente catalizza la conversione di congeneri lineari nei corrispondenti derivati ciclici. Parallelamente il chemical profiling di tale batterio ha portato all'isolamento e alla identificazione di una nuova prodigiosina a catena ramificata ed a due nuove cicloprodigiosine. Tutti i composti isolati sono stati sottoposti ad una intensa valutazione dell'attività battericida e batteriostatica.
Conclusioni: La prodigiosina ha mostrato la più interessante attività antimicrobica, risultando estremamente efficace nei confronti di patogeni fra cui Listeria monocytogenes, responsabile della listeriosi, e Stenotrophomonas maltophilia, noto per una spiccata farmacoresistenza.
La scoperta di nuove molecole con attività antibatteriche su ceppi multi-drug resistent rappresenta un campo di ricerca emergente in quanto il fenomeno della resistenza ai farmaci è ad oggi una delle principali preoccupazioni delle Autorità Sanitarie, nonché fra gli obiettivi primari della WHO nella sfida per la salvaguardia della salute globale.

463 - AR 20

NGAL promuove la sopravvivenza delle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide attraverso l'inibizione dell'espressione di FAS/CD95

Antonietta Cimino[1], Nicole Di Martino[2], Federica Di Bartolomeo[2], Alessandro Zeoli[2], Michele Cillo[2], Stefano Mellone[1], Antonio Leonardi[2], Francesco Pacifico[1]

[1]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, CNR;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: NGAL è una proteina batteriostatica, prodotta abbondantemente dai neutrofili, capace di legare il ferro che sottrae ai batteri per la loro crescita. Negli ultimi anni è stato dimostrato che NGAL è espressa in diversi tumori umani, soprattutto in quelli molto aggressivi, alla cui progressione contribuisce attraverso vari meccanismi. Recentemente abbiamo dimostrato che NGAL è iper-espressa nei tumori tiroidei umani, specialmente in quelli di tipo anaplastico, dove media alcune delle funzioni pro-tumorigeniche di NF-kB, quali la capacità di favorire la sopravvivenza e l'invasione metastatica delle cellule neoplastiche, nonché di promuovere la chemiotassi dei leucociti nel microambiente tumorale. Allo scopo di studiare in dettaglio i meccanismi molecolari alla base dell'attività anti-apoptotica di NGAL nelle cancro della tiroide, abbiamo analizzato la regolazione dell'espressione e della funzione del recettore di morte FAS/CD95 nelle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide in presenza ed in assenza di NGAL.
Risultati: L'inibizione dell'espressione di NGAL nelle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide determina l'aumento dell'espressione di FAS/CD95 rispetto a quella delle cellule parentali. Al contrario, l'iper-espressione di NGAL in cellule tumorali tiroidee NGAL-negative induce la down-regolazione di FAS/CD95. Il trattamento delle cellule NGAL-positive con deferoxamina, un chelante del ferro, aumenta l'espressione di FAS/CD95, laddove l'incubazione delle cellule NGAL-negative con cloruro di ferro determina la diminuzione dell'espressione di FAS/CD95 a livelli simili a quelli delle cellule NGAL-positive. L'espressione stabile di una forma mutata di NGAL, incapace di legare il ferro, in cellule tumorali tiroidee NGAL-negative induce la ri-espressione di FAS/CD95 a livelli simili delle cellule NGAL-negative. L'elevata presenza di FAS/CD95 sulla superficie delle cellule di carcinoma anaplastico in cui è stata inibita la proteina NGAL le rende sensibili alla morte indotta dall'anticorpo agonista anti-FAS/CD95.
Conclusioni: NGAL promuove in maniera ferro-dipendente la sopravvivenza delle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide attraverso l'inibizione dell'espressione di FAS/CD95.

464 - AR 20

Sesquiterpeni ad attività antiparassitaria per il trattamento della malaria e delle malattie tropicali neglette

Concetta Imperatore[1], Roberto Gimmelli[2], Marco Persico[1], Marcello Casertano[1], Alessandra Guidi[2], Fulvio Saccoccia[2], Giovina Ruberti[2], Anna Aiello[1], Silvia Parapini[3], Nicoletta Basilico[4], Caterina Fattorusso[1], Marialuisa Menna[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR-IBCN, Monterotondo, Roma;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano;
[4]Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università di Milano.

Introduzione ed obiettivi: La malaria e le malattie tropicali neglette (NTD) sono un gruppo di patologie causate da diversi parassiti caratterizzate da un'alta percentuale di morbilità in tutto il mondo. Le alternative terapeutiche per queste patologie sono molto limitate, in primo luogo a causa dei fenomeni di farmaco-resistenza ma anche per i profili di tossicità sfavorevoli delle ridotte entità chimiche finora disponibili. In questa prospettiva, la grande varietà strutturale offerta dai prodotti naturali marini rappresenta un'importante fonte di nuovi scaffold nella lotta a queste malattie [1]. In questo ambito, studi recenti hanno mostrato che molte sostanze naturali marine a nucleo chinonico presentano interessanti attività antiparassitarie. Inoltre, quando l'anello chinonico è condensato all'anello diossotiazinico per formare il sistema tiazinochinonico l'attività antiparassitaria ne risulta aumentata [2].
Risultati: L'analisi chimica della spugna *Dysidea avara* ha portato all'isolamento dell'avarone, un chinone sesquiterpenico, insieme alla sua forma ridotta l'avarolo. Per esplorare ulteriormente il ruolo del sistema tiazinochinonico come scaffold ad attività antiparassitaria, il nucleo chinonico dell'avarone è stato convertito nel derivato tiazinochinonico, il tioazavarone. Il protocollo sintetico si basa su una reazione di addizione nucleofila mediante la condensazione dell'avarone con l'ipotaurina. Il composto semisintetico, così come i metaboliti naturali avarone e avarolo, sono stati sottoposti ad uno screening farmacologico al fine di valutare le loro proprietà antiparassitarie contro gli stadi sessuati e asessuati del *Plasmodium falciparum*, gli stadi di sviluppo larvali e adulti di *Schistosoma mansoni* e contro i promastigoti e amastigoti di *Leishmania infantum* e *tropica*.
Conclusioni: Le differenze osservate nell'entità degli effetti dei tre composti testati insieme ai risultati ottenuti dagli studi computazionali hanno permesso di evidenziare che una specie radicalica semichinonica tossica potrebbe mediare gli effetti antiparassitari dei composti testati.

Referenze
1. Mayer, A.M.S. *et al. Mar. Drugs* 2017, *15*, E273.
2. Imperatore, C. *et al. Bioorg. Chem.* 2019, *85*, 240-252.

465 - AR 20

Il fenotipo mesenchimale delle cellule di carcinoma mammario si associa allo sviluppo di un secretoma senescente più aggressivo

Maria Grazia La Campora[1], Vincenzo Celiento[1], Paola Arboretto[1], Stefano Mellone[2], Antonio Leonardi[1], Elvira Crescenzi[2]

[1]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, CNR.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule tumorali esposte a concentrazioni subletali di farmaci chemioterapici vanno incontro ad un arresto permanente del ciclo cellulare, definito senescenza prematura. Le cellule tumorali senescenti presentano caratteristiche alterazioni morfologiche e biochimiche, e producono citochine, chemochine e altri fattori, che agiscono in maniera autocrina e paracrina nel microambiente. Questo fenotipo secretorio è denominato SASP. Mentre una parte dei fattori secreti promuove l'immunosorveglianza (SASP anti-tumorale), altri fattori favoriscono l'angiogenesi e la progressione tumorale (SASP pro-tumorale). Tra le citochine pro-tumorali spicca l'Interleuchina-1 (IL-1), che induce ed amplifica l'infiammazione nel microambiente tumorale.
La transizione epitelio-mesenchimale (EMT) è un processo di transdifferenziamento, nel quale cellule epiteliali acquisiscono un fenotipo mesenchimale. L'EMT è una modificazione tipica dei tumori metastatici. Uno dei marcatori di EMT è la perdita d'espressione dell'E-Caderina, che negli epiteli media l'adesione cellula-cellula. Il fattore di trascrizione Snail è il principale repressore del gene dell'E-Caderina durante l'EMT.
Lo scopo di questo lavoro è l'analisi degli effetti dell'EMT sulla senescenza indotta dalla terapia e sul SASP.
Risultati: Come modello sperimentale di EMT *in vitro* abbiamo utilizzato un sistema cellulare rappresentato da quattro linee di carcinoma mammario umano, due luminali (MCF-7 e BT474) e due mesenchimali (MDA-MB-231 e BT- 549). Le cellule sono state indotte ad andare in senescenza con diversi chemioterapici ed il SASP è stato analizzato mediante real-time PCR. Questi esperimenti hanno evidenziato un'espressione differenziale dell'IL-1 e del Recettore Antagonista dell'IL-1 (IL-1RA) nelle cellule mesenchimali rispetto alle epiteliali. L'attivazione o meno del pathway dell'IL-1 è stata confermata studiando l'effetto dei mezzi condizionati delle diverse cellule tumorali senescenti su cellule vascolari muscolari lisce.
Conclusioni: Le cellule neoplastiche caratterizzate da un fenotipo mesenchimale, indotte ad andare in senescenza con chemioterapici, sviluppano un SASP pro-tumorale. Stiamo generando un modello inducibile di EMT indotto da Snail al fine di chiarire le relazioni tra EMT e SASP.

466 - AR 20

Idrocarburi policiclici aromatici nel fiume Volturno: caratterizzazione dell'inquinamento, inputs nel mar mediterraneo e valutazione del rischio ecologico

Immacolata Russo[1], Paolo Montuori[1], Elvira de Rosa[1], Donatella P Provvisiero[1], Fabiana Di Duca[1], Antonio Nardone[1], Maria Triassi[1]

Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il Volturno attraversa un territorio oggi conosciuto come "Terra dei Fuochi", interessato da sversamento illegale di rifiuti sul suolo e nel sottosuolo e dall'incenerimento illegale dei rifiuti a mezzo di roghi, fenomeno che ha favorito la dispersione ambientale di molteplici inquinanti tra cui gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA).
L'obiettivo del presente lavoro è la valutazione dell'inquinamento del fiume Volturno da IPA e la stima delle quantità immesse nel Mar Tirreno (Mar Mediterraneo Centrale). Inoltre, sarà valutato anche l'origine dell'inquinamento da IPA, l'andamento spazio-temporale ed il rischio ecotossicologico.
Risultati: Considerando le variazioni stagionali, sono state effettuate n. 4 campagne di campionamento di acqua e sedimenti realizzate presso la foce del Volturno ed a 500, 1000 e 1500 m rispettivamente a Nord, Centro e Sud dalla foce per ottenere una valutazione spazio-temporale dell'inquinamento da IPA. Gli IPA Totali sono stati determinati mediante estrazione ed analisi in gascromatografia con rilevatore in spettrometria di massa (GC-MS). Attualmente, i primi risultati hanno mostrato concentrazioni dosabili di IPA su tutti i campioni sino ad ora analizzati sia di acqua (n. 24), Fase Disciolta (DP) e Particolato Sospeso (SPM), sia di Sedimento (n. 5). In alcune matrici, queste concentrazioni sono risultate piuttosto elevate (256,5 ng L^{-1} in DP). Il profilo di composizione ha mostrato una prevalenza di IPA con 2÷3 anelli in DP mentre in SPM e Sedimento una prevalenza di IPA con 4÷6 anelli. I primi risultati hanno indicato inoltre che alla Foce del Volturno i carichi di IPA si spostano nel Mar Tirreno seguendo la direzione Sud.
Conclusioni: Dai primi risultati si può fin da ora evincere che il Volturno rappresenta uno dei principali fiumi che contribuiscono all'inquinamento del Mar Tirreno e di conseguenza del Mar Mediterraneo e, peraltro, che l'integrità del Fiume e del suo estuario risulta essere a rischio ecotossicologico.

467 - AR 20

Proprietà ed effetti biologici di nuove molecole identificate come inibitori delle fosfatasi CDC25

Federica Aliotta[1], Rosarita Nasso[2], Carmen Cerchia[3], Angelica Avagliano[4], Rosario Rullo[5], Martina Simonetti[1], Flavia De Crescenzo[1], Alessandro Arcucci[4], Antonio Lavecchia[3], Maria Rosaria Ruocco[1], Emmanuele De Vendittis[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università di Napoli "Parthenope";
[3]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[4]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[5]Istituto per il Sistema Produzione Animale in Ambiente Mediterraneo, Napoli.

Introduzione e obiettivi: Le fosfatasi CDC25, enzimi chiave nella regolazione del ciclo cellulare, sono spesso iper-espresse in vari tumori, rappresentando quindi possibili bersagli per approcci terapeutici antineoplastici. **NSC28620**, un inibitore reversibile competitivo di CDC25B (*K*i 5.3 μM) caratterizzato nel nostro laboratorio, ha effetto antiproliferativo in alcune linee tumorali ad elevate concentrazioni (200 μM). Da una precedente caratterizzazione di 31 derivati di **NSC28620** è emerso che alcuni composti sono dotati di un potere inibitorio maggiore di quello del "lead compound". D'altra parte studi biologici hanno evidenziato che un solo derivato, **4a**, ha effetto anti-proliferativo in linee di melanoma umano. Il presente studio è rivolto all'approfondimento del meccanismo di inibizione dei derivati di **NSC28620** e all'analisi dell'effetto tossico del composto **4a** in linee di melanoma.
Risultati: L'interazione tra CDC25B e i suoi ligandi è stata studiata mediante misure di fluorescenza intrinseca, grazie alla presenza di un unico triptofano nell'enzima e all'uso del mutante C473S, incapace di idrolizzare il substrato. Alcuni derivati di **NSC28620** si legano a CDC25B solo in presenza del substrato (inibitori a-competitivi), mentre altri si legano anche in assenza del substrato (inibitori non-competivi). L'analisi citofluorimetrica ha evidenziato che **4a** induce a basse concentrazioni apoptosi in linee di melanoma umano, mentre non risulta tossico in cellule non tumorali. Gli incrementi dell'attività di caspasi 9 e 3 e dei livelli citosolici del citocromo c suggeriscono che il processo apoptotico è di tipo intrinseco e caspasi-mediato. Inoltre, l'aumento dei livelli di pCDK1 indotto da **4a** suggerirebbe che esso inibisce CDC25 anche in linee di melanoma.
Conclusioni: Le modifiche strutturali realizzate su **NSC28620** hanno consentito di migliorarne il potere inibitorio, chiarendo anche il meccanismo d'azione dei derivati. Lo specifico effetto citotossico esercitato da **4a** già a basse dosi in cellule di melanoma risulta particolarmente suggestivo per lo sviluppo di possibili approcci terapeutici contro uno dei tumori più refrattari alle terapie convenzionali.

468 - AR 20

Il recettore di laminina 37/67kDa (LR) come potenziale target nella malattia di alzheimer

Adriana Limone[1], Antaripa Bhattacharya[1], Filly Napolitano[2], Silvia Parisi[1], Giuseppina Minopoli[1], Nunzia Montuori[2], Antonio Lavecchia[3], Daniela Sarnataro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Farmacia, "Drug Discovery Lab", Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La proteina precursore dell'amiloide (APP) viene elaborata lungo la via non amiloidogenica che impedisce la produzione del peptide beta amiloide (Aβ) e lungo il percorso amiloidogenico, che genera Aβ, il cui accumulo nel cervello caratterizza la malattia di Alzheimer.
Ricerche recenti indicano che il traffico intracellulare svolge un ruolo chiave nella generazione di Aβ e che la proteina 37/67kDa, che è il recettore della laminina-1 e che funge anche da recettore per Aβ in cellule neuronali, può mediare la patogenicità stessa di Aβ. Inoltre è noto che il recettore ha un ruolo importante nel "processing" cellulare di APP attraverso interazione con gli enzimi che provvedono al taglio di APP.
Il nostro obiettivo è di testare, in cellule neuronali, l'effetto di piccole molecole organiche, inibitori del recettore 37/67kDa, nella proteostasi, nel "processing" e nel traffico intracellulare della proteina APP per mezzo di tecniche avanzate di microscopia confocale accompagnate da saggi di natura biochimica.
Risultati: I nostri dati indicano che lo specifico inibitore del recettore 37/67kDa, NSC48478, è in grado di regolare in modo reversibile la maturazione della proteina APP, in maniera dipendente dal pH, con conseguente accumulo parziale delle isoforme immature di APP (forme non glicosilate/acetilate) nel Reticolo endoplasmatico e negli endosomi di riciclo positivi alla transferrina, indicando un'alterazione del traffico intracellulare di APP. Inoltre, abbiamo dimostrato che NSC48478 inattiva la via di segnalazione ERK1/2 e sortisce un effetto di attivazione di Akt con aumento della fosforilazione della proteina GSK3β.
Conclusioni: Questi effetti, mediati dal recettore 37/67kDa e accompagnati da attivazione della fosforilazione di Akt con conseguente inattivazione di GSK3β, indicano che l'inibitore NSC48478 potrebbe risultare una nuova piccola molecola organica da testare per modificare il traffico e il "processing" di APP, cruciale per la generazione di Aβ, in modelli malattia.

469 - AR 20

Il DNA satellite-α: da organizzatore della eterocromatina costitutiva a potenziale silenziatore dell'espressione genica nell'uomo

Isidoro Feliciello[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il DNA satellite forma una cospicua porzione del genoma degli eucarioti, non codifica per proteine, ed e' il costituente principale delle regioni centromeriche e pericentromeriche dei cromosomi. Queste regioni sono indicate come eterocromatina costitutiva, altamente condensate e trascrizionalmente meno attive rispetto alle regioni eucromatiche. Nonostante la comune organizzazione in segmenti cromosomali estremamente compatti dell'eterocromatina costitutiva, ciascuna specie puo' contenere diversi tipi di DNA satellite, differenti sia per la grandezza che per la struttura primaria, ma tutti sono organizzati a formare lunghi filari della stessa sequenza ripetuta in tandem. Questa tipica organizzazione e', molto probabilmente, il risultato di un processo di amplificazione a cerchio rotante, che genera concatenameri a partire da selezionati segmenti di DNA satellite circolare.
Il DNA satellite-α e' una sequenza di 171 coppie di basi, ripetuta in tandem per mega-paia di basi, presente su tutti i cromosomi, arrivando a formare il 10% del genoma umano. In questo studio viene documentata la presenza di elementi α-satellitari anche nella eucromatina, sia inter- sia intra-genici. Resta da capire se questi elementi satellitari dispersi, nonostante la loro ridotta dimensione, continuino a comportarsi come elementi eterocromatici capaci di indurre condensazione cromatinica e conseguente blocco della trascrizione.
Risultati: Una delle principali modificazioni epigenetiche della eterocromatina e' la costante presenza della tri-metilazione della lisina 9 dell'istone H3 (H3K9m3). In seguito a stress termico i livelli di H3K9m3 aumentano in corrispondenza delle sequenze di DNA satellite-α e sembrerebbe siano all'origine di una ridotta attivita' trascrizionale dei geni nelle cui vicinanze si trovano elementi α-satellitari.
Conclusioni: La presenza anomala di DNA satellite nell'eucromatina e' dovuta probabilmente ad un fenomeno di mutazione inserzionale di DNA satellite extracromosomale circolare. Questi elementi sono come delle mine vaganti genetiche che, soprattutto in risposta a determinati stimoli, potrebbero indurre silenziamento genico assumendo la struttura altamente compatta di eterocromatina costitutiva.

470 - AR 20

TRPML1 collega il calcio lisosomiale alla biogenesi degli autofagosomi attraverso l'attivazione del pathway CaMKKβ/VPS34

Sandro Montefusco[1], Anna Scotto Rosato[1], Andrea Ballabio[1], Diego Luis Medina[1]

[1]Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Negli ultimi anni, evidenze sperimentali hanno indicato il lisosoma come organello capace di adattare il proprio catabolismo a stimoli ambientali come la disponibilità di nutrienti. TRPML1 è un canale cationico lisosomiale e mutazioni nel gene causano la Mucolipidosi di tipo IV (MLIV), una malattia di accumulo lisosomiale. TRPML1 contribuisce alla segnalazione lisosomiale promuovendo la traslocazione nucleare di TFEB, fattore trascrizionale protagonista nel controllo della biogenesi lisosomiale e nell'autofagia. Tuttavia, l'induzione dell'autofagia mediata da TFEB, richiede un tempo lungo rispetto al rilascio di calcio promosso da TRPML1, noto essere un processo veloce. Ci siamo chiesti, quindi, se un'acuta attivazione di TRPML1 potesse modulare l'autofagia indipendente dall'attivazione di TFEB.

Risultati: Utilizzando approcci di tipo genetico e farmacologico per modularne l'attività, dimostriamo che TRPML1 regola l'autofagia in diverse fasi. Un'acuta attivazione di TRPML1 induce la biogenesi di vescicole autofagiche aumentando la genesi di fosfatidilinositolo 3-fosfato e il reclutamento di essenziali proteine leganti PI3P al nascente fagoforo. Tale processo è indipendente da TFEB, mentre, una prolungata attivazione del canale, induce la traslocazione nucleare di TFEB e la trascrizione dei suoi geni target.

La formazione di fagofori richiede una cascata di eventi che coinvolge la chinasi dipendente da calcio CaMKKβ e AMPK, le quali guidano l'attivazione di ULK1 e la successiva attivazione di Beclin1 promuovendo l'attivazione di VPS34 e la generazione di PI3P durante la biogenesi di autofagosomi. Consistentemente, in cellule di pazienti MLIV e in cellule trattate con inibitori di TRPML1, osserviamo una riduzione del reclutamemto di proteine leganti PI3P durante l'induzione dell'autofagia suggerendo che un difetto nella biogenesi degli autofagosomi è una caratteristica della patologia.

Conclusioni: In conclusione, definiamo un nuovo meccanismo di segnalazione del calcio lisosomiale e la regolazione di TRPML1 potrebbe essere un nuovo target terapeutico nel trattamento delle malattie di accumulo lisosomiale ed altri disordini in cui è coinvolta l'autofagia.

471 - AR 20

Riattivazione di segnali cellulari e molecolari nelle mucopolisaccaridosi mediante mascheramento dell'eparano solfato proteoglicano

Melania Scarcella[1], Valeria De Pasquale[1], Valeria Pistorio[1], Luigi Michele Pavone[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obbiettivi: Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono malattie metaboliche ereditarie causate da deficit di enzimi lisosomiali necessari al catabolismo dei glicosamminoglicani (GAG). Attualmente le terapie disponibili presentano un'efficacia clinica limitata e pertanto il nostro gruppo di ricerca è impegnato nello sviluppo di nuove terapie per le MPS basate sull'utilizzo di una proteina ricombinante (NK1) specifica nel legare con alta affinità i GAG eparano e dermatano solfato (HS e DS).
Risultati: Fibroblasti di pazienti affetti da MPS I, II e III sono stati trattati con la porzione NK1 del fattore di crescita epatocitario ed i risultati ottenuti mediante un saggio dell'incorporazione di zuccheri radiomarcati hanno dimostrano che questa proteina è in grado di ridurre il contenuto di GAG non degradati in maniera dose e tempo dipendente. Successivamente abbiamo dimostrato che il trattamento con una dose micromolare di NK1 per 48 ore è in grado di eliminare i difetti lisosomiali in fibroblasti di pazienti affetti conseguentemente alla riduzione del contenuto di GAG. Infine, per dimostrare il meccanismo d'azione di tale composto, abbiamo analizzato la trasduzione del segnale di FGF con esperimenti di western blotting per i livelli di fosforilazione di ERK1/2 a valle di FGF in presenza ed assenza di NK1 in fibroblasti di MPS I e IIIB. I risultati ottenuti hanno consentito di dimostrare che è possibile riattivare la trasduzione del segnale di FGF grazie all'azione di NK1 di legare e mascherare l'eccesso di HS extracellulare e di ripristinare l'equilibrio fisiologico tra recettore-corecettore e ligando.
Conclusioni: Questo lavoro, pertanto, identifica un nuovo approccio terapeutico per le MPS alternativo a quelle disponibili basato su un nuovo bersaglio terapeutico quale l'HS, e dimostra inoltre che i meccanismi patogenetici che contribuiscono alla progressione delle MPS non sono solo legati a problemi di traffico intracellulare ma ad alterazioni dei segnali cellulari proventi dalla membrana.

472 - AR 20

Molecular networking: una strategia moderna per l'identificazione di un nuovo eptapeptide ciclico dalla spugna *Stylissa Caribica*

Silvia Scarpato[1], Roberta Teta[1], Germana Esposito[1], Alessia Caso[1], Valeria Costantino[1], Alfonso Mangoni[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Nel campo della ricerca di sostanze naturali bioattive, l'identificazione rapida ed efficace di nuovi lead compound da miscele complesse rappresenta una notevole sfida. In questo contesto il molecular networking costituisce un valido supporto alle tradizionali metodiche di dereplicazione. Per molecular networking si intende una strategia computazionale che, a partire da dati ottenuti da un'analisi LC-MS/MS di uno o più estratti, fornisce una visione complessiva dei metaboliti presenti, correlandoli tra loro sulla base delle frammentazioni dello spettro MS/MS. Il livello di somiglianza degli spettri MS/MS dei metaboliti analizzati (che è correlato alla loro somiglianza strutturale) è valutato in maniera quantitativa attraverso un algoritmo computazionale, e visualizzata sottoforma di rete molecolare in cui i metaboliti di struttura simile (nodes) sono connessi da linee (edges). L'efficacia del molecular networking per un rapido screening volto all'isolamento di noti prodotti metabolici di organismi marini e di nuovi analoghi strutturali, è stata dimostrata nello studio di estratti della spugna *Stylissa caribica*.
Risultati: Nonostante la spugna Stylissa caribica sia stata approfonditamente investigata da vari gruppi di ricerca, fornendo un'ampia gamma di alcaloidi bromurati a struttura pirrolo-imidazolica e una serie di peptidi ciclici, il molecular networking ha permesso la rapida identificazione della stylissamide L, un nuovo eptapeptide ciclico. La struttura completa del composto isolato è stata determinata mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione e spettroscopia NMR mono- e bidimensionale. La configurazione assoluta dei residui amminoacidici è stata, inoltre, assegnata grazie al metodo di Marfey, dimostrando per tutti gli amminoacidi una configurazione L. Attualmente sono in corso saggi farmacologici per verificare la possibile attività antitumorale della stylissamide L.
Conclusioni: Lo studio qui descritto dimostra la effettiva utilità del molecular networking per una rapida identificazione di composti già noti, evitando inutili sforzi nel loro isolamento e determinazione strutturale, e velocizzando il successivo processo di purificazione e di isolamento dei composti target.

473 - AR 20

La qualità dell'aria ambiente delle sale operatorie dell'A.O.U. Federico II: primi risultati di un monitoraggio pluriennale

Pierangela Mainardi[1], Immacolata Russo[1], Paolo Montuori[1], Marco Russo[1], Paola Drappello[1], Vincenzo Biondi[1], Maria Triassi[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In Sala Operatoria, l'aria è elemento di criticità che richiede l'attuazione di un "monitoraggio ambientale totale", per il controllo sistematico delle caratteristiche chimiche e fisiche che consentono l'applicazione di interventi di prevenzione e protezione a seguito della identificazione di pericoli e conseguente valutazione del rischio. L'obiettivo del presente lavoro è valutare l'andamento temporale di parametri indicatori della qualità dell'aria nelle Sale Operatorie (n. 32) dell'A.O.U. Federico II tra il 2012÷2019: per ciascun anno (n. 8), con frequenza trimestrale, sono stati valutati la concentrazione ambientale da gas Protossido d'Azoto (N2O) e vapori alogenati di Sevofluorano con analizzatore Bruel & Kjear, i parametri microclimatici (temperatura dell'aria, umidità relativa, velocità dell'aria) con stazione M-LOG corredata di specifiche sonde e gli indici di comfort termico (PMV e PPD) elaborati con software GIDAS-TEA.
Risultati: I primi risultati mostrano per l'inquinamento ambientale da gas/vapori anestetici una inidoneità del 16,7%, di cui 59,4% per N2O (limite di legge: 50 ppm) e 40,6% per Sevofluorano (limite di legge: 2 ppm) nel 2012 ridotta al 2,1%, di cui 25% per N2O e 75% per Sevofluorano nel 2019; per i parametri microclimatici, l'inidoneità del 17,7% nel 2012, di cui 23,5% per Temperatura Aria (20÷24 °C), 17,6% per Umidità Relativa (40÷60%), 11,8% per Velocità Aria (0,05÷0,10 m/s), 23,5% per PMV (-0,5/+0,5) e 23,5% PPD (≤ 10%) si è ridotta al 3,1% nel 2019 di cui 16,7% per Temperatura Aria, 33,3% per Umidità Relativa, 16,7% per Velocità Aria, 16,7% per PMV e 16,7% PPD.
Conclusioni: Le attività di monitoraggio ambientale nel corso degli anni hanno permesso di rilevare e/o segnalare tempestivamente situazioni a rischio consentendo di intervenire in tempi brevi ed al contempo di evidenziare guasti e/o carenze di manutenzione, migliorare le modalità d'utilizzo delle sostanze ad uso anestetico, predisporre un più idoneo condizionamento degli ambienti ed evidenziare potenziali comportamenti a rischio.

474 - AR 20

Interazione tra la G-quadruplex del promotore P1 dell'oncogene *KRAS* e ligandi fotosensibili

Federica D'Aria[1], Marco Caterino[2], Andrey V Kustov[3,4], Dmitrii V Belykh[5], Irina S Khudyaeva[5], Olga M Starseva[5], Dmitriy B Berezin[4], Yana I Pylina[6], Tatiana Usacheva[7], Jussara Amato[1], Concetta Giancola[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Department of Oncology, Hematology and Rheumatology, Medical Clinic III, University Hospital Bonn, Bonn, Germany;
[3]Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russian Federation;
[4]Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Institute of Macroheterocyclic Compounds, Ivanovo, Russian Federation;
[5]Institute of Chemistry of Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation;
[6]Institute of Biology of Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation;
[7]Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Department of General Chemical Technology, Ivanovo, Russian Federation.

Introduzione ed obiettivi: Il polimorfismo strutturale del DNA consente la formazione di strutture secondarie non canoniche, come le G-quadruplex (G4). Esse sono localizzate principalmente nei telomeri e nei promotori di proto-oncogeni. Il proto-oncogene *KRAS* codifica per l'omonima GTPasi ed è overespresso in oltre il 95% dei casi di adenocarcinoma del dotto pancreatico (PDAC). La struttura G4 presente all'interno del promotore P1 di *KRAS* può quindi funzionare da *target* biologico per farmaci antitumorali basandosi sull'idea che la sua overespressione possa essere disattivata da molecole in grado di legare e stabilizzare *in vivo* questo tipo di struttura. Questi ligandi sono prevalentemente molecole aromatiche policicliche planari, spesso dotate di catene laterali flessibili, che interagiscono attraverso interazioni π–π stacking con le tetradi di guanina. Tra questi, la più nota è la porfirina cationica (TmPyP4), che costituisce un importante punto di partenza per lo sviluppo razionale di nuovi e più performanti derivati porfirinici ai fini terapeutici. In questo lavoro sono stati sintetizzati, ai fini della terapia fotodinamica, tre derivati della porfirina carichi positivamente e solubili in acqua ed è stata studiata la loro interazione con *KRAS* G4 mediante esperimenti di dicroismo circolare, fluorescenza e docking molecolare. Per un confronto di affinità e selettività di questi ligandi per le strutture G4 è stato usato come riferimento TmPyP4.
Risultati: Uno dei composti testati ha dimostrato attività e selettività per le strutture G4 rispetto al DNA duplex. Questo ligando ha anche dimostrato di essere in grado di discriminare tra diverse topologie di G4, con una preferenza per le conformazioni parallele. Esperimenti di docking molecolare hanno poi suggerito un legame preferenziale all'estremità 3' della G4 attraverso interazioni π– π stacking. I saggi biologici hanno mostrato, infine, una buona e selettiva citotossicità fotodinamica del composto testato su cellule HeLa.
Conclusioni: I risultati riportati mostrano che questi derivati della porfirina potrebbero effettivamente fornire una base per lo sviluppo di ligandi G4 con citotossicità su cellule tumorali indotta dalle loro proprietà fotodinamiche. Pertanto, lo sviluppo di molecole fotosensibilizzanti selettive per le strutture G4 rappresenta una prospettiva molto interessante per l'ottenimento di nuovi agenti terapeutici.

475 - AR 20

Nuovi peptidomimetici delle proteine SOCS come modulatori del pathway JAK-STAT nei processi infiammatori

Sara La Manna[1], Giancarlo Morelli[1], Daniela Marasco[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le proteine appartenenti alla famiglia SOCS (Suppressor of Cytokine Signalling) sono citoplasmatiche ed inducibili da stimoli che attivano la via di traduzione JAK/STAT (Janus Kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription). Esse svolgono un ruolo essenziale nella regolazione negativa della risposta immunitaria a citochine e stimoli pro-infiammatori. Gli effetti immunomodulatori mostrato da tali proteine le suggeriscono come candidati interessanti per le immunoterapie [1].

Tra gli otto membri di tale famiglia, SOCS1 e SOCS3 sono le uniche proteine a contenere una regione definita KIR (Kinase Inhibitor Region) [2] maggiormente coinvolta nella formazione di un complesso proteico con un membro della famiglia delle tirosinchinasi JAK, ha rappresentato un modello strutturale per il design e caratterizzazione di mimetici di SOCS1 e 3 [3, 4] [5] [6].

Infatti ridotti livelli di espressione di SOCS3 sono collegati all'infiammazione associata al cancro e all'immunità soppressa durante la progressione di metastasi tumorali e la sua degradazione proteolitica nel sottotipo di carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) aumenta l'espressione delle citochine infiammatorie [7].

Risultati: Per SOCS1 il peptide relativo alla sequenza KIR aveva gia'dimostrato proprieta'antinfiammatorie, infatti abbiamo sviluppato un peptidomimetico chiamato PS5, come lead compound che ha dimostrato proprieta'anti infiammatorie in cheratinociti e in cellule muscolari lisce vascolari [3, 4]. Piu'recentemente abbiamo disegnato alcuni mimetici di SOCS3 e studiati in vivo in topi modelli del sottotipo TNBC umano dove hanno mostrato una significativa inibizione della crescita tumorale primaria e delle metastasi polmonari [6].

Conclusioni: I dati complessivi indicano l'importanza del design su base strutturale di peptidomimetici di SOCS1 e 3 che aprono la strada alla progettazione di nuove molecole, preferibilmente macrocicli, attraverso modifiche strutturali e chimiche delle sequenze lineari per possedere un potenziale terapeutico in molte malattie caratterizzate dall'attivazione di citochine infiammatorie.

Referenze

1. S. Chikuma, M. Kanamori, S. Mise-Omata, A. Yoshimura, Suppressors of cytokine signaling: Potential immune checkpoint molecules for cancer immunotherapy, Cancer science 108(4) (2017) 574-580.
2. A. Yoshimura, H. Yasukawa, JAK's SOCS: a mechanism of inhibition, Immunity 36(2) (2012) 157-9.
3. N. Doti, P.L. Scognamiglio, S. Madonna, C. Scarponi, M. Ruvo, G. Perretta, C. Albanesi, D. Marasco, New mimetic peptides of the kinase-inhibitory region (KIR) of SOCS1 through focused peptide libraries, The Biochemical journal 443(1) (2012) 231-40.
4. S. Madonna, C. Scarponi, N. Doti, T. Carbone, A. Cavani, P.L. Scognamiglio, D. Marasco, C. Albanesi, Therapeutical potential of a peptide mimicking the SOCS1 kinase inhibitory region in skin immune responses, European journal of immunology 43(7) (2013) 1883-95.
5. S. La Manna, L. Lopez-Sanz, M. Leone, P. Brandi, P.L. Scognamiglio, G. Morelli, E. Novellino, C. Gomez-Guerrero, D. Marasco, Structure-activity studies of peptidomimetics based on kinase-inhibitory region of suppressors of cytokine signaling 1, Biopolymers (2017).
6. S. La Manna, E. Lee, M. Ouzounova, C. Di Natale, E. Novellino, A. Merlino, H. Korkaya, D. Marasco, Mimetics of suppressor of cytokine signaling 3: Novel potential therapeutics in triple breast cancer, International journal of cancer 143(9) (2018) 2177-2186.
7. G. Kim, M. Ouzounova, A.A. Quraishi, A. Davis, N. Tawakkol, S.G. Clouthier, F. Malik, A.K. Paulson, R.C. D'Angelo, S. Korkaya, T.L. Baker, E.S. Esen, A. Prat, S. Liu, C.G. Kleer, D.G. Thomas, M.S. Wicha, H. Korkaya,

SOCS3-mediated regulation of inflammatory cytokines in PTEN and p53 inactivated triple negative breast cancer model, Oncogene 34(6) (2015) 671-80.

476 - AR 20

Valutazione degli effetti antiproliferativi di meroterpeni sintetici ispirati a composti naturali di origine marina

Marcello Casertano[1], Concetta Imperatore[1], Gerardo Della Sala[2], Paolo Luciano[1], Anna Aiello[1], Marialuisa Menna[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Laboratori di Ricerca Pre-clinica e Traslazionale, IRCCS-CROB, Rionero in Vulture (PZ).

Introduzione ed obiettivi: la chemioterapia rappresenta ad oggi una delle strategie più applicate per il trattamento del cancro, dunque lo sviluppo di nuovi e/o migliorati composti antitumorali è assolutamente necessario. A tal proposito, la moltitudine di organismi terrestri e marini presenti in natura può rappresentare una fonte incredibile di nuovi composti guida nel trattamento di questa patologia grazie ad interazioni selettive con specifici target cellulari. In quest'ottica, è stato dimostrato che un eterogeneo gruppo di composti di origine marina a struttura prenilica, chiamati meroterpeni, è in grado di indurre danno cellulare attraverso la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).[1] Questi studi hanno così ispirato la realizzazione di nuovi analoghi sintetici, chinonici e tiazinochinonici, al fine di approfondire la conoscenza del meccanismo con cui viene esercitata l'azione antiproliferativa.
Risultati: diversi analoghi dell'aplidinone A, un agente marino pro-apoptotico, sono stati preparati utilizzando un protocollo sintetico versatile ed efficiente in termini di resa quantitativa partendo da reagenti commercialmente disponibili ed evitando reazioni collaterali con formazione di sottoprodotti. I composti sintetizzati sono stati dunque inseriti in uno screening farmacologico valutandone i potenziali effetti su linee cellulari di osteosarcoma (MG-63), di adenocarcinoma mammario (MCF-7) e pancreatico (Bx-PC3).
Conclusioni: la linea cellulare Bx-PC3 è risultata la più sensibile verso i composti testati e, in particolare, un derivato geranilchinonico si è dimostrato capace di indurre l'arresto del ciclo cellulare alla concentrazione di 20 μM.[2]

Referenze
1. M.A. Haque, *et al. Eur. J. Med. Chem.* 2018, *160*, 256-265.
2. C. Imperatore, *et al. Mar Drugs* 2019, *17*, 684.

477 - AR 20

Progettazione e sintesi di ibridi molecolari tra farmaci approvati per il trattamento della psoriasi ed H_2S donors

Flavia Giordano[1], Giuseppe Caliendo[1], Vincenzo Santagada[1], Maria Grazia Rimoli[1], Marcelo Muscarà[2], Francesco Frecentese[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo, Brazil.

Introduzione ed obiettivi: La psoriasi è tradizionalmente definita come una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-recidivante che si manifesta con placche eritemato-squamose localizzate sulle superfici estensorie del corpo. I pazienti affetti da psoriasi riferiscono una significativa riduzione della qualità della vita a causa dei sintomi specificamente cutanei, dei problemi legati ai trattamenti, dei risvolti psico-sociali secondari al dover convivere con una malattia della pelle molto visibile e deturpante. Diversi studi hanno evidenziato il ruolo significativo di H_2S nel ridurre l'infiammazione cutanea ed il prurito nella psoriasi [1-3]. L'obiettivo di questo lavoro di ricerca è stata la progettazione e la sintesi di ibridi molecolari costituiti da molecole farmacologicamente attive nella psoriasi, condensate con composti in grado di rilasciare H_2S, al fine di aumentare l'attività farmacologica e ridurre gli effetti collaterali.
Risultati: Le procedure di sintesi chimica hanno previsto l'accoppiamento di Triamcinolone acetonide, Betametasone 17-valerato e dell'Acretretina con 4 differenti *H_2S donors*.
Attualmente due dei nuovi ibridi molecolari glucocorticoidi sono stati sottoposti a valutazione farmacologica (Dipartimento di Farmacologia dell'Università di San Paolo, Brasile). Triamcinolone acetonide-HBTA e Triamcinolone acetonide-TBZ hanno mostrato di ridurre efficacemente l'infiammazione (PASI score) rispetto al Triamcinolone acetonide.
Anche nel test del prurito (Itch behavior) l'ibrido con l'HBTA ha ridotto il numero totale di eventi.
Conclusioni: Le procedure sintetiche sviluppate hanno permesso di ottenere efficacemente i nuovi ibridi molecolari. Dalla valutazione farmacologica è emerso che gli ibridi testati, in confronto al Triamcinolone acetonide, mostrano un lieve miglioramento farmacologico. Questa efficacia additiva è tuttavia poco pronunciata a causa della già altissima efficacia dei glucocorticoidi alle dosi molto basse adottate. Gli H_2S donors, invece, richiedono dosi più elevate per garantire il loro pieno effetto farmacologico. Risultati ancor più promettenti sono, dunque, attesi per i derivati dell'Acitretina.

Referenze:
1. Rodrigues, L.; Ekundi-Valentim, E.; Florenzano, J.; Cerqueira, A.R.; Soares, A.G.; Schmidt, T.P.; Santos, K.T.; Teixeira, S.A.; Ribela, M.T.; Rodrigues, S.F.; de Carvalho, M.H.; De Nucci, G.; Wood, M.; Whiteman, M.; Muscará, M.N.; Costa, S.K. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharmacol Res.* 2017, *115*, 255-266.
2. Yang, C.T.; Zhao, Y.; Xian, M.; Li, J.H.; Dong, Q.; Bai, H.B.; Xu, J.D.; Zhang, M.F. A novel controllable hydrogen sulfide-releasing molecule protects human skin keratinocytes against methylglyoxal-induced injury and dysfunction. *Cell PhysiolBiochem.* 2014, *34(4)*, 1304-17.
3. Alshorafa, A.K.; Guo, Q.; Zeng, F.; Chen, M.; Tan, G.; Tang, Z.; Yin, R. Psoriasis is associated with low serum levels of hydrogen sulfide, a potential anti-inflammatory molecule. *Tohoku J Exp Med.* 2012, *228*(4), 325-32.

478 - AR 20

Ruolo di agonisti e antagonisti del recettore TRPM8 nella percezione del dolore

Mariarosaria Cuozzo[1], Claudia Cristiano[1], Carmen Avagliano[1], Carmen De Caro[1,2], Giovanna La Rana[1], Antonio Calignano[1], Roberto Russo[1]

[1]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli;
[2]Dipartimentodi Scienze della salute, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università "Magna Graecia" di Catanzaro.

Introduzione ed obiettivi: Il recettore TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin-8) è un canale cationico non selettivo che viene attivato dal freddo e da composti che inducono una sensazione di fresco. Diversi studi hanno evidenziato il suo coinvolgimento nella percezione del dolore. Infatti, l'inattivazione del TRPM8 è necessaria per alleviare il dolore acuto e cronico. Tuttavia è stato anche riportato che l'attivazione del TRPM8 è in grado di produrre analgesia. Tali risultati contrastanti necessitano pertanto di ulteriori valutazioni e conferme al fine di capire meglio il ruolo di tale canale e il possibile sviluppo di nuovi composti con attività analgesica. L'obiettivo dello studio è stato quindi quello di valutare l'attività antidolorifica di nuovi modulatori del TRPM8, sia agonisti (IGM-5) che antagonisti (IGM-18), in modelli di dolore animale (ratti del ceppo Sprague-Dawley e topi del ceppo CD1) acuto e cronico al fine di studiare il ruolo di questo recettore nella sensibilità dolorifica.
Risultati: I nostri risultati nel "Wet-dog shake" test e nella misura della temperatura corporea hanno evidenziato che l'antagonista IGM-18(1 mg/kg) per via sistemica provoca una significativa riduzione del numero di WDS indotti da icilina e della temperatura corporea. Inoltre, tale antagonista diminuisce il dolore oro-facciale indotto dalla formalina e l'allodinia da freddo in un modello di dolore neuropatico causato dalla legatura del nervo sciatico in maniera dose dipendente (0,1-10mg/kg). D'altro canto i risultati ottenuti con la somministrazione locale dell'agonista IGM-5 mostrano una significativa riduzione dell'allodinia da freddo in maniera dose dipendente (0,1-1 mg/0,1mL) nel modello della legatura del nervo sciatico.
Conclusioni: In conclusione in questo studio abbiamo dimostrato che o per antagonismo diretto, o per eccesso di dose agonista, che causa desensibilizzazione recettoriale, l'inattivazione del TRPM8 risulta essere necessaria per ridurre la percezione del dolore.

479 - AR 20

Nuovi inibitori delle fosfatasi CDC25 dotati di attività antiproliferativa in cellule di melanoma: design, sintesi e meccanismo di inibizione

Carmen Cerchia[1], Rosarita Nasso[2,4], Matteo Mori[3], Stefania Villa[3], Arianna Gelain[3], Alessandra Capasso[2], Federica Aliotta[2], Martina Simonetti[2], Rosario Rullo[2,5], Mariorosario Masullo[4], Emmanuele De Vendittis[2], Maria Rosaria Ruocco[2], Antonio Lavecchia[1]

[1]Laboratorio di "Drug Discovery", Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[3]Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Milano, Milano;
[4]Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università di Napoli "Parthenope", Napoli;
[5]Istituto per il sistema produzione animale in ambiente Mediterraneo, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le fosfatasi CDC25 svolgono un ruolo chiave nella regolazione del ciclo cellulare.[1] La sovraespressione delle fosfatasi CDC25 è stata riscontrata in molti tipi di cancro dall'esito infausto. Pertanto, le fosfatasi CDC25 rappresentano un promettente bersaglio per il trattamento del cancro. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha identificato, attraverso uno studio di *virtual screening*, una serie di nuovi inibitori di CDC25B tra cui un composto con profilo inibitorio reversibile, NSC28620.[2] Questo composto presenta valori di IC_{50} di 8.2 μM e di K_i di 5,3 μM rappresentando così un ottimo *lead*. Pertanto, il *lead* NSC28620 è stato selezionato per uno studio di ottimizzazione, con l'obiettivo di studiare le relazioni struttura attività e ottenere composti più potenti ed efficaci

Risultati: L'ottimizzazione è stata condotta mediante un processo iterativo di design guidato da studi preliminari di docking molecolare, sintesi chimica e saggi biologici. È stata quindi ottenuta una serie di derivati naftilchetonici e naftilamminici dotati di significativa attività inibitoria su CDC25B. Tra questi, i composti **7j**, **7i**, **6e**, **7f** e **3** hanno mostrato una potenza maggiore rispetto al *lead* iniziale, con valori di K_i nel basso micromolare. Gli studi cinetici, di fluorescenza intrinseca e di induced-fit docking hanno chiarito il meccanismo d'azione di questa serie di composti. I composti sono stati testati su due linee cellulari di melanoma umano, A2058 e A375. Il composto **4a** ha mostrato una significativa inibizione della proliferazione cellulare e della formazione di colonie, causando un aumento delle cellule nella fase G2/M del ciclo cellulare e una riduzione della fase G0/G1 in entrambe le linee di melanoma.

Conclusioni: I nostri risultati confermano che CDC25 è un possibile bersaglio terapeutico per il trattamento del melanoma e mostrano inoltre che i derivati naftilamminici rappresentano un buon punto di partenza per sviluppare inibitori ancora più potenti e selettivi.

Referenze
1. Lavecchia, A. et al. *Curr. Med. Chem*. 2009, *15*, 1831–1849.
2. Lavecchia, A. et al. *J. Med. Chem*. 2012, *9*, 4142-4158.

480 - AR 20

La proteina NCOA4 regola la replicazione del DNA in base alla disponibilità di ferro

Giorgia Federico[1], Federica Carrillo[1], Roberto Bellelli[2], Massimo Santoro[1], Francesca Carlomagno[1]

[1]Dipartimento Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche (DMMBM), Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Francis Crick Institute, Londra.

Introduzione ed obiettivi: Il ferro è un microelemento essenziale per la replicazione del DNA poiché l'attività delle DNA polimerasi o della Ribonucleotide Reduttasi, dipende da esso. In assenza di ferro le cellule arrestano la crescita e bloccano la replicazione ma i meccanismi cellulari necessari per regolare la duplicazione del genoma in base alla disponibilità di ferro non sono noti. La proteina NCOA4 inibisce la replicazione del DNA bloccando l'apertura della forca replicativa attraverso l'interazione diretta con l'elicasi MCM2-7. Inoltre, è stato dimostrato che in condizioni di basse concentrazioni di ferro la proteina NCOA4 interagisce con la proteina deposito del ferro, ferritina, promuovendone la degradazione lisosomiale per il rilascio di ferro ("*ferritinofagia*"). Al fine di scoprire se variazioni dei livelli di ferro possano influenzare l'attività nucleare di NCOA4 di controllo dell'attivazione delle origini di replicazione del DNA preservando l'integrità del genoma, abbiamo studiato le funzioni della proteina NCOA4 in risposta a condizioni di deplezione di ferro.
Risultati: In modelli cellulari *in vitro* il trattamento con chelanti del ferro induce un aumento dell'interazione tra NCOA4 e il complesso elicasico MCM2-7 a livello delle origini di replicazione, con conseguente riduzione della sintesi di DNA. In assenza della proteina NCOA4 le cellule diventano insensibili alle variazioni intracellulari di ferro e attivano in modo inefficace le origini di replicazione, promuovendo stallo della forca replicativa, danno al DNA e morte cellulare. Infine, nel modello murino C57Bl6 NCOA4-ko la mancata coordinazione della sintesi del DNA alla disponibilità di ferro rende i tessuti come il midollo osseo e l'intestino incapaci di rigenerare in seguito a stress proliferativi portando a morte gli animali.
Conclusione: NCOA4 controlla l'attivazione delle origini di replicazione del DNA in base ai livelli di ferro fornendo un nuovo meccanismo di salvaguardia per il genoma essenziale all'omeostasi tissutale.

481 - AR 20

Il Recettore per peptidi formilati FPR1 controlla la risoluzione dell'infiammazione nei tumori del tratto gastroenterico

Nella Prevete[1,2], Federica Liotti[2], Maria Marotta[3], Rosa Marina Melillo[3,4]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR "G. Salvatore";
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'infiammazione cronica è considerata uno stimolo favorente l'insorgenza e la progressione del cancro. Oltre alla persistenza di stimoli infiammatori, anche difetti nella sua risoluzione possono causare infiammazione cronica. La risoluzione dell'infiammazione è un processo attivo controllato da molecole note come Mediatori Specializzati della Risoluzione - SPMs. Gli SPM derivano dall'attività di enzimi specifici [lipossigenasi o citocromo P450 1A1] su acidi grassi polinsaturi essenziali omega-6/3 (PUFA).
I recettori per peptidi formilati (FPR1, 2 e 3) sono recettori dell'immunità innata coinvolti nell'infiammazione, ma anche nelle risposte risolutive. Abbiamo recentemente dimostrato che FPR1, ma non FPR2 o FPR3, esercita un ruolo di oncosoppressore nel carcinoma gastrico (GC) mediante l'inibizione della risposta angiogenica. FPR1 è in grado di inibire la risposta angiogenica e quindi la progressione in modelli di cancro gastrico perché in grado di attivare risposte pro-risolutive favorendo la produzione di SPM con proprietà anti-angiogeniche e anti-infiammatorie.
Abbiamo investigato la possibilità che FPR1 eserciti la sua azione di oncosoppressore non solo nei tumori gastrici ma in quelli dell'intero tratto gastroenterico.
Risultati: Abbiamo valutato l'attività dell'FPR1 in un pannello di linee cellulari di carcinoma del colon (CRC), dimostrando che FPR1 esercita funzioni anti-angiogeniche modulando la produzione di SPM. Il silenziamento/antagonismo farmacologico di FPR1 riduce significativamente la produzione di SPM e aumenta il rilascio del fattore angiogenico VEGF-A e la vasculogenesi in matrigel. Coerentemente, l'attivazione di FPR1 aumenta l'espressione di lipossigenasi, la sintesi di SPM e riduce la sintesi di VEGF-A e la vasculogenesi.
Conclusioni: I nostri dati indicano che FPR1 esercita un'azione cruciale nel tratto gastrointestinale sostenendo la produzione costitutiva di mediatori pro-risolutivi che possono limitare la crescita tumorale sopprimendo l'angiogenesi.

482 - AR 20

I checkpoint immunitari PD-1 e PD-L1 sono espressi dalle cellule tumorali tiroidee e ne promuovono la proliferazione e la motilità attraverso la via di trasduzione SHP2/Ras/Raf/Erk

Federica Liotti[1], Narender Kumar[2], Nella Prevete[2,3], Maria Marotta[1], Sonia Moretti[4], Caterina Ieranò[5], Giuseppina Rea[5], Renato Franco[6], Stefania Scala[5], Efisio Puxeddu[4], Rosa Marina Melillo[1, 2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;
[2]Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore" (IEOS), CNR, Napoli;
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;
[4]Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, Perugia;
[5]Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Fondazione "G. Pascale"-IRCCS, Napoli;
[6]Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Il recettore PD-1 (Programmed-cell-Death-1) ed i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 (Programmed-death-ligand-1/2) sono definiti come checkpoint immunitari e contribuiscono a creare un microambiente immunosoppressivo in diversi tipi di cancro. Le cellule tumorali esprimono generalmente PD-L1 e/o PD-L2, che legando il recettore PD-1 espresso dalle cellule immunitarie, ne inibiscono l'attivazione promuovendo la soppressione della risposta immune. Abbiamo quindi valutato il ruolo di queste molecole nei carcinomi umani della tiroide.
Risultati: Abbiamo osservato che sia PD-L1/2 che PD-1 sono espressi da cellule tumorali tiroidee in coltura. In campioni di carcinoma tiroideo, PD-1 è espresso non solo dalle cellule immunitarie infiltranti, ma anche dalle cellule tumorali epiteliali, ed i suoi livelli di espressione correlano con la malignità della neoplasia. Il blocco farmacologico o genetico di PD-1 riduce significativamente la proliferazione e la motilità delle cellule tumorali tiroidee. La stimolazione di PD-1 causa l'aumento della proliferazione/migrazione delle cellule tumorali tiroidee mediante l'attivazione della via di trasduzione del segnale Ras/Raf/Erk. Inibitori di questa via bloccano infatti le attività biologiche di PD-1 in queste cellule. L'attività protumorigenica di PD-1 dipende anche dalla fosfatasi SHP2, un noto interattore di PD-1. PD-1 induce la traslocazione in membrana di SHP2, che promuove l'attivazione della via Ras/Raf/Erk attraverso la defosforilazione di due tirosine inibitorie di Ras. Infine, l'inibizione di PD-1 tramite silenziamento genico o somministrazione di anticorpi neutralizzanti riduce la crescita di xenotrapianti di linee di carcinoma tiroideo in topi immunocompromessi, mentre l'overespressione di PD-1 causa un effetto opposto.
Conclusioni: Questi dati indicano che l'inibizione di PD-1 nei carcinomi tiroidei, oltre a rispristinare la risposta immune antitumorale, puo' bloccare direttamente la crescita delle cellule tumorali ostacolando l'attivazione della via di trasduzione Ras/Raf/Erk.

483 - AR 20

Identificazione di un nuovo complesso molecolare regolato dall' AMP ciclico che controlla la ciliogenesi

Emanuela Senatore[1], Francesco Chiuso[1], Laura Rinaldi[1], Rossella Delle Donne[1], Gastone Mizzon[1], Corrado Garbi[1], Antonio Feliciello[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il ciglio primario è un organello sensoriale implicato nella crescita e nel differenziamento cellulare. È ben noto come alcuni difetti nella ciliogenesi siano correlati ad un gruppo di patologie genetiche conosciute con il nome di ciliopatie. Ad oggi, la regolazione dei meccanismi alla base della formazione del ciglio primario non è ancora molto chiara, così come non è ancora chiaro il ruolo che la proteina chinasi A e la via del cAMP svolgono in tale evento biologico.
Risultati: Abbiamo identificato un complesso di proteine centrosomali che svolge un ruolo chiave nei processi sopra decritti. Esso è costituito da una E3 ubiquitina ligasi detta Praja2, una proteina del centrosoma (TBC1D31), la Proteina Chinasi A ed OFD1; quest'ultima è già nota per essere un inibitore della formazione del ciglio. Attraverso esperimenti di biochimica, immunostaining e silenziamento genico, abbiamo dimostrato il ruolo centrale di TBC1D31 nella ciliogenesi indotta da deprivazione di siero. Infatti, in seguito a stimolazione con il cAMP, la Proteina Chinasi A fosforila la proteina OFD1, che viene conseguentemente ubiquitinata da Praja2 e degradata via proteasoma. Tale successione di eventi risulta essere un meccanismo chiave alla base della formazione del ciglio primario.
Conclusioni: In conclusione i nostri dati pongono TBC1D31 come proteina di ancoraggio di un complesso proteico multimerico che collega fisicamente e funzionalmente la via di trasduzione del segnale dell'AMP ciclico con la ciliogenesi.

484 - AR 20

L’Interleuchina-8 contribuisce al fenotipo immunosoppressivo dei carcinomi umani della tiroide

Maria Marotta[1], Federica Liotti[2], Nella Prevete[2,3], Rosa Marina Melillo[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR "G. Salvatore";
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il recettore PD-1 (Programmed Cell Death-1) e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, sono definiti checkpoints immunitari (ICs) e hanno il compito di spegnere le risposte immunitarie e di garantire la tolleranza verso gli antigeni self. In diversi tipi di cancro, si osserva un incremento dei livelli dei ICs, che consente al tumore di sopprimere la risposta immunitaria antitumorale. L’interleuchina-8 (IL-8/CXCL8) e i suoi recettori CXCR1/CXCR2 sono frequentemente espressi in linee cellulari derivate da carcinomi umani della tiroide (TC) e ne promuovono le caratteristiche di staminalità. Siccome è noto che l’attività immunosoppressiva è associata alla sottopopolazione tumorale con caratteristiche simil-staminali, ci siamo chiesti se l’IL-8, aumentando le caratteristiche di staminalità delle celle TC, potesse potenziarne il fenotipo immunosoppressivo.
Risultati: Abbiamo osservato che cellule di TC esprimono PD-1, PD-L1 e PD-L2; il trattamento con l’IL-8 esogena o l’espressione ectopica di IL-8 in cellule di TC induce un aumento dei livelli in membrana di queste molecole. Il trattamento di cellule di TC con l’IL-8 esogena o la sovraespressione di IL-8 causa una riduzione significativa della proliferazione e della vitalità dei linfociti T in co-coltura, rispetto alle cellule di controllo. Il trattamento o l'overespressione di IL-8 in cellule TC induce un aumento dei livelli proteici di PD-L1 attraverso un prolungamento dell'emivita di tale proteina. Tale aumento è dovuto principalmente ad un blocco della degradazione della proteina piuttosto che all'aumento della sua velocità di sintesi, come dimostrato da esperimenti di blocco del proteasoma con inibitori specifici.
Conclusioni: L’IL-8, frequentemente over-espressa nelle cellule tumorali tiroidee, oltre ad avere un ruolo chiave nel sostenere le caratteristiche di staminalità delle cellule di TC, ha anche un ruolo nel conferire a queste cellule proprietà immunomodulatorie.

485 - AR 20

"Una nuova prospettiva per la terapia dei tumori: *small molecules* dirette contro uPAR inibiscono la crescita e la progressione tumorale"

Filomena Napolitano[1], Carmen Cerchia[2], Antonio Lavecchia[2], Nunzia Montuori[1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Il recettore per l'urochinasi (uPAR) è un recettore di membrana ad àncora GPI coinvolto in numerosi eventi fisio-patologici che richiedono il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM), quali embriogenesi, infiammazione, invasione e metastasi tumorale. uPAR riveste un ruolo essenziale in tali processi, legando una proteina dell'ECM, la vitronectina (VN) e regolando lo stato di attivazione delle integrine. uPAR regola altresì la migrazione e la proliferazione cellulare attraverso l'interazione con i recettori per peptidi formilati (FPR) e con i recettori di diversi fattori di crescita.
L'obiettivo del nostro studio è ricercare *small molecules* in grado di bersagliare il legame di uPAR con i principali interattori molecolari, al fine di elaborare nuove strategie di intervento terapeutico nelle neoplasie.
Risultati: La disponibilità della struttura cristallina di uPAR ha indirizzato la nostra ricerca verso l'uso di strumenti computazionali. È stata adoperata la metodologia del *virtual screening* che consente di identificare, all'interno di ampie librerie di composti organici, le molecole che interagiscono più favorevolmente con un dato bersaglio molecolare. Le molecole selezionate sono state successivamente caratterizzate mediante saggi di adesione, migrazione, invasione e proliferazione, in diversi modelli cellulari tumorali umani. Il nostro studio ci ha consentito di identificare due composti in grado di inibire in maniera specifica l'interazione di uPAR con VN e l'interazione di uPAR con FPR. Inoltre i risultati ottenuti hanno evidenziato che l'inibitore specifico dell'interazione di uPAR con VN, per le sue importanti ripercussioni sull'ambiente tumorale *in vitro*, è il candidato più promettente per le successive fasi di sviluppo preclinico e clinico.
Conclusioni: Le *small molecules* presentano dimensioni molecolari ridotte, bassi costi di produzione e modalità di somministrazione orale. Poiché uPAR è fortemente espresso nelle patologie neoplastiche, ci aspettiamo che la terapia basata sull'utilizzo di tali inibitori rappresenti una possibilità di successo per la terapia dei tumori.

486 - AR 20

L’inibizione farmacologica di Bmi1 con PTC-209 promuove il Direct Cardiac Reprogramming di fibroblasti murini mediante la soppressione di pathway infiammatori

Giorgia Di Benedetto[1], Gianluca Testa[2], Ilaria De Martino[1], Matteo Barbato[1], Carlo Gabriele Tocchetti[3], Pasquale Abete[3], Domenico Bonaduce[3], Tommaso Russo[1], Fabiana Passaro[1]

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche; Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute “Vincenzo Tiberio”, Università del Molise, Campobasso;
[3]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali; Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Lo sviluppo di approcci terapeutici basati sulla riprogrammazione cardiaca diretta dei fibroblasti in cardiomiociti indotti (iCM) sta emergendo come un'attraente strategia terapeutica per lo scompenso cardiaco. I meccanismi che guidano la riprogrammazione cellulare, tuttavia, non sono ancora del tutto noti e la loro identificazione rappresenta un passo cruciale verso lo sviluppo di strategie rigenerative nuove e più efficienti. Il nostro studio dimostra come il pretrattamento con l'inibitore di Bmi1, noto come PTC-209, aumenta l'efficienza della riprogrammazione cardiaca diretta indotta da un cocktail di piccole molecole sia in fibroblasti embrionali di topo (MEF) che nei fibroblasti cardiaci adulti (CF).
Risultati: Il pretrattamento di 24h con PTC-209 alla concentrazione di 1uM induce un aumento complessivo dei cardiomiociti battenti nelle fasi finali della riprogrammazione. Tali cellule esprimono alti livelli di marcatori cardiaci tardivi, quali la Troponina T cardiaca (cTNT) e la catena leggera muscolare ventricolare della miosina (MLC-2v). L'inibizione dell'espressione di Bmi1 che si verifica durante il pretrattamento con PTC-209 contribuisce ad una de-regolazione dell'espressione genica globale dei CF. Dal profilo dell’espressione genica mediante RNA-seq si evidenzia una significativa down-regolazione di geni associati alle vie di segnalazione immunitaria e infiammatoria, con la repressione di diversi geni coinvolti nelle vie di segnalazione dipendenti da interleuchine, citochine e chemochine.
Conclusioni: Lo studio dimostra che il pre-trattamento di MEF e CF con PTC-209 induce l’inibizione dei pathway di JAK / STAT3 e di MAPK / ERK1-2, evidenziando il ruolo cruciale di queste vie come barriera per la riprogrammazione cardiaca. Questi risultati avranno implicazioni significative per lo sviluppo di nuove terapie rigenerative cardiache.

487 - AR 20

NF-kappaB regola la staminalità delle cellule neoplastiche modulando il metabolismo della glutammina

Angela Barbato[1], Roberto Colli[1], Paola Arboretto[1], Stefano Mellone[2], Elvira Crescenzi[2], Antonio Leonardi[1]

[1]Dipartimento di Medicina molecolare e Biotecnologie mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, CNR, Napoli.

Introduzione ed obiettivi: Le cellule staminali tumorali (CSC) rappresentano una sottopopolazione cellulare indifferenziata, caratterizzata dalla capacità di replicare indefinitamente, dando origine ad altre cellule staminali o a cellule tumorali differenziate. Le CSC contribuiscono al mantenimento del tumore, alla resistenza alle terapie ed alla capacità di recidivare. Il metabolismo delle CSC differisce da quello della massa tumorale differenziata.
La famiglia di fattori trascrizionali NF-κappaB regola importanti processi cellulari quali la proliferazione, l'apoptosi e la senescenza e svolge funzioni chiave nella risposta immunitaria e nell'infiammazione. La famiglia NF-κappaB comprende cinque diverse proteine che formano omodimeri ed eterodimeri. Il dimero p50/p65 è il più abbondante ed è presente in tutte le cellule. Nei tumori l'attivazione costitutiva del segnale di NF-kappaB stimola la proliferazione, inibisce l'apoptosi e modifica il microambiente tumorale, favorendo lo sviluppo della neoplasia.
Lo scopo di questa ricerca è l'analisi delle funzioni svolte da NF-κB/p65 nelle cellule staminali tumorali.
Risultati: In una prima parte del lavoro abbiamo analizzato l'effetto del silenziamento di NF-κB/p65 sulle CSC in due linee di carcinoma umano, polmonare (A549) e mammario (MCF-7). I risultati hanno mostrato che il silenziamento di NF-κB/p65 induce un aumento del numero delle CSC, in entrambe le linee cellulari. Successivamente abbiamo effettuato uno screening di espressione dei geni delle principali vie metaboliche, mediante real-time PCR. Questi esperimenti hanno evidenziato un'alterazione dell'espressione di geni del metabolismo della glutammina nelle CSC silenziate per NF-κB/p65. La dipendenza delle CSC dalla glutammina è stata confermata mediante deprivazione e/o arricchimento nel mezzo di coltura. Infine, utilizzando inibitori specifici degli enzimi Glutaminasi (GLS1) e Glutamina sintetasi (GS) abbiamo evidenziato un ruolo cruciale di GS nel mantenimento delle CSC.
Conclusioni: NF-κB/p65 modula il metabolismo delle CSC. Esperimenti volti a chiarire il meccansimo mediante il quale NF-κB controlla la risposta cellulare alla deprivazione da glutammina sono in corso.

488 – AR 23

Imaging multimodiale delle drusen del nervo ottico

Piera Giunta[2], Gilda Cennamo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di determinare l'efficacia dell'imaging multimodale nell'inquadramento diagnostico delle drusen del nervo ottico (ONHD). Le drusen del nervo ottico sono dei depositi acellulari, calcificati, rotondeggianti tipicamente bilaterali localizzati nella parte preliminare della papilla ottica. Inizialmente asintomatiche, possono causare uno stress meccanico al livello degli assoni del nervo ottico e condurre progressivamente ad una perdita del campo visivo e ad alterazioni vascolari.
Sono stati sottoposti ad imaging multimodale (esame multicolor, ecografia bulbare, esame dell'autofluorescenza, OCT strutturale ed angiografia OCT) 19 pazienti (38 occhi) affetti da ONHD.
Risultati: All'esame multicolor le drusen appaiono iperriflettenti, all'esame dell'autofluorescenza iperautofluorescenti e all'ecografia è presente un ombreggiamento acustico posteriore. L'esame OCT strutturale evidenziava una riduzione dello strato delle cellule ganglionari (GCC) e delle fibre nervose (RNFL), mentre l'angiografia OCT mostrava una riduzione del flusso del plesso capillare radiale peripapillare (RPC). Le drusen del nervo ottico possono inoltre, raramente, complicarsi con una neurite ottica ischemica anteriore dovuta ad una eccessiva compressione assonale. L'OCT-angiografia, metodica di imaging non invasiva, permette di visualizzare l'ischemia a livello della papilla ottica migliorando l'inquadramento diagnostico ed il tempestivo intervento terapeutico in questa rara complicanza delle ONHD.
Conclusioni: L'imaging multimodale, oggi arricchito dall'OCT-angiografia, migliora l'inquadramento diagnostico e prognostico delle drusen del nervo ottico.

489 – AR 23

Imaging multimodale nella diagnosi delle metastasi coroideali

Marianna Carosielli[2], Daniela Montorio[1], Gilda Cennamo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Le metastasi coroideali rappresentano il tumore coroideale più frequente e spesso la prima manifestazione del tumore primitivo. Abbiamo effettuato uno studio prospettico dal 2014 al 2019 sul ruolo dell'imaging multimodale, oggi arricchito dall'OCTA, nell'inquadramento diagnostico delle metastasi coroideali.
Risultati: Questo studio prospettico è stato condotto su 18 pazienti con metastasi coroideali, con età media di 58 anni (range, 37–78). I pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica complessiva, e ad una valutazione strumentale con Multicolor imaging, Ecografia A e B scan, Angiografia con fluoresceina (FAG) e al verde di indocianina (ICGA), EDI-OCT e OCT angiografia (OCTA). L'immagine multicolor ha mostrato una lesione verdastra in 12 pazienti. L'ecografia ha permesso di valutare le caratteristiche morfologiche ed acustiche delle lesioni, ed in particolare di misurare lo spessore della lesione (2.8 mm, range 1.0–3.6 mm). L'ICGA e l'OCTA hanno mostrato l'assenza di un network vascolare intralesionale in tutti i pazienti, mentre l'EDI-OCT ha mostrato il caratteristico aspetto "lumpy bumpy" in 11 pazienti.
Conclusioni: Tuttoggi il gold standard nell'inquadramento diagnostico delle metastasi coroideali rimane l'ecografia scan standardizzata, che però ha il limite di non riuscire ad evidenziare le lesioni troppo piccole, pertanto l'integrazione dei dati clinici con l'imaging multimodale ha migliorato la diagnosi di tali lesioni.

490 – AR 23

Studio della densità vascolare retinica e coroideale mediante OCT-angiografia dopo intravitreale di bevacizumab nella degenerazione maculare senile essudativa

Luca D'Andrea[1], Gilda Cennamo[2], Daniela Montorio[1], Anna D'Alessandro[1], Pasquale Napolitano[1], Fausto Tranfa[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di valutare, in pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativa (AMD), la densità vascolare retinica e della coriocapillare (CC) nella regione maculare prima e dopo loading-phase (una iniezione intravitreale al mese per tre mesi) di Bevacizumab, mediante l'utilizzo di OCT-angiografia (OCT-A). Sono stati arruolati dal gennaio 2017 all'ottobre 2017 un totale di 38 occhi di 38 pazienti differenti affetti da AMD essudativa (16 donne, 22 uomini; età media: 72.47 ± 7.46 anni). È stata valutata la densità vascolare in regione maculare, del plesso capillare superficiale (SCP), del plesso capillare profondo (DCP) e della coriocapillare. Inoltre, è stato anche misurato lo spessore maculare centrale (CMT) e lo spessore coroideale nella regione foveale con OCT strutturale.
Risultati: L'acuità visiva risultava migliorata significativamente dopo il trattamento. Non sono state riscontrate differenze significative nella densità vascolare nella SCP, nella DCP e nella CC prima e dopo il trattamento intravitreale con Bevacizumab. Al contrario, è stata riscontrata una riduzione significativa del CMT e dello spessore coroideale subfoveale (SFCT) prima e dopo il trattamento. Inoltre, non sono state trovate correlazioni significative tra la SFCT e la densità vasale della CC nella fovea, e tra il CMT e la SCP e la DCP.
Conclusioni: Il trattamento anti-VEGF, agendo sull'iperpermeabilità vascolare, determina la riduzione dell'essudazione retinica e coroidale, con conseguente riduzione dei loro spessori. L'OCT-A rappresenta un utile strumento diagnostico non invasivo nell'inquadramento patogenetico e prognostico della AMD essudativa.

491 – AR 23

Ruolo dell'OCT-angiografia nell'inquadramento diagnostico e prognostico della malattia di Coats

Maria Paola Laezza[2], Gilda Cennamo[1]

[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II;
[2]Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: L'obiettivo dello studio è stato quello di descrivere la fisiopatologia e le caratteristiche vascolari nei pazienti affetti dalla malattia di Coats mediante l'utilizzo di AngiografiaOCT, e i cambiamenti morfovascolari dopo iniezione intravitreale di ANTI-VEGF.
La malattia di Coats è una patologia vascolare retinica idiopatica, unilaterale, che si manifesta prevalentemente nella prima decade di vita, nel sesso maschile. È caratterizzata da telangectasie nell'area temporo-maculare, essudati giallastri intra e sotto sottoretinici, edema maculare. Può complicarsi con distacco di retina trazionale e glaucoma neovascolare negli stadi avanzati.
In uno studio retrospettivo, sei pazienti (6 occhi) affetti da malattia di Coats sono stati sottoposti ad imaging con OCT strutturale e OCT-Angiografia della macula prima e dopo 3 iniezioni intravitreali di ANTI-VEGF (Ranibizumab). Di questo gruppo di pazienti 3 occhi sono stati sottoposti anche a crioterapia.
Risultati: L'acuità visiva non mostrava dopo il trattamento un miglioramento statisticamente significativo. L'OCT strutturale evidenziava edema maculare con deposito di essudati iperriflettenti ricchi in lipidi negli strati intra e sotto retinici; l'OCT-Angiografia mostrava, in regione maculare, aree di non perfusione capillare, un network vascolare dilatato e vasi telangectasici nel plesso vascolare profondo. Nessun paziente presentava, all'angiografia-OCT, un net vascolare sottoretinico. Dopo il trattamento con Ranibizumab non erano evidenti variazioni della densità vascolare maculare e dello spessore maculare all'angiografia-OCT e all'OCT strutturale.
Conclusioni: Dai risultati si evince che la patogenesi dell'edema maculare, in questa rara patologia vascolare retinica, non è conseguente ad un aumento del VEGF retinico, ma ad una essudazione cronica prodotta dai vasi telangectasici, ricca in lipidi, calcio e cristalli di colesterolo.
L'angiografia-OCT, risulta essere una nuova metodica di imaging non invasiva, utile per la diagnosi e il follow-up di pazienti con Coats.

492 – AR 24

Uso dell'i-PRF nel trattamento della mucosite plasmacellulare del cavo orale refrattaria alla terapia con corticosteroidi: case report

Giusy Esposito[1], Alessandro Tozzi[1], Mario Cangiano[1], Pasquale Sammartino[1], Patrizia Marzano[1], Gilberto Sammartino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La mucosite plasmacellulare (PCM) è una rara malattia benigna che colpisce il tratto aerodigestivo superiore. La diagnosi si basa su aspetti clinici e patologici: la mucosa appare eritematosa con una superficie a "ciottoli", all'esame istologico si osserva iperplasia epiteliale e una densa infiltrazione sottomucosa di plasmacellule prevalentemente mature; è associata a dolore intenso, disfagia e ad una qualità di vita compromessa.
La PCM è generalmente trattata con corticosteroidi topici, intralesionali e/o sistemici, antibiotici e ciclosporina topica con risultati e benefici non predicibili.
L' i-PRF (fibrina ricca di piastrine iniettabile) è un prodotto autologo derivato dal sangue, ricco di citochine e fattori di crescita, coinvolti nei processi di emostasi, guarigione delle ferite e riparazione dei tessuti. L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia dell'i-PRF nel trattamento della PCM refrattaria alle terapie convenzionali.
L'infiltrazione è stata effettuata in quattro punti dell'area periferica della lesione, una volta a settimana per 2 mesi. Gli outcomes sono stati il dolore, valutato mediante scala VAS (visual analogic scale) e il cambiamento degli aspetti clinici della lesione.
Risultati: Durante il periodo di studio non si sono verificati eventi avversi legati all'infiltrazione di i-PRF. Dopo la quarta infiltrazione, il punteggio medio del dolore si è ridotto gradualmente da 7 a 0 ed è rimasto invariato durante l'intero periodo di follow-up.
Sebbene clinicamente non si sia osservata una completa guarigione della lesione, si è evidenziata una riduzione dell'infiltrato infiammatorio perilesionale.
Conclusioni: L' i-PRF è stato efficace nella gestione del dolore nella PCM, ma non ha determinato una completa guarigione della malattia; pertanto si suggerisce di usare i-PRF come terapia adiuvante nei casi che non rispondono al trattamento convenzionale, in particolare nei pazienti defedati per evitare gli effetti collaterali della terapia cortisonica.

493 – AR 24

Sopravvivenza e fattori prognostici di impianti conici a doppia filettatura

Ettore Epifania[1], Maria Pietrantonio[1]

[1]Dipartimento di neuroscienze e scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In questi anni sono stati svolti innumerevoli studi per ottenere un impianto che fosse il più performante possibile e che permettesse un ancoraggio osseo ottimale; per questo sono state introdotte differenti superfici, connessioni e forme implantari, sono variati i tempi di carico protesico e le tecniche chirurgiche utilizzate. A tal proposito in commercio vi sono ormai numerosi impianti, che differiscono per superficie, connessione e forma. L'obiettivo di tale studio è stato quello di andare a valutare il tasso di sopravvivenza ed eventuali fattori prognostici di una tipologia implantare che presenta una doppia filettatura, una connessione di tipo platform switching e una morfologia conica.
Risultati: Il campione oggetto di studio era costituito da 50 impianti, di cui 2 a 24 mesi sono falliti. In un caso il processo di osteointegrazione non si è verificato, nell'altro la causa del fallimento era conseguente ad un eccessivo carico, dunque di tipo biomeccanico. Inoltre, è stato valutato che i fattori quali: età, sesso, igiene e tipologia di protesi; non presentavano alcuna correlazione con la sopravvivenza implantare.
Conclusione: Gli impianti a doppia filettatura, con connessione tipo platform switching e morfologia conica a 24 mesi avevano un tasso di sopravvivenza pari al 97%. Per la tipologia implantare oggetto di studio non era possibile individuare dei fattori predittivi per l'esito della terapia implatare.

494 – AR 24

Il digitale CAD - CAM nella riabilitazione implanto - protesica: case report

Maria Pietrantonio[1], Roberto Sanzullo[1], Ettore Epifania[1]

[1]Dipartimento di neuroscienze e scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: In campo odontoiatrico, l'ausilio del digitale risulta essere sempre più frequente. Tali tecniche vedono la loro applicazione in differenti momenti della terapia riabilitativa, al fine di ridurre le fasi operative e ottenere una maggiore precisione. Un esempio è rappresentato dall'applicazione di tali tecniche CAD - CAM per la realizzazione di barre in titanio, utile alla costruzione della protesi tipo Toronto. L'obiettivo di questo case report risulta quello di dimostrare, mediante il caso relativo ad una paziente completamente edentula, trattata mediante il posizionamento di una protesi tipo Toronto, come l'applicazione di tali tecnologie dia vantaggi estetici, funzionali e migliori la soddisfazione del paziente.
Risultati: La barra è stata realizzata andando a effettuare prima, una scansione dei modelli, della porzione gengivale, del progetto protesico superiore e inferiore e della posizione e l'orientamento degli impianti. Successivamente, a partire dal disegno della barra, realizzato tramite exocad, il quale tiene conto della posizione, dell'orientamento degli impianti e del progetto protesico; è stata fresata la barra tramite l'impiego del software CAM hyperDENT. Ogni singolo punto di chiusura della barra, verificato, coincideva perfettamente con gli impianti.
Conclusioni: La vera innovazione risulta essere l'applicazione delle nuove metodiche CAD-CAM per la costruzione della barra. Le quali associate all'attento studio del caso e la precisione dei passaggi, non solo per la presa dell'impronta, ci ha dato la possibilità di realizzare una barra altamente precisa, che ha permesso di evitare una sua eventuale separazione e successiva saldatura.
Dunque, la tecnica presentata consente una riduzione dei passaggi con l'ottenimento di una struttura protesica altamente precisa, soddisfacente dal punto di vista estetico e funzionale.

495 – AR 24

Proprietà meccaniche di compositi dentali sottoposti a modifiche nanotecnologiche e reologiche

Vincenzo Lodato[1], Roberto De Santis[1], Alessandra Valletta[1], Francesco Riccitiello[1], Sandro Rengo[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze. Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: I compositi dentari sono sottoposti costantemente a forze masticatorie di notevole intensità e devono pertanto possedere proprietà fisiche adeguate alla loro funzione.
Sono state valutate le proprietà meccaniche per le nuove formulazioni del composito Point 4 (Kerr) sottoposto a modifiche nanotecnologiche e reologiche (aggiunta di nanoparticelle di ossido di zirconio) attraverso prove meccaniche a compressione. Le prove a compressione sono state eseguite con la macchina dinamometrica Instron 5566 equipaggiata con una cella di carico di 5 kN. Le prove sono state eseguite alla velocità di 1 mm/min.
È stata effettuata la preparazione di 10 campioni per ogni formulazione del composito utilizzando stampi a cavità cilindrica in Teflon (diametro 3 mm, altezza 4 mm).
La polimerizzazione è stata eseguita mediante sorgente LED per restauri dentali Ivoclar Power Phase, (potenza 1200mW/cm 2 tempo di esposizione 20 s). Ciascun campione è stato conservato in ambiente oscuro per 3 giorni. I valori ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica.
Risultati: Il composito Point 4 nella formulazione "7" presenta un valore medio di resistenza a compressione (353,89±29,58 MPa) e di deformazione a rottura (14,85±0,69%) mm/mm migliore rispetto alla formulazione standard Point 4_0 con valori di resistenza alla compressione (303,79±31,54 MPa) e di deformazione a rottura (11,69±0,68%) mm/mm. Le differenze sono statisticamente significative $p<0.01$.
I campioni Point 4 TPM hanno invece risentito fortemente in termini di caratteristiche meccaniche mostrando valore medio di resistenza a compressione (265,87±27,81 MPa) e di deformazione a rottura (10,58±0,53%) mm/mm
Conclusioni: Point 4_7 risulta notevolmente migliorato nelle sue proprietà meccaniche rispetto alla formulazione standard mentre Point 4 TPM ha invece risentito fortemente in termini di caratteristiche meccaniche e non ha mostrato un netto vantaggio in termini di diminuzione della viscosità.

496 – AR 24

Valutazione della soddisfazione percepita dai pazienti protesici comparata alle variabili clinico-tecniche

Roberto Sanzullo[1], Ettore Epifania[1], Maria Pietrantonio[1]

[1]Dipartimento di neuroscienze e scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Ancora oggi un notevole numero di pazienti viene riabilitato con una convenzionale protesi totale rimovibile. Spesso però parte di questi pazienti restano delusi dalla terapia protesica. Ciò accade perché i fattori che un clinico considera per definire il successo di un trattamento sono diversi da quelli che determinano la soddisfazione dei pazienti come la capacità a masticare, l'abilità a parlare, l'estetica e il comfort. Pertanto lo scopo di questo studio è quello di mettere in relazione determinate variabili cliniche (ritenzione, occlusione, estensione del corpo protesico) con la soddisfazione soggettiva riferita dal paziente, verificando se esiste correlazione tra la qualità protesica in senso clinico e la percezione che i pazienti hanno della propria dentiera. Sulla base della letteratura, si è costruito un questionario ex novo capace di valutare la soddisfazione percepita dai pazienti. 98 soggetti sono stati inseriti nella ricerca e sono stati sottoposti alla visita clinica e alla compilazione del questionario in forma anonima. Il test ANOVA e quello di correlazione di Pearson sono stati usati per relazionare i fattori clinici ed anamnestici al punteggio complessivo di soddisfazione.
Risultati: Nel complesso, i risultati ottenuti hanno evidenziato una relazione moderatamente forte e statisticamente significativa tra la qualità protesica complessiva e la soddisfazione generale percepita dai pazienti in relazione alle loro protesi dentali ($r= 0,493$; $P< 0,01$). In particolare la ritenzione ($r=0,305$; $P<0,05$) e l'adeguata estensione del corpo protesico ($r=0,478$; $P<0,01$) risultano essere i fattori maggiormente associati alla soddisfazione.
Conclusione: in conclusione possiamo ritenere che delle protesi totali di buona qualità e costruite secondo i canoni della letteratura migliorano, salvo eccezioni, la soddisfazione che i pazienti percepiscono successivamente.

497 – AR 24

Applicazione della termografia in odontoiatria: una nuova tecnica di imaging per valutare la dental anxiety

Alessandro Tozzi[1], Pasquale Sammartino[1], Mario Cangiano[1], Gaetano Gennari[1], Gilberto Sammartino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: La termografia è una tecnica ad infrarossi, capace di registrare le naturali radiazioni termiche emesse da un corpo in infrarossi con lo spettro elettromagnetico e convertirle in immagini visibili, immagini termiche colorate, capaci di rilevare la temperatura con ogni singolo pixel. È un attrezzo ideale per monitorare gli stati emotivi dei pazienti. Lo scopo di questo studio è di valutare se la dental anxiety può essere misurata oggettivamente usando la termografia con un metodo veloce, senza contatto e non invasivo. Grazie ad una termocamera connessa a un Pc sono state acquisite due misurazioni termiche della faccia del paziente: durante la prima misurazione, chiamata "BASELINE", il paziente è seduto sulla sedia del dentista e non ha nessuno stimolo; durante la seconda registrazione, chiamata "VISITA", il dentista effettua l'esame medico. In questa registrazione termica cinque regioni ROI (Regioni di Interesse) al livello del naso, orecchio, guancia, testa e mento sono stati considerate. La differenza di temperatura valutata tra i ROI di BASELINE e i ROI di VISITA sono state correlate al punteggio totalizzato dal paziente con il questionario MDAS (Modified Dental Anxiety Scale) per la valutazione dello stato ansioso, usando l'indice di correlazione di Pearson riferito al valore $p < 0.05$ su un campione di 30 pazienti.
Risultati: L'Indice di Pearson di 0.78, riferito al valore $p < 0.05$, ha identificato una correlazione statisticamente significativa tra la misurazione dell'imaging termica e il punteggio del questionario MDAS.
Conclusioni: Lo strumento ha una buona capacità d'identificare e quantificare oggettivamente la presenza dello stato ansioso. In futuro potrebbe essere proposto un nuovo metodo di diagnosi e di misurazione dello stato ansioso, personalizzandolo in campo odontoiatrico.

498 – AR 24

Guarigione dei tessuti molli in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante e antiaggregante in chirurgia orale: studio clinico controllato

Patrizia Marzano[1], Alessandro Tozzi[1], Mario Cangiano[1], Pasquale Sammartino[1], Gaetano Gennari[1], Giusy Esposito[1], Gilberto Sammartino[1]

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: i farmaci anticoagulanti e antiaggreganti sono prescritti a pazienti ad alto rischio tromboembolico. La letteratura suggerisce un basso rischio emorragico nei suddetti pazienti durante le estrazioni dentali semplici. Lo scopo di questo studio è di confrontare la guarigione dei siti post estrattivi in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante e antiaggregante rispetto ai pazienti sani. Sono stati arruolati 60 pazienti sottoposti a terapia anticoagulante e antiaggregante sottoposti ad estrazioni di denti monoradicolati presso il Dipartimento di Chirurgia Orale dell'Università degli studi di Napoli Federico II. Le fotografie sono state effettuate prima e immediatamente dopo l'intervento chirurgico e i pazienti sono stati seguiti dopo 3-7-14 e 28 giorni. Le immagini fotografiche sono state fornite ad un odontoiatra non a conoscenza dello scopo del lavoro e del gruppo di appartenenza del paziente, a cui è stato chiesto di valutare la guarigione fornendo un punteggio da 1 a 5 (Indice di Landry). Il confronto tra i gruppi è stato eseguito utilizzando il t-test per campioni indipendenti. Per indicare una differenza statisticamente significativa è stato considerato un valore $P<0,05$.
Risultati: in tutti i pazienti non si sono verificate complicanze post-operatorie. Il terzo e il settimo giorno, il gruppo di pazienti sottoposti a terapia antiaggregante ha mostrato un livello più alto di guarigione rispetto agli altri due gruppi ma non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi ad ogni timepoints considerato.
Conclusioni: la media più alta nel gruppo di pazienti trattati con antiaggreganti può suggerire che la terapia con questo tipo di farmaci può influire positivamente sui processi di guarigione dopo le estrazioni dentali. Gli agenti antiaggreganti potrebbero essere utilizzati in pazienti con difficoltà metaboliche e ritardi di guarigione o in pazienti con ridotto metabolismo osteomucoso. È necessario, tuttavia, un campione più ampio di pazienti per confermare questo risultato.

499 – AR 25

Alterazioni tricologiche e tricoscopia nelle malattie dermatologiche

Angela Patrì[1], Maria C Annunziata[1], Mariateresa Cantelli[1], Maria Vastarella[1], Paola Nappa[1], Gabriella Fabbrocini[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Introduzione ed obiettivi: Cuoio capelluto e capelli possono essere colpiti da diverse patologie, dalle polimorfe manifestazioni cliniche. Psoriasi, dermatite seborroica, dermatomiosite, sifilide, pitiriasi rubra pilare e morfea sono solo alcune tra le patologie dermatologiche che possono indurre l'insorgenza di alopecia. Scopo del nostro studio è stato quello di identificare le alterazioni tricologiche e tricoscopiche associate alle malattie dermatologiche.
Risultati: La psoriasi e la dermatite seborroica costituiscono le patologie dermatologiche che più frequentemente mostrano interessamento del cuoio capelluto. Le placche eritemato-squamose ben demarcate della psoriasi si differenziano dalle squame giallastre e dall'eritema con vasi sfuocati della dermatite seborroica. In quest'ultima, un'alopecia diffusa può essere frequentemente riscontrata, a differenza di quanto accade nella psoriasi, in cui è infrequente individuare una perdita di capelli, talvolta dovuta ai trattamenti farmacologici somministrati. Nella dermatomiosite sono comuni sia il coinvolgimento del cuoio capelluto che il riscontro di un'alopecia non cicatriziale, a differenza della morfea, in cui l'eventuale alopecia associata presenta caratteri cicatriziali.
Conclusioni: La distinzione eziologica tra le diverse alterazioni tricologiche riscontrabili nelle malattie dermatologiche non può prescindere da una valutazione globale del paziente che comprenda sia esame clinico che tricoscopia ed eventualmente indagini ematochimiche e biopsia cutanea a livello del cuoio capelluto.

Indice Primi Autori/Numero Abstract

Acanfora G 360 - AR 15
Affinito A 351 - AR 15
Alfano AI 458 - AR 20
Alfano S 114 - AR 05
Alicante P 319 - AR 14
Aliotta F 467 - AR 20
Amato C 214 - AR 09
Amiranda S 438 - AR 20
Ammollo RP 28 - AR 02
Annunziata G 339 - AR 14
Aquila F 389 - AR 15
Asadzadeh F 460 - AR 20
Auricchio R 220 - AR 09
Aurigemma I 17 - AR 02
Autorino G 79 - AR 03
Avagliano A 345 - AR 15
Barbato A 487 - AR 20
Barbato M 449 - AR 20
Barone A 424 - AR 17
Barone I 307 - AR 13
Barretta F 163 - AR 07
Basso MA 279 - AR 12
Battista S 383 - AR 15
Bellevicine C 137 - AR 05
Belli S 371 - AR 15
Belviso I 21 - AR 02
Bencivenga L 55 - AR 02
Bernardo C 415 - AR 16
Bertolone D 31 - AR 02
Borrelli M 410 - AR 16
Borzacchiello D 391 - AR 15
Braile M 255 - AR 10
Brancaccio M 14 - AR 01
Brancaccio T 5 - AR 01
Brancaleone V 440 - AR 20
Brunetti Pierri N 164 - AR 07
Bruzzese E 271 - AR 11
Buonanno F 97 - AR 04
Buonfantino C 222 - AR 09
Buonocore J 36 - AR 02
Buonomano P 102 - AR 04
Buonomo G 210 - AR 09
Cacace G 134 - AR 05
Cacciapuoti S 129 - AR 05
Caiazzo G 245 - AR 10
Calabrese I 335 - AR 14
Camorani S 341 - AR 15
Campana P 20 - AR 02
Campani V 7 - AR 01
Campanile M 305 - AR 13
Campanino MR 388 - AR 15
Campitelli M 331 - AR 14
Canciello G 57 - AR 02
Cantalupo S 169 - AR 07
Cante T 37 - AR 02
Capezzuoli L 77 - AR 03
Capitelli L 433 - AR 19
Capozzi S 300 - AR 13
Cappuccio A 406 - AR 16
Cappuccio G 224 - AR 09
Carlea A 216 - AR 09
Caroprese M 361 - AR 15
Carosielli M 489 - AR 23
Carotenuto P 160 - AR 07
Carraturo E 64 - AR 03
Carrese B 13 - AR 01
Casertano M 476 - AR 20
Caso F 241 - AR 10
Castaldo D 193 - AR 09
Castaldo E 184 - AR 09
Castaldo L 45 - AR 02
Castaldo M 453 - AR 20
Catapano R 375 - AR 15
Caterino M 1 - AR 01
Cattaneo F 444 - AR 20
Catzola A 201 - AR 09
Cavallo LM 293 - AR 13
Cennamo M 148 - AR 06
Cerchia C 479 - AR 20
Cerqua I 434 - AR 19
Chianese S 51 - AR 02
Chiappetti R 43 - AR 02
Chiatto F 143 - AR 06
Chiurazzi M 327 - AR 14
Ciccarelli G 130 - AR 05
Cimino A 463 - AR 20
Cimmino I 117 - AR 05
Cioffi G 187 - AR 09
Cioffi V 265 - AR 11
Cirillo E 238 - AR 10
Cocchiaro A 249 - AR 10
Coccoli P 153 - AR 06
Comegna M 431 - AR 19
Comella F 119 - AR 05
Conte M 149 - AR 06
Conte S 49 - AR 02
Conza D 342 - AR 15
Coppola A 74 - AR 03
Coppola C 230 - AR 09
Coppola F 280 - AR 12
Coppola S 316 - AR 14
Corcione A 205 - AR 09
Corvino A 25 - AR 02
Costabile G 338 - AR 14
Costanzo M 11 - AR 01
Cristinziano L 243 - AR 10
Cruoglio L 289 - AR 13
Cuccurullo I 122 - AR 05
Cuomo A 39 - AR 02
Cuomo L 223 - AR 09
Cuozzo M 478 - AR 20
Curci A 362 - AR 15
Curcio F 171 - AR 08
D'Acunzo I 199 - AR 09
D'Amico R 73 - AR 03
D'Amore V 150 - AR 06
D'Antonio A 88 - AR 04
D'Aria F 474 - AR 20
D'Errico D 290 - AR 13
D'Addio A 86 - AR 04
D'Andrea L 490 - AR 23
D'Angelo AL 35 - AR 02
De Angelis MC 226 - AR 09
De Capua M 63 - AR 03
de Ciuceis A 242 - AR 10
De Fata G 349 - AR 15
De Giovanni R 283 - AR 12
De Luca C 124 - AR 05
De Luca L 350 - AR 15
De Palma G 435 - AR 19
de Paolis G 71 - AR 03
De Risi M 91 - AR 04
De Rosa A 269 - AR 11
De Rosa E 448 - AR 20
De Rosa F 70 - AR 03
De Simini G 89 - AR 04
De Simone L 142 - AR 06
De Simone S 417 - AR 16
De Stefano MA 128 - AR 05
De Vivo V 181 - AR 09
Del Bene M 231 - AR 09
Del Conte F 75 - AR 03
Del Genio V 15 - AR 01
Del Prete R 402 - AR 16
Della Notte S 288 - AR 13
Della Pepa G 121 - AR 05
Dello Iacovo F 367 - AR 15
Di Benedetto G 486 - AR 20
Di Caprio R 251 - AR 10
Di Ceglie J 313 - AR 14
Di Crescenzo RM 111 - AR 27
Di Dato F 412 - AR 16
Di Falco N 235 - AR 21
Di Filippo C 197 - AR 09
Di Gregorio A 311 - AR 14
Di Lorenzo RM 446 - AR 20
Di Maro M 314 - AR 14
Di Martino R 303 - AR 13
Di Mauro F 403 - AR 16
Di Nardo C 52 - AR 02
Di Popolo A 315 - AR 14
Di Sarno R 227 - AR 09
Di Somma S 374 - AR 15
Di Stasio GD 103 - AR 04
Di tella F 359 - AR 15
Di Vincenzo O 312 - AR 14
Diaferia C 94 - AR 04
Divisato G 454 - AR 20
Divitiis O 299 - AR 13
Dodaro C 396 – AR 15
Dolce P 428 - AR 17
Elmo C 147 - AR 06
Epifania E 493 - AR 24
Esposito D.la 368 - AR 15
Esposito D.lo 72 - AR 03
Esposito E 66 - AR 03
Esposito EP 268 - AR 11
Esposito F.sco 47 - AR 02
Esposito F.ce 295 - AR 13
Esposito G.ina 202 - AR 09
Esposito G.sy 492 - AR 24
Esposito M 272 - AR 11
Esposito R 29 - AR 02
Esposito S 176 - AR 08
Famiglietti G 273 - AR 12
Federico G 480 - AR 20
Feliciello I 469 - AR 20
Feoli C 95 - AR 04
Ferrara AL 237 - AR 10
Ferraro MG 317 - AR 14
Ferrigno R 141 - AR 05
Ferrucci V 443 - AR 20
Fidecicchi A 418 - AR 16
Filotico M 65 - AR 03
Finamore C 439 - AR 20
Fioretti MT 218 - AR 09
Fioretti T 167 - AR 07
Fiorillo B 144 - AR 06
Florese P 120 - AR 05
Foderini A 76 - AR 03
Fontana L 421 - AR 22
Foreste V 192 - AR 09
Franchini F 325 - AR 14
Franco A 366 - AR 15
Franco D 22 - AR 02
33 - AR 02
Fulgione L 85 - AR 04

Indice Primi Autori/Numero Abstract

Gabbrielli O 233 - AR 09
Galatola R 101 - AR 04
Gallinoro CM 291 - AR 13
Gallo M 336 - AR 14
Gallotti L 436 - AR 19
Gambardella M 92 - AR 04
Gambino G 23 - AR 02
Gentile C 12 - AR 01
Gentile M 56 - AR 02
Gerundo G 178 - AR 08
Giardino G 254 - AR 10
Giordano A 104 - AR 04
Giordano F 477 - AR 20
Giovazzino A 250 - AR 10
Giribono AM 16 - AR 02
Giudicepietro A 186 - AR 09
Giuliano M 378 - AR 15
Giunta P 488 - AR 23
Gnasso R 274 - AR 12
Goanta L 357 - AR 15
Granato E 282 - AR 12
Grieco C 211 - AR 09
Grumetto L 441 - AR 20
Guarino I 420 - AR 16
Guerriero E 82 - AR 04
Guerriero F 172 - AR 08
Guida A 99 - AR 04
Guillari A 404 - AR 16
Iaccarino A 370 - AR 15
Iafusco F 158 - AR 07
Iannuzzo F 333 - AR 14
Imperatore C 464 - AR 20
Imperatore N 154 - AR 06
Imperlini E 452 - AR 20
Improda N 188 - AR 09
Indrieri A 308 - AR 13
Iorio GG 196 - AR 09
Itta F 98 - AR 04
Izzo A 451 - AR 20
Izzo L 322 - AR 14
Izzo S 60 - AR 03
La Campora MG 465 - AR 20
La Civita E 455 - AR 20
La Manna S 475 - AR 20
La Rosa G 298 - AR 13
Laezza MP 491 - AR 23
Lagnese G 252 - AR 10
Lasorsa VA 159 - AR 07
Laurenza C 152 - AR 06
Lecce M 442 - AR 20
Legnante A 190 - AR 09
Lembo V 310 - AR 14
Leso V 422 - AR 22
Lettieri A 203 - AR 09
Liccardi A 139 - AR 05
Limone A 468 - AR 20
Limone S 109 - AR 04
Liotti A 450 - AR 20
Liotti F 482 - AR 20
Lippiello P 304 - AR 13
Lo Bianco A 387 - AR 15
Lodato V 495 - AR 24
Loeffler CR 445 - AR 20
Logrieco N 62 - AR 03
Lopatriello A 264 - AR 11
Loperto I 318 - AR 14
Lucariello G 369 - AR 15
Luongo C 131 - AR 05
Maddalena C 365 - AR 15
Maietta I 461 - AR 20
Mainardi P 473 - AR 20
Maione G 38 - AR 02
Maisto M 324 - AR 14
Maiuri F 302 - AR 13
Malapelle U 352 - AR 15
Mantova G 437 - AR 20
Manzi A 194 - AR 09
Marasca C 256 - AR 10
Marcella S 247 - AR 10
Marchese E 8 - AR 01
Marchetti V 217 - AR 09
Marciano F 414 - AR 16
Mariniello D 68 - AR 03
Marotta M 484 - AR 20
Marra R 162 - AR 07
Martino F 113 - AR 27
Marzano F 46 - AR 02
Marzano P 498 - AR 24
Mastantuoni E 215 - AR 09
Matarazzo M 376 - AR 15
Matassa DS 340 - AR 15
Megna M 260 - AR 10
Mennitti C 123 - AR 05
246 - AR 10
Meola S 168 - AR 07
Mercorio A 429 - AR 17
198 - AR 09
Mercurio V 30 - AR 02
Merlino F 270 - AR 11
Mesolella M 59 - AR 03
Micillo M 50 - AR 02
Migliaccio T 394 - AR 15
Migliatico I 125 - AR 05
Migliorini S 228 - AR 09
Mirabella F 294 - AR 13
Mirra B 10 - AR 01
Moccia M 392 - AR 15
Modestino L 257 - AR 10
Montefusco S 470 - AR 20
Moracas C 225 - AR 09
Morello M 40 - AR 02
Morlando A 146 - AR 06
Morleo M 161 - AR 07
Morra F 382 - AR 15
Mosca G 364 - AR 15
Mostacciuolo E 239 - AR 10
Mucherino S 116 - AR 05
Mura M 136 - AR 05
Nanayakkara M 155 - AR 06
Napolitano F 485 - AR 20
Napolitano L 179 - AR 18
Napolitano M 409 - AR 16
Nappi P 287 - AR 13
Nardiello A 100 - AR 04
Nardone OM 145 - AR 06
Narváez A 337 - AR 14
Navarra G 6 - AR 01
Naviglio D 329 - AR 14
Nicolò A 140 - AR 05
Nunziata F 423 - AR 17
Nuzzo M 292 - AR 13
Oliviero C 83 - AR 04
Pagano M 393 - AR 15
Palaia ME 177 - AR 08
Palatucci AT 248 - AR 10
Palma D 26 - AR 02
Palmisano L 118 - AR 05
Panagrosso M 58 - AR 02
Paolo C 398 - AR 16
Paonessa A 183 - AR 09
Paparo E 416 - AR 16
Paparo L 244 - AR 10
Parola S 395 - AR 15
Passariello M 3 - AR 01
Pastore A 373 - AR 15
Pastore V 419 - AR 16
Pastorino M 133 - AR 05
Patrì A 499 - AR 25
Pecoraro A 379 - AR 15
Pellegrini L 156 - AR 06
Pellegrino G 18 - AR 02
Pellegrino S 96 - AR 04
110 - AR 04
Peluso A 42 - AR 02
Pepe F 355 - AR 15
Perillo T 107 - AR 04
108 - AR 04
Persico M 323 - AR 14
Pesapane A 385 - AR 15
Petrone A 19 - AR 02
Piccolo M 343 - AR 15
Picozzi F 353 - AR 15
Pietrantonio M.ria 494 - AR 24
Pietrantonio M.la 407 - AR 16
Pignalosa FC 115 - AR 05
Pirchio R 138 - AR 05
Pisano S 427 - AR 17
Pisapia P 380 - AR 15
Piscitelli A 32 - AR 02
Piscitelli S 447 - AR 20
Piscopo L 105 - AR 04
Poeta M 209 - AR 09
Pontieri G 132 - AR 05
Porri G 358 - AR 15
Prencipe R 259 - AR 10
Prevete N 481 - AR 20
Procino A 170 - AR 07
Provvisiero DP 456 - AR 20
Puzone B 53 - AR 02
Quercitelli L 189 - AR 09
Quintavalle C 386 - AR 15
Ranieri A 157 - AR 07
Ranucci G 185 - AR 09
Rapacciuolo P 457 - AR 20
Raucci F 459 - AR 20
Rea T 413 - AR 16
Reppuccia S 182 - AR 09
Riccardi C 207 - AR 09
Riccio MP 425 - AR 17
Riccio V 356 - AR 15
Romano R 236 - AR 10
Romano V 41 - AR 02
Rosato BE 165 - AR 07
Roscigno G 348 - AR 15
Rubino V 258 - AR 10
Ruggiero F 174 - AR 08
Russo I 466 - AR 20
Russo J 277 - AR 12
Russo M 54 - AR 02
Russo V 173 - AR 08
Sacco A 397 - AR 16
Sacco AM 48 - AR 02
Salsano A 399 - AR 16
Sammarco R 321 - AR 14
Sandu G 67 - AR 03
Santarpia L 78 - AR 03
Santoro C 27 - AR 02

Indice Primi Autori/Numero Abstract

Santoro V	285 - AR 13
Sanzullo R	496 - AR 24
Sarnataro M	87 - AR 04
Sarnelli A	296 - AR 13
Saviano A	309 - AR 14
Scaglione E	266 - AR 11
Scala E	261 - AR 10
Scala S	240 - AR 10
Scaramuzza S	400 - AR 16
Scarcella M	471 - AR 20
Scarpa R	262 - AR 10
Scarpato S	472 - AR 20
Scerra G	9 - AR 01
Schiano E	334 - AR 14
Schonauer F	61 - AR 03
	69 - AR 03
	80 - AR 26
	81 - AR 26
Sciarretta M	462 - AR 20
Scognamiglio C	232 - AR 09
Scognamiglio I	354 - AR 15
Scotti N	263 - AR 10
Senatore E	483 - AR 20
Sepe I	175 - AR 08
Sessa R	344 - AR 15
Settembre C	278 - AR 12
Severi D	306 - AR 13
Sierchio L	372 - AR 15
Silvestri T	4 - AR 01
Silvestro F	191 - AR 09
Simeone S	24 - AR 02
Siracusano R	430 - AR 17
Sirico A	234 - AR 09
Sirignano C	328 - AR 14
Smeraglia F	284 - AR 12
Smimmo M	275 - AR 12
Soria LR	221 - AR 09
Sozio C	297 - AR 13
Sparaco R	346 - AR 15
Speranza E	320 - AR 14
	326 - AR 14
Suppa A	93 - AR 04
Surace EM	166 - AR 07
Sutera Sardo V	401 - AR 16
Tagliaferri S	301 - AR 13
Tarantino M	106 - AR 04
Tartaglia E	408 - AR 16
Tasso M	253 - AR 10
Tecce N	126 - AR 05
Tesauro D	2 - AR 01
Testa A	151 - AR 06
Toriello M	381 - AR 15
Tortora M	363 - AR 15
Toscano P	195 - AR 09
	204 - AR 09
Tozzi A	497 - AR 24
Tremiterra G	411 - AR 16
Trifari F	90 - AR 04
Troisi J	208 - AR 09
Trombetti S	390 - AR 15
Tufano M	347 - AR 15
Turchino D	44 - AR 02
Turco C	267 - AR 11
Turco D	405 - AR 16
Turnaturi C	219 - AR 09
Valente V	432 - AR 19
Vallefuoco S	281 - AR 12
Vallone C	330 - AR 14
Vanacore D	180 - AR 18
Varlese F	384 – AR15
Varricchio S	112 - AR 27
Vellucci L	426 - AR 17
Vetrani C	332 - AR 14
Vetrella M	229 - AR 09
Villani A	377 - AR 15
Villani GRD	127 - AR 05
Viscardi A	34 - AR 02
Viscogliosi F	212 - AR 09
Vitale M	135 - AR 05
Volpe F	84 - AR 04
Voto L	213 - AR 09
Zara G	206 - AR 09
Zarra A	276 - AR 12
Zerillo L	286 - AR 13
Zizolfi B	200 - AR 09