

“Percorso di Formazione alla Ricerca” - a.a. 2024/2025

a) Graduatoria dei candidati ammessi

posizione	MATRICOLA	a.a di inizio
1	5239016	2024/2025
2	5365681	2024/2025
3	5227741	2024/2025

b) Elenco Progetti a.a. 2024/2025

1) Innovazioni tecnologiche in oftalmologia: approcci integrati per il miglioramento della diagnosi e del trattamento delle patologie oculari

Tutor: Prof. Aldo Vagge

Professore Associato, Malattie Apparato Visivo

Il presente progetto di ricerca si prefigge di esplorare il potenziale delle più recenti innovazioni tecnologiche nel campo dell'oftalmologia, con l'obiettivo di sviluppare approcci diagnostici e terapeutici all'avanguardia. La ricerca si concentrerà sull'integrazione di tecnologie emergenti, quali sistemi bioingegneristici o di imaging avanzato nell'ambito della pratica clinica oftalmologica. Lo studio prevede una fase iniziale di valutazione delle tecnologie disponibili, seguita dall'implementazione di protocolli sperimentali volti a determinare l'efficacia clinica delle metodiche selezionate. I risultati attesi potranno contribuire significativamente al progresso della pratica clinica oftalmologica, fornendo nuovi strumenti per ottimizzare i percorsi diagnostici e terapeutici, con potenziali ricadute positive sia in termini di efficienza del sistema sanitario che di benessere dei pazienti.

2) Diagnosi delle infezioni invasive e ottimizzazione della terapia anti-infettiva mediante intelligenza artificiale e tecniche di machine learning

Tutor: Prof. Daniele Roberto Giacobbe, MD-PhD

Associate Professor in Infectious Diseases, Department of Health Sciences, University of Genoa

Infectious Diseases Specialist, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Vi è un crescente interesse nello sfruttare i progressi dell'intelligenza artificiale e del machine learning (ML) per migliorare la diagnosi e la prognosi delle infezioni invasive, nonché per monitorare le prescrizioni dei farmaci anti-infettivi in linea con i principi antimicrobial stewardship. In questo contesto, i concetti di interpretability ed explainability stanno diventando sempre più essenziali per comprendere come gli algoritmi di ML possano prevedere la resistenza antimicrobica o raccomandare agenti terapeutici specifici. Migliorare la nostra conoscenza su come funzionano i modelli di ML più complessi può contribuire ulteriormente a raggiungere progressi cruciali nella diagnosi delle malattie infettive e nella promozione dell'uso appropriato dei farmaci anti-infettivi, oltre che nella prevenzione della selezione e della diffusione della resistenza antimicrobica. L'obiettivo principale del percorso di formazione alla ricerca è l'acquisizione progressiva da parte dello studente degli elementi essenziali correlati all'utilizzo di tecniche ML di predizione in ambito diagnostico e terapeutico, principalmente nel campo della diagnosi delle infezioni invasive e in quello dell'utilizzo appropriato dei farmaci anti-infettivi. Nel suo percorso lo studente collaborerà con il nostro gruppo di ricerca e, una volta apprese le conoscenze di base, verrà supportato con crescente autonomia nello sviluppo di un progetto di ricerca mirato compreso negli ambiti sopradescritti.

3) Etiopatogenesi e terapia chirurgica dell'emicrania

Tutor: Prof. Edoardo Raposio

Professore Ordinario, Direttore Sezione di Chirurgia Plastica e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica, DISC, Università degli Studi di Genova

Nell'ambito delle teorie etiopatogenetiche dell'emicrania, crescenti sono le evidenze di un coinvolgimento di alcune arterie e nervi extra-cranici. La sintomatologia stessa che caratterizza parte dei Pazienti affetti (dolore pulsante) sembra condurre verso questa ipotesi. In un recente studio pilota (Cortese K, Tagliatti E, Gagliani MC, Frascio M, Zarcone D, Raposio E. Ultrastructural imaging reveals vascular remodeling in migraine patients. Histochemistry and Cell Biology. In stampa) il nostro gruppo ha evidenziato come, in Pazienti emicranici, siano riscontrabili peculiari anomalie ultrastrutturali (spiccato ispessimento e frammentazione dell'intima, frammentazione della lamina elastica interna, presenza di numerose vescicole extracellulari, shifting delle cellule muscolari lisce da contrattili a sinteticamente attive) a carico delle arterie temporali ed occipitali.

Il presente studio si prefigge di:

analizzare, tramite ecografia ad altissima risoluzione, la morfologia (ed eventuali anomalie) dei fasci vascolo-nervosi temporali ed occipitali in n.50 Pazienti affetti da emicrania a localizzazione temporale e/o occipitale, comparandoli con analisi analoghe effettuate in n.50 soggetti sani;

analizzare, dal punto di vista istologico, immunoistochimico ed ultrastrutturale, biopsie (effettuate durante interventi di chirurgia mini-invasiva per la terapia di emicranie farmaco-resistenti), in n.50 Pazienti, sia delle arterie temporali superficiali ed occipitali, sia del tessuto adiposo-connettivo ad esse attiguo, sede (come rilevato di frequente durante operazioni chirurgiche in questo tipo di Pazienti) di alterazioni flogistiche reattive croniche;

analizzare, tramite spettrometria di massa ad altissima risoluzione il fenotipo (proteotipo) delle citate arterie extra-craniche (temporale superficiale ed occipitale) in n.50 Pazienti affetti;

effettuare, in n.30 Pazienti affetti da emicrania cronica farmaco-resistente, studio elettroencefalografico dei nervi occipitali ed auricolo-temporali, al fine di evidenziare eventuali segni neuropatici;

dosare il calcitonin gene related peptide (CGRP) in n.50 Pazienti affetti da emicrania cronica farmaco-resistente subito prima e tre mesi dopo intervento microchirurgico di neurectomia dei nervi occipitali e/o auricolo-temporali, al fine di evidenziare eventuali mutamenti nella concentrazione dello stesso.

4) Anomalie istologiche di vasi extra-cranici in pazienti con emicrania farmaco-resistente

Tutor: Prof. Edoardo Raposio

Professore Ordinario, Direttore Sezione di Chirurgia Plastica e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica, DISC, Università degli Studi di Genova

Tutor: Prof. Valerio Gaetano Vellone

Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini, Genova

L'emicrania è uno dei disturbi neurovascolari più diffusi e invalidanti al mondo e per cui, nonostante la consapevolezza e la ricerca siano aumentate, la comprensione della fisiopatologia e le opzioni di trattamento rimangono limitate.

La teoria per cui l'emicrania avrebbe una base vascolare si è recentemente rinvigorita in quanto, oltre al classico carattere pulsante del dolore, il successo di trattamenti farmacologici che agiscono a livello vascolare è stato confermato, dopo lo storico utilizzo dei triptani, anche dall'utilizzo di anticorpi monoclonali mirati al peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e il suo recettore impedendone l'azione vasodilatante. Come il CGRP, anche il polipeptide attivante l'adenilato-ciclastasi pituitaria (PACAP) è probabilmente implicato nella fisiopatologia dell'emicrania o dei nocicettori trigeminali extracranici al di fuori della barriera emato-encefalica, per cui risulta attualmente oggetto di numerosi studi in quanto considerato adatto alla terapia con anticorpi. Sempre più studi, inoltre, suggeriscono che la neuroinfiammazione nel sistema trigeminovascolare e lo stress ossidativo giochino un ruolo importante nella fisiopatologia e nei sintomi dell'emicrania.

I Pazienti che richiedono di accedere alla terapia chirurgica sono generalmente Pazienti con emicrania cronica poco o non rispondente alle terapie conservative, caratterizzata da 15 o più giorni di mal di testa al mese per più di 3 mesi ed è frequentemente associata all'uso eccessivo di farmaci, documentato spesso da numerosi ricoveri per la disintossicazione. Negli studi che hanno utilizzato uno strumento di valutazione generico della QoL (SF-36) in pazienti con emicrania, infatti, sono stati riscontrati punteggi significativamente più bassi rispetto alle persone senza emicrania, con una compromissione della QoL sovrapponibile a quella di condizioni fortemente invalidanti come depressione, diabete o un recente infarto del miocardio.

La necessità dello studio deriva dalla necessità di meglio identificare i pazienti per cui la terapia chirurgica può risultare risolutiva o migliorativa nello sviluppo della sintomatologia tipica dell'emicrania.

Obiettivo primario dello studio: Creare un database clinico e demografico completo per i pazienti con emicrania che necessitano di essere sottoposti a chirurgia di neurectomia dei nervi extracranici, al fine di identificare marcatori predittivi, clinici e biologici, utili per migliorare la gestione clinica.

Le analisi statistiche, inoltre, potranno evidenziare predittori positivi/negativi rispetto al miglioramento della sintomatologia dopo l'intervento chirurgico, cercando di identificare i Pazienti a cui proporre l'intervento chirurgico anche nelle fasi più precoci della malattia, evitando quindi lunghi periodi di trattamenti farmacologici ed insuccessi terapeutici.

Obiettivi secondari: Esplorare eventuali correlazioni tra presenza di biomarcatori (CGRP, VIP e PACAP), espressione dei recettori relativi (PAC1, VPAC1, VPAC2, MrgB3, CLR:RAMP1 complex) a livello dei vasi extracranici e outcome clinico (chirurgico/patologico).

5) Ottimizzazione e personalizzazione dei trattamenti sistemici per la cura del melanoma e dei tumori cutanei non melanoma

Tutor: Prof. Francesco Spagnolo

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università degli Studi di Genova
U.O. Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

L'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare inibitori di BRAF/MEK e, in particolare, degli inibitori dei checkpoint immunologici anti-CTLA-4 e anti-PD-1 ha determinato un netto miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da melanoma, sia nel setting avanzato che adiuvante. Più recentemente, la combinazione di farmaci anti-LAG-3 e anti-PD-1 ha dimostrato una promettente attività clinica con un ottimo profilo di sicurezza rispetto agli anti-PD-1 in monoterapia. Tuttavia, non esistono studi di confronto diretto tra queste diverse strategie terapeutiche, e poiché questi trattamenti sono efficaci solo su una frazione di pazienti, vi è un urgente bisogno di identificare biomarcatori associati alla risposta per una personalizzazione razionale delle terapie.

L'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunologici ha inoltre drasticamente migliorato gli outcomes dei pazienti affetti da tumori cutanei non melanoma, carcinoma basocellulare e carcinoma squamocellulare cutaneo (neoplasie rare nelle forme avanzate), e nel carcinoma a cellule di Merkel (tumore raro).

Obiettivi di progetto:

1. Valutare l'attività clinica, l'efficacia e la sicurezza dell'immunoterapia in soggetti affetti da neoplasie cutanee appartenenti a "popolazioni speciali"
2. Ottimizzare la durata del trattamento con gli inibitori dei checkpoint immunologici in pazienti *responder* o che hanno avuto tossicità inaccettabili durante il trattamento
3. Indagare le tossicità rare in corso di immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunologici
4. Valutare l'attività clinica dei trattamenti in contesti *real world*
5. Identificazione di signature immunologiche associate alla risposta all'immunoterapia
6. Identificazione di meccanismi di resistenza alle terapie a bersaglio molecolare e all'immunoterapia

6) Ruolo delle cellule NK/ILC durante l'immunoterapia con ICB nel melanoma. Studio delle loro interazioni con altre cellule immunitarie, cellule tumorali e componenti del microambiente tumorale.

Tutor: Prof.ssa Gabriella Pietra

Dipartimento di medicina sperimentale - DIMES

Il melanoma rappresenta solo il 3-5% di tutti i tumori della pelle, ma è responsabile di circa il 75% di tutti i decessi per cancro della pelle. Gli anticorpi che hanno come bersaglio i checkpoint immunitari (ICI) hanno cambiato il panorama del trattamento del melanoma, migliorando la sopravvivenza nei pazienti con melanoma metastatico (MM). Attualmente, sia la monoterapia con anti-PD-1 che la terapia di combinazione di anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (o LAG-3) sono applicate nel trattamento del melanoma. Gli ICI hanno mostrato un aumento della sopravvivenza nel setting adiuvante per i pazienti con melanoma in stadio III. Tuttavia, la resistenza innata o acquisita caratterizza la maggior parte dei pazienti, anche allo stadio iniziale, e il MM rimane in gran parte incurabile.

Le cellule Natural Killer (NK) possono rappresentare un'arma importante contro i tumori poiché il loro riconoscimento è MHC-indipendente. Oltre ai linfociti T specifici, si ritiene che anche le cellule NK svolgano un ruolo importante nella sorveglianza immunitaria nei confronti dei tumori. Le cellule NK sono potenzialmente in grado di eliminare i tumori con espressione ridotta o assente di MHC di classe I che eludono il controllo mediato dalle cellule T CD8+. Pertanto, cellule NK e cellule T CD8+ svolgono un ruolo complementare nell'attività antitumorale. Le cellule NK appartengono a una famiglia più ampia di cellule linfoidi dell'immunità innata (ILC), che includono anche ILC1, ILC2 e ILC3. Le cellule NK sono tipicamente linfociti circolanti, che migrano nei tessuti in seguito a stimoli infiammatori, mentre le ILC sono per lo più cellule residenti nei tessuti, che scansionano costantemente il microambiente.

Oltre alla loro funzione citotossica, si è scoperto che le cellule NK reclutano nei siti tumorali cellule dendritiche (DC) in grado di innescare efficacemente l'immunità mediata dalle cellule T. Nei tumori umani, i trascritti intratumorali di particolari chemochine (quali CCL5, XCL1 e XCL2) sono strettamente correlati alla presenza sia delle cellule NK che delle DC convenzionali di tipo 1 e sono associati a un aumento della sopravvivenza globale dei pazienti in diversi tipi di cancro. Inoltre, le cellule NK attraverso la secrezione di FLT3L, controllano l'abbondanza di DC stimolanti intra-tumorali e la loro frequenza che è direttamente correlata con la sopravvivenza nei pazienti con melanoma in terapia anti-PD-1.

Ipotesi e disegno dello studio: Il progetto proposto è finalizzato a caratterizzare i meccanismi molecolari che regolano il fenotipo e le funzioni effettrici e/o "helper" delle cellule NK/ILC, nonché la loro rilevanza funzionale durante l'immunoterapia ICI nel MM. Studieremo la loro capacità di essere riattivate ex vivo da ICI e se il loro "rinvigorismento" potrebbe correlare con la risposta clinica. Analizzeremo gli effetti dell'immunoterapia con ICI (anche in regime anti-PD-1 neo-adiuvante) sulle cellule linfoidi innate NK/ILC sia circolanti che infiltranti la massa tumorale. In particolare, studieremo. i) il fenotipo delle NK/ILC; le loro interazioni con le altre cellule immunitarie (ad es. DC, macrofagi) o le cellule tumorali; ii) Per quanto riguarda il profilo funzionale, la citotossicità NK sarà studiata mediante saggio di degranolazione cellulare (CD107a) utilizzando come bersagli cellule K562 sensibili alle lisi NK o cellule tumorali autologhe derivate da pazienti. La capacità delle cellule ILC di produrre citochine (e.g interferone-gamma, TNF-alfa, IL-22) e chemochine sarà valutata mediante immunofluorescenza intracellulare e analisi FACS multiparametrica dopo attivazione (recettore-mediata e/o la stimolazione con diverse citochine).

Pazienti arruolati in questo studio: I pazienti con MM trattati con ICI (anche in regime anti-PD1 neo-adiuvante) saranno arruolati in questo studio. Questi pazienti saranno sottoposti a follow-up secondo la pratica clinica per la valutazione della risposta alla terapia, della progressione e della sopravvivenza globale. Le risposte alla terapia saranno classificate secondo i criteri RECIST 1.1 e iRECIST.

7) PROTOCOLLO DI STUDIO OSSERVAZIONALE

"Impatto del consumo di alimenti ultra-processati su parametri metabolici e nutrizionali di pazienti affetti da dislipidemia primitiva, sovrappeso, obesità o patologie croniche a rischio di malnutrizione per eccesso o per difetto"

Responsabile: Prof. Livia Pisciotta Professore Associato MED/49 Scienze Tecniche Dietetiche Applicate

INTRODUZIONE

Gli alimenti ultra-processati (UPF) sono preparazioni alimentari che subiscono processi di trasformazione industriali al fine di migliorarne gusto, aspetto e conservazione e solitamente sono composti anche di vari additivi (coloranti, conservanti, antiossidanti, anti-agglomeranti, edulcoranti) [1]. Gli UPF hanno generalmente un'elevata densità energetica e un basso contenuto di fibre e vitamine. Inoltre, contengono elevate quantità di zuccheri aggiunti, grassi saturi e trans e sodio [2]. È noto che l'assunzione di UPF nella dieta è aumentata progressivamente negli ultimi decenni con la Western diet portando ad un crescente aumento di sovrappeso e obesità, e di conseguenza di alterazioni metaboliche [3,4]. Inoltre, molti studi condotti in questo ambito hanno evidenziato un'associazione diretta tra consumo di alimenti ultra-processati e outcomes sfavorevoli [5], tuttavia vi sono poche evidenze riguardo il ruolo del consumo di UPF nella concomitanza di patologie oncologiche e altre malattie croniche ad alto rischio di malnutrizione.

La presenza di dislipidemia aterogena è stata correlata ad un consumo elevato di UPF [4]. In particolare, la lotta terapeutica a quest'ultima condizione è stato recentemente rivoluzionato dall'avvento di terapie capaci di inibire la Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9), con conseguente miglioramento della clearance del LDL-C e una sostanziale riduzione dei suoi livelli nel sangue [6]. Tuttavia, nonostante questi importanti progressi e l'effettivo miglioramento del rischio cardiovascolare in pazienti con alto e altissimo rischio, in una consistente percentuale dei casi non è ancora possibile l'ottenimento del target di colesterolo LDL (LDL-C) raccomandato dalle linee guida internazionali [7]. Alla base di questo gap terapeutico possono contribuire diversi fattori legati al paziente stesso e fattori ambientali, tra i quali la dieta emerge chiaramente come un elemento chiave [8]. È infatti in questo contesto che si potrebbe attribuire agli UPF un impatto negativo nel compromettere il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nei pazienti in trattamento con inibitori dei PCSK9 (PCSK9-I).

Obiettivo primario:

Valutare l'impatto sul rischio cardiovascolare del consumo di UPF nei soggetti afferenti alla UOSD dietetica e nutrizione clinica per dislipidemia, sovrappeso e obesità, malattie croniche a rischio di malnutrizione e sulla risposta al trattamento con farmaci ipolipemizzanti, considerando inoltre se la condizione di sovrappeso/obesità possa influenzare il raggiungimento dei target lipidici.

Obiettivi secondari:

Identificare specifici sottogruppi di pazienti con dislipidemie ad alto rischio cardiovascolare che potrebbero essere particolarmente influenzati dal consumo di UPF, al fine di personalizzare le strategie dietetiche e terapeutiche.

Valutare l'eventuale associazione tra il consumo di UPF e alterazioni nei parametri metabolici e nutrizionali in patologie croniche con rischio di malnutrizione.

Identificare potenziali meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il consumo di UPF potrebbe influenzare gli outcomes nutrizionali, compresa l'analisi delle interazioni con fattori genetici e metabolici.

8) JCAD as a potential mediator of inflammation in atherosclerosis

Tutor: Prof. Luca Liberale, MD-PhD

Lab: Clinica di Medicina Interna I, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Università di Genova, Genova, Italy

Background: Genetic variants at the *JCAD* [Junctional cadherin 5 associated, also known as KIAA1462 or junctional protein associated with coronary artery disease (CAD)] locus have consistently shown to associate with increased risk of CAD in different genome-wide association studies (GWAS). Previous studies showed that JCAD co-localizes with cell-cell junctions and is mainly expressed by endothelial cells, where it regulates pathological angiogenesis, rather than developmental one. Experimental models explored such association and reported an important role for JCAD in atherogenesis by facilitating the interactions between endothelium and inflammatory cells at the site of arterial shear-stress thereby accelerating plaque growth. Recently, we showed that the inhibition of JCAD is protective against arterial thrombosis by selectively modulating coagulation and fibrinolysis through endothelial tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 expression. As a translational complement and mirroring in vivo data in mice and in vivo results in human endothelial cells, we showed that plasma levels of JCAD are increased in patients with STEMI as compared to those with chronic coronary syndrome and they positively correlate with circulating TF and PAI-1.

Hypothesis: Being a regulator of inflammation, JCAD may play a role in plaque vulnerability by interfering with neutrophilic pro-atherosclerotic activities. To investigate this hypothesis, the following aims are set:

1. **Role of JCAD in atherosclerotic plaque vulnerability:** Possible associations between the systemic and intraplaque levels of JCAD and other baseline parameters of vulnerability as well as major adverse cardiovascular events (1-year follow up) will be assessed in patients with severe carotid stenosis and asymptomatic for acute ischemic stroke or acute myocardial infarction.
2. **Role of JCAD in predicting clinical outcomes after acute cardiovascular events:** Potential correlations between serum levels of JCAD and major adverse cardiovascular events will be tested in cohorts of patients symptomatic for acute ischemic stroke or acute coronary syndromes.
3. **Role of JCAD in neutrophil function:** investigate whether neutrophils express JCAD and investigate the effect of exogenous JCAD on their function. Eventually also investigate the pathways through which JCAD signals within neutrophils.

9) Le nuove sfide nella gestione del carcinoma mammario nella donna giovane: dalle implicazioni cliniche del test genetico alla tossicità dei nuovi trattamenti oncologici

Responsabile scientifico (PI): Prof. Matteo Lambertini

Struttura del PI: DIMI e U.O. Clinica di Oncologia Medica

Background

Il carcinoma della mammella è il tumore maligno più frequente nelle donne giovani. Il carcinoma mammario diagnosticato in età riproduttiva è considerato un problema di salute pubblica perché, nonostante rappresenti nei paesi occidentali circa il 5-6% del totale delle neoplasie mammarie, la sua gestione si associa a diverse peculiarità e difficoltà strettamente correlate alla giovane età. Tra queste, la più alta incidenza di neoplasie ereditarie per la presenza di varianti patogenetiche germinali ai geni *BRCA* (*mBRCA*) e le possibili sequele a lungo termine dei trattamenti oncologici con compromissione della qualità di vita. Grazie a trattamenti sempre più efficaci, diventa prioritario garantire anche una corretta prevenzione/gestione degli effetti collaterali delle terapie stesse.

Obiettivi del progetto

- **Obiettivo 1:** Valutare la sicurezza oncologica delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) nelle giovani pazienti con carcinoma mammario con e senza *mBRCA*
- **Obiettivo 2:** Valutare l'impatto di *mBRCA* su riserva ovarica ed efficacia delle tecniche di PMA nelle giovani donne con carcinoma mammario
- **Obiettivo 3:** Valutare *in vivo* ed *ex vivo* la tossicità gonadica delle terapie a bersaglio molecolare nelle giovani pazienti con carcinoma mammario con e senza *mBRCA* e i meccanismi di gonadotossicità
- **Obiettivo 4:** Valutare la sicurezza di avere una gravidanza al termine dei trattamenti oncologici nelle giovani pazienti con carcinoma mammario con e senza *mBRCA*
- **Obiettivo 5:** Valutare la biologia del tumore (incluso il microambiente immunitario) nelle giovani pazienti con carcinoma mammario con e senza *mBRCA*

Metodologia

Il progetto verrà condotto all'interno di due studi clinici che permetteranno la raccolta dei dati clinici e dei campioni biologici: PREFER (NCT02895165) e il "BRCA BCY collaboration" (NCT02308085).

Lo studio PREFER è uno studio di coorte prospettico multicentrico nazionale che include pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario e raccoglie dati sulla gonadotossicità dei trattamenti oncologici, l'efficacia e la sicurezza delle tecniche di preservazione della fertilità (obiettivi 1-3). Più di 780 pazienti sono state già incluse nello studio.

Il "BRCA BCY collaboration" (NCT02308085) è uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico internazionale che include donne giovani *mBRCA* con carcinoma mammario e raccoglie dati circa la gestione clinica di queste pazienti incluso l'ottenimento di una gravidanza al completamento delle cure (obiettivi 2 e 4). Lo studio ha già incluso 4,732 pazienti.

Ricadute sui pazienti

Considerando sia l'attuale raccomandazione di testare per *BRCA* tutte le giovani donne con nuova diagnosi di carcinoma mammario sia la sempre maggior disponibilità di terapie a bersaglio molecolare, aumentare le nostre conoscenze sui loro possibili effetti collaterali e come prevenirli/gestirli, è di fondamentale importanza e lo diventerà sempre di più nei prossimi anni. Obiettivo finale del progetto è migliorare la cura delle giovani donne con carcinoma mammario.

10) Indagine sulla Relazione tra Oscillazioni Gamma e il fattore di trascrizione REST/NRSF nell'Alzheimer.

Tutor: Prof. Pietro Baldelli

Full Professor of Physiology, Department of Experimental Medicine

L'Alzheimer (AD) è caratterizzato da un'alterazione delle oscillazioni gamma (30-80Hz), un fenomeno che compromette la connettività neuronale e la funzione cognitiva. Recenti studi hanno dimostrato che la stimolazione sensoriale a 40 Hz può ridurre la deposizione di placche amiloidi e tau-aggregati nei modelli murini di AD. Parallelamente, il fattore di trascrizione REST/NRSF emerge come un fattore di protezione dalla neurodegenerazione e declino cognitivo che caratterizza l'AD ma anche come regolatore chiave della plasticità omeostatica neuronale. Tuttavia, il legame tra oscillazioni gamma e REST/NRSF rimane inesplorato.

Considerato che l'inibizione peri-somatica dei neuroni eccitatori da parte degli interneuroni GABAergici è cruciale per la generazione delle oscillazioni gamma (ref) e che REST/NRSF aumenta l'inibizione GABAergica peri-somatica sui neuroni eccitatori, ipotizziamo un collegamento tra gli effetti benefici delle oscillazioni gamma e REST/NRSF nell'AD.

In questo progetto, utilizzeremo colture primarie di neuroni ippocampali per verificare se le oscillazioni gamma indotte dall'agonista muscarinico, carbacolo, influenzano l'espressione di REST/NRSF e se tale fattore di trascrizione è necessario per la generazione delle oscillazioni gamma. Grazie alla registrazione multi-sito mediante array di microelettrodi (MEA), analizzeremo l'attività elettrica spontanea e la sua modulazione da parte del sistema GABAergico. I dati preliminari indicano che l'inibizione di REST/NRSF impedisce la generazione di oscillazioni gamma, suggerendo un suo ruolo chiave nella loro regolazione. Infine, mediante analisi di immunoblot in circuiti neuronali dove la gamma sono indotte dal carbacolo, valuteremo se REST è soggetto a una regolazione retroattiva indotta da tali oscillazioni.

Questo studio mira ad identificare una possibile correlazione tra due promettenti target terapeutici—le oscillazioni gamma e REST/NRSF—per comprendere meglio la loro interazione nella malattia di Alzheimer e per aprire nuove prospettive per interventi terapeutici che combinano la stimolazione gamma e la modulazione di REST/NRSF per contrastare la neurodegenerazione e il declino cognitivo nei pazienti con Alzheimer.