



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018) Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Codice fiscale: 0302030374

Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it

Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Modellazione biomeccanica del gesto motorio per garantire il ritorno alla attività sportiva dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore. PI Dott.ssa Fini Milena.	€ 35.000,00	€ 35.000,00	01/03/2021	24 mesi
2	Valutazione del danneggiamento in protesi articolari espianate nella collezione Registro Espianti di Protesi Ortopediche (REPO) PI Dott. Massimiliano Baleani.	€ 63.000,00	€ 63.000,00	01/03/2021	24 mesi
3	Sviluppo di tecniche e strumenti per la personalizzazione dei trattamenti in ortopedia. PI ING. CLAUDIO BELVEDERE.	€ 83.000,00	€ 83.000,00	01/03/2021	24 mesi
4	Pianificazione chirurgica per le alterazioni torsionali dell'arto inferiore nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile mediante valutazione integrata morfologica e funzionale (Berti) PI Prof.ssa Maria Grazia Benedetti.	€ 15.000,00	€ 15.000,00	01/03/2021	24 mesi
5	Promozione e sviluppo dell'Evidence Based Practice in ambito infermieristico e fisioterapico. PI Dott.ssa Forni.	€ 5.207,20	€ 5.207,20	01/03/2021	24 mesi
6	Medicina rigenerativa e riparativa personalizzata per le patologie dei tessuti muscolo-scheletrici e la chirurgia ricostruttiva ortopedica. PI Dott.ssa Milena Fini.	€ 141.000,00	€ 141.000,00	01/03/2021	24 mesi
7	Sonicazione applicata a metodologie di cleaning e decellularizzazione di tessuti muscoloscheletrici. PI Ing. Leonardo Vivarelli.	€ 20.000,00	€ 20.000,00	01/03/2021	24 mesi
8	Malattie muscolo scheletriche: dalla analisi fisiopatologica dei tessuti alla proposta di nuove strategia terapeutiche anche attraverso l'uso di algoritmi di Intelligenza Artificiale per una medicina di precisione. PI Prof.ssa Erminia Mariani	€ 143.531,00	€ 143.531,00	01/03/2021	24 mesi
9	L'intrappolamento del nervo clunale superiore tra le cause di lombalgia cronica: epidemiologia, valutazione clinico-diagnostica e terapia. PI Dott. Luca Boriani.	€ 5.000,00	€ 5.000,00	01/03/2021	24 mesi
10	Efficacia e sicurezza della metformina nelle malattie reumatiche autoimmuni (Rheumatic disease and Metformin – targeting Disease Activity: RHE-MIDA). PI Dot. Francesco Ursini.	€ 15.000,00	€ 15.000,00	01/03/2021	24 mesi
11	Termografia a infrarossi per lo studio di patologie infiammatorie e degenerative articolari. PI Alessandro Di Martino.	€ 70.000,00	€ 70.000,00	01/03/2021	24 mesi
12	Analisi genetica dei pazienti con sarcoma che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali come base per definire i percorsi tecnici/procedurali associati alla creazione di un Molecular Tumor Board (MTB) dedicato ai sarcomi. PI Dott.ssa Katia Scotlandi.	€ 150.000,00	€ 150.000,00	01/03/2021	24 mesi
13	Il microambiente tumorale come bersaglio per terapie innovative nei tumori muscoloscheletrici. PI Prof. Baldini Nicola.	€ 56.301,01	€ 56.301,01	01/03/2021	24 mesi

**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:** Modellazione biomeccanica del gesto motorio per garantire il ritorno all'attività sportiva dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore

**Linea di Ricerca:** Chirurgia innovativa e protesica

**Laboratorio proponente:** Scienze e Tecnologie Chirurgiche

**Reparto/i coinvolti:** Clinica Ortopedica e Traumatologica II, SC Medicina Fisica e Riabilitativa

**Eventuali altri Laboratori coinvolti:**

**PI di Progetto:** Dr.ssa Milena Fini

**Co-PI di Progetto:** Prof. Stefano Zaffagnini

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	Clinica II	Stefano Zaffagnini (collaboratori: Alberto Grassi, Stefano Di Paolo, Giacomo Dal Fabbro, Gian Andrea Lucidi, Nicola Pizza)
WP2	Scienze e tecnologie chirurgiche	Milena Fini (collaboratori: Giorgio Cassiolas, Gregorio Marchiori, Marco Bontempi, Andrea Visani)
WP3	SC Medicina Fisica e Riabilitativa	Maria Grazia Benedetti (collaboratori: Roberta Bardelli)

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 35.000,00**

**Riassunto:**

Durante la pratica dell'attività sportiva, specialmente se dinamica e di natura agonistica, un atleta può incorrere in eventi traumatici che possono danneggiare diverse componenti dell'apparato muscoloscheletrico. Tra questi, la rottura del legamento crociato anteriore (LCA) del ginocchio rappresenta uno degli infortuni più comuni e importanti tra gli sportivi – sia professionisti che amatoriali –, con un impatto fortemente negativo sul naturale proseguo della carriera sportiva e la concomitante necessità di sottoporsi ad intervento chirurgico per ripristinare le funzionalità native dell'articolazione. In Italia, ogni anno circa 40.000 persone incorrono in una rottura di LCA, con un trend in costante crescita dovuto verosimilmente ad un'aumentata partecipazione agli sport di contatto (testimoniata, ad esempio, da un fiorire di iscrizioni di ragazze alle squadre sportive) e a programmi d'allenamento più probanti ed esigenti volti al miglioramento delle prestazioni sportive [REF]. Laddove i programmi di prevenzione falliscono nell'eliminare il rischio di infortunio, l'approccio chirurgico ricostruttivo rappresenta l'unica via in grado di permettere all'atleta di tornare a praticare sport a livelli competitivi. Sebbene la ricostruzione di LCA rappresenti ormai un intervento di routine nella pratica clinica, è necessario sottolineare il fatto che l'individuazione della tecnica ricostruttiva ottimale – intesa come ripristino del comportamento dinamico e funzionale innato dell'articolazione e del legamento – rimane ancora una questione aperta e di grande interesse nel campo della chirurgia ortopedica; basti pensare che, a titolo esemplificativo, nel

mondo del calcio a 3 anni dalla ricostruzione di LCA solo il 65% degli atleti sono in grado di tornare a giocare con performance simili a quelle prima dell'infortunio [Walden 2016], oppure che tra i professionisti il tasso di ricaduta si attesta intorno al 12% [Allahbadi 2020]. Oltre a ciò, è appurato come la rottura del LCA si accompagni ad uno sviluppo precoce di osteoartrosi che l'intervento di ricostruzione del legamento non riesce ancora ad impedire [REF].

Allo stato attuale, il tasso di successo nella chirurgia di LCA è quasi totalmente legato alle competenze e all'esperienza del chirurgo che ha la possibilità di decidere in merito alla tecnica ricostruttiva e al tipo di impianto da utilizzare. In tal senso, la Clinica Ortopedica e Traumatologica II vanta una vasta esperienza nel campo della ricostruzione legamentosa e si è impegnata nel corso degli anni nel cercare di migliorare sempre più l'efficacia dell'intervento ricostruttivo, raggiungendo tassi di successo di ritorno allo sport fino anche al 95% [Zaffagnini 2014].

Nella pratica clinica, la valutazione del successo dell'intervento si realizza tramite test di tipo passivo sulla lassità dei tessuti (come, ad esempio, il test di Lachman o il test del cassetto) o di tipo dinamico attivo avvalendosi degli strumenti propri dell'analisi del movimento. Lo stato dell'arte in ambito di analisi del movimento prevede l'utilizzo di sistemi optoelettronici in grado di identificare in maniera estremamente precisa la posizione tridimensionale di marker riflettenti posti sul corpo del paziente al fine di fornire dati cinematici utili per la valutazione di specifici score associati a definiti task motori – generalmente la camminata. Tuttavia, questo genere di pratica risente di alcune limitazioni: essa, infatti, deve essere eseguita in laboratori strumentati dove il campo di registrazione del movimento è vincolato a limiti di spazio e tecnologici, cosicché non è possibile eseguire una valutazione di tutti i movimenti, rischiando di tralasciare quelli tipici degli sport.

Negli ultimi anni, nel campo dell'analisi del movimento è emerso l'utilizzo di un approccio innovativo basato su sensori inerziali. Questi dispositivi sono particolari unità indossabili in grado di registrare in ogni istante, la velocità angolare e l'accelerazione della parte del corpo su cui sono collocati e di stimare, mediante opportuni algoritmi, l'orientamento dei segmenti e la posizione complessiva del soggetto; in tal modo, è possibile liberare, ad esempio, l'atleta di cui si vuole valutare il movimento dai limiti imposti da una prova in laboratorio, permettendo lo svolgimento di gesti più complessi e dinamici, quindi anche più simili a quelli che possono realizzarsi durante la pratica dell'attività sportiva specifica, quali scatti, salti, affondi, etc.

Se da un lato l'analisi del movimento è in grado di fornire valutazioni cinematiche quantitative, dall'altro l'utilizzo di modelli biomeccanici (ad esempio modelli multicorpo o modelli basati sul metodo degli elementi finiti) permette di approfondire l'indagine andando a stimare l'effettivo sforzo sui comparti articolari e la risposta fisiologica dell'apparato locomotore; partendo infatti dall'informazione cinematica e dalle condizioni di carico, tramite modelli muscoloscheletrici è possibile stimare, ad esempio, le forze necessarie ai muscoli per riprodurre un determinato tipo di movimento, individuando in tal modo il carico agente sul ginocchio e lo stato di tensione a cui viene sottoposto il legamento. Inoltre, è possibile simulare differenti condizioni del LCA, come la lesione parziale, totale, e la ricostruzione con differenti tecniche chirurgiche.

Nell'ottica delle innovazioni della chirurgia articolare e specificatamente della "precision medicine", l'integrazione dei dati forniti dai sensori inerziali con modelli muscoloscheletrici ha la potenzialità di fornire una valutazione dettagliata degli outcome funzionali della ricostruzione del LCA, utile a migliorare la conoscenza attorno all'intervento ricostruttivo e, al contempo, utile nel monitorare i progressi durante gli allenamenti ed indirizzare il percorso riabilitativo dei soggetti.

#### **Razionale:**

Il presente progetto si inserisce all'interno della linea di ricerca già attiva di Chirurgia Innovativa e Protesica e ha l'obiettivo di sviluppare un apparato strumentale in grado di affinare e completare, attraverso modelli biomeccanici, la valutazione della capacità di ritorno allo sport dopo la rottura del legamento crociato anteriore, al fine di ottimizzare l'intervento chirurgico di ricostruzione e guidare il processo di riabilitazione in maniera tale da abbassare il rischio di eventuali ricadute negli atleti.

**Parole chiave:** Ricostruzione legamento crociato anteriore, valutazione sportivo, modellazione muscoloscheletrica, sensori inerziali.

**Obiettivi:**

- Implementare una piattaforma di valutazione del ritorno allo sport in pazienti sottoposti a ricostruzione di legamento crociato anteriore, unendo alla valutazione di tipo cinematico una valutazione dinamica, con interesse rivolto alla valutazione degli stati di stress e deformazione del legamento;
- Comprendere le differenze in termini di carichi sul ginocchio tra soggetti sani, con lesione di LCA e con ricostruzione di LCA in ottica riabilitativa e post-riabilitativa;
- Valutare, in relazione ai dati ottenuti mediante la modellazione muscoloscheletrica, come sia possibile ottimizzare la ricostruzione di LCA.

Il WP1 si occuperà di raccogliere, strutturare e valorizzare dati dei movimenti utili a valutare il ritorno completo all'attività sportiva (ad esempio affondi, salti mono e bipodalici, corsa in avanti e laterale, cambi di direzione). Inoltre, il WP2, basandosi sui dati forniti dalle analisi cinematiche e dinamiche, potrà produrre linee di intervento legate all'ottimizzazione dell'esecuzione dell'intervento chirurgico di ricostruzione.

Il WP2 si occuperà di sviluppare modelli biomeccanici in grado di fornire valutazioni quantitative di tipo dinamico sui movimenti registrati durante i test di ritorno allo sport. In particolare, tramite modelli muscoloscheletrici valuterà i carichi articolari e lo stato di attivazione muscolare degli arti inferiori, fornendo indicazioni sui comparti più sottoposti a stress.

Il WP3 consisterà nel supporto alla modellazione biomeccanica nell'ottimizzazione della pratica riabilitativa e post-riabilitativa. In particolare, verranno prese in considerazione le valutazioni in termini di attivazione muscolare tra i soggetti per comprendere strategie mirate di riabilitazione dopo la ricostruzione di LCA.

I risultati ottenuti dalle analisi costituiranno sia lo strumento ultimo con cui analizzare l'efficacia della ricostruzione di LCA nella pratica clinica, sia il punto di partenza su cui costruire programmi di retraining che ottimizzino il rischio – eliminandolo – di nuove rotture del legamento.

**Ricaduta clinico-assistenziale:**

La realizzazione di modelli muscoloscheletrici abbinati all'uso di sensori inerziali nell'analisi del movimento permetterà di realizzare una piattaforma di valutazione affidabile e completa per l'analisi del ritorno allo sport dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore. L'analisi dei dati permetterà di valutare gli outcome funzionali legati all'intervento chirurgico e permetterà quindi di studiare nuove metodologie ricostruttive. Oltre a ciò, la valutazione funzionale tramite modellazione muscoloscheletrica permetterà di individuare in maniera più efficace strategie riabilitative in grado di ridurre l'insorgenza di ricadute.

Un ulteriore punto di forza dello studio risiede anche nell'innovativo utilizzo di sensori inerziali per la valutazione del movimento, pratica in grado di indirizzare in prospettiva futura l'analisi al di fuori dell'ambiente ambulatoriale con un monitoraggio a distanza tramite specifici biomarker: un insegnamento importante derivante dal 2020, dove la fatica di tenuta del Sistema Sanitario ha

evidenziato l'esigenza di pensare ad alternative in grado di porre sollievo al carico del personale clinico senza per questo limitare l'assistenza a pazienti cronici.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Dr.ssa Milena Fini

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Milena Fini', written in a cursive style.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Modellazione biomeccanica del gesto motorio per garantire il ritorno alla attività sportiva dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 35.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 35.000,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	20.000,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	5.500,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	6.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	3.500,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>35.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Milena Fini

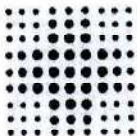


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**  
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA  
5 per mille - anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:** Valutazione del danneggiamento in protesi articolari espianate nella collezione Registro Espianti di Protesi Ortopediche (REPO)

**Linea di Ricerca:** Chirurgia innovativa e protesica

**Reparto/i e laboratori coinvolti:**

Laboratorio di Tecnologia Medica  
Clinica Ortopedica e Traumatologica I  
Clinica Ortopedica e Traumatologica II  
Chirurgia della spalla e del gomito  
Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative  
Ortopedia-Traumatologia e Chirurgia protesica e dei reimpianti d'anca e di ginocchio

**PI di Progetto:** Massimiliano Baleani

**Co-PI di Progetto:** Francesco Traina

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	LTM	Massimiliano Baleani
WP2	COT1	Cesare Faldini
WP3	COT2	Stefano Zaffagnini
WP4	CSG	Roberto Rotini
WP5	CORTI	Dante Dallari
WP6	OTCP	Francesco Traina

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 63,000**

**Riassunto:**

Il risultato clinico della chirurgia protesica articolare viene valutato nei registri di outcome come il Registro Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO) in termini di numero di pazienti rioperati per rimuovere e sostituire l'impianto o una sua parte (revisioni). Il RIPO registra la causa di fallimento riportata in cartella clinica ma non contiene dati relativi all'eventuale danneggiamento verificatosi in vivo sul dispositivo protesico.

Attualmente il Registro Espianti di Protesi Ortopediche (REPO) colleziona tutte e sole le protesi espianate all'Istituto Rizzoli che sono inviate al Laboratorio di Tecnologia Medica. Le protesi sono attualmente registrate ed archiviate senza che sia eseguito nessun tipo di valutazione.

In questo progetto si intende implementare una procedura che preveda l'identificazione, per tipologia, dell'eventuale danneggiamento verificatosi su ogni protesi espianata e consegnata al Laboratorio di Tecnologia Medica ed una prima valutazione visiva del danneggiamento medesimo (WP1).



Le informazioni acquisite andranno a popolare una nuova versione del REPO, consentendo di monitorare, ad intervalli regolare nel tempo, l'eventuale ricorrenza di specifiche problematiche che potrebbero avere una correlazione con i fallimenti asettici di un particolare disegno protesico.

Tali valutazioni saranno condivise con le unità cliniche per incrociare le valutazioni eseguite sul dispositivo con le opinioni che emergono dalla clinica sulla base delle osservazioni del chirurgo al momento dell'espianto (WP2-WP6). Sulla base di tali valutazioni si esaminerà l'opportunità di eseguire analisi più approfondite su un numero selezionato di casi, i cui risultati andranno ad integrare le informazioni contenute nel REPO.

**Razionale:**

L'attuale procedura di registrazione ed archiviazione degli espianti sarà modificata includendo un'analisi visiva di un qualunque danneggiamento (usura, fretting, corrosione, microfratture, deformazioni, ecc.) osservabile sull'espianto. L'esito di tale analisi sarà registrato e documentato in una nuova versione del REPO.

Regolarmente, ad intervalli semestrali/annuali in funzione del numero di espianti, si pianificheranno incontri con le diverse cliniche per discutere delle osservazioni eseguite sugli espianti e per valutare l'opportunità di procedere con analisi più approfondite (analisi al microscopio elettronico, spettroscopia EDS, spettroscopia Raman, ecc.) al fine di valutare eventuali correlazioni tra il danneggiamento del dispositivo protesico e il suo fallimento clinico.

**Parole chiave:**

Protesi totale articolare; revisione; espianto; fallimento

**Obiettivi:**

L'obiettivo è implementare una procedura che consenta l'identificazione, per tipologia, del danneggiamento delle protesi espantate ed una prima valutazione visiva al fine di popolare il registro REPO con informazioni relative al danneggiamento dell'impianto che, abbinate alla causa di fallimento riportata in cartella clinica, potrebbero essere utili all'identificazione di eventuali criticità presenti in specifici disegni protesici.

**Ricaduta clinico-assistenziale:**

Il potenziamento del REPO potrebbe trasformare il registro in uno strumento efficace per l'identificazione di eventuali soluzioni adottate in specifici disegni di protesi ortopediche che potrebbero impattare sul rischio di fallimento del dispositivo medesimo.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto

Ing Massimiliano Baleani





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Valutazione del danneggiamento in protesi articolari espianate nella collezione Registro Espianti di Protesi Ortopediche (REPO).

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 63.000,00.	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 63.000,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	21.700,00

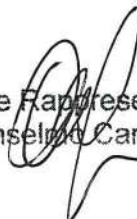
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	12.000,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	13.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	0
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	16.300,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>63.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Massimiliano Baleani

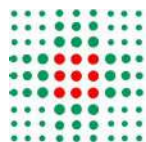


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:** Sviluppo di tecniche e strumenti per la personalizzazione dei trattamenti in ortopedia

**Linea di Ricerca:** Chirurgia innovativa e protesica

**Reparto/i e laboratori coinvolti:**

Laboratorio di Analisi del Movimento (LAM)  
Laboratorio di Bioingegneria Computazionale (BIC)  
Clinica Ortopedica e Traumatologica I (COT1)  
Clinica Ortopedica e Traumatologica II (COT2)  
Ortopedia-Traumatologia e Chirurgia protesica e reimpianti d'anca e di ginocchio (OTCP)  
Chirurgia Vertebrale a indirizzo Oncologico e Degenerativo (CVOD)  
Chirurgia della spalla e del gomito (SPGO)  
Ortopedia e Traumatologia Pediatrica (OTP)  
Radiologia diagnostica ed interventistica (RDI)

**PI di Progetto:** Claudio Belvedere

**Co-PI di Progetto:** Stefano Zaffagnini

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	LAM	Leardini
WP2	BIC	Taddei
WP3	COT1	Faldini
WP4	COT2	Zaffagnini
WP5	OTCP	Traina
WP6	CVOD	Gasbarrini
WP7	SPGO	Rotini
WP8	OTP	Stilli
WP9	RDI	Miceli

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 83.000**

**Riassunto:**

Per il presente progetto vorremmo coinvolgere il maggior numero di reparti ospedalieri, laboratori e servizi per affrontare e migliorare le tecniche e gli strumenti che supportano la progettazione personalizzata degli impianti ortopedici. Queste tecniche iniziano ad entrare in molti centri clinici in Italia, a nostro parere senza la loro completa comprensione e pianificazione. Tali attività sono strettamente necessarie per il buon successo dei nuovi trattamenti che si prefiggono di affrontare.

Queste attività di personalizzazione dei trattamenti si esplicano dal dimensionamento dell'impianto specifico per il singolo paziente, fino alla complete ricostruzioni muscolo-scheletriche massive passando spesso anche per la progettazione delle guide chirurgiche personalizzate. Tutti questi trattamenti innovativi su base personalizzata richiedono la stretta collaborazione di molti diversi professionisti, anche con profili e background diversi: chirurghi, radiologi, bioingegneri e tecnologi. Da vari anni, alcuni ricercatori dello IOR hanno iniziato ad offrire parte di queste competenze ai colleghi in clinica; dall'altra parte molti chirurghi hanno coinvolto i ricercatori nella modellazione muscolo-scheletrica e nella progettazione di dispositivi in specifiche e complesse situazioni cliniche. I risultati ottenuti sono molto incoraggianti, e questi naturalmente creano anche grandi prospettive e aspettative. Per non deluderle, la lunga filiera di attività che va dal paziente all'impianto del dispositivo finale custom deve essere testato e supportato dalle necessarie competenze professionali e da strumenti hardware e software. Saranno utilizzati e confrontati vari software, varie tecniche di modellazione, saranno stampati biomodelli anatomici e prototipi di dispositivi, saranno monitorati gli impianti in sala operatoria. Per alcuni casi di particolare interesse saranno fatte valutazioni strumentali e funzionali pre/post trattamento. Sarà investigata inizialmente anche la possibile integrazione tra progettazione e manifattura additiva con la gait-analysis, l'imaging e la navigazione chirurgica.

#### **Razionale:**

L'enorme sviluppo della cosiddetta stampa 3D, più precisamente la tecnologia della manifattura additiva, ha consentito nel campo medico negli ultimi anni di passare da primordiali biomodelli e prototipi plastici di alcuni complessi anatomici e dispositivi, alle guide chirurgiche ed agli impianti metallici veri e propri per la chirurgia ricostruttiva. L'ortopedia ne sta beneficiando enormemente, ma i progressi sono isolati, gli strumenti non ottimizzati, e l'organizzazione e formazione del relativo personale sono ancora approssimative e confuse. La modellazione della condizione anatomica, la pianificazione del trattamento, la progettazione dell'impianto, l'atto chirurgico finale vero e proprio possono ora essere tutti studiati con attenzione e precisione. Questo è un esercizio di sua natura multidisciplinare e richiede il coordinamento di competenze ed esperienze diverse, nonché strumenti hardware e software per poter funzionare al meglio. Il progetto si propone di investigare gli aspetti strumentali ed organizzativi, identificando e risolvendo i punti critici della 'catena del valore' per i trattamenti custom in Ortopedia.

#### **Parole chiave:**

Medicina personalizzata; Impianti custom; dispositivi medici custom; Stampa 3D; Additive manufacturing; Modelli in-silico; Dispositivi da impianto

#### **Obiettivi:**

I principali obiettivi del progetto sono di a) esaminare e confrontare strumenti hardware e software per la modellazione e progettazione di trattamenti ortopedici, b) migliorarne la familiarizzazione per il loro utilizzo ottimale, del singolo e del gruppo di lavoro, c) formare i giovani professionisti a queste tecnologie e di sensibilizzare i senior avvantaggiandosi delle loro conoscenze pregresse, d) investigare la loro integrazione nella organizzazione ospedaliera e con le tecnologie già presenti, ed infine e) rendere disponibili questi strumenti a più professionisti, all'interno ed anche all'esterno dello IOR.

Il progetto si propone infine di investigare inizialmente l'ampiezza attuale dell'accesso a questi trattamenti nel nostro Istituto; insieme al relativo impegno di risorse umane ed economiche si vuole conoscere le richieste più frequenti, le articolazioni più appropriate, le relative criticità tecniche, lo staff che si è formato, le aziende che sono state coinvolte.

**Ricaduta clinico-assistenziale:**

Una più approfondita conoscenza e pratica di queste tecniche migliorerà senz'altro il risultato clinico di tanti diversi trattamenti. Il team clinico-chirurgico potrà sfruttare pianificazione e biomodelli per prenderne completa coscienza e trasferirla ai più giovani. Queste tecniche stanno inoltre già dimostrando quanto siano efficaci per ridurre significativamente i tempi chirurgici, e la gestione e sterilizzazione degli impianti e degli strumentari, con conseguente riduzione dei costi sanitari complessivi. Ci si aspetta anche che la migliore comunicazione con il paziente associata alla comprensione più esaustiva del trattamento utilizzando modelli al calcolatore e prototipi plastici consentirà anche di diminuire il contenzioso legale istituto-medico-paziente. La formazione dei medici e degli operatori sanitari tutti beneficerà dei nuovi strumenti, potendo anche andare a sviluppare archivi digitali e fisici dei trattamenti più significativi e delle tipologie di intervento più rappresentative. Le Direzioni potranno così monitorare molto attentamente gli attuali vantaggi ed oneri aggiuntivi associati a questi trattamenti.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Ing. Claudio Belvedere  




Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Sviluppo di tecniche e strumenti per la personalizzazione dei trattamenti in ortopedia.

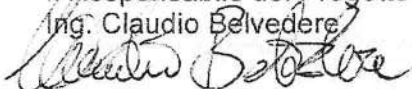
<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 83.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 83.000,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	52.000,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	2.000,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	2.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	14.500,00
Elaborazione dati	0	2.000,00
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	10.500,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>83.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Ing. Claudio Belvedere



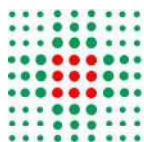
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna





**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto: Pianificazione chirurgica per le alterazioni torsionali dell'arto inferiore nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile mediante valutazione integrata morfologica e funzionale**

**Linea di Ricerca: Chirurgia innovativa e protesica**

**Reparto/i e laboratori coinvolti:**  
**SC Medicina fisica e Riabilitativa CRS Alterazioni deambulazione**  
**SC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica**

**PI di Progetto: Prof Maria Grazia Benedetti**

**Co-PI di Progetto: Dott. Stefano Stilli**

**Work Package (WP):**

<b>WP</b>	<b>Laboratorio/Reparto</b>	<b>WP Leader</b>
<b>WP1</b>	<b>SC Medicina fisica e Riabilitativa CRS Alterazioni deambulazione</b>	<b>Prof Benedetti - Prof Berti - Dott.ssa G. Farella</b>
<b>WP2</b>	<b>SC Chirurgia pediatrica</b>	<b>Dott Stilli- Dott Di Gennaro</b>
<b>WP3</b>	<b>Sc Laboratorio di Analisi del Movimento</b>	<b>Ing. Leardini</b>

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 15.000 euro**

**Riassunto:**

Le deformità torsionali dell'arto inferiore sono frequenti nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile (PCI): intrarotazione femorale, incremento dell'antiversione dell'anca, torsione tibiale. Queste alterazioni determinano problematiche funzionali importanti nel cammino, correlate anche alla deviazione interna dell'angolo di progressione del piede, con aumentato rischio di caduta, dolore, sovraccarico ed affaticamento muscolare.

I meccanismi alla base delle anomalie torsionali derivano da una combinazione di fattori dinamici e statici. Gli elementi dinamici possono essere dovuti a spasticità, contratture e squilibri muscolari, mentre quelli statici possono derivare dall'eccessiva antiversione femorale che diminuisce l'efficienza degli abduttori dell'anca per riduzione dei bracci di leva muscolari.

L'approccio terapeutico ortopedico è stato identificato nella chirurgia funzionale multi-

livello per l'arto inferiore, che può includere la simultanea correzione dei fattori statici e dinamici. I malallineamenti dell'arto inferiore affrontati con derotazioni femorali o tibiali stanno fornendo risultati promettenti attestati dalla letteratura, soprattutto quando sostenuti da una adeguata pianificazione biomeccanica.

La pianificazione degli interventi di chirurgia funzionale richiede un approccio integrato statico-dinamico di valutazione morfologica e funzionale, basato sulle misure radiologiche, sull'esame obiettivo e sull'analisi del cammino strumentale.

#### **Razionale:**

La chirurgia funzionale multi-livello ha dimostrato effetti favorevoli sui parametri clinici e funzionali dei bambini affetti da PCI con alterazioni torsionali dell'arto inferiore. L'accuratezza della misurazione dei parametri anatomici mediante imaging (RX e TC) è fondamentale per la progettazione dell'intervento chirurgico di derotazione femorale e/o tibiale. L'analisi strumentale del cammino è stata confermata come essenziale nella valutazione e nel processo decisionale chirurgico per i bambini affetti da PCI con difetti assiali. La gait analysis combinata alla valutazione clinica è in grado di influenzare la pianificazione degli interventi funzionali, inoltre migliora l'outcome dei pazienti sottoposti alle procedure stesse. Anche una recente meta-analisi si avvale proprio dell'analisi del cammino per dimostrare l'effetto positivo degli interventi di osteotomia femorale derotativa sulla cinematica della pelvi e dell'anca sul piano trasverso.

**Parole chiave: Paralisi cerebrali infantili, Alterazioni torsionali dell'arto inferiore, Pianificazione chirurgica, Analisi del cammino**

#### **Obiettivi:**

Lo scopo del progetto consiste nell'analizzare le correlazioni tra i valori delle torsioni dell'arto inferiore ricavati con valutazione clinica, esami radiologici innovativi ed analisi strumentale del cammino per la pianificazione chirurgica dei bambini affetti da PCI.

L'implementazione del processo di decision-making chirurgico mediante approccio valutativo sia morfologico sia funzionale ha l'obiettivo di migliorare gli outcome degli interventi e verrà comparato con un percorso standard basato solo sulle misure cliniche e radiografiche. La pianificazione chirurgica così integrata può essere utile nell'identificazione dei fattori predittivi di trattamento best-practice, al fine di ridurre i rischi di recidiva o ipercorrezione delle alterazioni torsionali degli arti inferiori.

#### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

I bambini affetti da PCI con difetti assiali presentano alterazioni permanenti dello sviluppo del movimento e della postura, determinando conseguenti limitazioni delle proprie attività, dell'autonomia e della qualità della vita con importante impatto clinico-assistenziale. Queste alterazioni infatti, compromettendo lo sviluppo delle funzioni dell'individuo, richiedono un percorso di presa in carico complesso, che non si può esaurire con l'età evolutiva ma investe l'intera esistenza.

La valutazione combinata morfologica e funzionale a supporto delle scelte terapeutiche chirurgiche può tradursi in un risparmio di risorse sanitarie nel follow-up: il ricorso all'analisi del cammino strumentale determina un minor numero di interventi terapeutici ed assistenziali successivi.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. S. Medici', written in a cursive style with a long, sweeping tail that extends to the right.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Pianificazione chirurgica per le alterazioni torsionali dell'arto inferiore nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile mediante valutazione integrata morfologica e funzionale.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 15.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 15.000,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	3.600,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	7.400,00
Elaborazione dati	0	1.000,00
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	3.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>15.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Prof.ssa Maria Grazia Benedetti

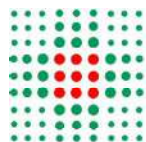


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA  
5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto: Promozione e sviluppo dell'Evidence Based Practice in ambito infermieristico e fisioterapico**

**Linea di Ricerca: Chirurgia innovativa e protesica**

**Reparto/i e laboratori coinvolti:** infermieri e fisioterapisti afferenti alla 1,2 e 3 clinica, CORTI, Chirurgia Protesica, CVOD e chirurgia del Rachide, Chirurgia Spalla Gomito, Sezione di Chemioterapia, TIPO, Pronto soccorso, Sala Operatoria, Ortopedia pediatrica. Infermieri e fisioterapisti Dipartimento Rizzoli Sicilia

**PI di Progetto: Cristiana Forni**

**Co-PI di Progetto: Mattia Morri**

**Work Package (WP)<sup>1</sup>:**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	Infermieri e fisioterapisti afferenti al SAITeR	Fabio D'Alessandro

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 5.207,2**

**Riassunto:**

Lo scopo del presente progetto è quello di rafforzare il supporto alla conoscenza e alla produzione di evidenze scientifiche da parte dei professionisti sanitari dell'assistenza. Attraverso la formazione si vuole stimolare la produzione di protocolli di ricerca e di revisioni sistematiche al fine di identificare gli outcome assistenziali più adeguati nella fase postoperatoria e gli interventi assistenziali più favorevoli per i pazienti. Particolare attenzione verrà posta per i pazienti maggiormente esposti a patologie impattanti per lo stato di salute quali le patologie oncologiche, le patologie a carico del rachide, le lesioni da pressione e gli esiti di salute legati all'epidemia di COVID-19 tutt'ora in atto.

<sup>1</sup> A ogni Laboratorio e/o Reparto coinvolto nel progetto deve essere assegnato un WP, un responsabile e un budget

**Razionale:**

Lo sviluppo della ricerca nelle professioni sanitarie è divenuto sempre più essenziale con l'insorgere di nuovi e più ampi problemi sanitari e sociali, oltre che di natura economica. La recente pandemia da COVID-19 ha messo a dura prova la tenuta del nostro Sistema Sanitario e in particolare i livelli di qualità assistenziale. Il personale assistenziale è da sempre impegnato e coinvolto nel monitoraggio dei livelli di assistenza offerti con la necessità di documentare in maniera accurata e completa gli outcome che i pazienti sono in grado di raggiungere fin dal primo periodo post-operatorio. Una più ampia conoscenza in ambito della metodologia della ricerca e degli strumenti della ricerca valutativa quali gli audit, è un requisito necessario per poter far fronte alle necessità che la nuova situazione emergenziale ha fatto emergere ed aiutare i professionisti in tale compito. Il valore della ricerca infermieristica è ben riconosciuto nel mondo scientifico e vi è un interesse sempre più marcato a promuovere attività di ricerca fra i professionisti sanitari (Corchon et al. 2010).

Nell'ambito dell'ortopedia chirurgica la ricerca scientifica rivolta agli interventi al rachide e agli interventi di resezione e ricostruzione dell'apparato muscoloscheletrico per patologie oncologiche deve essere supportata e incentivata per poter valutare e fornire livelli assistenziali adeguati anche in ambiti così specialistici. La promozione di protocolli di ricerca, revisioni sistematiche e ricerca qualitativa volte al miglioramento dell'assistenza infermieristica e riabilitativa in tali contesti deve essere pertanto supportata.

**Parole chiave:** Evidence based nursing, Evidence-based physiotherapy practice

**Obiettivi:**

Produzione di evidenze per il miglioramento della qualità assistenziale.

Supporto e formazione a infermieri e fisioterapisti sulla metodologia della ricerca, sull'Evidence based Practice e sulla ricerca valutativa.

Produzione di protocolli di ricerca assistenziale

Diffusione capillare dei risultati attraverso pubblicazioni e convegni/momenti formativi

**Ricaduta clinico-assistenziale:** miglioramento dell'assistenza, riduzione degli eventi avversi relativi all'assistenza (lesioni da pressione, cadute, infezioni chirurgiche e da cateteri, contenzione etc...), miglioramento delle performance riabilitative e produzione di standard confrontabili a livello regionale, nazionale e internazionale

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Dr.ssa Cristiana Forni







Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Promozione e sviluppo dell'Evidence Based Practices in ambito infermieristico e fisioterapico.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 5.207,20.	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 5.207,20

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	0

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	4.007,20
Elaborazione dati	0	1.200,00
Spese amministrative	0	0
Altro (indicare quali)	0	0
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>5.207,20</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Cristiana Forni



Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:**

**MEDICINA RIGENERATIVA E RIPARATIVA PERSONALIZZATA PER LE PATOLOGIE DEI TESSUTI MUSCOLOSCHELETRICI E LA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA ORTOPEDICA**

**Linea di Ricerca:**

Medicina Rigenerativa e Riparativa

**Reparti e laboratori coinvolti:**

SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche (STC), SC Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, SSD Ramsess, SC Clinica Ortopedica e Traumatologica II, SSD Nabi, SC Chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo (CVOD), Scienze e tecnologie biomediche (STB), SC Clinica Ortopedica e Traumatologica I, SC Ortopedia Traumatologia e Chirurgia Protesica e dei reimpianti di anca e ginocchio, SC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica.

**PI di Progetto: Milena Fini (Scienze e Tecnologie Chirurgiche, STC)**

**Co-PI di Progetto: Alessandro Gasbarrini (Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa, CVOD)**

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leaders
WP1	Ramses /Chirurgia Protesica e dei Reimpianti di anca e ginocchio	E. Olivotto / F. Traina (coll. B. Grigolo, E. Tassinari)
WP2	Nabi / STC/ CVOD	G. Graziani G / M. Sartori (coll. M. Girolami, V. Pipola)
WP3	STB	S. Avnet
WP4	Immunoreumatologia / Clinica Ortopedica e Traumatologica I / Ortopedia e Traumatologia Pediatrica	G. Lisignoli /S. Neri (coll. E. Mariani, A. Ruffilli)
WP5	STC / Clinica Ortopedica e Traumatologica II / CVOD	M. Tschon / S. Zaffagnini (coll. V. Borsari, S. Pagani, G. Marchiori, D. Contartese, F. Veronesi, G. Cassiolas, A. Visani, L. Martini, G. Giavaresi, G. Barbanti Brodano , C. Griffoni)

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 141.000**

**Riassunto:**

Obiettivo del progetto è lo sviluppo e la valutazione di terapie cellulari ed acellulari "customizzate" per il trattamento delle patologie dei tessuti muscoloscheletrici e la chirurgia ricostruttiva ortopedica. L'obiettivo sarà perseguito attraverso lo studio della fisiopatologia delle lesioni e dei processi endogeni di rigenerazione/riparazione, delle caratteristiche biologiche, anatomiche, biomeccaniche e strutturali dei tessuti da trattare, di fattori legati al paziente quali genere, età e suscettibilità a complicanze chirurgiche, del microambiente tissutale. I risultati del progetto avranno un impatto sull'uso clinico e la personalizzazione e precisione della medicina rigenerativa e riparativa anche attraverso lo sviluppo e la funzionalizzazione di nuovi *scaffold* e di superfici/*coating* multifunzionali, l'impiego di modelli sperimentali avanzati e di tecniche di valutazione innovative.

La partecipazione al progetto di Laboratori di Ricerca e di Strutture Cliniche consentirà la risposta a specifici *clinical needs*, l'esecuzione di studi preclinici con modelli avanzati *in vitro* con l'impiego di tessuti di "scarto" chirurgico, il disegno di studi clinici retrospettivi e prospettici. A tale scopo convergeranno competenze diverse, sperimentali e cliniche, organizzate in WP, allo scopo di favorire l'applicazione della conoscenza alla pratica clinica.

**Razionale:**

La medicina rigenerativa e riparativa si basa su un approccio di cura multidisciplinare finalizzato alla terapia di patologie che non sono trattabili con le cure tradizionali. Fra queste, per quanto riguarda i tessuti muscoloscheletrici, le patologie degenerative (quali osteoartrite, osteoporosi, patologie del rachide, lesioni di menisco, legamenti e tendini), le patologie acute condrali ed osteocondrali, le perdite di sostanza ossee a seguito di traumi o trattamenti chirurgici demolitivi per neoplasie ed infezioni. Inoltre, per le patologie a carico dell'anca come il conflitto-femoro acetabolare, negli ultimi 10-15 anni ci si è focalizzati sull'importanza di preservare il labrum acetabolare durante la chirurgia, in quanto fondamentale per mantenere non solo la stabilità dell'articolazione ma la funzionalità stessa.

La medicina rigenerativa e riparativa si basa sull'impiego di *scaffold* di sintesi o biologici, cellule mesenchimali staminali da diverse sorgenti e fattori di crescita, da soli o in combinazione. Per quanto riguarda i biomateriali/*scaffold* è importante poter disegnare tessuti personalizzati a seconda del tipo di esigenza anatomica o di patologia del singolo paziente. La possibilità di poter disporre di scaffold realizzati mediante stampa 3D riveste una importanza clinica rilevante dal momento che permetterà un approccio chirurgico più efficace e rapido. La composizione chimico-fisica, le caratteristiche meccaniche, topografiche e di superficie influenzano la degradazione dello *scaffold*, la biocompatibilità, la rigenerazione tissutale, la migrazione delle cellule residenti ed altre proprietà fra cui la prevenzione di fenomeni infiammatori, di infezioni, e della formazione di tessuto fibroso. Le potenzialità delle cellule mesenchimali come agenti terapeutici risiedono prevalentemente nella loro attività paracrina, esercitata tramite il rilascio di microvescicole e fattori solubili in grado di richiamare cellule mesenchimali residenti, stimolare la rigenerazione tissutale e contrastare l'infiammazione. Su questa attività hanno un effetto rilevante vari aspetti quali il microambiente circostante, il substrato di crescita e le condizioni di coltura, tutti in grado di influire sull'attività biologica di queste cellule. In ortopedia le sorgenti più utilizzate sono il midollo osseo ed il tessuto adiposo e, attualmente, sempre maggiormente si utilizzano tecniche one step che non prevedendo l'espansione preliminare *in vitro* delle cellule ma l'uso di midollo concentrato in toto o l'uso di tessuti micro-frammentati che possono essere impiegate in un unico atto chirurgico (Int J Mol Sci. 2019 May 29;20(11):2636. Int Orthop. 2019 Jan;43(1):25-34; Spine (Phila Pa 1976). 2018 Oct 15;43(20):1401-1410).

I fattori di crescita maggiormente utilizzati in clinica sono i derivati piastrinici autologhi quali i PRP. A fronte di risultati preclinici molto promettenti sull'impiego dei fattori biologici quali cellule e PRP, esistono ancora dubbi sulla evidenza clinica legati a numerose variabili per le diverse tecniche di preparazione, aspetti legati ai pazienti quali genere, età, stili di vita, patologie concomitanti e

caratteristiche del microambiente in cui *scaffold*, cellule, fattori di crescita vengono impiantati (Histol Histopathol. 2018 Dec;33(12):1323-1334. J Cell Physiol. 2017 Jun;232(6):1478-1488; Cytotherapy. 2015 Nov;17(11):1536-4; Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2011;21(4):363-77.).

Il progetto prevede diversi WPs che approfondiranno alcuni degli aspetti elencati: la customizzazione di dispositivi medici; la funzionalizzazione di superfici con rivestimenti nanostrutturati; tecniche di valutazione innovative; cellule staminali mesenchimali ed altre molecole segnale quali fattori di crescita, studi preclinici avanzati *in vitro* ed *in silico*, l'influenza di fattori legati al paziente in grado di predire/influenzare gli *outcomes* dei trattamenti clinici.

#### **Parole chiave:**

medicina rigenerativa – medicina riparativa – patologie muscoloscheletriche – traumatologia – difetti ossei – lesioni cartilaginee – osteoartrite – osteoporosi – lesioni di tendini, menisco, legamenti – labrum acetabolare – *scaffold*/biomateriali – stampa 3D – bioprinting – cellule staminali mesenchimali – fattori di crescita – PRP – età – genere - microambiente - studi preclinici – studi clinici

#### **Obiettivi:**

##### **WP 1 DISPOSITIVI MEDICI CUSTOM-MADE**

Ad oggi le tecniche di ricostruzione del labrum acetabolare utilizzano *scaffold* tendinei, spesso autologhi, che hanno delle limitazioni legate principalmente a vari fattori tra i quali: la forma dello scaffold tendineo che risulta problematica in quanto la sezione circolare di quest'ultimo non assicura un effetto *sealing* (sigillante) efficiente dell'articolazione con conseguente perdita di funzionalità); inoltre la tecnica ricostruzione prevede la manipolazione e preparazione dello scaffold in sala operatoria, previo prelievo della fascia lata del paziente stesso, che porta alla necessità di un'ulteriore incisione cutanea e ad un allungamento ulteriore dei tempi chirurgici.

Obiettivo dello studio è quello di realizzare mediante biostampante 3D, un prototipo di *scaffold* applicabile per la ricostruzione del labrum che possa essere trasferito velocemente alla pratica clinica e che sia facilmente applicabile per la ricostruzione del maggior numero di lesioni medio-piccole. Uno scaffold pronto per essere "tagliato" ed utilizzato in sala direttamente dal chirurgo e personalizzato sul paziente, in modo rapido ed efficace.

##### **WP 2 FUNZIONALIZZAZIONE DI DISPOSITIVI IMPIANTABILI CUSTOM-MADE**

Saranno sviluppati rivestimenti nanostrutturati bioattivi in grado di favorire l'osteointegrazione di dispositivi impiantabili custom-made metallici, ceramici, polimerici e compositi. I rivestimenti, costituiti da fosfati di calcio, anche con sostituzioni ioniche o vetri bioattivi, presentano una texture superficiale alla nanoscala avente elevata rugosità ed una composizione in grado di favorire l'adesione, la proliferazione ed il differenziamento in senso osteogenico delle cellule osteoprogenitrici.

##### **WP 3 SVILUPPO DI TECNICHE DI IMAGING CELLULARE E ANALISI DEI DATI PER LA VALIDAZIONE DI COSTRUTTI 3D E BIOSTAMPATI**

Messa a punto e ottimizzazione di tecniche di acquisizione d'immagini ed elaborazione di dati quantitativi (big data), estrapolati dalle immagini, per la validazione di dispositivi impiantabili a base di diversi materiali (custom-made metallici, ceramici, polimerici e compositi) e di biostampati a base di idrogeli e cellule. Tramite l'impiego della microscopia confocale avanzata e di algoritmi dedicati, saranno messe a punto tecniche per la valutazione della morfologia/struttura dei materiali impiegati e della loro citocompatibilità, ovvero della loro capacità di modulare la vitalità, l'adesione e il differenziamento cellulare.

#### **WP 4 INTERAZIONE FRA CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI E DISPOSITIVI IMPIANTABILI CUSTOM-MADE**

Verrà analizzata la bioattività delle cellule mesenchimali sia su substrati 2D che su biomateriali 3D focalizzando l'attenzione sui seguenti obiettivi per valutare : 1) la senescenza e la stabilità genetica delle MSC in relazione alla loro attività paracrina antinfiammatoria e rigenerativa, nell'ottica della definizione di criteri di efficacia e safety per il loro utilizzo clinico. In questo contesto si prevede di valutare in vitro l'effetto di molecole che possano modulare/contrastare il fenotipo senescente ; 2) gli effetti che diversi biomateriali 3D possono avere sulla capacità differenziativa delle cellule mesenchimali per rigenerare un tessuto cartilagineo. Si prevede l'utilizzo di sistemi dinamici (quali bioreattori o stimoli opportuni) per indirizzare tali cellule in senso condrogenico contrastando effetti (quali quelli descritti nel primo obiettivo) che possano interferire con un corretto processo differenziativo.

#### **WP 5. MODELLI PRECLINICI AVANZATI *IN VITRO*, MICROAMBIENTE E FATTORI LEGATI AL PAZIENTE**

Saranno sviluppati modelli sperimentali *in vitro* (biologici ed *in silico*) ed *ex vivo* per riprodurre le situazioni cliniche di patologie muscolo-scheletriche e fattori legati al paziente quali genere ed età, combinando eventi fisiologici e fisiopatologici alla base dei meccanismi di rigenerazione/riparazione. Lo studio e l'impiego di cellule e tessuti 3D (anche di derivazione dei pazienti affetti dalle patologie da trattare) porteranno allo sviluppo di strategie di ricerca, terapeutiche e chirurgiche con particolare riferimento alla riproduzione/simulazione del rimodellamento osseo, della rigenerazione ossea, della osteointegrazione, dell'ambiente articolare, della ricostruzione di tendini, legamenti e menisco. *In silico* sarà studiata la modellazione dei carichi articolari al ginocchio anche a seguito di interventi chirurgici rigenerativi/riparativi e dell'impianto di dispositivi medici. L'attività sarà integrata con la valutazione e partecipazione a studi clinici eseguiti con tecniche di medicina rigenerativa e riparativa per il trattamento delle patologie acute e degenerative.

**Durata:** 24 mesi

Il PI del progetto  
Dr.ssa Milena Fini





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Medicina rigenerativa e riparativa personalizzata per le patologie dei tessuti muscolo-scheletrici e la chirurgia ricostruttiva ortopedica.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 141.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 141.000,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	49.000,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	48.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	29.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	13.000,00
Servizi e consulenze	0	2.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>141.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Milena Fini



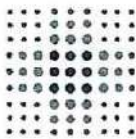
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

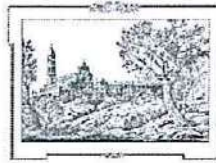
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:** Proprietà biologiche e utilizzo clinico di alloinnesti dopo il processo di cleaning: sonicazione Vs trattamento chimico

**Linea di Ricerca:** Medicina Rigenerativa e Riparativa

**Laboratorio proponente:** Banca del Tessuto Muscoloscheletrico

**Reparto/i coinvolti:** Struttura Complessa Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative - Banca del Tessuto Muscoloscheletrico – CORTI-BTM

**Eventuali altri Laboratori coinvolti:** Laboratorio di Scienze e Tecnologie Chirurgiche

**PI di Progetto:** Ing. Leonardo Vivarelli

**Co-PI di Progetto:** Dr Marco Govoni

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	BTM	Ing. Leonardo Vivarelli - Dott. Marco Govoni
WP2	STC	Dr.ssa Milena Fini
WP3	CORTI	Dr. Cesare Stagni

**Budget totale richiesto per il Progetto:** 20.000,00

**Riassunto:**

Il numero di persone che necessitano cure dopo aver subito fratture ossee è ormai salito a valori impressionanti, superando abbondantemente la cifra di 23 milioni solo negli States. Poiché è stato dimostrato che l'incidenza delle fratture ha una distribuzione bimodale con un alto tasso di fratture per gli anziani, in futuro ci si può aspettare un aumento della prevalenza di fratture in una società che invecchia. Sebbene la maggior parte delle fratture guarisca entro 3-8 settimane, circa il 5-10% presenta complicanze e in molti casi sono necessari innesti ossei. Sebbene l'innesto osseo autologo sia attualmente ancora considerato il gold standard, alcune limitazioni ad esso associato riguardano il rischio di infezioni, siti chirurgici aggiuntivi e quantitativo di tessuto osseo limitato. Gli alloinnesti rappresentano valide alternative agli autotrapianti poiché risolvono il problema della limitata disponibilità di osso autologo e non richiedono un sito chirurgico aggiuntivo per il prelievo dell'innesto. Tuttavia, l'innesto allogenico può comportare il rischio di infezione e può indurre una reazione immunologica nel ricevente dell'innesto. Pertanto, un utilizzo efficace di alloinnesti in vivo richiede una rimozione completa del materiale che stimola la risposta immunitaria, come il contenuto di midollo osseo o potenziali patogeni. Ciò si ottiene solitamente decellularizzando l'innesto osseo utilizzando una combinazione di sostanze chimiche, o impiegando trattamenti enzimatici, o mediante l'uso di trattamenti fisici quali centrifugazione, sonicazione, trattamento termico.

Attualmente, il metodo di decellularizzazione/pulizia più comunemente utilizzato all'interno delle banche del tessuto muscoloscheletrico è quello basato sul trattamento chimico, mediante l'impiego di solventi organici potenzialmente inquinanti e pericolosi per la salute dell'operatore.

Un metodo alternativo di decellularizzazione che sta acquisendo una maggiore rilevanza e notorietà all'interno della comunità scientifica è quello che prevede l'utilizzo di ultrasuoni.

Questa metodologia non viene applicata solamente al tessuto osseo, ma anche al tessuto tendineo-ligamentoso e nella distruzione della componente cellulare dei nervi motori/sensitivi.

Alla base del processo di decellularizzazione mediante ultrasuoni vi è la grande energia che viene liberata quando un tessuto, posto in un liquido, viene trattato con frequenze tra i 30 e i 50 kHz. A queste frequenze infatti, nel liquido in cui il tessuto è immerso si formano centinaia di migliaia di microscopiche bolle d'aria che esplodendo rilasciano energia esotermica che provoca il deterioramento dei componenti lipidici e proteici delle membrane cellulari innescando il processo di lisi cellulare.

#### **Razionale:**

Il presente progetto ha l'obiettivo di esaminare come la sonicazione possa essere impiegata come metodo alternativo e/o complementare al comune impiego di solventi organici, nell'ottica di migliorare e ottimizzare le tecniche di decellularizzazione già impiegate all'interno della banca del tessuto muscoloscheletrico, ottenendo innesti più puliti, in minor tempo, con minori costi, minori rischi e minor inquinamento.

**Parole chiave:** Sonicazione, innesti massivi, allograft, processazione tessuti, decellularizzazione, tessuto osseo, legamenti, tessuti nervosi.

#### **Obiettivi:**

- **WP1** - Confrontare la metodologia convenzionale di trattamento degli innesti di tessuti muscoloscheletrici allogenici con la metodica di sonicazione, allo scopo di valutare quale metodo risulti più idoneo al mantenimento delle proprietà biologiche e meccaniche dei tessuti.
- **WP2** - Valutare, in relazione ai dati ottenuti mediante tecniche istologiche, istomorfometriche e spettroscopiche, quale trattamento possa maggiormente influire sulle caratteristiche fisico-chimico e strutturali del tessuto trattato, anche prevedendo trattamenti customizzati a seconda della tipologia di tessuto processato.
- **WP3** - Valutare in clinica la stabilità e l'efficacia di alcune tipologie di tessuto, come il tessuto osseo trabecolare, negli interventi di revisione del cotile, oppure il tessuto nervoso, nella ricostruzione di lesioni di nervi motori e sensitivi.

Il **WP1** si occuperà di effettuare non solo il prelievo dei tessuti muscoloscheletrici da donatori cadavere, ma anche della loro processazione in camera sterile sia mediante l'impiego di opportuni solventi organici sia mediante l'utilizzo della metodica di sonicazione.

Nel **WP2** si eseguiranno analisi di tipo istologico sui campioni di tessuto muscoloscheletrico e nervoso, al fine di eseguire una valutazione qualitativa e quantitativa della effettiva presenza/assenza delle principali componenti della matrice extracellulare; inoltre la possibilità di eseguire analisi spettroscopiche sugli stessi tessuti potrà essere utile nella individuazione di eventuali alterazioni chimico-fisico strutturali dei tessuti trattati mediante solventi organici o sonicazione.

Il **WP3**, basandosi sui dati ottenuti, potrà implementare le tecniche chirurgiche attraverso la valutazione sui metodi di decellularizzazione impiegati: i risultati ottenuti dalle analisi eseguite da WP2 costituiranno il punto di partenza su cui si baserà la pratica clinica nei settori di chirurgia degli innesti massivi e della chirurgia di ricostruzione dei tessuti molli.

#### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

Il confronto delle diverse metodologie con cui vengono generalmente processati i tessuti

muscoloscheletrici permetterà di perfezionare le procedure di preparazione di tessuti impiegabili in innesti e trapianti massivi, individuando le tecniche di decellularizzazione più efficaci. Inoltre come risultati attesi troviamo anche la riduzione dei tempi di processazione degli innesti, la diminuzione dell'impatto dell'uso di solventi organici potenzialmente pericolosi sull'ambiente e sulla salute degli operatori e minori reazioni immunitarie derivanti dall'impianto di innesti.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Ing. Leonardo Vivarelli

A handwritten signature in blue ink, reading "Leonardo Vivarelli". The signature is written in a cursive style with a large initial 'L' and 'V'.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Codice fiscale: 0302030374

Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it

Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Sonicazione applicata a metodologie di cleaning e decellularizzazione di tessuti muscoloscheletrici.

**Data di inizio progetto:** 01/03/2021

**Data di fine progetto:** 28/02/2023

**Fondi 5 per mille assegnati al progetto:** € 20.000,00.

**Di cui:**

**Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** € 0

**Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):** € 20.000,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	0

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	5.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	2.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	5.000,00
Servizi e consulenze	0	8.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>20.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Ing. Leonardo Vivarelli

*Leonardo Vivarelli*

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

*Anselmo Campagna*

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:**

**Malattie muscolo scheletriche: dalla analisi fisiopatologica dei tessuti alla proposta di nuove strategie terapeutiche anche attraverso l'uso di algoritmi di Intelligenza Artificiale per una medicina di precisione**

**Linea di Ricerca:** Patologie infiammatorie, infettive, degenerative e genetiche

**Reparto/i e laboratori coinvolti: vedi WP**

**PI di Progetto: Erminia Mariani**

**Co-PI di Progetto: Maria Grazia Benedetti**

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SC Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale</li> <li>• SC Clinica Ortopedica Traumatologica II</li> <li>• SSD Laboratorio BIC</li> <li>• SC Medicina Fisica e Riabilitativa</li> </ul>	<p>Rosa Maria Borzi</p> <p>(in coll. con Maria Grazia Benedetti, Fulvia Taddei, Stefano Zaffagnini, Simona Neri)</p>
WP2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SC Scienze e tecnologie chirurgiche</li> <li>• SSD RAMSES</li> <li>• SC Scienze e tecnologie biomediche</li> <li>• SC Clinica Ortopedica Traumatologica I</li> <li>• SC Clinica Ortopedica Traumatologica II</li> <li>• SC Chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo</li> </ul>	<p>Nicola Baldini</p> <p>(in coll. con Milena Fini, Brunella Grigolo, Francesca Perut, Giorgia Borciani, Veronica Borsari, Francesca Salamanna, Deyanira Contartese, Francesca Veronesi, Daniele Bellavia, Marco Bontempi, Gianluca Giavaresi, Cesare Faldini)</p>
WP3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centro Malattie Rare Scheletriche (CEMARS)</li> <li>• SC Malattie Rare Scheletriche</li> <li>• SC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica</li> <li>• SC Clinica Ortopedica Traumatologica II</li> <li>• SC Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative</li> </ul>	<p>Luca Sangiorgi</p> <p>(in coll. con Elena Pedrini, Manuela Locatelli, Marian Mordenti, Maria Gnoli, Elisa Assirelli)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SC Clinica Ortopedica Traumatologica III</li> <li>• SC Chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo</li> <li>• SC Radiologia diagnostica ed interventistica</li> <li>• SC Medicina Fisica e Riabilitativa</li> <li>• SSD Chirurgia delle Deformità del Rachide</li> <li>• SC Laboratorio Analisi Movimento</li> <li>• SSD Laboratorio BIC</li> <li>• SC Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale</li> <li>• SSD Medicina e Reumatologia</li> </ul>	
WP4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSD Patologie delle Infezioni Associate all'Impianto</li> <li>• SC Clinica Ortopedica e Traumatologica II</li> <li>• SSD NABI</li> </ul>	<p>Carla Renata Arciola</p> <p>(in coll. con Daniele Ghezzi, Gabriela Graziani)</p>

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 143.532,00**

### **Riassunto**

La conoscenza della fisiopatologia del sistema muscoloscheletrico è il presupposto fondamentale per lo studio delle patologie che lo coinvolgono e per l'individuazione di percorsi terapeutici adeguati. Il progetto comprende differenti indirizzi rivolti sia all'individuazione di strumenti di prevenzione e diagnosi precoce nella patologia muscolo-scheletrica e sia allo sviluppo di terapie conservative in grado di incidere significativamente sulla loro progressione e di promuovere meccanismi in grado di contrastarle.

Tenendo come riferimento un approccio di tipo diagnostico-terapeutico che porti dalla analisi fisiopatologica dei tessuti alla proposta di nuove strategie terapeutiche il progetto sarà articolato in 4 sottoprogetti, ognuno dei quali dedicato alla ricerca nel campo delle malattie infiammatorie-degenerative, genetiche, metaboliche e infettive. Un aspetto innovativo del progetto sarà inoltre il ricorso ad algoritmi di machine learning e Intelligenza Artificiale per una medicina di precisione legata alla possibilità di gestire la mole e l'eterogeneità dei dati a disposizione (big data) nella patologia ortopedica.

Per quanto riguarda le malattie infiammatorie e degenerative (quali l'osteoartrite) verranno studiati quei meccanismi tipici alla base dell'infiammazione e dello stress ossidativo dei tessuti che hanno come conseguenza una condizione di senescenza estrinseca dei tessuti per la quale verrà proposto un approccio terapeutico di tipo senolitico (diretto all'eliminazione delle cellule senescenti) o senomorfico (diretto a revertire il fenotipo senescente). Come noto infatti, l'eliminazione delle cellule senescenti determina un significativo abbattimento dell'infiammazione, sostenuta dal SASP (senescence associated secretory phenotype). Al contempo verranno esplorati, con particolare riferimento

all'osteoartrosi del ginocchio le problematiche biomeccaniche che influenzano il circolo vizioso del danno cartilagineo, attraverso la correlazione delle alterazioni cartilaginee con lo studio dei carichi articolari durante la deambulazione in relazione ai differenti pattern di cammino, che la letteratura riporta come responsabili di insorgenza e progressione della malattia.

Un altro braccio del progetto riguarderà invece lo studio dell'osteoporosi in cui la fase diagnostica verrà sviluppata sia attraverso la standardizzazione di un metodo per la valutazione della osteosarcopenia basata sulla valutazione comparativa della morfologia ossea associata ad analisi FTIR e della morfologia e stato metabolico del muscolo striato e sia attraverso l'identificazione di biomarcatori o "marcatori biologici", indicatori di specifici processi fisiologici, patologici o di risposte biologiche ad un intervento terapeutico. La fase terapeutica verrà sviluppata attraverso lo studio dell'effetto di estratti vegetali ottenuti da piante appartenenti alla specie delle Brassicacee sul differenziamento osteogenico di cellule mesenchimali stromali umane (MSC) mediante una valutazione in vitro dei principali marcatori ossei.

Un braccio del progetto sarà dedicato alla prevenzione delle infezioni dei rivestimenti degli impianti utilizzati in ortopedia attraverso peptidi antimicrobici (AMP) e coating metallici antibatterici che rappresentano un'alternativa promettente agli antibiotici per biomateriali avanzati. Le infezioni associate all'impianto sono infatti una delle più gravi e devastanti complicazioni associate all'uso di biomateriali, soprattutto in presenza di fenomeni di resistenza agli antibiotici.

Infine, come anticipato, il progetto mira ad innovare, velocizzare e personalizzare i percorsi diagnostici nell'ambito delle patologie ortopediche proponendo modelli di integrazione ed elaborazione dei dati il cui utilizzo potrà essere applicato ad un ampio numero di malattie muscolo-scheletriche.

L'idea progettuale utilizzerà un approccio innovativo basato sull'applicazione dell'Intelligenza Artificiale (in particolare il clinical Machine Learning), partendo con l'analisi di dataset già presenti associati a tre specifiche patologie ortopediche: l'osteogenesi imperfetta, le lesioni del Legamento crociato anteriore e l'artrite reumatoide. In particolare la realizzabilità di questa parte del progetto sarà garantita non solo dalla disponibilità dei dati necessari allo studio presso lo IOR, ma anche dalla partecipazione dello IOR all'infrastruttura digitale avanzata regionale (tra i cui partner vi sono CINECA, INFN, UniBO) che ha, tra i suoi obiettivi, lo sviluppo di soluzioni di Intelligenza Artificiale in medicina e dall'accordo IOR Italian Institute of Technology (IIT).

#### **Razionale:**

#### **WP1. Studio delle variabili biologiche e meccaniche nell'osteoartrosi per la messa a punto di approcci terapeutici innovativi**

L'Osteoartrite, malattia ad elevato impatto sul SSN e sulla qualità della vita dei pazienti, è l'espressione a livello articolare dell'"invecchiamento" delle cellule articolari, con aspetti essenzialmente condivisi sia che questo derivi da motivi anagrafici o da condizioni che anticipano l'invecchiamento (obesità e altre condizioni di infiammazione sistemica) tramite il fallimento dei meccanismi omeostatici dei tessuti (autofagia e proteostasi/unfolded protein response). La via finale comune di questi meccanismi è rappresentata da infiammazione e stress ossidativo che determinano una condizione che a livello cellulare si esprime come accumulo di molecole e organelli disfunzionali per effetto di una condizione di senescenza estrinseca. Questa può essere il target di approcci terapeutici di tipo senolitico (diretti all'eliminazione delle cellule senescenti) o senomorfico (diretti a revertire il fenotipo senescente). L'eliminazione delle cellule senescenti determina un significativo abbattimento dell'infiammazione, sostenuta dal SASP. Numerosi studi hanno anche evidenziato la capacità di alcuni nutraceutici di agire a livello genomico, modulando significativamente intermedi rilevanti nell'infiammazione o nella omeostasi sia dal punto di vista della trascrizione genica o del loro controllo epigenetico (D'Adamo, 2020). Recenti osservazioni hanno anche evidenziato la capacità di alcuni nutraceutici di modulare in senso anti-infiammatorio il secretoma delle cellule mesenchimali (Qiu, 2020). Da questo scaturiscono prospettive di impiego sia nello sviluppo di secretoma da inoculo intraarticolare che dal punto di vista del rescue della capacità trofica delle cellule mesenchimali endogene nei tessuti.



I nutraceutici possono anche agire contrastando efficacemente lo stress ossidativo, che è un determinante fondamentale per l'attivazione di NF- $\kappa$ B (il master signaling pathway dell'infiammazione) e che sostiene l'asse: stress ossidativo>NF- $\kappa$ B>infiammazione>senescenza>degenerazione, sul quale insistono meccanismi di feedback positivo a livello intermedio.

Parallelamente ai fenomeni biologici è necessario tenere in considerazione quelle variabili meccaniche che entrano in gioco nell'osteoartrosi di ginocchio, con particolare attenzione ai picchi di carico articolare durante il cammino che in letteratura sono stati associati alla progressione dell'OA del ginocchio. I trattamenti conservativi tentano di ritardare la progressione della malattia mirando a ridurre il momento di adduzione esterno del ginocchio (KAM), marker surrogato per i carichi articolari specifici del compartimento (mediale-laterale), durante la deambulazione. Tuttavia, le risposte interindividuali ai trattamenti conservativi sono molto variabili. In alcuni pazienti l'utilizzazione di solette a cuneo laterale ha determinato aumenti paradossali del picco di KAM. Tali risultati indesiderabili possono essere attribuiti all'eterogeneità all'interno della coorte OA del ginocchio a cui è stato applicato l'intervento.

La stratificazione dei pazienti con OA del ginocchio in sottogruppi più omogenei può consentire l'identificazione di individui che possono presentare una risposta ottimale al trattamento. Un sottogruppo basato sulle caratteristiche biomeccaniche potrebbe anche aiutare nello sviluppo di nuovi trattamenti o nell'identificazione precoce di popolazioni a rischio di OA del ginocchio. Ricerche precedenti hanno identificato distinti modelli di deambulazione nei pazienti con OA del ginocchio (cammino in toe-in, toe, out, inclinazione del tronco). Tuttavia, non è stato ancora esplorato se anche gli indici di carico articolare (KAM, impulso KAM, allineamento statico) variano tra questi modelli di deambulazione. Non è ancora noto se anche la microarchitettura dell'osso trabecolare subcondrale (STB) vari tra i modelli di deambulazione nell'OA.

## **WP2. Identificazione di strumenti standard per l'analisi morfologica e marcatori specifici nell'osteoporosi e studio delle proprietà osteogeniche di estratti naturali di brassicacee per la terapia dell'osteoporosi**

L'osteoporosi è una patologia sistemica caratterizzata da una ridotta massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento del rischio di frattura. Sebbene il livello di massa ossea possa essere valutato misurando la densità minerale ossea (BMD) utilizzando la *Dual X-ray Absorptiometry* (DXA), la sua misurazione non è in grado di rilevare tutti i fattori collegati al rischio di frattura. Altri strumenti sono il FRAX®, che consente di calcolare la probabilità per un paziente di andare incontro a frattura. Anche l'utilizzo di specifici *markers* biochimici di *turnover* osseo presenta diversi limiti; sebbene siano utili nella diagnosi differenziale e nella valutazione precoce della risposta del paziente ad uno specifico trattamento, essi non possono essere utilizzati per la diagnosi di osteoporosi. In questo contesto, clinici e ricercatori sono da sempre interessati alla ricerca di strategie innovative ed avanzate in grado di rilevare e monitorare l'osteoporosi in modo semplice, efficiente ed efficace.

Negli ultimi anni un ruolo fondamentale nella diagnosi, anche precoce, e nel monitoraggio dell'osteoporosi è giocato dai biomarcatori o "marcatori biologici", indicatori di specifici processi fisiologici, patologici o di risposte biologiche ad un intervento terapeutico. Le caratteristiche richieste a un buon marcatore biologico sono: a) una correlazione specifica con la malattia; b) un'adeguata predittività sul tipo di trattamento e sulla risposta; c) la possibilità di effettuare la determinazione con precisione, in tempi brevi; d) essere relativamente insensibile a errori di campionamento.

Ci si propone inoltre di standardizzare un metodo per la valutazione della osteosarcopenia basato sulla valutazione comparativa della morfologia ossea associata ad analisi FTIR e della morfologia e stato metabolico del muscolo striato. La casistica comprende pazienti sottoposti a endoprotesi per frattura mediale del collo del femore e pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca per osteoartrosi. Le indicazioni ottenute potranno essere utili per definire il ruolo dell'indagine istomorfometrica associata ad analisi morfologica e metabolica sul muscolostriato nella valutazione dei pazienti con osteosarcopenia anche ai fini di terapie farmacologiche innovative.

Lo studio in vitro dei principali marcatori ossei nell'osteoporosi verrà utilizzato anche per valutare l'effetto di estratti vegetali ottenuti da piante appartenenti alla specie delle Brassicacee sul differenziamento osteogenico di cellule mesenchimali stromali umane (MSC). Le Brassicacee sono piante che contengono diversi tipi di isotiocianati naturali, gruppi ricchi di proprietà biologiche già documentate dalla letteratura. Una delle caratteristiche degli isotiocianati è quella di rilasciare composti solforati e solfuro di idrogeno, molecole che da diversi anni studiamo nel nostro laboratorio e di cui abbiamo documentato un effetto di stimolo sul differenziamento osteogenico. Queste molecole potrebbero essere utilizzate per il trattamento dell'osteoporosi dato che precedenti studi effettuati sull'animale da esperimento hanno dimostrato la formazione di nuovo osso in topi femmina ovariectomizzate e trattate con donatori di solfuro.

### **WP3. Machine Learning Approach (MLA) alle patologie muscolo-scheletriche**

La possibilità di gestire un grande numero di dati eterogenei (big data) attraverso meccanismi di MLA e di intelligenza artificiale (IA) sta rendendo possibile un'assistenza sanitaria di altissima qualità tramite analisi di predizione a partire dai dati già a disposizione. L'analisi combinata di dati genomici, markers, clinici e imaging rende possibile la creazione di correlazioni puntuali che sono la base della medicina di precisione (MdP). Un punto di partenza fondamentale risulta pertanto la disponibilità di dati e campioni raccolti in modo omogeneo e strutturato raccolti in registri di patologia e biobanche. Sfruttando l'esperienza maturata in questi settori dalla SC Malattie Rare Scheletriche nell'ambito delle patologie rare e dalla SSD Medicina e Reumatologia e SC Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale nell'ambito dell'artrite reumatoide il progetto applicherà il MLA a 3 specifici ambiti ortopedici diversi in termini epidemiologici e clinici: l'Osteogenesi Imperfecta (OI), la rottura del ligamento crociato anteriore (LCA) e l'Artrite Reumatoide (AR).

A partire dai dati clinici e genetici di 600 pazienti con diagnosi certa di OI, raccolti e collezionati nel Registro di Patologia dedicato (ROI), con la potenziale inclusione di dati di imaging, verranno effettuate analisi MLA con lo scopo di definire un'adeguata classificazione dei pazienti e di individuare parametri riepilogativi, quali specifici biomarcatori, in grado di caratterizzare pazienti. A seguito di queste analisi verranno rivalutate e implementate linee guida e protocolli di gestione dei pazienti OI attualmente disponibili.

La seconda coorte comprenderà pazienti affetti da rottura del legamento crociato anteriore, patologia caratterizzata da un'incidenza molto superiore in alcune fasce della popolazione ma da un'ampia suscettibilità individuale. L'analisi MLA verrà effettuata su 350 pazienti di età inferiore ai 19 anni che hanno effettuato ricostruzione del legamento crociato presso lo IOR, considerando un periodo di follow-up minimo di 2 anni. Verrà avviato un percorso di genotipizzazione volto alla valutazione dei polimorfismi precedentemente identificati come potenziali fattori di rischio in modo da valutarne il ruolo in una casistica italiana.

Il approccio riguarderà una coorte di 300 pazienti affetti da Artrite Reumatoide, avvalendosi di dati e risorse raccolti nel Registro delle malattie reumatologiche e dei trattamenti (Registro REUMA) e nella Biobanca delle Artriti Reumatoidi che raccoglie campioni di siero, plasma e sangue dei pazienti affetti da questa patologia. L'analisi MLA sarà volta ad identificare profili caratterizzati da marcatori multipli e compositi che rispecchino le interazioni all'origine dell'AR fornendo informazioni diagnostiche e predittive più precise.

### **WP4. Nuovi materiali nanostrutturati contro la sfida dell'antibiotico-resistenza**

Le infezioni batteriche e micotiche associate all'impianto sono una delle più gravi e devastanti complicazioni associate all'uso di biomateriali. Difficili da trattare, spesso portano al fallimento dell'impianto e alla necessità della sua sostituzione. L'allarmante fenomeno della resistenza agli antibiotici rappresenta un'ulteriore minaccia critica per le possibilità di cura di queste infezioni. Inoltre, la contaminazione dei dispositivi e quindi l'infezione, non deriva solo dal dispositivo ma può avere origine da qualunque delle superfici della sala operatoria, inclusi i DPI degli operatori.

Le strategie di prevenzione più promettenti attualmente si basano su biomateriali antinfettivi. I peptidi antimicrobici (AMP) e coating metallici antibatterici rappresentano un'alternativa promettente agli antibiotici per biomateriali avanzati.

**Parole chiave:**

Patologie ortopediche, Artrite Reumatoide, Osteoartrite, Osteoporosi, Osteogenesi Imperfetta, biomarcatori, nutraceutici, molecole senolitiche, molecole senomorfiche, brassicacee, solfuro di idrogeno, infiammazione, senescenza, stress ossidativo, autofagia, vescicole extracellulari, biomeccanica, gait- analysis, imaging, riabilitazione, medicina di precisione, intelligenza artificiale, infezioni, materiali anti-infettivi, peptidi anti-microbici, coating metallici anti-microbici.

**Obiettivi:**

**WP1.** Per quanto riguarda gli approcci terapeutici innovativi nell'OA, ci si propone di valutare in vitro, su colture di condrociti (C) e sinoviociti (S) e cellule mesenchimali/stromali derivate da tessuto adiposo (ADSC), la performance di varie molecole ad attività senolitica o senomorfica (inclusi vari nutraceutici), da sole o in combinazione, per definire un pannello di molecole promettenti da impiegare in un futuro studio clinico per il trattamento dell'OA. In particolare lo studio prevede la messa a punto di un sistema in vitro per l'induzione dello stato di senescenza cellulare in C, S e ADSC, l'identificazione delle concentrazioni delle molecole sotto studio e dei tempi di somministrazione più efficaci per ridurre i markers di senescenza, sia in modalità "preventiva (prima dell'induzione della senescenza) che in modalità "terapeutica"(dopo l'induzione della senescenza), l'identificazione delle molecole più efficaci e dell'eventuale effetto sinergico o antagonista risultante dalla combinazione di più molecole e dei relativi meccanismi di azione (signaling pathways), la caratterizzazione del secretoma di ADSC trattate con queste molecole, con particolare riguardo alle vescicole e al loro effetto antiinfiammatorio. Per quanto riguarda le variabili meccaniche, ci si propone di valutare una popolazione di pazienti con early OA di ginocchio in attesa di intervento di osteotomia correttiva per deviazioni dell'asse di allineamento (per i quali è già previsto un esame di Gait Analysis) allo scopo di individuare pattern di cammino tipici utili a stratificare i pazienti in gruppi omogenei. Si valuterà la possibilità di cercare correlazioni con indicatori della struttura cartilaginea e dell'osso subcondrale derivati da imaging diagnostico.

**WP2.** Attraverso il disegno di studi retrospettivi e prospettici ci si propone la valutazione di score di fragilità e di potenziali biomarcatori sierici per lo screening la diagnosi ed il monitoraggio dell'osteoporosi e della fragilità ossea, quali: 1) parametri piastrinici (numero piastrine; grado di variabilità della dimensione delle piastrine - PDW; misurazione del volume medio delle piastrine - MPV), 2) osteoclastogenesi spontanea (capacità dei monociti di differenziare spontaneamente in osteoclasti e caratterizzazione della popolazione linfocitaria (Int J Mol Sci. 2020 Mar 4;21(5):1762; J Cell Physiol. 2016 Mar;231(3):521-30; Bone 2019 May;122:52-75; Cell Mol Life Sci. 2019 Oct;76(19):3723-3744 ).

Ulteriore obiettivo è inoltre quello di definire criteri standard per la valutazione della osteosarcopenia basati sulla valutazione comparativa della morfologia ossea associata ad analisi FTIR e della morfologia e stato metabolico del muscolo striato. La casistica comprende pazienti sottoposti a endoprotesi per frattura mediale del collo del femore e pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca per osteoartrosi. Le indicazioni ottenute potranno essere utili per definire il ruolo dell'indagine istomorfometrica associata ad analisi morfologica e metabolica sul muscolostriato nella valutazione dei pazienti con osteosarcopenia anche ai fini di terapie farmacologiche innovative.

Ulteriore obiettivo sarà quello di comparare l'efficiacia di almeno 3 diversi estratti vegetali di brassicacee tra quelli più ricchi in glucosinolati biologicamente attivi nello stimolare differenziamento osteogenico in vitro per stabilire se l'uso degli estratti interi abbia o meno attività comparabile con le singole molecole; se vero, questo consentirebbe un utilizzo degli estratti interi nelle applicazioni biologiche, consentendo un iter regolatorio molto più snello e una preparazione molto più rapida.

**WP3.** L'obiettivo è validare l'utilizzo dell'intelligenza artificiale come strumento di clusterizzazione di pazienti affetti da malattie ortopediche proponendo modelli di raccolta, gestione ed analisi del dato che verrà testato su due disturbi muscolo-scheletrici, l'Osteogenesi Imperfetta (una rara malattia ereditaria caratterizzata da fratture ricorrenti) e la rottura del legamento crociato anteriore che rappresenta una delle più comuni lesioni al ginocchio con importanti ricadute sia per il paziente che per il sistema sanitario.

Per quel che riguarda l'Osteogenesi Imperfetta, lo studio utilizzerà un sistema innovativo per validare le classificazioni cliniche attualmente disponibili in letteratura ed eventualmente definirne una più adeguata; il fine ultimo consiste, per il paziente, nell'individuazione di dati potenzialmente molto rilevanti utilizzando metodi meno invasivi, riducendo i tempi diagnostici, inutili procedure interventistiche e l'esposizione a radiazioni, con un consistente impatto sui costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Relativamente alla rottura del legamento crociato l'obiettivo dello studio consiste nell'utilizzare il Machine Learning per creare un modello predittivo che, considerando dati clinici, demografici e genetici, possa offrire uno strumento di appoggio per la definizione del rischio di sviluppare potenziali rotture multiple, fornendo ai clinici la base per definire percorsi di follow-up e riabilitazione 'tagliati' sulle caratteristiche del paziente.

Per quanto riguarda l'Artrite Reumatoide ci si propone di definire un modello predittivo della risposta al trattamento, utilizzando approcci di "machine-learning", basato sulla combinazione di diversi marcatori biologici. In particolare si prevede di classificare i pazienti in relazione ad un profilo basale di marcatori, individuare associazioni tra caratteristiche biologiche individuali, prognosi di malattia e risposta terapeutica.

**WP4.** L'obiettivo principale del progetto è conferire potenti proprietà battericide e anti-biofilm a biomateriali, applicando nuovi rivestimenti nanostrutturati funzionalizzati con peptidi antimicrobici (AMP) e conservando la biocompatibilità.

Inoltre il progetto si propone lo sviluppo di rivestimenti nanostrutturati metallici con attività antimicrobica, che possano essere applicati a dispositivi impiantabili e non impiantabili, anche termicamente sensibili. I coating saranno costituiti da diversi metalli aventi funzione antimicrobica, con lo scopo di prevenire lo sviluppo di comunità resistenti e di permettere un'elevata efficacia verso specie batteriche Gram+ e Gram-, per essere adattabili al contesto chirurgico. Tali coating verranno caratterizzati per valutarne l'efficacia antibatterica ed antimicotica e per determinare la loro capacità di prevenire la formazione di biofilm.

#### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

**WP1.** Per quanto riguarda gli approcci terapeutici innovativi si prevede l'elaborazione di un protocollo di trattamento dell'OA che prenda in considerazione l'integrazione alimentare con nutraceutici, e con secretoma di ADSC trattate con i nutraceutici più efficaci nell'indurre una attività antiinfiammatoria del loro secretoma, da associare alla terapia convenzionale per ridurre dosaggi ed effetti collaterali.

Per quanto riguarda le variabili meccaniche si prevede l'identificazione di pattern di deambulazione meno correlati alla alterazione dei carichi articolari e alle modifiche strutturali cartilaginee che possano essere utilizzati in riabilitazione ortopedica al fine di ridurre l'insorgenza di osteoartrosi di ginocchio o quantomeno rallentarne la progressione.

**WP2.** Gli score di fragilità e i potenziali biomarcatori sierici potranno essere utilizzati per lo screening la diagnosi, il monitoraggio dell'osteoporosi e della fragilità ossea, così come gli strumenti individuati per la valutazione istomorfologica della osterosarcopenia potranno essere applicati per la valutazione di serie cliniche di pazienti con osteosarcopenia sottoposti a trattamenti farmacologici o nutraceutici. La caratterizzazione della funzione biologica degli estratti vegetali di brassicacee potrà contribuire al trattamento di patologie legate alla fragilità ossea quali l'osteoporosi. Presso il laboratorio RAMSES è già attivo un progetto che utilizzerà alcune molecole ottenute da questi estratti per creare una nuova generazione di composti in grado di contrastare l'osteoporosi e altre patologie muscoloscheletriche

mediante un'azione sinergica con dispositivi dotati di proprietà di viscosupplementazione quali quelli a base di acido ialuronico.

**WP3.** I pazienti con fragilità ossea, tra cui quelli affetti da OI, sono spesso trattati con protocolli generici non ottimali, talvolta inappropriati per il singolo e onerosi per il sistema sanitario. L'identificazione di coorti omogenee con caratteristiche specifiche permetterà di suggerire una classificazione clinica adeguata della patologia, fornendo al tempo stesso nuove indicazioni per un'assistenza personalizzata - percorsi più brevi, trattamenti mirati, miglioramento della qualità della vita - che porterà ad una razionalizzazione della spesa sanitaria. Come scenario futuro, quanto appreso relativamente all'OI, potrà impattare su una più ampia fascia di beneficiari, poiché l'esperienza conseguita dallo studio di una specifica tipologia di fragilità ossea potrà fungere da modello da applicare ad altre patologie più comuni, ma altrettanto complesse e invalidanti, caratterizzate da fragilità ossea.

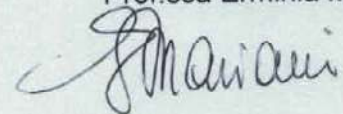
Relativamente alla rottura del legamento crociato anteriore, la definizione di potenziali fattori di rischio associati all'insorgenza di rotture multiple permetterà di ottimizzare l'assistenza post-operatoria per questi pazienti, migliorandone la qualità di vita e riducendo al tempo stesso i costi associati alle conseguenze cliniche, spesso onerose.

Per quanto riguarda l'AR, La disponibilità di un modello predittivo di risposta alla terapia è uno strumento altamente utile per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti. Può Infatti orientare il processo decisionale clinico consentendo un inizio tempestivo della terapia più appropriata: per esempio avere indicazione per iniziare precocemente la terapia biologica nei pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea. Un approccio terapeutico appropriato e personalizzato risulterebbe inoltre di rilevante importanza anche dal punto di vista dell'impatto economico, dato anche l'alto costo dei farmaci biologici. Infatti è stato stimato che il trattamento tempestivo con farmaci biologici di questi pazienti determinerebbe in Italia un risparmio di 1-3 milioni di euro per anno, e tale calcolo deriverebbe da un calo dei costi indiretti (perdita di produttività) ben superiore all'aumento dei costi diretti (visite, trattamenti) imputabili ai farmaci biologici.

**WP4.** L'impiego di AMP caricati e immobilizzati su biomateriali e lo sviluppo di coating metallici antibatterici apre la strada a trattamenti superficiali che conferiscano al biomateriale proprietà battericide sia a rilascio rapido di concentrazioni attive di AMP sia attività antibatterica a lungo termine, evitando il rischio di resistenza agli antibiotici. Questo potrebbe rappresentare un progresso per la prevenzione delle infezioni dell'impianto.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Prof.ssa Erminia Mariani





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Codice fiscale: 0302030374

Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it

Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Malattie muscolo scheletriche: dalla analisi fisiopatologica dei tessuti alla proposta di nuove strategia terapeutiche anche attraverso l'uso di algoritmi di Intelligenza Artificiale per una medicina di precisione.

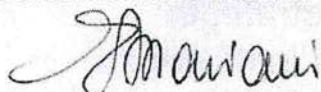
<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 143.531,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 143.531,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	34.000,00

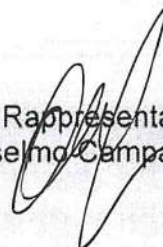
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	81.353,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	3.300,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	24.878,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>143.531,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Prof.ssa Erminia Mariani

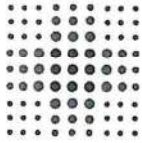


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



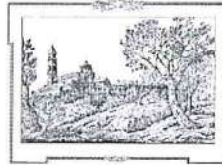
Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2019 (redditi 2018)

**Titolo Progetto:** L'intrappolamento del nervo clunale superiore tra le cause di lombalgia cronica: epidemiologia, valutazione clinico-diagnostica e terapia

**Linea di Ricerca:** Patologie infiammatorie, infettive, degenerative e genetiche

**Reparto/i e laboratori coinvolti:**

- 1) Chirurgia vertebrale e delle deformità del rachide
- 2) Dipartimento Radiologia
- 3) Unità operativa complessa di anestesia, terapia intensiva e del dolore

**PI di Progetto:** Luca Boriani

**Co-PI di Progetto:** Mariada Perrone

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	Impostazione dello studio	Luca Boriani
WP2	Arruolamento e trattamento dei pazienti	Perrone Mariada
WP3	Analisi dati e risultati	Francesco Vommaro

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 5.000,00**

**Riassunto:** L'intrappolamento del nervo clunale superiore (SCN) è una condizione sintomatologica dolorosa legata alla compressione del nervo, sopra la cresta iliaca da parte delle fasce toraco lombare e glutea.

Questa sindrome non è considerata nella diagnosi differenziale classica delle patologie a carico del rachide lombosacrale ed è quasi sconosciuta sul territorio italiano. La letteratura a riguardo è prevalentemente orientale, in particolar modo giapponese.

Anatomicamente il nervo, puramente sensitivo, origina da molteplici radici toraco-lombari e lombari ed affiora a livello della fascia toraco-lombare ed è deputato all'innervazione della regione della cresta iliaca posteriore e della regione glutea medio superiore. (i)

Si tratta di un dolore neuropatico, acuto, subacuto, o cronico, evocato da stress meccanici a livello del territorio sensitivo corrispondente al nervo clunale superiore, facilmente reperibile anatomicamente ed evocabile in un trigger point sulla cresta iliaca posteriore approssimativamente 70mm dalla linea mediana e 45 mm dalla spina iliaca postero superiore, dove la branca mediale decorre attraverso un tunnel osteofibroso data dalla fascia toraco-lombare e la cresta iliaca. (ii). In letteratura solo alcuni articoli trattano questo tema sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico. Kuniya et al (ii), ha analizzato 122 pazienti con un quadro clinico suggestivo di



sindrome da intrappolamento di SCN, e li ha sottoposti a ciclo infiltrativo, riportando un sollievo stabile dal dolore nel 85% dei casi analizzati.

Morimoto et al (iii), ha invece analizzato l'outcome di 52 pazienti trattati chirurgicamente di release del SCN, in cui il trattamento conservativo infiltrativo non aveva dato un beneficio stabile, riportando un miglioramento clinico e funzionale in tutti i pazienti all'ultimo follow up.

L'iter del percorso del paziente all'interno del nostro studio clinico si svolgerà in questi passaggi:

1. Individuazione ed arruolamento del paziente all'interno dei percorsi ambulatoriali ortopedici o della terapia del dolore.
2. Inizio del percorso all'interno dell'agenda interna ambulatorio antalgica secondo procedura, con ciclo infiltrativo eco guidato (iv) (vedi allegato 1).
3. Follow up: il pain test è positivo se si ha riduzione del dolore almeno del 50% (NRS score) a 20 min dalla procedura. In caso positivo si procede a nuova seduta infiltrativa a 7 giorni e a 14 giorni di distanza.

Dopo 3 infiltrazioni, a 45 giorni vi è una nuova rivalutazione presso ambulatorio chirurgia del rachide: se non vi è una completa remissione del dolore (attraverso NRS score e ODI score) vi è indicazione ad intervento di fasciotomia e release del nervo cluneale, con relativo follow up e valutazione clinica e del dolore come prima citato.

Fonti bibliografiche:

(i): Loubser L, Raath RP, Van Schoor AN. Clinical anatomy of the superior cluneal nerve in relation to easily identifiable bony landmarks. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia, Volume 21, 2015 - Issue 3

(ii): Kuniya H, Aota Y, Kawai T, Kaneko K, Konno T, Saito T. Prospective study of superior cluneal nerve disorder as a potential cause of low back pain and leg symptoms. J Orthop Surg Res. 2014 Dec 31;9:139..

(iii): Morimoto D, Isu T, Kim K, Chiba Y, Iwamoto N, Isobe M, Morita A. Long-term Outcome of Surgical Treatment for Superior Cluneal Nerve Entrapment Neuropathy. Spine (Phila Pa 1976). 2017 May 15;42(10):783-788.

(iv): Bodner G, Platzgummer H, Meng S, Brugger PC, Gruber GM, Lieba-Samal D. Successful identification and Assessment of the Superior Cluneal Nerves with High Resolution Sonography. Pain Physician. 2016 Mar;19(3):197-202

**Razionale:** La sindrome da intrappolamento del SCN rappresenta una sindrome non così infrequente. È facilmente inquadrabile ed il trattamento risulta efficace nella maggior parte dei casi. Pertanto diagnosi e trattamento di questa sindrome rappresentano un'ottima opzione in tutti quei pazienti con lombalgia non altrimenti inquadrabile e risolvibile.

**Parole chiave:** Nervo Cluneale Superiore, Intrappolamento Nervo Cluneale Superiore, Lombalgia

**Obiettivi:** L'obiettivo del nostro studio è:

1. definire le metodiche di diagnosi della sindrome da SCN, e la sua prevalenza nella popolazione di pazienti lombalgici/lombosciatalgici su territorio italiano
2. L'associazione con altre patologie e/o con pregressi interventi chirurgici al rachide
3. La valutazione del trattamento di tale sindrome, sia dal punto di vista infiltrativo che dal

punto di vista chirurgico

**Ricaduta clinico-assistenziale:** La diagnosi e il trattamento della sindrome da intrappolamento del nervo clunale superiore può rappresentare una valida opzione nei pazienti con lombalgia.

L'individuazione e la corretta gestione di tali pazienti può incidere positivamente sul controllo del dolore, sul miglioramento della funzionalità e sui costi sanitari della lombalgia, con conseguente aumentato benessere del singolo e della comunità.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto

Dr. Luca Boriani





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Codice fiscale: 0302030374

Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it

Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** L'intrappolamento del nervo cluenale superiore tra le cause di lombalgia cronica: epidemiologia, valutazione clinico-diagnostica e terapia.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 5.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 5.000,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	0

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	5.000,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	0
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Altro (indicare quali)	0	0
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>5.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Luca Boriani

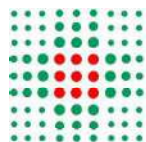


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**  
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:** Efficacia e sicurezza della metformina nelle malattie reumatiche autoimmuni (RHeumatic disease and MetformIn – targeting Disease Activity: RHE-MIDA)

**Linea di Ricerca:** PATOLOGIE INFIAMMATORIE, INFETTIVE, DEGENERATIVE E GENETICHE

**Reparto/i e laboratori coinvolti:** SSD Medicina e Reumatologia

**PI di Progetto:** Francesco Ursini

**Co-PI di Progetto:** Riccardo Meliconi

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	SSD Medicina e Reumatologia	Francesco Ursini

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 15.000,00**

**Riassunto:**

La metformina rappresenta da oltre 50 anni un pilastro fondamentale nel trattamento del diabete di tipo 2. La lunga esperienza clinica con questa molecola ha consentito, nel tempo, di far emergere le sue azioni pleiotropiche, che vanno ben oltre le “classiche” proprietà ipoglicemizzanti ed includono benefit anti-proliferativi, anti-fibrotici e anti-aging. Più recentemente, una nutrita serie di evidenze precliniche ha consentito di ipotizzare un innovativo ruolo immunomodulante, potenzialmente utile nel trattamento delle malattie reumatiche autoimmuni. Tuttavia, i dati clinici a riguardo sono scarsi e la relativa rarità delle malattie autoimmuni non rende agevole la definizione retrospettiva di coorti di pazienti in concomitante trattamento con metformina che possano confermare, attraverso studi caso-controllo, la capacità di influire sul decorso di tali patologie. Su queste premesse si basa la nostra proposta di un trial clinico in doppio cieco, controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e sicurezza della metformina in pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica.

**Razionale:**

Sin dall'epoca della sua scoperta, più di 50 anni fa, la metformina rappresenta ancora oggi un solido pilastro nel trattamento del diabete di tipo 2. [1]. La popolarità di questa molecola si fonda sulla comprovata efficacia, unitamente ad un favorevole profilo di safety ed un costo estremamente contenuto. Gli eventi avversi sono infatti principalmente rappresentati da lievi disturbi gastrointestinali mentre eventi avversi seri si verificano soltanto in circa il 3% dei pazienti; analogamente, la prevalenza di ipoglicemia raggiunge appena l'1%. Inoltre, un'analisi cumulativa di 194 studi non ha evidenziato casi di acidosi lattica in una casistica di 36 893 pazienti-anno [2]. Recenti evidenze cliniche dimostrano una serie di benefici pleiotropici della metformina, che vanno dalla cardio- e nefro-protezione ad effetti anti-proliferativi, anti-fibrotici ed anti-ossidanti [3]. Questi dati, coadiuvati da una serie di studi preclinici che hanno mostrato la capacità di aumentare

l'aspettativa di vita negli animali da laboratorio, hanno portato ad ipotizzare il repurposing della metformina come farmaco anti-aging, attualmente oggetto di trial clinici [4].

Inoltre, elementi emergenti da studi in vivo ed in vitro suggeriscono l'ipotesi innovativa di un potenziale ruolo immunomodulante [5]. La metformina, infatti, sembrerebbe influenzare alcuni meccanismi immunopatologici coinvolti nella patogenesi delle malattie reumatiche, come il bilancio Th17/Treg, la produzione di autoanticorpi, la polarizzazione dei macrofagi, la sintesi di citochine ed il rimodellamento della matrice extracellulare. Inoltre, in modelli murini di patologie autoimmuni (artrite reumatoide, sclerosi sistemica), la metformina ha ampiamente dimostrato i suoi benefici effetti sull'attività di malattia [6]. Questi dati rappresentano quindi un solido substrato preclinico per ipotizzare l'efficacia della metformina anche in pazienti con malattie reumatiche immunomediate.

### **Referenze**

1. Rena G et al. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* (2017) 60(9):1577-85. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
2. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: Nonglycemic Effects and Potential Novel Indications. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* (2016) 22(8):999-1007
3. Martin-Montalvo A et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature communications* (2013) 4:2192
4. Tomczynska M et al. Metformin - The Drug for the Treatment of Autoimmune Diseases; A New Use of a Known Anti-Diabetic Drug. *Current topics in medicinal chemistry* (2016) 16(19):2223-30.
5. Ursini F et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol.* 2018 Jun 4;9:1236. doi: 10.3389/fimmu.2018.01236.

### **Parole chiave:**

Metformina, artrite reumatoide, artrite psoriasica, trial clinico

### **Obiettivi:**

#### **Disegno dello studio**

Trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

#### **Setting dello studio**

SSD Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.

### **Pazienti**

Criteri di inclusione:

- Pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (RA) classificata secondo i criteri American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 [1] (coorte RA) e con diagnosi di artrite psoriasica (PsA) classificata secondo i criteri Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [2] (coorte PsA);
- Età compresa tra i 20 e i 75 anni;
- Malattia in fase di attività, ovvero disease activity score including 28 joints (DAS28) > 3.2;
- In trattamento con metotrexato (MTX) a dose stabile da almeno 12 settimane prima della randomizzazione;
- Se in trattamento con corticosteroidi, la dose dovrà inferiore a 10 mg di prednisone eq./die e stabile da almeno 12 settimane prima della randomizzazione e non dovrà essere modificata durante le 12 settimane di studio.

Criteri di esclusione

- In trattamento con farmaci biotecnologici o farmaci di fondo diversi da MTX o sulfasalazina

(SSZ) o idrossiclorochina (HCQ) nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione;

- Controindicazioni note alla metformina: pregresse reazioni da ipersensibilità dopo l'assunzione di metformina, velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min, infezioni severe in atto, scompenso cardiaco classe NYHA IV, insufficienza respiratoria, insufficienza epatica.

### **Protocollo di trattamento**

I pazienti verranno randomizzati 2:1:1 in tre bracci di trattamento: 1) placebo p.o. in monosomministrazione, 2) metformina slow-release 500 mg al giorno p.o. in monosomministrazione, 3) metformina slow-release 1000 mg al giorno p.o. in monosomministrazione. La durata della fase in doppio cieco sarà di 12 settimane e gli endpoints di efficacia e sicurezza verranno valutati al baseline e dopo 2, 4, 8 e 12 settimane (*endpoint primario*). Il periodo in doppio cieco verrà opzionalmente seguito da una estensione a 52 settimane, con i pazienti nel braccio placebo randomizzati a metformina 500 mg o 1000 mg ed i pazienti nel braccio metformina invitati a continuare la stessa dose.

### **Misure di efficacia**

L'endpoint primario sarà rappresentato dal raggiungimento dell'ACR20 responder index in entrambe le coorti. Altre misure di efficacia includeranno: percentuale di pazienti in risposta ACR50 e ACR75, differenza ACR core components (numero di articolazioni dolenti, numero di articolazioni tumefatte, valutazione globale dell'attività di malattia da parte del clinico e del paziente su scala analogica visuale, valutazione del dolore su scala analogica visuale, Health Assessment Questionnaire-Disability Index - HAQ-DI, proteina C reattiva ad alta sensibilità – hsCRP, DAS28-CRP, Simplified Disease Activity Index (SDAI), EULAR response criteria). Nella coorte di pazienti con PsA, oltre alle suddette misure, verranno implementati indici malattia-specifici come il Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), il Psoriasis Area Severity Index (PASI) and il Leeds Enthesitis Index (LEI).

### **Misure di sicurezza**

Gli eventi avversi trattamento-emergenti (treatment-emergent adverse events, TEAE) saranno registrati e catalogati secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities Versione 16.1. Inoltre, verranno effettuati esami di laboratorio (funzionalità epatorenale, glicemia, esame emocromocitometrico) per monitorare eventuali segni di farmacotossicità.

### **Analisi statistica**

Il calcolo del sample size è stato ottimizzato per garantire un power dell'80% nell'identificare una differenza del 25% tra la percentuale di risposta ACR20 alla settimana 12 ottenuta nel gruppo di pazienti trattati con metformina (gruppo combinato 500/1000 mg) e quelli trattati con placebo, ipotizzando una risposta al placebo di circa il 30%. Sulla base di questi presupposti, saranno necessari 24 pazienti per dose di metformina e 48 pazienti in placebo per effettuare un test esatto di Fisher ad una coda con livello di significatività fissato a 0.05.

Le restanti variabili di outcome verranno valutate allo stesso modo se categoriche o utilizzando un modello ANCOVA che includa il gruppo di dosaggio (metformina 500 mg o metformina 1000 mg) come fattore e il valore baseline di ogni indice come covariata. I pazienti in drop-out verranno conteggiati come non-responder per le variabili ACR20, ACR50 e ACR70 dal momento dell'interruzione della terapia.

### **Referenze**

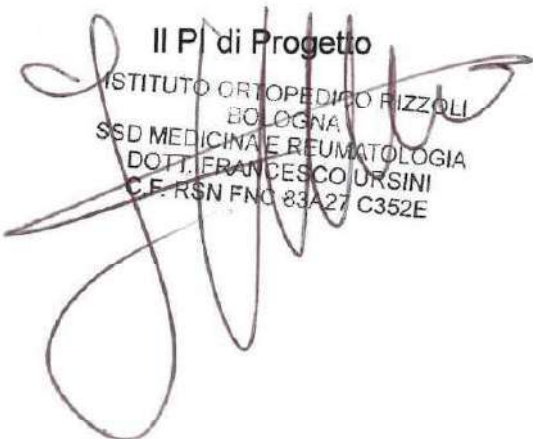
1. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
2. Taylor W et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.

**Ricaduta clinico-assistenziale:**

In caso di risultati positivi il nostro studio potrebbe favorire un processo di *repurposing* della metformina come trattamento aggiuntivo nelle artropatie infiammatorie. Le ricadute clinico-assistenziali sarebbero tangibili ed immediate: da un lato questo consentirebbe un risparmio economico diretto senza aggravio di rischi per il paziente, considerato il costo estremamente contenuto della molecola ed il suo ottimo profilo di safety; dall'altro potrebbe emergere anche un risparmio indiretto legato alla possibilità che tale trattamento, come già evidenziato in altre patologie, possa altresì interferire con il rischio cardiovascolare che rappresenta la prima causa di morte in questa categoria di pazienti.

**Durata:** 24 mesi

**Il PI di Progetto**  
ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
BOLOGNA  
SSD MEDICINA E REUMATOLOGIA  
DOTT. FRANCESCO URSINI  
C.F. RSN FNC 83A27 C352E







Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Efficacia e sicurezza della metformina nelle malattie reumatiche autoimmuni (Rheumatic disease and Metformin – targeting Disease Activity: RHE-MIDA).


<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 15.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 15.000,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	0

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	11.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	2.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	2.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>15.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dot. Francesco Ursini

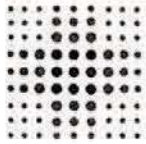


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA  
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto: Termografia a infrarossi per lo studio di patologie infiammatorie e degenerative articolari**

**Linea di Ricerca: Patologie infiammatorie, infettive, degenerative e genetiche**

**Reparto/i e laboratori coinvolti: ATRc**

**PI di Progetto: Alessandro Di Martino**

**Co-PI di Progetto: Giuseppe Filardo**

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	ATRc	Alessandro Di Martino

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 70.000**

**Riassunto:** Le patologie degenerative ed infiammatorie articolari rappresentano entità cliniche comuni ed evolutive, spesso associate a importante dolore e disabilità funzionale. Tra le forme cliniche con maggior impatto sulla società ci sono l'osteoartrite (OA) e le patologie reumatologiche tra cui l'artrite reumatoide (AR). L'OA è considerata una malattia degenerativa articolare che può colpire tutte le articolazioni, associata a degenerazione della cartilagine articolare e dei menischi, a sclerosi subcondrale e ad infiammazione della membrana sinoviale. L'OA è la malattia muscolo-scheletrica più comune e la sua prevalenza, attualmente intorno al 20-30% della popolazione nei paesi più ricchi, aumenterà ulteriormente con il progressivo incremento dell'aspettativa di vita. Anche le malattie reumatiche influenzano gravemente la qualità della vita del paziente, coinvolgendo articolazioni, tessuto connettivo, muscoli, tendini e tessuto fibroso. Come l'OA anche l'AR è una delle principali cause di disabilità, in quanto almeno il 50% delle persone colpite non è in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno entro i 10 anni dall'insorgenza della malattia.

L'infiammazione gioca un ruolo centrale nella fisiopatologia di queste malattie, con un'attivazione immunitaria ed un'infiltrazione leucocitaria del compartimento sinoviale. In particolare, nelle prime fasi della malattia, l'edema tissutale ed il deposito di fibrina sono rilevanti e possono manifestarsi clinicamente con gonfiore e dolore articolare. Inoltre, evidenze crescenti hanno rilevato un ruolo importante dell'infiammazione nell'OA, che non può più essere semplicemente etichettata come malattia "degenerativa". L'infiammazione determina danni alle articolazioni, causando deficit funzionali articolari, soprattutto nelle fasi iniziali. Quantificare la componente infiammatoria nelle diverse fasi della malattia potrebbe aiutare a selezionare meglio i trattamenti specifici per risolvere il quadro patologico gestendo al meglio ogni paziente a seconda della specifica fase e del tipo di manifestazione della malattia articolare.

**Razionale:** In quest'ottica, la temperatura rappresenta una proprietà fisica chiave che può rispecchiare direttamente i processi infiammatori articolari. Il suo aumento al di sopra dei valori normali è uno dei quattro segni classici dell'infiammazione, le cui variazioni possono essere rilevate e quantificate mediante telecamere termografiche. La termografia a infrarossi (IRT), un metodo non invasivo e privo di radiazioni che fornisce informazioni sulle condizioni termiche, metaboliche e vascolari del corpo umano, potrebbe quindi essere utilizzata in aggiunta agli strumenti attualmente disponibili nella diagnosi, nel monitoraggio della progressione della malattia e della risposta al trattamento medico, in particolare per quanto concerne la componente infiammatoria delle patologie articolari.

**Parole chiave:** Termografia a infrarossi, osteoartrite, artrite reumatoide, patologie infiammatorie

**Obiettivi:** Caratterizzare la componente infiammatoria dei pazienti affetti da patologie articolari quali osteoartrite e patologie reumatiche.

Valutare la correlazione della componente infiammatoria della patologia con la sintomatologia clinica.

Valutare la risposta ai trattamenti articolari della componente infiammatoria.

Valutare la risposta clinica al trattamento articolare in base alla presenza e all'evoluzione della componente infiammatoria.

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Identificare il ruolo della componente infiammatoria nelle patologie articolari potrebbe migliorare la comprensione delle patologie stesse e della loro evoluzione, nonché l'identificazione di soggetti più responsivi ai vari trattamenti per ottimizzare in futuro le indicazioni terapeutiche.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Dr. Alessandro Di Martino





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Termografia a infrarossi per lo studio di patologie infiammatorie e degenerative articolari.

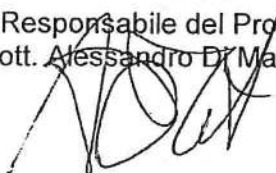
<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 70.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 70.000,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	20.585,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	38.415,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	5.000,00
Elaborazione dati	0	3.000,00
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	3.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>70.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Alessandro Di Martino

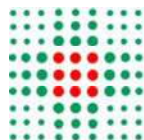


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA**  
**5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:**

Analisi genetica dei pazienti con sarcoma che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali come base per definire i percorsi tecnici/procedurali associati alla creazione di un Molecular Tumor Board (MTB) dedicato ai sarcomi

**Linea di Ricerca:**

Oncologica

**Laboratorio proponente:**

SC Laboratorio di Oncologia Sperimentale

**Reparto/i coinvolti:**

SSD Servizio di Anatomia Patologica  
SSD Servizio di Chemioterapia (Oncologia Medica Sarcomi)  
SC Clinica III  
SC Chirurgia Vertebrale  
SS Chirurgia Generale e Toracica

**Eventuali altri Laboratori coinvolti:**

SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche  
SS Patologia Ortopedica e Medicina Rigenerativa

**PI di Progetto:** Katia Scotlandi

**Co-PI di Progetto:** Davide Maria Donati

**Work Package (WP):**

WP	Laboratorio/Reparto	WP Leader
WP1	SSD Oncologia Medica	Coord. E. Palmerini
	SC III Clinica	D. Donati
	SC CVOD	A. Gasbarrini
	SS Chirurgia Toracica	M. Rocca
WP2	SSD Anatomia Patologica	M. Gambarotti
WP3	SC Laboratorio di Oncologia Sperimentale	M. Serra
WP4	Panel Multidisciplinare	Coord. E. Palmerini
WP5	Scambio di dati/analisi bioinformatiche dedicate	Coord. K. Scotlandi
	SS Medicina Rigenerativa	D. Donati (E. Lucarelli)
	SC STC	M. Fini (G. Giavaresi)

**Budget totale richiesto per il Progetto: € 150.000**



**Riassunto:**

I progressi nel campo della genetica e della genomica, resi possibili dallo sviluppo di tecnologie innovative, quali la next generation sequencing (NGS) hanno portato ad una modifica sostanziale nei principi base della terapia dei tumori umani. Negli ultimi anni si è infatti consolidato un nuovo modello, noto come oncologia mutazionale, che ha portato in molte neoplasie ad una "personalizzazione del trattamento" in oncologia: specifiche alterazioni molecolari presenti in un paziente con neoplasia diventano il bersaglio di un trattamento individualizzato, e questo consente una più "precisa" selezione del paziente sulla base delle caratteristiche molecolari e genetiche della neoplasia da cui è affetto. Purtroppo, questa rivoluzione non ha interessato i pazienti con sarcoma. Nonostante siano stati compiuti alcuni studi internazionali con lo scopo di evidenziare mutazioni "druggable", il risultato ad oggi è che la genetica dei sarcomi essendo particolarmente complessa richiede ancora molto lavoro in termini di implementazione di conoscenza prima di potere avere informazioni direttamente sfruttabili in campo clinico. Come emerge anche dalle recenti raccomandazioni ESMO (Mosele F, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:1491-1505), mentre per la gran parte di istotipi di tumori solidi, esistono alterazioni genetiche *actionable* note secondo livelli I-III ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets), questo non è ad oggi disponibile per i sarcomi. Al contempo, i sarcomi proprio perché malattie rare e non facilmente catalogabili in classi di trattamento, si prestano perfettamente ad applicare il concetto di medicina di precisione e trattamento individualizzato alla cui definizione partecipano professionisti di diversa specializzazione. Il trattamento dei sarcomi già da molti anni vede in essere un approccio multidisciplinare, ed una recente meta-analisi della letteratura ha evidenziato come i casi più frequentemente discussi nel contesto del Molecular Tumor Board (MTB) siano rappresentati da tumori rari (21,4% del totale) tra cui prevalgono i sarcomi [Knepper TC, et al. *Oncologist.* 2017;22:144-151]. Infine, uno studio pediatrico che ha analizzato pazienti con sarcomi con metodica di *whole exome sequencing* (WES), ha evidenziato risultati rilevanti per il trattamento nel 66% dei pazienti (Oberg JA, et al. *Genome Med.* 2016;8:133). Questa metodica non è utilizzabile routinariamente e servirebbe identificare un MTB sarcoma-specifico per poter utilizzare a pieno le informazioni ottenute

**Razionale:**

Obiettivo fondamentale del progetto è quello di definire un percorso tecnico e procedurale appropriato per le specificità legate alla genetica dei sarcomi con la creazione di un MTB dedicato a questa patologia in grado di garantire una discussione collegiale dei casi più complessi (WP1) con integrazione dei differenti *backgrounds* specialistici al fine di fornire al paziente il giusto approccio diagnostico e la strategia terapeutica più appropriata. Questo è particolarmente vero quando l'analisi genetica dà indicazione di mutazioni rare o il cui ruolo non è ancora "codificato" nella gestione dei pazienti oncologici; in questi casi il dibattito potrebbe orientare verso un trattamento piuttosto che un altro, oppure qualora disponibile, permettere l'arruolamento del paziente in clinical trial in corso, in Italia o in altre parti del mondo. Oltre che nella scelta delle strategie terapeutiche più appropriate, il MTB è fondamentale per risolvere problemi legati ad esempio alla scelta del campione più appropriato da sottoporre ad analisi molecolare (WP2), alla metodica molecolare, al pannello genico (ampi pannelli vs. pannelli ristretti) che andrebbe utilizzati (WP3), ed infine all'interpretazione dei risultati ottenuti. I sarcomi hanno problematiche specifiche a tutti i livelli del processo e per questo è necessario valutare i diversi passaggi al fine di creare un percorso ottimale e dedicato. Forzati dalla natura genetica di questi tumori ad eseguire analisi genetiche spesso ampie e complesse (RNAseq; WGS), ci si propone anche di sfruttare le ampie conoscenze genetiche così ottenute a fini di ricerca, creando una piattaforma di interscambio con tutti i laboratori dell'Istituto che hanno progettualità in ambito oncologico per facilitare/accelerare il raggiungimento degli obiettivi di specifici progetti di ricerca interni od esterni al Centro di Oncologia Muscoloscheletrica (es. estrapolare informazioni relative al profilo immunologico dei singoli pazienti). Allo stesso modo i risultati dei singoli progetti di ricerca potranno concorrere ad arricchire le informazioni discusse all'interno del MTB.

**Parole chiave:**

Tumori ossei, terapia mirata, sequenziamento massivo mediante tecnologia NGS, pannelli genici ristretti per la valutazione di fusioni/mutazioni

**Obiettivi:**

**WP1: Identificazione dei pazienti indirizzati allo studio in NGS (resp. Oncologia Medica) e raccolta del materiale da esaminare.** Sono generalmente casi con malattie resistenti e che hanno esaurito le linee di trattamento standard, oppure affetti da tumori particolarmente rari e/o complessi dal punto di vista clinico. Tale processo vede la partecipazione attiva dei chirurghi (III Clinica, CVOD, SS Chirurgia Toracica), oncologi medici e anatomo patologi, oltre che dei data managers (Oncologia Medica, III Clinica, Lab di Oncologia Sperimentale).

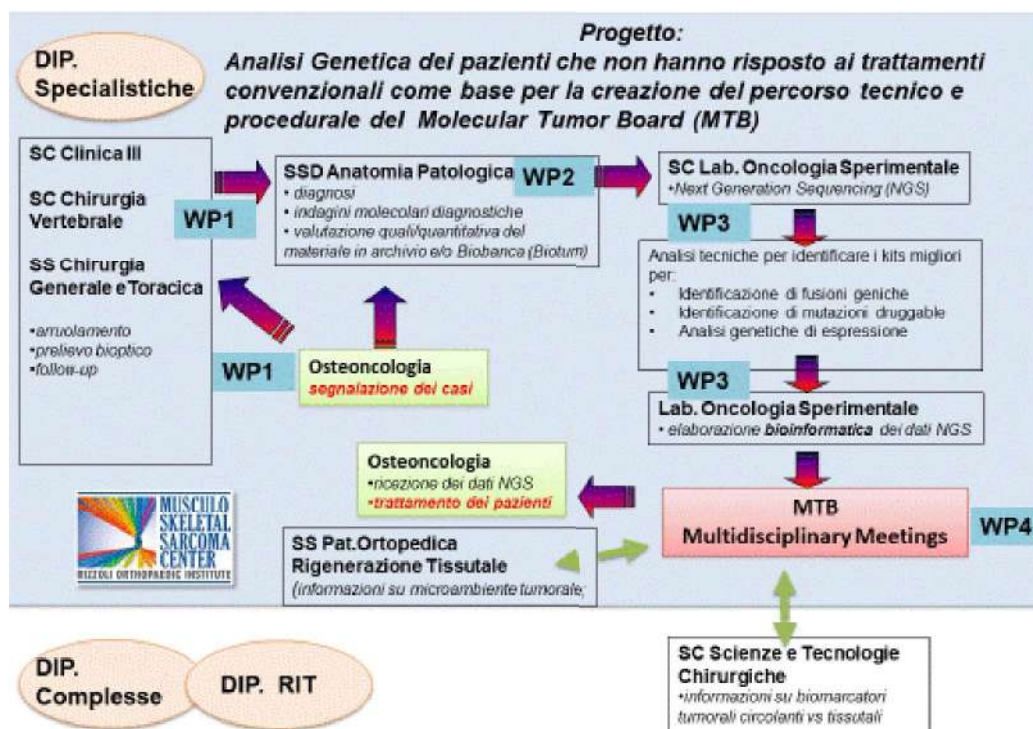
**WP2: Valutazione dell'idoneità del materiale per l'esecuzione dell'analisi molecolare (resp. Anatomia Patologica).** Il servizio di Anatomia Patologica riceve la richiesta dall'oncologo medico (WP1) e, se il materiale del paziente ricevuto viene ritenuto idoneo, si avvia l'iter per l'esecuzione dell'analisi molecolare (WP3). Si valuterà presenza di Consenso Informato allo studio, rappresentatività del materiale mediante valutazione morfologica, e conferma diagnostica, ove indicato anche con tecniche molecolari tradizionali.

**WP3: Esecuzione dei tests molecolari ritenuti necessari, anche per definizione della migliore piattaforma da utilizzare in relazione alle esigenze cliniche (resp. Laboratorio di Oncologia Sperimentale).** In particolare, si effettueranno analisi con pannelli ristretti (i.e. ArcherDX-FusionPlex Sarcoma; ArcherDX-VariantPlex) e a seguire analisi omiche di RNAseq (exome-sequencing vs Poli-A sequencing vs total RNA sequencing). Analisi bioinformatica dei dati e compilazione di un report molecolare da sottoporre al panel multidisciplinare.

**WP4. Il panel di esperti multidisciplinare valuterà le informazioni del report molecolare** elaborato dal Laboratorio di Oncologia Sperimentale (WP3) insieme a tutta la documentazione contenente la storia clinica del paziente al fine di evidenziare eventuali indicazioni terapeutiche.

**WP5.** I dati derivanti dalle analisi omiche rimarranno a disposizione per scopo di ricerca. Le informazioni ottenute andranno ad alimentare le progettualità di tutti i laboratori di ricerca ad interesse oncologico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli (ad esempio SC STB; SC STC; SS Patologia Ortopedica e Rigenerazione Tissutale), con specifico riferimento ad ottenere una conoscenza più dettagliata del profilo immunitario delle singole entità tumorali e dell'interazione fra cellule tumorali e microambiente.

L'intera attività è così schematicamente rappresentata:



### Ricaduta clinico-assistenziale:

Obiettivo primario del progetto è quello di permettere la caratterizzazione molecolare di pazienti con sarcoma avanzato e non reponsivi alle terapie in un ambito pubblico e con la collaborazione dei diversi professionisti che concorrono alla cura del paziente con sarcoma. Inoltre, il progetto si propone di favorire l'istituzione e l'attivazione di un MTB dedicato ai sarcomi in grado da un lato di facilitare la conoscenza/confidenza nella gestione dei dati molecolari da parte dei diversi professionisti che operano all'interno dell'Istituto Rizzoli, dall'altro di dialogare con i nascenti MTB sia in ambito regionale che in ambito nazionale (ad es. Alleanza Contro il Cancro).

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto

**Katia Scotlandi**



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Analisi genetica dei pazienti con sarcoma che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali come base per definire i percorsi tecnici/procedurali associati alla creazione di un Molecular Tumor Board (MTB) dedicato ai sarcomi.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 150.000,00.	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 150.000,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	22.000,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	100.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	20.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	8.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>150.000,00</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Katia Scotlandi

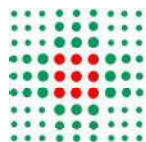


Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA  
5 per mille anno 2019 (redditi 2018)**

**Titolo Progetto:**

**IL MICROAMBIENTE TUMORALE COME BERSAGLIO PER TERAPIE INNOVATIVE NEI TUMORI  
MUSCOLOSCELETRICI**

**Linea di Ricerca:**

Oncologia

**Reparti e laboratori coinvolti:**

SC Scienze e tecnologie biomediche, SC Scienze e tecnologie chirurgiche, SS Piattaforma scienze omiche per ortopedia personalizzata, SSD Laboratorio Bioingegneria computazionale, SC Anestesia e terapia intensiva postoperatoria e del dolore, SC Radiologia diagnostica e interventistica, SC Chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo, SSD Anatomia e istologia patologica

**PI di Progetto:**

Prof. Nicola Baldini

**Co-PI di Progetto:**

Dott. Alessandro Gasbarrini

**Work Package (WP):**

<b>WP</b>	<b>Laboratorio/Reparto</b>	<b>WP Leaders</b>
<b>WP1</b>	SC Scienze e tecnologie chirurgiche / SSD Anatomia e istologia patologica	S. Pagani / A. Righi
<b>WP2</b>	SC Scienze e tecnologie biomediche / SC Radiologia diagnostica e interventistica	M. Cortini / M. Miceli
<b>WP3</b>	SS Piattaforma scienze omiche per ortopedia personalizzata / SC Chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo	G. Giavaresi / A. Gasbarrini
<b>WP4</b>	SSD Laboratorio Bioingegneria computerizzata / SC Radiologia diagnostica e interventistica	F. Taddei / G. Facchini
<b>WP5</b>	SC Scienze e tecnologie biomediche / SC Anestesia e terapia intensiva postoperatoria e del dolore	G. Di Pompo / S. Ghisi

**Budget totale richiesto per il Progetto: 56.300**

**Riassunto:**

Obiettivo del progetto è l'identificazione e la valutazione dell'efficacia di nuovi bersagli terapeutici per la cura delle neoplasie muscoloscheletriche basati sulla conoscenza dei fenomeni associati al microambiente tumorale.

A tale scopo convergeranno competenze diverse, sperimentali e cliniche, organizzate in WP transdisciplinari, allo scopo di favorire l'applicazione della conoscenza alla pratica clinica.

**Razionale:**

Il tessuto tumorale è formato da una matrice macromolecolare e da elementi cellulari di diversa natura, le cui interazioni concorrono a determinare il comportamento clinico e la risposta ai trattamenti; i meccanismi attivati a tale livello regolano il comportamento delle cellule tumorali per quanto riguarda la staminalità e la quiescenza (Chano et al, 2016; Avnet et al, Int J Cancer 2017; Avnet et al, Front Oncol 2019), l'invasività (Lemma et al, Biochim Biophys Acta, 2017; Cortini et al, Cancer Lett 2017; Avnet et al, Cancer Metastasis Rev 2019) e la farmacoresistenza (Avnet et al, Oncotarget 2016) sia nei sarcomi che nelle metastasi ossee e possono costituire bersagli terapeutici per strategie innovative. Questa prospettiva, non strettamente focalizzata sulle alterazioni genetiche delle cellule trasformate e basata su tecniche d'indagine e applicazione clinica all'avanguardia, apre scenari inediti per l'applicazione di strategie terapeutiche, farmacologiche o interventistiche, complementari agli standard correnti per le neoplasie muscoloscheletriche.

**Parole chiave:**

sarcomi - metastasi ossee - microambiente tumorale - metabolismo tumorale - secreatoma - esosomi - MRI - radiologia interventistica - dolore neuropatico

**Obiettivi:****WP 1 Il fenotipo del microambiente tumorale**

L'analisi delle caratteristiche morfologiche del tessuto tumorale, con particolare riguardo alle componenti reattive (pseudocapsula, stroma mesenchimale reattivo, vascolarizzazione, infiltrato immunitario) sarà affrontato con le consuete metodiche istomorfologiche e l'applicazione di tecniche quantitative di analisi d'immagine. Ci si avvarrà della tecnologia DEPAarray™ per un'analisi approfondita a singola cellula, caratterizzando per ciascun isotipo l'immunofenotipo e l'attività metabolica. Tale analisi è fondamentale per i successivi WP.

**WP 2 Cross-talk metabolico**

Lo studio delle interazioni metaboliche fra cellule tumorali e cellule reattive nelle condizioni microambientali (pH, pO<sub>2</sub>, matrice) proprie del tumore si baserà su modelli in vitro 2D e 3D (sferoidi, organoidi), già messi a punto e validati (Perut et al, J Orthop Res 2018; Cortini et al, Front Physiol 2019; Avnet et al, 2019) applicando anche tecniche di microfluidica e l'analisi confocale dual photon e spettrale. Scopo del WP è l'identificazione di parametri diagnostici e di bersagli terapeutici innovativi che interferiscano con il corto-circuito fra cellule tumorali e cellule mesenchimali reattive (c.d. "reverse Warburg effect", vedi Bonuccelli et al, Oncotarget 2014) e il metabolismo energetico delle cellule neoplastiche per effetto delle diverse condizioni microambientali presenti nel tumore (riduzione pO<sub>2</sub>, riduzione del pH). Parallelamente sarà valutata la possibilità d'identificare e quantificare mediante tecniche di diagnostica per immagine (RM 3T e spettroscopia di risonanza) l'esistenza e l'entità di tali alterazioni nelle neoplasie muscoloscheletriche, e di valutare il loro significato prognostico associandole all'overall survival.

**WP 3 Secreatoma**

Lo studio delle interazioni bioumorali (secreatoma) fra cellule tumorali e reattive, già evidenziato

come rilevante fattore di progressione neoplastica nei tumori muscoloscheletrici (Cortini et al, PLoS One 2016; Baglio et al Clin Cancer Res 2017; Salamanna, Cancers 2020) sarà affrontato su modelli in vitro 2D e 3D tramite analisi proteomiche e studi di modulazione dell'espressione genica al fine di comprendere la capacità della neoplasia di indurre fenomeni reattivi nel microambiente e degli elementi reattivi di modulare il comportamento della neoplasia. Un aspetto innovativo, a questo riguardo, sarà incentrato sul ruolo degli esosomi, vescicole extracellulari della dimensione di circa 30-100nm, ottenuti mediante tecniche di ultracentrifugazione e separazione, in grado di veicolare informazioni capaci di mediare tali interazioni (Perut et al, Front Oncol 2019; Perut et al, Cancers 2019; Cuscino et al, Cancers 2019; Raimondi et al, Cancers 2020).

Scopo del WP è quello di investigare gli effetti degli esosomi tumorali nel condizionare le cellule bersaglio del microambiente tumorale (con particolare riferimento alle cellule del tessuto osseo); in particolar modo: 1) valutare il potenziale tumorigenico degli esosomi tumorali verso cellule del tessuto osseo, analizzando aspetti funzionali quali la differenziazione, sopravvivenza e proliferazione; 2) analizzare l'azione oncogenica di alcuni microRNAs, precedentemente evidenziati da analisi di RNA sequencing in esosomi tumorali (Raimondi et al, Carcinogenesis 2020), tramite tecniche di microRNA knockdown (CRISPR/Cas9 System) seguite da studi funzionali in vitro mirati a studiare l'effetto del silenziamento nelle capacità differenziative delle cellule bersaglio, 3) analizzare l'azione oncogenica / oncosoppressiva dei microRNAs scoperti da analisi di RNA seq e precedentemente validati (Cuscino et al; Cancers 2019) tramite specifici modelli sperimentali xenograft, utilizzando le sequenze dei microRNAs (oligonucleotidi antimiRNA o miRNA mimic) caricate in nanoparticelle organiche come liposomi o esosomi; 4) condurre studi in vitro tramite modelli 3D del cross-talk tra gli esosomi tumorali e linee commerciali di cellule del tessuto osseo nel processo metastatico; 5) caratterizzare il secretoma di cellule del tessuto osseo influenzate dall'azione degli esosomi tumorali, parallelamente a quello di cellule del tessuto osseo non condizionate, tramite tecnica di spettrometria di massa (Triple TOF 5600 Plus System) al fine di individuare fattori secreti chiave nei meccanismi precedentemente studiati. I fattori biumorali ritenuti di maggiore interesse saranno verificati anche in una serie di pazienti con neoplasie muscoloscheletriche per mettere in evidenza i riflessi di questa attività sul comportamento clinico e a fini diagnostici.

#### WP 4 Angiogenesi come bersaglio terapeutico

Lo studio dell'angiogenesi associata alle neoplasie muscoloscheletriche, ampiamente nei sarcomi, nelle metastasi ossee e in alcune lesioni benigne come la cisti aneurismatica, sarà basata sui dati digitali di immagini diagnostiche (TC, RM, angiografia). Combinati coi dati clinicopatologici e biumorali, questi parametri saranno oggetto di valutazione per identificare fattori predittivi delle tecniche di embolizzazione selettiva associate o meno a terapie farmacologiche antiangiogenetiche.

#### WP 5 Dolore neuropatico

Sulla base delle osservazioni svolte nel WP1, sarà condotto uno studio con tecniche di microfluidica e analisi confocale per valutare l'effetto dell'attività del sistema nervoso periferico nel condizionare la storia naturale del tumore e attivare la facilitazione dello stimolo algico (dolore neuropatico), nelle particolari condizioni microambientali della neoplasia (basso pH) nei tumori muscoloscheletrici. Verranno inoltre identificati marcatori sierici circolanti per associare il dolore *breakthrough pain*, di tipo intermittente, alla stimolazione acida delle innervazioni presenti all'interno del microambiente tumorale. Lo scopo è identificare marcatori biologici che riconoscano quei pazienti che potrebbero beneficiare di terapie palliative di nuova concezione che abbiano come bersaglio terapeutico gli effetti a valle dell'acidificazione del microambiente tumorale.



**Ricaduta clinico-assistenziale:**

Il trattamento delle neoplasie muscoloscheletriche si basa essenzialmente sulla chirurgia in combinazione con trattamenti farmacologici e radioterapia, con risultati solo in parte soddisfacenti. L'attenzione degli studi sperimentali fin qui posta quasi esclusivamente sulla componente del tessuto tumorale costituita dalle cellule trasformate proliferanti non esaurisce l'estrema complessità del tessuto neoplastico, in cui elementi cellulari e stromali di varia natura interagiscono nel contesto di peculiari condizioni microambientali per definire la malattia. Focalizzare l'attenzione sul microambiente del tumore mette in evidenza nuovi bersagli terapeutici e nuove terapie che possono contribuire a rispondere all'esigenza, da tempo largamente condivisa, di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da neoplasie muscoloscheletriche. Questo progetto di ricerca, pur nella piena consapevolezza dei meccanismi molecolari di trasformazione e progressione neoplastica, si propone di ampliare lo spettro delle possibilità terapeutiche mediante l'identificazione di marcatori biomorali e bersagli terapeutici legati a caratteristiche del microambiente tumorale che risultano significative per il comportamento biologico e clinico della neoplasia. Ci si propone inoltre di valutare la predittività e l'efficacia terapeutica di terapie interventistiche non chirurgiche, come l'embolizzazione selettiva, che colpiscono la neoangiogenesi associata al tumore. In una visione ampia della cura del paziente oncologico, in particolare per quanto riguarda le metastasi ossee, si affronterà infine il tema del dolore neoplastico che viene attivato e amplificato nelle condizioni microambientali del tumore e per il quale ci si propone di identificare marcatori quantificabili e soluzioni terapeutiche innovative.

**Durata:** 24 mesi

Il PI di Progetto  
Prof. Nicola Baldini





Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019 (redditi anno 2018)  
Contributo percepito € 802.039,21 In data 29/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Codice fiscale: 0302030374

Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it

Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** Il microambiente tumorale come bersaglio per terapie innovative nei tumori muscoloscheletrici.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/03/2021	<b>Data di fine progetto:</b> 28/02/2023
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 56.301,01	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> € 0 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 56.301,01

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	0	0

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0	47.301,01
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0	4.000,00
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Pubblicazioni	0	5.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>0</b>	<b>56.301,01</b>

Data 15/05/2021

Il Responsabile del Progetto  
Prof. Nicola Baldini



Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna