

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
ACAB	Nel 2015 in Toscana i tumori sono stati la prima causa di morte nelle persone di età inferiore ai 65 anni e la seconda causa dopo le malattie del sistema circolatorio, con cui condividono fattori di rischio come fumo e inquinamento atmosferico. I tumori sono correlati anche a fattori di rischio occupazionali. Una delle principali strategie per ridurre questo carico di malattia consiste nell'identificare i fattori di rischio prevenibili stimando il carico di malattia ad essi attribuibile e pianificare attività di prevenzione mirate a diminuire l'esposizione a questi fattori. I modelli matematici per l'esposizione ai fattori di rischio permettono poi di valutare e confrontare l'efficacia degli interventi di prevenzione. L'obiettivo principale di questo progetto è quello di produrre una stima aggiornata per la Toscana dei decessi e degli anni di vita vissuti con disabilità (DALYs) per i tumori attribuibili al fumo e ai fattori di rischio ambientali e occupazionali. Il progetto includerà diverse fasi. Innanzi tutto, per le principali malattie quantificheremo lo stato di salute della popolazione toscana nel suo insieme per subare in termini di anni di vita persi per morte precoce e gli anni di vita vissuti con disabilità. Quindi, concentrandoci sui tumori, applicheremo il metodo "Comparative Risk Assessment" per stimare i decessi e i DALYs per i tumori attribuibili al fumo ed ai fattori di rischio ambientali ed occupazionali. Produrremo un software facile da utilizzare disponibile su un sito web che potrà essere usato dal personale del Servizio Sanitario Regionale come strumento per conoscere e comunicare il carico di malattia associato ai principali fattori di rischio per la popolazione. Infine ci concentreremo sul tumore del polmone che condivide i tre fattori di rischio analizzati nel progetto. Svilupperemo un modello matematico che mira a simulare l'esposizione ai fattori di rischio e a confrontare l'efficacia e la costo-efficacia di differenti ipotetici scenari di prevenzione. Tra gli scenari che saranno considerati, vi saranno politiche per il controllo del tabagismo non ancora implementate e interventi che mirano a ridurre i livelli di polveri sottili o a ridurre le esposizioni a cancerogeni occupazionali, ma anche con interventi di prevenzione secondaria come lo screening o con una combinazione di vari interventi. Il progetto sarà effettuato con la collaborazione di soggetti che operano nel Servizio Sanitario Regionale e organizzazioni di ricerca toscane e nazionali. Questo progetto, con l'individuazione delle migliori strategie regionali per ridurre il carico di malattia attribuibile a fumo ed a fattori ambientali ed occupazionali a livello locale/regionale, sosterrà lo sviluppo di piani di prevenzione informati, aumentando la capacità del Servizio Sanitario Regionale di proteggere i cittadini.	287.325,00	229.860,00	ISPRO	capofila	147.325,00	117.860,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	70.000,00	56.000,00
ADAPTA	I carcinomi naso-sinusalni sono un gruppo di tumori rari spesso difficili da classificare. Nonostante un miglioramento negli anni recenti delle possibilità di trattamento, permane una elevata frequenza di recidiva e la sopravvivenza a 5 anni è bassa (20-60%). <i>Ipotesi.</i> La caratterizzazione genetica di queste neoplasie può migliorare la loro classificazione e fornire indicazioni su possibili nuovi bersagli terapeutici. La ricerca di alterazioni genetiche nel DNA circolante può consentire di monitorare la risposta alla terapia e di identificare precocemente eventuali riprese di malattia. <i>Scopi dello studio.</i> Identificare le alterazioni genetiche presenti nei carcinomi naso-sinusalni e verificare in modelli preclinici la possibilità di utilizzo di farmaci specifici contro questi bersagli. Monitorizzare la risposta al trattamento attraverso la ricerca di queste mutazioni nel DNA circolante ed attraverso la identificazione di marcatori tumorali tramite biosuperfici diagnostiche. <i>Metodi.</i> Un'analisi preliminare retrospettiva di Whole Exome Sequencing (WES) condotta su 50 casi di carcinoma naso-sinusalne servirà alla identificazione di un pannello di geni alterati, che sarà poi testato su ulteriori 150 casi. Le alterazioni della espressione delle corrispondenti proteine sarà quindi testata su microarray tissutali di carcinoma naso-sinusalne. Test di funzionalità di molecole dirette contro i bersagli molecolari individuati saranno condotti su colture cellulari tridimensionali. Biosuperfici diagnostiche saranno quindi costruite tramite stampa a microcontatto per il riconoscimento dei biomarcatori tumorali identificati. Campioni ematici raccolti al momento della diagnosi, dopo il trattamento e durante il follow-up saranno analizzati per la presenza dei biomarcatori identificati precedentemente allo scopo di monitorare il decorso della malattia. <i>Risultati attesi e potenziale impatto.</i> La caratterizzazione genetica di queste neoplasie rare consentirà un miglioramento del loro inquadramento e potrà fornire nuove opzioni terapeutiche per un trattamento personalizzato. Indagini non invasive su campioni ematici potranno migliorare la gestione dei pazienti.	600.000,00	480.000,00	Università di Pisa	capofila	190.000,00	152.000,00
				AOU PISANA	partner	190.000,00	152.000,00
ANTI NCT	Grazie alla collaborazione già esistente tra gruppi di ricerca appartenenti all'Università di Firenze, all'Ospedale Pediatrico Meyer e al Centro di Riferimento Regionale Toscano per il Melanoma, il presente progetto di ricerca propone di valutare il potenziale traslazionale antineoplastico di antimetaboliti che bloccano la sintesi di NAD. Il gruppo di ricerca diretto dal capofila ha recentemente dimostrato che il composto ureidico Vacor viene metabolizzato dai 2 enzimi della via di sintesi del NAD quali NAMPT e NMNAT2 in un antimetabolita analogo del NAD, il Vacor adenin dinucleotide. La sintesi intracellulare di quest'ultimo causa rapida deplezione di NAD e necrosi cellulare solo in alcune linee tumorali NMNAT2 positive, incluse quelle di melanoma e di neuroblastoma. Il progetto si propone pertanto di comprendere se la sensibilità al Vacor accomuni altri tumori derivanti da cellule della cresta neurale e se l'espressione dell'NMNAT2 rappresenti un biomarker di chemiosensibilità. Inoltre, cercheremo di identificare analoghi del Vacor con maggiore effetto antineoplastico testando composti disponibili in commercio e sintetizzando di nuovi. Un ulteriore importante obiettivo sarà quello di dimostrare l'effetto antineoplastico degli antimetaboliti in xenotrapianti ottenuti inoculando topi atimici con cellule derivanti da biopsie umane di melanoma o di neuroblastoma. Cercheremo infine di ridurre l'eventuale tossicità sistemica degli antimetaboliti identificati studiando l'effetto di specifici agenti rescue.	373.993,00	290.900,00	AUSL TOSCANA CENTRO	partner	60.000,00	48.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	60.000,00	48.000,00
BEST CC	Il carcinoma del colon-retto (CCR) rappresenta un importante problema sanitario in Europa. Lo screening attraverso il test del sangue occulto fecale (FOBT) ha dimostrato di essere efficace nella riduzione di mortalità dovuta a questo tumore. Attualmente, nella maggior parte dei paesi europei, sono stati o stanno per essere approvati programmi di screening basati sulla ricerca del sangue occulto. In Italia, nella maggior parte delle regioni, è stato adottato come test standard il test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT). Lo screening mediante rettosigmoidoscopia flessibile (FS), rivolto a soggetti di 58 anni di età, ha dimostrato ridurre sia l'incidenza che la mortalità per CCR. Nonostante queste evidenze, il tasso di partecipazione allo screening coloretale in Italia è sub-ottimale. Numerose organizzazioni internazionali raccomandano, all'interno dei test in grado di identificare il CCR e lesioni precancerose, la colonografia TC (CTC), anche chiamata "colonoscopia virtuale", da effettuarsi ogni cinque anni. Negli ultimi anni alcuni trial hanno indagato il ruolo della CTC come test di screening di primo livello, con risultati contraddittori. Recentemente è stato proposto l'impiego in ambito di screening di una nuova strategia comunicativa, basata sui concetti dell'economia comportamentale (BE). La BE ha l'intento sia di suggerire prospettive inedite nei confronti dello stile di vita della popolazione che di fornire nuovi metodi per migliorare la partecipazione allo screening. Pertanto, l'idea di redigere lettere di invito allo screening basate su questo nuovo approccio è sicuramente interessante. L'obiettivo di questo progetto è quello di valutare l'impatto di differenti strategie di invito sul tasso di partecipazione allo screening coloretale. A questo scopo, un totale di 84.600 persone di ambo i sessi, di età compresa fra i 54 e i 70 anni e non rispondenti allo screening, saranno randomizzate in sei bracci di studio. Tra queste, 79.600 soggetti saranno invitati ad effettuare un FIT; gli appartenenti ai bracci 1, 2 e 3 (39.600 persone) saranno invitati con tre diversi tipi di lettera d'invito sperimentale redatta secondo i principi della BE mentre 40.000 soggetti riceveranno un lettera di invito standard ad effettuare un FIT (braccio 4). Inoltre, 5.000 soggetti, di età compresa tra 58 e i 60 anni, saranno invitati ad effettuare test alternativi al FIT (3.000 e 2.000 soggetti invitati rispettivamente ad effettuare una FS o una CTC, braccio 5 e braccio 6). Il progetto sarà condotto all'interno del territorio delle tre Aziende USL toscane. Sarà valutata l'adesione nei diversi gruppi allo scopo di identificare la strategia più efficace per i soggetti non rispondenti all'invito.	355.900,00	284.720,00	ISPRO	capofila	180.000,00	144.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	45.300,00	36.240,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	45.300,00	36.240,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	45.300,00	36.240,00
				Istituto di linguistica computazionale A.Zampolli – CNR	partner	40.000,00	32.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
CAMP	<p>La patologia aterosclerotica carotidea è una delle principali cause di ictus ischemico e di demenza vascolare, con ampia prevalenza nella popolazione generale. Vi sono ampi margini d'incertezza sulla gestione ottimale dei pazienti con malattia carotidea asintomatica, sia riscontrata incidentalmente che durante screening sistematico, per la scarsità e la frammentarietà delle informazioni sui predittori di eventi avversi.</p> <p>Sebbene la definizione del grado di severità della stenosi carotidea, in termini di percentuale di riduzione in diametro del vaso risulti attualmente lo standard per la definizione degli interventi locali (stenting o endarterectomia), le Linee guida internazionali raccomandano anche l'integrazione di caratteristiche qualitative (principalmente con tecniche per immagini) della malattia carotidea come ulteriore guida al trattamento, soprattutto nelle aree di incertezza. Non vi è tuttavia alcun accordo, ad oggi, su quali caratteristiche qualitative siano i più affidabili predittori di eventi. Ciò comporta una dispersione ingiustificata di risorse mediche, la mancanza di una standardizzazione nei metodi diagnostici e l'utilizzo di tecniche dispendiose in termini economici e di risorse.</p> <p>In questo contesto, il presente progetto si prefigge come obiettivi:</p> <p>1. l'identificazione prospettica dei migliori predittori di ictus ischemico (silente e manifesto) e demenza vascolare, in pazienti con malattia carotidea subcritica asintomatica, mediante studio delle caratteristiche diagnostiche non invasive della c.d. "placca vulnerabile", come possibile paradigma-guida per l'ottimizzazione del trattamento - locale e sistemico;</p> <p>2. la valutazione del peso di metodiche diagnostiche a relativo basso costo ed ampia diffusione, come le tecniche basate sugli ultrasuoni, in termini di informazioni prospettiche rispetto a metodiche più costose, meno disponibili e costose.</p> <p>Nell'ambito del presente progetto verrà pertanto istituita una rete di centri in Toscana in grado di riunire specialisti di <i>imaging</i> vascolare, comprendente cardiologi, angiologi, chirurghi vascolari, radiologi, specialisti di medicina nucleare, neurologi con specifiche competenze in ambito ischemico, e neuropsicologi, in modo da fornire ai pazienti con stenosi carotidea asintomatica una valutazione il più completa possibile secondo lo stato dell'arte delle tecniche di possibile valutazione della placca carotidea con metodiche di <i>imaging</i> multimodale, comprendente ecografia, risonanza magnetica nucleare, tomografia computerizzata e medicina nucleare. Il progetto si servirà anche del supporto di un Ente di ricerca estero (Lund University, Sweden) con specifiche competenze in ambito di biologia e medicina vascolare. Nel progetto verrà specificamente valutata la ricaduta prognostica e predittiva di tali metodiche in termini di ictus ischemico silente (rilevato alla risonanza magnetica cerebrale) o clinicamente manifesto, e di deterioramento cognitivo/insorgenza di demenza vascolare, in modo tale da definire un modello di percorso clinico e di <i>imaging</i> ottimale ed economico per i pazienti, contribuendo al miglioramento del loro trattamento.</p> <p>Lo studio includerà circa 300 pazienti con stenosi unilaterale asintomatica della carotide comune o interna rilevata all'ecografia, con un follow-up di 2 anni.</p>	896.900,00	717.000,00	Università di Pisa	capofila	435.200,00	348.100,00
				AOU PISANA	partner	89.700,00	71.500,00
				Università degli Studi di Firenze	partner	89.750,00	71.750,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	90.450,00	72.250,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	191.800,00	153.400,00
CHEMOCIM	<p><b>Introduzione.</b> Uno dei più comuni effetti avversi correlati alla chemioterapia, e alla terapia endocrina, è il decadimento cognitivo (CRCI) definito anche "chemobrain", con sintomi di fatigue mentale, deficit di attenzione, riduzione della velocità dei processi mentali e memoria a breve termine.</p> <p><b>Obiettivi.</b> Questo studio intende valutare l'efficacia della medicina complementare (MC), agopuntura e omeopatia, sul decadimento cognitivo rispetto alle terapie standard.</p> <p><b>Materiali e metodi.</b> Le pazienti dovranno avere un'età tra 18 e 70 anni, diagnosi di carcinoma primitivo della mammella (Stadio I-III A), sottoposte a chirurgia radicale e a trattamento chemioterapico a dosaggi standard per 3-6 mesi e/o a trattamento endocrino. Dovranno firmare un Consenso Informato scritto e avere un livello d'istruzione sufficiente a comprendere le informazioni dei test neurocognitivi. Sarà eseguita una stratificazione in base a: stato menopausale, tipo di trattamento chemioterapico, trattamento endocrino. Criteri di esclusione saranno: presenza di malattia metastatica, presenza di una seconda neoplasia, patologie neurologiche o psichiatriche che possano avere un impatto sulle funzioni cognitive, terapie concomitanti con psicofarmaci, uso negli ultimi 6 mesi di MC, severa fobia degli aghi.</p> <p><b>Trattamento.</b> Agopuntura: punti Baihui (DU20), Sishencong (EX-HN1) e Taixi (KI3) associati ad altri punti specifici della paziente. Il ciclo di trattamento prevede 1 seduta settimanale per 4 settimane, poi un mese di trattamento con auricoloterapia e un nuovo ciclo di agopuntura di 4 settimane. Omeopatia: Sarà somministrato un magistrale omeopatico (complesso) composto da <i>Phosphorus</i> 15 CH, <i>Plumbum metallicum</i> 6 CH e <i>Helleborus niger</i> 15 CH, a cui si aggiungeranno gli organotropici <i>Cerebral cortex</i> 4 CH e <i>Nerves</i> 4 CH, 3 globuli 3 volte al dì per 3 mesi. Le pazienti eseguiranno inoltre esercizi di riabilitazione cognitiva e dieta. Tutte le pazienti alla fine della chemioterapia saranno visitate da un neuropsicologo esperto in valutazione delle funzioni cognitive (baseline). Saranno inoltre eseguiti prelievi ematici per la determinazione sierica e plasmatica dei livelli di IL 6, TNF, brain-derived-nerve-factor (BDNF). Le pazienti saranno poi randomizzate e assegnate a uno dei seguenti 3 gruppi: 1) trattamento con riabilitazione e consigli dietetici associato ad agopuntura e auricoloterapia; 2) trattamento con riabilitazione e consigli dietetici in associazione a omeopatia; 3) gruppo di controllo con solo esercizi riabilitativi e consigli dietetici. Alla fine del 3° mese, visita di controllo e rivalutazione neurocognitiva (Brief Cognitive Status Exam - BCSE); sarà quindi effettuato un cross-over dei trattamenti: il gruppo che ha effettuato solo omeopatia per i primi 3 mesi, farà agopuntura e viceversa. Il gruppo di controllo continuerà con solo esercizi riabilitativi e consigli dietetici. La successiva rivalutazione con prelievi ematici sarà eseguita al 6° e al 12° mese. Risultati attesi sono un miglioramento nei test neurocognitivi del 10-20 al 4°-6° mese e 20-30% rispetto al gruppo di controllo.</p>	393.000,09	314.400,00	AUSL TOSCANA NORD OVEST	capofila	251.874,97	201.500,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	50.875,04	40.700,00
				AOU PISANA	partner	50.875,04	40.700,00
				ISPRO	partner	39.375,03	31.500,00
				Scuola Studi Superiore Sant'Anna	capofila	277.500,00	222.000,00
CONTACT	<p><b>Contesto.</b> La gestione delle patologie croniche richiede cure integrate e coordinate tra i diversi setting assistenziali con il coinvolgimento di gruppi multidisciplinari di professionisti. Tuttavia, i sistemi di valutazione della performance e di allocazione delle risorse sono ancora organizzati per setting assistenziali e non promuovono l'integrazione tra professionisti.</p> <p><b>Finalità e obiettivi.</b> Partendo dalle evidenze disponibili, l'obiettivo generale del progetto è di sviluppare e convalidare meccanismi di governance alternativi per organizzare, valutare e allocare le risorse per l'assistenza ai cronici al fine di promuovere l'integrazione e la condivisione delle responsabilità tra professionisti (ad es. medici di base e specialisti) e incrementare il valore per il paziente e per il sistema. Più specificamente il progetto intende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- identificare coorti di pazienti cronici e stratificarle in base alle loro esigenze di assistenza sanitaria (consumi) e profilo clinico;</li> <li>- identificare le reti di assistenza multi-professionale basate sulle relazioni esistenti tra pa-zienti e professionisti /strutture per le popolazioni croniche selezionate;</li> <li>- sviluppare un sistema multidimensionale di misurazione delle performance a livello di reti individuate per misurare la variabilità negli esiti, processi e utilizzo risorse;</li> <li>- condividere un nuovo approccio alla definizione del budget basato sui bisogni del paziente-teno cronico e non più separato per setting assistenziali;</li> <li>- valutare l'efficacia incrementale dei nuovi meccanismi di governance introdotti.</li> </ul> <p><b>Metodologia:</b> Lo studio adotterà i seguenti metodi per rispondere agli obiettivi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metodi <i>population-based</i> basati su <i>linked</i> dati amministrativi sanitari per identificare: i) le popolazioni di cronici e i loro profili di consumo; ii) le reti di assistenza di riferimento comprendenti professionisti coinvolti nell'assistenza di selezionate popolazioni di cronici.</li> <li>- Dati amministrativi per misurare e confrontare le performance delle reti di assistenza multi-professionale.</li> <li>- Incontri con professionisti e manager per discutere ed implementare la nuova tipologia di budget</li> <li>- Indagine longitudinale rivolta a professionisti coinvolti nella cura dei pazienti cronici per valutare l'impatto dei nuovi meccanismi di governance.</li> </ul> <p><b>Risultati:</b> Le reti di assistenza multi-professionale identificate rappresenteranno il livello di responsabilità a cui far riferimento per l'allocazione delle risorse e la valutazione dell'assistenza alle popolazioni di cronici. Sarà proposto un nuovo modello di governance relativo a una nuova modalità di budget annuale modulata sui bisogni clinico-assistenziali dei cronici, e a un set di indicatori <i>evidence-based</i> per monitorare e garantire che le cure erogate siano di valore per il paziente. Questi nuovi meccanismi di governance permetteranno il superamento dei tradizionali confini tra setting assistenziali, promuovendo l'integrazione e la corresponsabilità dei diversi professionisti.</p>	925.000,00	740.000,00	AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	92.500,00	74.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	92.500,00	74.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	92.500,00	74.000,00
				AOU PISANA	partner	92.500,00	74.000,00
				AOU SENESE	partner	92.500,00	74.000,00
				AOU CAREGGI	partner	92.500,00	74.000,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	92.500,00	74.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
CORELAB	<p>Il livello di espressione di PD-L1 determinato con metodica immunocitochimica, è attualmente il test approvato come fattore predittivo per l'attività e l'efficacia degli agenti immunocheckpointinibitori. Agenzie regolatorie del Farnio hanno approvato l'impiego diagnostico del test di PD-L1 per candidare pazienti con Carcinoma polmonare non a piccole cellule a trattamento con farmaci inibitori di checkpoint immunitari. Il cutoff del livello di espressione è stato determinato in modo empirico con valori di espressione dal &lt;1 % al &gt;50 %. In considerazione dell'ampiorange, l'espressione di PD-L1 non sembra un biomarcatore affidabile per selezionare un sottogruppo di pazienti che possono beneficiare dal trattamento. Recentemente nuovi biomarcatori come il Tumormutationburden e la determinazione quantitativa del DNA tumorale circolante sono stati studiati e proposti come fattori predittivi della risposta e dell'efficacia al trattamento immunoterapico in pazienti con Ca polmonare non a piccole cellule.</p> <p>Il nostro studio si propone di studiare il Tumormutationburden analizzato in NGS e determinare la quantità di DNA tumorale circolante e delle cellule tumorali circolanti pre trattamento, e durante il trattamento a 2, 4 e 6 mesi e quindi alla progressione di malattia ed uno studio sui profili di espressione genica dei determinanti molecolari della angiogenesi su tessuto tumorale. Tali fattori verranno correlati con i dati clinici di risposta al trattamento, Tempo a progressione e sopravvivenza globale in pazienti con Carcinoma polmonare avanzato non operabile candidati a terapia con immunoterapia con inibitori di checkpoint immunitari in prima linea o seconda linea di trattamento. Altri criteri di inclusione sono: nessuna storia di ulteriore patologia tumorale concomitante, consenso informato del paziente, disponibilità di tessuto tumorale per la caratterizzazione biologica cellulare e molecolare, pazienti candidati a terapia con farmaci inibitori di checkpointimmunitari. I pazienti saranno caratterizzati per l'espressione di PD-L1 su tessuto tumorale con tecnica immunocitochimica, sul DNA tumorale sarà effettuato l'analisi dellTumormutationburden. Sarà determinata la quantità di DNA tumorale circolante al basale, dopo 2, 4, 6 mesi di trattamento ed alla progressione di malattia. Inoltre saranno studiati i profili di espressione genica dei determinanti molecolari della angiogenesi e gli SNPs dei geni codificanti per l'espressione di PD-L1. Gli end point dello studio sono la Risposta clinica, il Tempo a progressione e la sopravvivenza globale.</p>	856.548,56	685.238,85	AUSL TOSCANA SUD EST	capofila	85.668,00	68.534,40
				Università degli studi di Firenze	partner	353.500,00	282.800,00
				AOU SENESE	partner	165.856,28	132.685,02
				Università degli studi di Siena	partner	165.856,28	132.685,02
AOU CAREGGI	partner	85.668,00	68.534,40				
CORTATNO	<p>Lo scopo principale del progetto è valutare l'efficacia delle diverse tecniche di radioterapia per alcuni dei tumori considerati grandi killer (tumori della prostata, della mammella e ginecologici) in termini di esito clinico e costo economico del trattamento stesso. Utilizzando la funzionalità multi-desktop del sistema di pianificazione Pinnacle, verrà creata una rete aziendale tra le diverse strutture di radioterapia dell'Azienda Toscana Nord Ovest per la creazione di un database unico di pazienti che effettuano trattamenti di radioterapia in quest'area. I vantaggi della piattaforma multi-center sono associati alla condivisione dei dati dei piani di trattamento dei pazienti tra le varie strutture, con la possibilità di confrontare le diverse tecniche di pianificazione utilizzate nei vari centri sulla base delle tecnologie disponibili. A partire dal database dei pazienti condivisi, verrà effettuato uno studio retrospettivo sulla correlazione tra i valori dosimetrici delle diverse tecniche di pianificazione e l'esito clinico per dimostrarne la loro possibile equivalenza. Per ciascun piano di trattamento la copertura del target sarà valutata in termini di V95, V98, Indice di omogeneità (HI) e Indice di conformità (CI) mediante l'uso di parametri del DVH. I parametri dosimetrici per gli organi a rischio sono selezionati sulla base dell'organizzazione funzionale dell'organo e della letteratura internazionale. Nel caso dei tumori al seno potrebbero essere selezionati tutti i casi di pazienti inclusi nel database che hanno subito un trattamento partial breast. I parametri dosimetrici relativi al trattamento con la tecnica di brachiterapia interstiziale saranno confrontati con quelli a fasci esterni ed il corrispondente risultato sarà valutato soprattutto in termini di recidive locali. Nel caso del carcinoma prostatico per i pazienti a basso rischio i trattamenti con fasci esterni saranno confrontati con quelli di brachiterapia con semi di I125sia in termini di esito clinico che di valutazioni dosimetriche ed economiche. Per i pazienti a rischio medio-alto, i parametri dosimetrici relativi al Planning Treatment Volume (PTV) e agli organi a rischio saranno registrati e correlati all'esito clinico per diverse tecniche di trattamento. Nel caso dei tumori dell'utero verrà valutata la dose ricevuta dall'osso sacro (organo a rischio) per correlare il rischio di frattura per ciascuna tecnica di trattamento. Per i tumori del collo dell'utero verrà effettuato un confronto tra l'esito clinico relativo a trattamenti con fasci esterni ed una combinazione di fasci esterni con trattamenti di brachiterapia endocavitaria. I parametri dosimetrici saranno calcolati da un DVH e convertiti in dosi pesate biologicamente EQD2. Il che li rende adatti per il corretto confronto dei piani per tutte le tecniche radioterapiche. L'esito clinico sarà valutato sulla base di questionari basati sulle linee guida Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p>	142.000,00	112.650,00	AUSL TOSCANA NORD OVEST	capofila	142.000,00	112.650,00
CRC SCREEN	<p>La regione Toscana è molto attiva nel programma di screening del colon-retto (CRC) basato sul test immunochimico fecale (FIT). Ma, questo screening non è impeccabile, la sua sensibilità è bassa e la specificità è subottimale. I costi dell'assistenza sanitaria regionale continuano ad aumentare per una colonscopia non necessaria. L'accettazione e la partecipazione dei Toscani ai programmi di screening Regionali è bassa. Vi è la necessità di trovare un nuovo test che sia sensibile e poco invasivo da utilizzare per la diagnosi di CRC precoci e di adenomi (AD) avanzati. La nostra idea è quella di sviluppare un panel di nuovi biomarcatori "omics" che possa migliorare la diagnosi precoce di CRC e di AD avanzati mediante la creazione di un team Regionale Toscano multidisciplinare. Proponiamo di sviluppare questo panel a partire da diversi biomarcatori promettenti come <b>profili di microRNA, livelli di acidi grassi e alterazioni epigenetiche in biopsie liquide, e biomarcatori di stress ossidativo in urine insieme a promettenti parametri glicemici utilizzati comunemente nella routine clinica.</b> Lo studio del microbiota intestinale e dei profili immunario-infiammatori nel sangue e nelle feci verrà eseguito perché certi popolazioni di batteri possono essere associate con lo sviluppo e la progressione del cancro. I <b>polimorfismi di geni coinvolti nella risposta immunitaria e infiammatoria</b> e la generazione di danno al DNA del tipo ossidativo verranno analizzati per studiare i meccanismi di carcinogenesi e per identificare profili genetici ad alto rischio. Gli SNP dei pazienti con CRC saranno analizzati per valutare la risposta a <b>trattamento chemioterapico</b>. I dati sperimentali saranno analizzati attraverso diversi approcci statistici e tecniche di <b>machine learning</b> per la costruzione di modelli predittivi. Lo studio verrà condotto in collaborazione con un gruppo di ricercatori del Mount Sinai, NY.</p> <p>Per questo studio, <b>intendiamo utilizzare principalmente la biobanca di campioni di sangue e feci raccolti precedentemente in un ampio studio randomizzato di screening, lo studio SAVE</b>, in cui i soggetti iscritti sono stati invitati a tre diversi bracci di screening, cioè <b>colonscopia ottica, colonscopia virtuale e FIT</b>. Lo studio SAVE è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria Firenze (432/2010 / OSS / C.E.L.). Una raccolta di ulteriori campioni biologici, in particolare di campioni di urina, verrà ottenuta da pazienti consecutivi che saranno sottoposti ad accertamenti diagnostici per sospetto CRC presso diversi centri clinici. L'uso di un panel di multipli "omics" biomarcatori è un'area della prevenzione contro il cancro che promette grandi benefici per i malati di cancro e che offre il potenziale per costruire strategie personalizzate. <b>La validazione di nuovi biomarcatori "omics" potrà fornire nuovi strumenti diagnostici da utilizzare in strategie di screening.</b></p>	384.000,00	320.000,00	ISPRO	capofila	115.200,00	96.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	189.600,00	158.000,00
				Istituto di Informatica e Telematica – CNR	partner	39.600,00	33.000,00
				AOU CAREGGI	partner	39.600,00	33.000,00
CRIO2AR	<p>Il tumore a cellule giganti (GCT) rappresenta il 5% di tutti i tumori ossei primitivi. Il trattamento chirurgico standard del GCT include l'escissione intraliesionale o la resezione segmentale. L'uso di adiuvanti locali come il fenolo o il cemento, o il Denosumab come terapia neoadiuvante può diminuire il tasso di recidiva, ma quale adiuvante funzioni meglio rimane, a tutt'oggi, controverso. Poiché le cellule tumorali rimangono nell'osso di nuova formazione, la tecnica chirurgica del curettage deve essere piuttosto aggressiva per evitare tassi di recidiva locali più elevati. La crioablazione, un trattamento locale che induce la necrosi coagulativa, sembra essere un buon candidato, essendo più aggressivo degli approcci standard. La crioablazione è già stata utilizzata per il trattamento di vari tumori sia come trattamento palliativo che come terapia adiuvante, ma il suo uso come coadiuvante locale per il trattamento dei tumori GCT non è stato ancora dimostrato. Lo scopo primario del progetto è di valutare l'efficacia clinica della crioablazione come coadiuvante locale rispetto ad altri coadiuvanti come il fenolo in pazienti affetti da GCT dopo una chirurgia intraliesionale. L'efficacia clinica sarà valutata in termini di riduzione statisticamente significativa della recidiva locale della malattia nel primo anno di follow-up. In secondo luogo, il nostro obiettivo è quello di confrontare i risultati clinici della crioablazione con e senza l'aiuto di una piattaforma dedicata di pianificazione chirurgica combinata con un display in Realtà Aumentata (AR) indossabile. Infine, definiremo le specifiche di un software ideale di pianificazione e guida in AR che garantisca sicurezza e precisione nella crioablazione con l'obiettivo di progettare la modalità di visualizzazione AR più adatta a guidare ogni task chirurgico. A questo scopo, svilupperemo il software di AR e ne valuteremo l'efficacia in uno studio in-vitro su repliche specifiche per paziente.</p>	431.275,00	345.020,00	AOU PISANA	capofila	150.175,00	120.140,00
Università di Pisa	partner	281.100,00	224.880,00				

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
CVIDOME	L'immunodeficienza comune variabile (IDCV) è la più frequente ID primitiva dell'adulto. Si tratta di una malattia estremamente eterogenea, caratterizzata da infezioni ricorrenti e complicanze autoimmuni e linfoproliferative. Sono state individuate numerose mutazioni genetiche causa di IDCV, e le nuove tecniche a disposizione come il WES (whole exome sequencing) stanno contribuendo alla scoperta in crescita esponenziale di nuove varianti. Tuttavia non è sempre possibile individuare il difetto genico alla base della malattia. Nell'ottica di migliorare la performance diagnostica, il presente studio si propone di valutare, in aggiunta al profilo WES, il trascrittoma su cellule mononucleate di sangue periferico (PBMNC) Tramite la tecnica del single cell RNA sequencing. Questa tecnica innovativa consente di valutare il trascrittoma di milioni di cellule nello stesso paziente e permetterà di individuare quale popolazione cellulare sia prevalentemente coinvolta in ogni fenotipo di IDCV. Le informazioni ottenute saranno incrociate con i dati del genoma e validate tramite esperimenti funzionali in vitro. In questi pazienti sarà valutato anche il profilo microbiomico intestinale poiché è stato riportato che questo possa essere correlato allo sviluppo di malattie autoimmuni e infiammatorie. Inoltre questo approccio potrebbe consentire l'identificazione di biomarkers correlati con manifestazione gastrointestinale, estremamente frequenti in questi pazienti. I risultati attesi dello studio consistono nella possibilità di individuare quei pazienti IDCV con difetto monogenico. Inoltre valdremo funzionalmente varianti geniche di significato ignoto in geni associata IDCV con l'obiettivo di identificare nuovi geni candidati. Infine potremmo effettuare una correlazione tra il profilo microbiomico e alcuni fenotipi di IDCV. Complessivamente lo studio si propone di migliorare le tecniche diagnostiche nelle immunodeficienze, per individuare i diversi fenotipi clinici di malattia e personalizzare la terapia nel singolo paziente.	1.000.000,00	800.000,00	AOU CAREGGI	capofila	200.000,00	160.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	600.000,00	480.000,00
				AOU MEYER	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU PISANA	partner	100.000,00	80.000,00
DANTE	I microRNA (miRNA) sono una classe di piccoli RNA non codificanti che regolano negativamente l'espressione post-trascrittiva degli mRNA bersaglio. L'espressione e/o l'attività alterata di vari miRNA sono state entrambe implicate nell'iniziazione e nella progressione del cancro. Anche le concentrazioni sieriche di specifici miRNA circolanti sono state associate allo sviluppo e alla progressione del cancro e sono utilizzate, in alcuni casi, come strumenti diagnostici e prognostici in oncologia. La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1) è una rara sindrome multi-tumorale endocrina ereditata in modo autosomico dominante, che si verifica in circa 1/30.000 individui, con una penetranza vicina al 100% dopo i 50 anni e una eguale distribuzione tra i due sessi. Il gene responsabile, <i>MEN1</i> , è un gene oncosoppressore codificante per la proteina menin. L'allele mutato è ereditato dal genitore affetto o sviluppato nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. La perdita somatica della seconda copia wild type del gene (principalmente per perdita di eterozigotità (LOH) al locus 11q13 che contiene il gene <i>MEN1</i> ) risulta nella perdita completa dell'attività di soppressore tumorale della proteina menin, con conseguente sviluppo e progressione dei tumori tipici della sindrome. I risultati di uno studio condotto dal nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato che la proteina menin è silenziata dal microRNA-24-1, suggerendo che, nei tumori delle ghiandole paratiroidee associati a MEN1, dopo il primo "hit" germinale ereditato, l'inizio e la progressione della neoplasia potrebbe essere sotto il controllo di un "feedback loop negativo" di tipo epigenetico tra l'mRNA di <i>MEN1</i> , la proteina menin e miR24-1, che precede la perdita genetica di eterozigotità del gene <i>MEN1</i> . Intervenire a questo livello, ancora reversibile, prima della perdita genetica irreversibile della seconda copia "normale" del gene <i>MEN1</i> , silenziando l'espressione del miR24-1 e ripristinando la corretta espressione e quindi la normale attività di oncosoppressore della proteina menin, potrebbe bloccare la progressione neoplastica nei pazienti MEN1. Di conseguenza, il silenziamento mirato di miR-24-1 nei soggetti con MEN1 potrebbe rivelarsi un possibile approccio terapeutico per la prevenzione della tumorigenesi MEN1. Con il presente progetto, proponiamo di disegnare ed ottimizzare un antagomir specifico contro miR24-1, coniugato con polimeri cationici e nanoparticelle magnetiche, capace di entrare nelle cellule e silenziare miR-24-1 endogeno e garantire la normale espressione di menin, e quindi poter essere utilizzato quale possibile futura terapia genica contro la tumorigenesi MEN1. La sicurezza e l'efficacia di questo complesso antagomir verrà testata <i>in vitro</i> su cellule di pazienti MEN1 con mutazione eterozigote del gene <i>MEN1</i> ed <i>in vivo</i> su topi con mutazione eterozigote del gene <i>Men1</i> .	343.662,00	274.500,00	FIRMO fondazione italiana ricerca sulle malattie dell'osso ONLUS	capofila	226.602,00	181.000,00
				AOU CAREGGI	partner	117.060,00	93.500,00
DECODE EE	Le encefalopatie evolutive ed epilettiche (DEEs) sono caratterizzate dalla co-occorrenza di epilessia e disabilità intellettiva (ID) e rappresentano un importante onere medico e socio-economico. Nelle DEEs, anomalie di sviluppo geneticamente determinate e epilessia/anomalia elettrografiche contribuiscono al deterioramento cognitivo in maniera sinergica. In molte DEEs, epilessia e ID sono associate ad altre comorbidità neurologiche, a manifestazioni extra-neurologiche e, in alcuni sottotipi (particolarmente quelle associate a disregolazione della via di segnale mTOR), a un aumentato rischio di sviluppare tumori. Prevalenza, distribuzione, decorso clinico, gamma delle comorbidità e loro intersezione fisiopatologica nelle DEEs sono poco conosciute. Nell'ambito di questo progetto, intendiamo migliorare le conoscenze relative allo spettro fenotipico delle DEEs raccogliendo e caratterizzando a livello clinico, neurofisiologico e neuroanatomico un'ampia coorte di pazienti seguiti in tre ospedali pediatrici di riferimento situati a Firenze, Pisa e Siena. Svilupperemo inoltre il primo registro Regionale, e successivamente Nazionale, per le DEEs, che sarà strumentale per chiarire prevalenza, caratteristiche cliniche, comorbidità e impatto dei differenti sottogruppi di DEEs. Il registro permetterà anche di eseguire studi epidemiologici e di follow up, valutazioni prospettiche in pazienti a più alto rischio di sviluppare tumori e stime dei costi correlati a queste condizioni. Sebbene evidenze crescenti indichino un coinvolgimento del mosaicismismo somatico nella patogenesi delle DEEs, nelle procedure diagnostiche non è ancora stata integrata una strategia per identificare mutazioni somatiche di basso livello. Nell'ambito del presente progetto svilupperemo un protocollo diagnostico molecolare focalizzato sui mosaicismi che utilizzeremo per aumentare la resa diagnostica in pazienti in cui l'analisi genetica convenzionale e con WES non hanno fornito indicazioni, e per identificare mutazioni con basso livello di mosaicismismo nei genitori di pazienti con mutazioni presunte de novo. Le DEEs associate a disregolazione della via mTOR rappresentano un modello paradigmatico ed esaustivo per chiarire la complessità neurobiologica di questa categoria clinica, attualmente poco conosciuta. Usando approcci innovativi, esanderemo le conoscenze sui meccanismi fisiopatologici alla base delle DEEs associate a disregolazione della via mTOR in modelli cellulari e animali e testeremo l'efficacia di diversi farmaci nel salvataggio del fenotipo in questi stessi modelli. L'integrazione dei dati fenotipici e genotipici di un'ampia coorte di pazienti con DEEs con quelli derivanti dalla caratterizzazione di modelli cellulari ed animali portatori di specifiche mutazioni, prima e dopo il trattamento con specifici farmaci, potrà aiutare a migliorare diagnosi, prevenzione di comorbidità specifiche, management e trattamento personalizzato di pazienti con DEEs.	1.000.000,00	800.000,00	AOU MEYER	capofila	312.500,00	250.000,00
				Fondazione Stella Maris	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU SENESE	partner	100.000,00	80.000,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	100.000,00	80.000,00
				Scuola Superiore Sant'Anna	partner	100.000,00	80.000,00
				ISPRO	partner	100.000,00	80.000,00
				Istituto Nanoscienze – CNR	partner	187.500,00	150.000,00
DEM AGING	Le ceroidolipofuscinosi neuronali (NCL) sono rare malattie ereditarie caratterizzate da alterazioni lisosomiali e disregolazione delle vie molecolari dell'autofagia e collettivamente rappresentano la maggiore causa di demenza nell'età pediatrica. Disregolazione dell'autofagia ed alterazione dei meccanismi di "pulizia lisosomiale" sono comuni a molte condizioni patologiche tra cui malattie infiammatorie, cardiovascolari, tumori e malattie degenerative quali malattia di Alzheimer (AD), Parkinson (PD), demenza frontotemporale (FTD) e la malattia di Huntington, e vi sono prove crescenti che mutazioni in alcuni geni NCL, risultino alleliche in casi clinici con AD (gene <i>CLN5</i> ), PD ( <i>CLN11/P171</i> , <i>CLN12A/P13A2</i> ) e FTD ( <i>CLN7/MFS2B</i> , <i>CLN11/GRN</i> ) collegando ulteriormente i "due volti della demenza" nelle varie età della vita. Queste osservazioni sperimentali pertanto suggeriscono che lo studio più approfondito dei suddetti meccanismi patologici riscontrati nelle rare NCL possono derivare osservazioni originali e nuovi target molecolari nelle forme di demenza senile quali AD, PD e FTD. Abbiamo pertanto sviluppato il progetto DEM-AGING allo scopo di: 1) definire le "firme molecolari", i biomarcatori correlati all'autofagia e alla disfunzione lisosomiale in alcune forme rare ed ultra-rare di NCL con l'ausilio di modelli cellulari e animali disponibili nei laboratori del gruppo di ricerca e confrontando i risultati multi-omici ottenuti sui modelli con i dati riportati in banche dati pubblici e disponibili sul web in NCL, AD, PD, FTD; 2) tradurre i biomarcatori significativi (proteine, miRNA, trascritti) nel sangue di 10 pazienti con NCL e oltre 400 individui con demenza senile, incluso alcuni casi con fattori di rischio per sviluppare AD (50 pazienti con MCI, <i>mild cognitive impairment</i> ) e PD (30 casi con RBD, <i>Rem Behavioral Disorder</i> ); 3) sviluppare un nuovo biosensore (con tecnologia <i>lab-on-a-chip</i> ) per l'analisi rapida di più analiti emergenti negli studi NCL e permettere la loro validazione in pazienti con demenza senile. La coordinazione di DEM-AGING vedrà la collaborazione di tutte le parti interessate, comprese le associazioni di pazienti, gli scienziati di base, i clinici e gli esperti nazionali di NCL e collaboratori internazionali esperti nell'integrazione di dati multi-omici. L'obiettivo finale è derivare un sottogruppo di geni o proteine disregolati rilevanti per l'autofagia ed i meccanismi di "pulizia lisosomiale" per definire nuovi biomarcatori nelle comuni malattie neurodegenerative. Ciò servirà per accelerare lo sviluppo di nuove opportunità terapeutiche e <i>trial readiness</i> nelle patologie neurodegenerative con deterioramento cognitivo nelle varie fasi della vita.	1.000.000,00	792.000,00	Fondazione Stella Maris	capofila	230.000,00	184.000,00
				AOU PISANA	partner	220.000,00	168.000,00
				Istituto Fisiologia Clinica – CNR	partner	160.000,00	128.000,00
				Scuola Normale Superiore	partner	140.000,00	112.000,00
				Istituto di Nanoscienze – CNR	partner	150.000,00	120.000,00
				Università di Pisa	partner	100.000,00	80.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
EPI METAL	L'inquinamento da metalli pesanti è un importante problema di salute pubblica a causa del loro ampio utilizzo in diversi ambiti produttivi (industria, agricoltura, tecnologia, etc). Una volta penetrati nell'organismo, i metalli pesanti vi si accumulano interferendo col normale funzionamento di organi e tessuti e, in alcuni casi, aumentando il rischio di sviluppare una patologia tumorale. Vi è oggi evidenza scientifica che danni alla salute causati da metalli pesanti possono verificarsi anche nella popolazione generale (i.e. persone non esposte professionalmente) in seguito all'esposizione prolungata a basse concentrazioni. L'obiettivo generale del presente progetto è migliorare la nostra comprensione dell'importanza, da un punto di vista di salute pubblica, della contaminazione da metalli pesanti in Toscana, servendosi di coorti di popolazione già esistenti e dati raccolti in diverse aree della regione. In dettaglio, il progetto si basa sul braccio fiorentino della coorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), condotto dall'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), e su due indagini di biomonitoraggio umano condotte nell'area del Monte Amiata (coordinata dall'Agenzia Regionale di Sanità, ARS) e nella zona costiera vicino a Pietrasanta (coordinata dall'AUSL 12 con la collaborazione di ARS). Gli obiettivi specifici del progetto sono: confrontare i livelli biologici dei metalli pesanti (e i rispettivi trend temporali) in popolazioni che risiedono in diverse aree della regione; determinare l'importanza relativa delle diverse fonti di esposizione nel determinarne i livelli biologici; e valutare il rischio di tumore associato all'esposizione a metalli pesanti. Il progetto consisterà di tre bracci di studio. Nel primo braccio, confronteremo i livelli urinari di undici metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Ti, Sb, V, Ni, Mn, Pt, Cu, As) in un sottosistema della coorte EPIC rappresentante della popolazione residente a Firenze e nei soggetti campionati nelle aree del Monte Amiata e di Pietrasanta. Nel secondo braccio studieremo il modo in cui le fonti di esposizione ambientale, occupazionali, e legate all'alimentazione e agli stili di vita contribuiscono a determinare i livelli biologici di cinque metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Pb, Ti) misurati in campioni appaiati di siero raccolti all'arruolamento nello studio EPIC (1992-98) e nel corso del presente progetto (2019-20). Il terzo braccio del progetto sarà uno studio caso-controllo nested all'interno della coorte EPIC-Firenze con l'obiettivo di valutare l'associazione tra cinque metalli pesanti (Cd, Cr, Co, Pb, Ti) e il rischio di tumore di mammella, prostata, polmone e vescica in nonfumatori. In conclusione, il presente progetto si prefigge di stabilire una stretta collaborazione tra enti regionali attivi nell'ambito dell'epidemiologia ambientale al fine di delineare un quadro più preciso del rapporto tra inquinamento da metalli pesanti e salute in Toscana.	470.000,00	266.062,00	ISPRO	capofila	250.000,00	141.518,38
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	220.000,00	124.543,62
FAIR AC	La Fatigue (F), definibile come "un senso soggettivo stressante, persistente di stanchezza od esaurimento in relazione al cancro o ad i relativi trattamenti, sproporzionato alla attività recente, che interferisce con la vita quotidiana", è riportata in Letteratura come frequente effetto collaterale della Radioterapia (RT), fino al 70-80% dei casi. L'Agopuntura (A) è ritenuta una terapia complementare efficace nell'alleviare la F nei pazienti (pz) oncologici. Nonostante la sua frequenza, la F correlata alla RT al momento attuale non è monitorata né trattata di routine in Italia e non sono neppure disponibili studi recenti sulla sua incidenza nei pz Italiani. Lo scopo del nostro studio è investigare la reale incidenza della F nei pz Italiani trattati con RT e valutare la attività della A in questa situazione. Proponiamo pertanto uno studio clinico prospettico randomizzato di Fase III: 400 pz consecutive affette da carcinoma della mammella (CM) proposte per RT postoperatoria e 200 pz consecutivi affetti da carcinoma della prostata (CP) proposti per RT radicale o postoperatoria, afferenti a tre Centri di RT della Area Vasta Sudest (Arezzo, Grosseto Siena) che sostituiscono il Network di RT Area Vasta Sud Est (NRTAV/SE) saranno valutati per la F all'inizio della RT e poi successivamente una volta a settimana per tutta la durata della RT mediante la somministrazione di un questionario validato per pz Italiani. Sarà somministrato contestualmente, all'inizio e alla fine della RT, anche un questionario per la determinazione della Qualità della Vita (SF-12 versione Italiana). All'inizio della RT, dopo stratificazione delle pz affette da CM per effettuazione o meno di chemioterapia adiuvante o neo-adiuvante e dei pz affetti da CP per ormonoterapia concomitante o no, i pazienti arruolati saranno randomizzati in due gruppi (rapporto 1:1): Gruppo 1 "terapia di supporto standard" (300 pz), Gruppo 2 "terapia di supporto standard+A" (300 pz). Nel gruppo 2 i pz saranno trattati con A una volta a settimana per tutta la durata del ciclo di 4-8 settimane. I pz saranno visitati e valutati per la F una volta a settimana durante RT e poi dopo due e sei settimane il termine della RT. Risultati attesi: incidenza reale della F nei pz Italiani trattati con RT per CM e CP (nei 300 pz randomizzati nel Gruppo 1), efficacia della A nel prevenire e mitigare la F nei pz con CM e CP trattati con RT (mediante il confronto in termini di incidenza e gravità della F nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2). Metodo di analisi: grazie alla randomizzazione, un t-test a due code è sufficiente per testare l'ipotesi nulla di significativa differenza di efficacia della <i>standard care</i> +A rispetto alla <i>standard care</i> ; un t-test a una coda è altresì sufficiente per testare una significatività maggiore efficacia della <i>standard care</i> +A rispetto alla <i>standard care</i> . Il numero di pz permette una elevata precisione nella stima (assumendo significatività del 5% e potenza pari a 80%). Data la natura del trattamento, la <i>compliance</i> dei pz è rigorosamente accertabile.	318.700,00	254.960,00	AUSL TOSCANA SUD EST	capofila	155.700,00	124.560,00
				AOU SENESE	partner	80.500,00	64.400,00
				ISPRO	partner	82.500,00	66.000,00
GLI SELTHER	Il pathway di Hedgehog (HH) regola eventi cruciali durante l'embriogenesi ma è inattivo nei tessuti differenziati. L'attivazione incontrollata della via di HH è coinvolta in numerosi tumori umani tra cui il carcinoma basocellulare (BCC), il medulloblastoma, il glioblastoma, il melanoma, il rabdomiosarcoma, i tumori della prostata e del pancreas. Lo sviluppo di terapie selettive per HH si è focalizzato sul recettore Smoothened (SMO) ed, in maniera minore, sui fattori di trascrizione GLI, gli effettori finali del pathway. I primi antagonisti di SMO approvati dalla FDA (Vismodegib e Sonidegib) hanno mostrato una notevole inibizione della crescita di carcinomi basocellulari avanzati. Tuttavia, sono stati descritti molti casi di resistenza a Vismodegib e ad altri inibitori di SMO e nei topi difetti dello sviluppo causati da composti analoghi hanno sollevato preoccupazioni sul loro uso nei bambini. Inoltre gli inibitori di SMO non sono efficaci nei tumori GLI-dipendenti causati dall'attivazione non canonica del pathway di HH. Pertanto inibitori di HH che agiscono a valle di SMO e sopprimono direttamente la funzione di GLI potrebbero aggirare queste limitazioni e rappresentare un approccio terapeutico innovativo per il trattamento di tumori HH-dipendenti. A tale scopo abbiamo usato gli antagonisti di GLI Glibrescione B e Vismione E per costruire un modello farmacoforico che è stato utilizzato per uno screening virtuale su un database di un milione di composti commerciali. Successivamente abbiamo testato 112 molecole con strutture differenti per valutarne l'abilità di inibire la funzione e l'attività di GLI1 in saggi cellulari specifici per HH. Inoltre abbiamo valutato la capacità di queste molecole di ridurre la proliferazione di cellule di medulloblastoma e melanoma. Attraverso uno screening preliminare abbiamo identificato sei potenziali antagonisti di GLI1 che inibiscono il pathway di HH agendo a valle di SMO e SUFU e in grado di ridurre la proliferazione delle cellule tumorali con una potenza superiore ad antagonisti di GLI già noti, quali GANT-61 e Glibrescione B. Inoltre abbiamo confermato che uno di questi sei composti agisce tramite il blocco del reclutamento di GLI1 nel promotore del gene <i>PTCH1</i> , suggerendo che l'inibizione del pathway di HH avviene attraverso il blocco del legame di GLI1 al DNA. In questo progetto proponiamo di: <i>i</i> ) caratterizzare i potenziali inibitori di GLI1 selezionati e determinarne le proprietà farmacocinetiche; <i>ii</i> ) comprendere il loro meccanismo d'azione e confermare la specificità per GLI1/2; <i>iii</i> ) confrontare l'efficacia del migliore "hit" con altri antagonisti di GLI1/2 in un modello murino di BCC ed in xenotrapianti di cellule di melanoma umano. Ci aspettiamo di effettuare una completa caratterizzazione preclinica di nuovi e potenti antagonisti di GLI1 e di identificare il miglior candidato per il trattamento del BCC avanzato, del melanoma e altri tumori Hhdipendenti per futuri studi clinici	500.000,00	400.000,00	ISPRO	capofila	175.000,00	140.000,00
				Università degli studi di Siena	partner	100.000,00	80.000,00
				Istituto Fisiologia Clinica – CNR	partner	75.000,00	60.000,00
				AOU SENESE	partner	50.000,00	40.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	50.000,00	40.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	50.000,00	40.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
INGENE 2.0	<p>Le malattie neuromuscolari (NMD) sono un gruppo eterogeneo di oltre 200 patologie genetiche rare, che insieme interessano circa 50.000 individui in Italia e dieci volte di più in Europa, ognuno dei quali rappresenta un caso unico in termini di gestione clinica, necessità e problematiche legate alla qualità della vita. Anche nei casi in cui un consenso sulla diagnosi non viene raggiunto, le manifestazioni cliniche della malattia sono estremamente eterogenee e richiedono quindi trattamenti personalizzati che derivano da una migliore conoscenza delle eziologie genetiche e dell'intera gamma di manifestazioni patologiche. I recenti progressi tecnologici, principalmente nel campo della genetica e delle "omiche", hanno permesso una diagnosi più rapida e precisa in molti pazienti grazie all'uso di tecniche ad alta specializzazione, come la Next Generation Sequencing, e hanno evidenziato la correlazione tra genomica e fenomica, cioè la fusione di fenotipi clinici, paraclinici, funzionali, morfologici, di imaging, ecc. che caratterizzano il singolo paziente. Man mano che la conoscenza aumenta, anche la caratterizzazione delle malattie diventa più complessa, richiedendo un'analisi più attenta per valutare la reale "fotografia" delle condizioni del singolo paziente e adattare quindi le soluzioni ai bisogni individuali, tenendo conto dell'espressività fenotipica e del background genetico dei pazienti. Per raggiungere con successo questo scopo, è fondamentale comprendere l'interazione tra le diverse varianti nella progressione della malattia e la risposta al trattamento. Lo sviluppo di metodi per l'analisi dei Big Data, compresi gli strumenti Machine e DeepLearning, consente una vasta estrazione di informazioni utili dai dati raccolti che, una volta accoppiati con l'esperienza proveniente da un team multidisciplinare di professionisti (ad esempio, medici, clinici, terapisti, ecc. ...), consentono di estrarre conoscenze più avanzate e suggerire quindi piani di trattamento personalizzati.</p> <p>Con l'obiettivo di offrire una soluzione adeguata alle interazioni genotipo / fenotipo, il progetto mira a: - capitalizzare la precedente esperienza del progetto InGene, diffondendo le metodologie sviluppate a diversi Centri clinici, in tutta la Regione Toscana (Pisa, Firenze e Siena);</p> <p>- estendere lo studio a un gruppo più ampio di MNM, identificando possibili somiglianze e differenze esistenti non solo tra i pazienti con la stessa malattia ma anche tra patologie diverse;</p> <p>- aumentare l'affidabilità diagnostica e terapeutica in diverse MNM utilizzando algoritmi personalizzati basati sull'interazione di più fonti di dati (aggiungendo ulteriori parametri clinici come ECG, parametri respiratori, monitoraggio del sonno ecc.) con le "omiche", utilizzando tecnologie e metodologie innovative (sensori indossabili e ambientali, algoritmi di apprendimento automatico, ecc.);</p> <p>- Porre le basi per la traslazione di questo approccio al sistema sanitario regionale e, possibilmente, nazionale.</p>	1.000.000,00	800.000,00	IFC-CNR	capofila	235.000,00	188.000,00
				Scuola Superiore Sant'Anna	partner	200.000,00	160.000,00
				Fondazione Stella Maris	partner	215.000,00	172.000,00
				AOU PISANA	partner	140.000,00	112.000,00
				AOU CAREGGI	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU SENESE	partner	110.000,00	88.000,00
INTACT	<p>La terapia anti-angiogenica con agenti anti-fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF), come aflibercept, bevacizumab o ranibizumab, ha svolto un ruolo importante nel ridurre il carico di disabilità causato da patologie vascolari retiniche, per lo più la degenerazione maculare senile e l'edema maculare diabetico. Questa classe di farmaci rappresenta anche una significativa fonte di costo per il sistema sanitario pubblico e per i cittadini. Contrariamente agli studi randomizzati e controllati, gli studi con dati di pratica clinica hanno mostrato un sostanziale sottotrattamento dei pazienti e nessun miglioramento dell'acuità visiva a un anno, quando il numero medio di iniezioni di anti-VEGF nel primo anno era 4. L'Agenzia Regionale di Sanità toscana ha recentemente pubblicato un report sul modello di utilizzo dei farmaci anti-VEGF nella pratica clinica in Toscana per il trattamento di patologie oculari, utilizzando i documenti elettronici amministrativi. Il rapporto ha mostrato che oltre il 50% degli utenti ha interrotto il trattamento prima della quinta dose. Il limite principale di queste analisi, basato solo su dati amministrativi, è che è stato possibile solo misurare l'intensità del trattamento anti-VEGF per le malattie vascolari oculari, e non se questo avesse influenzato i risultati visivi. In questo progetto, l'obiettivo principale è monitorare i risultati clinici collegando i dati sanitari amministrativi alle informazioni estratte dalle cartelle cliniche elettroniche tramite processi di text mining, poi convalidati utilizzando la valutazione del diagramma clinico manuale convenzionale. L'approccio metodologico proposto ha il potenziale di indagare l'efficacia dei farmaci nel mondo reale e guidare i clinici e i responsabili politici nell'allocazione delle risorse, per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e monitorare l'effetto dei farmaci label e off-label, supportando l'integrazione automatizzata di dati amministrativi alle cartelle cliniche elettroniche, evitando di creare grandi database clinici. Tali metodi possono essere estesi ad altri ospedali regionali, oltre che ad altre specialità. Infatti, il nostro progetto valuterà anche la trasferibilità del software e delle risorse di conoscenza utilizzate e generate nello studio, al fine di fornire strumenti per una più ampia piattaforma regionale di ricerca traslazionale. Il secondo obiettivo sarà quello di studiare la capacità dell'approccio metodologico sviluppato di monitorare la sicurezza dei farmaci antiangiogenici intravitreali. Precedenti studi condotti dai partecipanti a questo progetto in Canada hanno rilevato un aumento del rischio di trattamento chirurgico del glaucoma in pazienti trattati con farmaci intravitreali rispetto ai controlli, associati per stato di glaucoma e variabili demografiche. Infine, prevediamo di utilizzare tecniche di text mining per mappare il percorso clinico e il profilo di comorbidità di questi pazienti. L'obiettivo finale è sostenere iniziative di governance clinica in questo settore che utilizza farmaci innovativi e ad alto costo.</p>	270.000,00	216.000,00	Università degli studi di Firenze	capofila	180.000,00	144.000,00
				AOU SENESE	partner	90.000,00	72.000,00
ITALUNG 2	<p>Background I risultati del trial randomizzato statunitense prima, e successivamente di quelli Europei, hanno dimostrato che la CT scan a basse dosi (LDCT) è capace di ridurre la mortalità per tumore polmonare. Tale evidenza induce a promuovere un Health Technology Assessment e studi pilota su questo screening. La Regione Toscana ha contribuito a tale evidenza finanziando il trial ITALUNG. Il position paper degli esperti europei ha sottolineato la necessità di numerosi punti di approfondimento, quali la definizione della popolazione target, del processo diagnostico e del miglior protocollo di screening. L'integrazione con percorsi di disassuefazione al fumo e la possibilità che il LCDT possa identificare le calcificazioni coronariche possono migliorare il rapporto costi benefici e il valore di questo screening. Con questo progetto ci proponiamo di identificare le maggiori criticità che debbono essere chiarite prima che un simile programma di popolazione abbia inizio in Regione Toscana.</p> <p>Obiettivi</p> <p>Stimeremo la potenziale popolazione target in Toscana secondo vari scenari di scelta dei criteri eleggibilità, prendendo in considerazione i benefici ed i costi di differenti politiche di screening. I maggiori punti di valutazione saranno:</p> <p>a) il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale (MMG) nell'identificazione della popolazione da invitare;</p> <p>b) la risposta all'invito;</p> <p>c) il tasso di richiami per successivi approfondimenti e il tasso biotico;</p> <p>d) la fattibilità di un protocollo di gestione dei noduli basato sulla definizione volumetrica e il tempo di raddoppiamento;</p> <p>e) l'impatto di un invito attivo ad un intervento per la cessazione del fumo (in termini di risposta all'invito e tasso di cessazione dopo un anno);</p> <p>f) l'impatto di riportare al MMG il calcium score (in termini di esami diagnostici e terapeutici per la prevenzione di eventi cardiovascolari dopo la diagnosi di calcificazioni);</p> <p>g) la stima del costo per ciascun soggetto arruolato.</p> <p>Contenuti Un campione di 500 soggetti sarà arruolato tramite il coinvolgimento dei MMG in due centri di screening (Firenze e Pisa). A tutti i soggetti arruolati, dopo firma del consenso informato, sarà automaticamente fissato un incontro al centro anti-fumo per un counseling. A tutti i soggetti sarà inoltre prelevato un campione di sangue e di saliva, che sarà conservato nella biobanca di ISPRO ed utilizzato successivamente per la ricerca sull'uso dei biomarcatori. Al baseline tutti i soggetti faranno una LDCT; il risultato sarà comunicato al soggetto e al suo MMG; il follow-up e gli eventuali accertamenti diagnostici saranno programmati secondo il protocollo prestabilito. Il protocollo sarà basato sulla stima volumetrica dei noduli e sul tempo di raddoppiamento delle lesioni incerte. Anche le calcificazioni cardiovascolari saranno comunicate ai MMG. I soggetti senza una diagnosi di Ca polmonare saranno screenati nuovamente un anno dopo. Tutte le fasi saranno strettamente valutate. La fattibilità del nuovo approccio di lettura volumetrica, la forte integrazione fra lo screening LDCT e la cessazione del fumo e il miglior regime di screening saranno i principali outcome di questo Progetto.</p>	510.662,00	406.328,00	ISPRO	capofila	244.000,00	193.000,00
				AOU CAREGGI	partner	96.000,00	76.800,00
				AOU PISANA	partner	170.662,00	136.528,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
KNOW PAIN	<p>Il trattamento standard di riferimento post-chirurgia dei pazienti con carcinoma colorettale allo stadio precoce o avanzato (III-IV) prevede l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX) o capecitabina (XELOX). Uno dei principali effetti collaterali dell'oxaliplatino è l'insorgenza, nel 30% circa dei pazienti, di uno stato neuropatico persistente e farmaco-resistente. In aggiunta all'impatto negativo sulla qualità di vita, la neuropatia da oxaliplatino (OIN) costringe in molti casi all'interruzione del trattamento, con conseguenze negative sull'outcome clinico. Le ragioni dell'insoddisfacente gestione clinica di OIN sono da ricercarsi nella inadeguata comprensione della sua fisiopatologia e nella mancanza di strumenti di valutazione preliminare di una possibile predisposizione allo sviluppo di OIN. L'evidenza che non tutti i pazienti sviluppano OIN indica che la suscettibilità individuale è determinante nel processo patogenetico. L'identificazione di profili genetici ed epigenetici specifici, stanti alla base della fisiologia della OIN può dare impulso allo sviluppo di nuovi strumenti specifici per la prognosi e il trattamento della OIN. Sulla base di queste premesse, KNOWPAIN punta all'identificazione di profili genetici associati a OIN (Obiettivo Operativo 1, OO1) e all'identificazione e caratterizzazione di nuovi bersagli OIN-specifici (OO2) per la successiva progettazione di nuovi strumenti farmacologici personalizzati. Questi obiettivi saranno raggiunti valutando profili genetici e mediatori (NAM) specifici della OIN in pazienti trattati con oxaliplatino che abbiano o non abbiano sviluppato neuropatia. La presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), potenzialmente associati allo sviluppo della OIN sarà esaminata sul DNA da sangue periferico dei pazienti (OO1). Sulla stessa popolazione verranno valutate le alterazioni dei livelli plasmatici di NAM (OO2). Nella fase di approfondimento preclinico i NAM strettamente associati a OIN saranno testati e caratterizzati in base alla loro capacità di (i) indurre uno stato OIN-simile in animali naive, e (ii) alterare le proprietà elettriche di neuroni localizzati in centri nervosi coinvolti nella trasmissione del dolore. Tali risultati dell'OO2 valideranno l'esistenza di un legame di causa-effetto tra i NAM e la OIN. Dopo il completamento di OO1 e OO2, i dati genetici e sperimentali verranno elaborati e interpretati al fine di identificare profili di SNP e NAM statisticamente rilevanti nei pazienti in esame (OO3). In prospettiva, l'impatto di KNOWPAIN sarà (1) l'utilizzo clinico, in seguito a opportuna validazione dei risultati su una coorte indipendente di pazienti, dei profili di SNP predittivi di OIN e (2) la progettazione di strumenti farmacologici OIN-specifici sulla base dei NAM individuati. Nella fase di valorizzazione dei risultati ottenuti da KNOWPAIN, è previsto il coinvolgimento di strutture dedicate al trasferimento farmacologico afferenti al Distretto di Scienze della Vita della Regione Toscana.</p>	613.000,00	490.400,00	AOU CAREGGI	capofila	171.000,00	136.800,00
				Università degli studi di Firenze	partner	357.000,00	285.600,00
LUNGUIDE	<p>Lo scompenso cardiaco acuto (SC) è una la causa più frequente di ospedalizzazione in pazienti sopra i 65 anni. Dopo 30 giorni dalla dimissione fino al 25% dei pazienti ha un evento infausto come la morte o la necessità di un nuovo ricovero. Il motivo principale di ricovero è la congestione, dovuta soprattutto al fatto che molti pazienti vengono dimessi senza sintomi ma con ancora una certa quota di congestione residua, in particolare congestione polmonare. Questo è dovuto principalmente alla mancanza di un marcatore oggettivo e non invasivo per misurare in modo accurato la congestione polmonare. L'ecografia polmonare, tramite la valutazione delle linee B che rappresentano la visualizzazione ecografica dell'edema interstiziale polmonare, sono adesso nelle raccomandazioni per la gestione della dispnea acuta, in pazienti con sospetto SC. Pochi dati sono però presenti riguardo il ruolo delle linee B nel monitorare la riduzione di congestione polmonare e nel guidare la terapia diuretica. <b>Scopo:</b> Valutare se l'aggiunta della visualizzazione delle linee B sonografiche alla gestione standard del paziente con SC acuto possa ridurre la durata del ricovero o il numero di riospedalizzazioni precoci. Questo modello gestionale sarà testato in un ospedale universitario "centrale", quindi ottimizzato, e poi applicato a un ospedale periferico, per valutarne l'applicabilità su larga scala. Una piattaforma di "e-learning/training", già in uso per il training online di operatori sanitari, sarà utilizzato per supportare il training in ecografia polmonare e per il mantenimento delle competenze. <b>Metodi:</b> Saranno arruolati almeno 158 pazienti consecutivi ammessi in pronto soccorso con diagnosi di SC, e divisi in due bracci: Gruppo 1 "Gestione Standard" e Gruppo 2 "Guidato dall'ecografia polmonare". I pazienti del Gruppo 2 riceveranno un'ecografia polmonare all'ammissione, ogni giorno di ricovero e ogni volta sia clinicamente indicato. Le informazioni derivanti dall'ecografia polmonare saranno integrate e non utilizzate in sostituzione dei parametri standard, per ottimizzare la gestione dei fluidi e la terapia diuretica. Un questionario validato sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari sarà sottoposto ai pazienti durante l'ospedalizzazione. Queste informazioni saranno poi utilizzate nel follow-up per interventi personalizzati per educare i pazienti a un corretto stile di vita. I pazienti saranno seguiti tramite le esistenti piattaforme digitali, in piena conformità alle vigenti leggi sulla privacy e previo consenso informato, per valutare il tasso di morte e reospedalizzazione a 30 e 90 giorni. <b>Risultati attesi:</b> L'ipotesi del progetto è che i pazienti del Gruppo 2, che sono stati gestiti con l'ausilio dell'ecografia polmonare, saranno dimessi con un minor grado di congestione polmonare residua, che si tradurrà in un ridotto numero di ospedalizzazioni e di conseguenza miglior prognosi per il paziente e costi ridotti per il sistema sanitario e per la società.</p>	489.913,00	391.930,00	Università di Pisa	capofila	161.250,00	129.000,00
				AOU PISANA	partner	83.000,00	66.400,00
				Istituto di Fisiologia Clinica – CNR	partner	116.163,00	92.930,00
				ISPRO	partner	72.250,00	57.800,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	57.250,00	45.800,00
LYSOLATE	<p>Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono patologie monogeniche rare od ultra rare anche se molto probabilmente sottostimate. Alcune LSD sono trattabili: l'enzima deficitario può essere reintrodotta mediante terapia enzimatica sostitutiva, l'accumulo lisosomiale può essere ridotto mediante la terapia di riduzione del substrato, mentre alcuni composti, quali specifici chaperoni farmacologici (PC), possono migliorare la funzionalità dell'enzima deficitario. Al momento sono in fase di sviluppo anche terapie geniche, quali ad esempio l'approccio di stop codon read-through. La diagnosi di una LSD può essere semplice sulla base del sospetto clinico, specialmente nelle forme ad esordio neonatale o infantile. Viceversa, la diagnosi può avvenire in ritardo o può anche non avvenire poiché, specialmente nelle forme ad esordio giovanile e adulto, i sintomi clinici possono essere non specifici e confondersi con la sintomatologia di molte malattie neurodegenerative comuni (Parkinson, Alzheimer o atassie di varia eziologia). Le LSD ad esordio tardivo possono infatti presentare comunemente sintomi quali demenza, regressione psicomotoria, mioclonie, atassia, disartria e/o sintomi psichiatrici. L'obiettivo principale del progetto è la caratterizzazione di pazienti affetti da LSD ad esordio tardivo che condividono sintomi neurologici con le comuni malattie neurodegenerative, in modo da procedere tempestivamente con le terapie disponibili ed evitare sequele neurologiche importanti. Le Unità neurologiche coinvolte selezioneranno i pazienti da avviare al sequenziamento massivo (NGS) attraverso uno specifico pannello di geni responsabili di LSD con esordio tardivo e, ove necessario, da indirizzare al sequenziamento esomico. Fra gli scopi del progetto c'è lo sviluppo di nuovi metodi di diagnosi (1) e trattamento (2). (1) Metodi di diagnosi per Gangliosidosi GM1 e Niemann Pick C. È stato dimostrato che i livelli di ganglioside GM1 variano in pazienti affetti da Huntington e Parkinson, pertanto un test diagnostico per la valutazione dei livelli di ganglioside GM1 nel sangue può diventare un metodo attrattivo anche in tali patologie. (2) Lo sviluppo di nuovi PC aprirà nuove prospettive terapeutiche, ancora non disponibili, per la cura di malattie quali Gangliosidosi GM1, Gaucher, alfa e beta mannosidosi. Il progetto si avvarrà di cellule riprogrammate e differenziate in neuroni a partire da fibroblasti di pazienti affetti da LSD ad esordio tardivo al fine di valutare la sensibilità e la specificità dei nuovi metodi diagnostici sviluppati nel progetto (1) e le potenzialità terapeutiche dei nuovi PC proposti (2). Le cellule neuronali sono le cellule di elezione per valutare in vitro qualsiasi terapia per una malattia neurodegenerativa. Il nostro progetto, proponendo nuovi metodi diagnostici e nuovi approcci terapeutici, assume una valenza multitasking per la caratterizzazione di pazienti con sintomi a ponte fra Malattie neurodegenerative e Malattie metaboliche.</p>	720.000,00	576.000,00	AOU MEYER	capofila	320.000,00	256.000,00
				AOU CAREGGI	partner	90.000,00	72.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	90.000,00	72.000,00
				Istituto Nazionale di Ottica – CNR	partner	100.000,00	80.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	120.000,00	96.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
NAVIGATOR	<p>Un cambio di paradigma verso il modello delle 4P gioverebbe enormemente alla pratica oncologica, vista la notevole eterogeneità di biologia, manifestazione e risposta terapeutica di neoplasie. L'imaging quantitativo e gli interventi guidati da imaging giocano un ruolo chiave a riguardo, giacché forniscono informazioni morfologiche e funzionali multiparametriche, preziose per predizione e prognosi personalizzate e per approfondimenti sui meccanismi alla base delle risposte alla terapia.</p> <p>NAVIGATOR mira a potenziare la medicina di precisione e il modello 4P in oncologia promuovendo la ricerca traslazionale basata su analisi quantitative e multiomiche, per una migliore comprensione di biologia tumorale, rischio oncologico e per cure più efficaci.</p> <p>Il progetto fornirà una soluzione basata su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• una Biobanca di imaging, che raccoglierà, in maniera sicura e privacy-preserving, una grande mole di dati di imaging, curati e standardizzati, mantenuti con altri dati omici correlati. Si raccoglieranno analisi CT, RM e PET, dati clinici forniti dai servizi sanitari regionali e dati molecolari e di biopsia liquida</li> <li>• un ambiente di ricerca virtuale orientato alla open science, a disposizione di ricercatori e stakeholder clinici, per elaborare i dati attraverso servizi online per (i) estrarre biomarcatori gold standard e nuovi parametri di Radiomica; e (ii) creare e testare digital model dei pazienti, con tecniche di Big Data Analytics e Intelligenza Artificiale. Tre neoplasie solide a forte criticità saranno considerate come casi d'uso iniziali per popolare la Biobanca (&gt;= 1500 casi) e per avanzamenti prognostici e terapeutici. Fenotipizzazione, stratificazione del rischio e reattività alla terapia saranno i target principali in tal senso. E' da notare che il modello di dati della Biobanca sarà altamente flessibile, per garantirne scalabilità e future integrazioni con altri tipi di tumore, altre biobanche di imaging o campioni biologici.</li> </ul> <p>NAVIGATOR conta su un forte network di ospedali, aziende ospedaliere universitarie e istituti di ricerca, la cui esperienza multidisciplinare contribuirà a definire protocolli standardizzati di acquisizione e reporting di immagini e radiomica, e darà uno slancio a ricerca clinica e analisi dei dati nei tre casi studiati. ARS contribuirà con dati clinici ed expertise in data science.</p> <p>Gli attori internazionali associati supporteranno il coordinamento con altre iniziative emergenti a livello UE (ad es, Mark Found Inst of Integrated Cancer Medicine di Cambridge), garantendo valenza internazionale e innovatività. NAVIGATOR definirà, con un'opportuna Governance, le politiche operative della Biobanca, nel rispetto di normative vigenti relative a etica, sicurezza e privacy. La vision sarà quella di rendere la biobanca un servizio regionale, istituendo una pietra miliare a collegamento della Toscana con altre infrastrutture mondiali di Biobanking e a supporto di nuova ricerca, nuovi progetti, nuovi servizi agli stakeholder e futuri finanziamenti</p>	999.000,00	799.200,00	Università di Pisa	capofila	295.000,00	236.000,00
				Istituto di Scienze e tecnologie dell'Informazione – CNR	partner	290.000,00	232.000,00
				IFAC – CNR	partner	110.000,00	88.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	103.000,00	82.400,00
				AOU SENESE	partner	101.000,00	80.800,00
				AOU CAREGGI	partner	100.000,00	80.000,00
NIKE	<p>Molteplici evidenze suggeriscono un'alta prevalenza di una eziologia genetica delle malattie renali rare. I recenti progressi delle tecnologie di sequenziamento (Next-generation sequencing NGS) hanno portato ad un significativo miglioramento della diagnosi delle malattie renali rare. Tuttavia, la complessità della diagnosi genetica rappresenta un principale problema nella gestione e nel trattamento del paziente. L'applicazione della NGS genera un numero elevato di informazioni, che per arrivare ad una corretta diagnosi, devono essere analizzate correttamente da genetisti, nefrologi, bioinformatici ed integrate con le informazioni ottenute dai ricercatori di base mediante lo sviluppo di modelli personalizzati di malattia. Un percorso diagnostico così innovativo ed integrato, è attualmente disponibile in pochi centri in tutto il mondo e non può essere facilmente applicato nella pratica clinica di ogni giorno. In effetti, la mancanza di competenze specifiche da parte delle unità di Nefrologia limita la possibilità di ottenere una corretta diagnosi genetica per la maggior parte dei pazienti affetti da malattie renali rare. Questo comporta un aumento della morbilità, del rischio di trattamenti inappropriati e di progressione della malattia renale cronica (CKD), comportando costi elevati di gestione e un grosso impatto sulla vita del paziente. Per questi motivi, questo progetto ha lo scopo di: 1. Proporre un algoritmo diagnostico integrato per estendere a tutti i pazienti con età minore di 40 anni affetti da CKD della regione Toscana, nuove strategie di diagnostica personalizzata e di trattamento delle malattie renali rare. Tale algoritmo diagnostico si baserà su un costante cross-talk tra i centri periferici di nefrologia e un'equipe multidisciplinare e sulla validazione delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche a livello europeo; 2. Promuovere l'implementazione della diagnosi personalizzata di CKD con aggiornamento costante del pannello di geni da analizzare in base alla scoperta di nuovi geni causativi; 3. Supportare la diagnosi personalizzata con implementazione di modelli personali di malattia passando da modelli cellulari 2D a modelli di organo-on a-chip 3D; 4. Identificazione delle vie di segnalazione come potenziali target per trattamenti farmacologici delle malattie renali utilizzando il Sequenziamento dell'RNA su singola cellula; 5. Messa a punto di approcci preclinici di gene-editing per il trattamento personalizzato di malattie renali selezionate. In breve, i risultati di questo progetto hanno il potenziale per introdurre una significativa innovazione nel processo di diagnosi e gestione clinica di pazienti affetti da malattie renali rare</p>	1.000.000,00	800.000,00	AOU MEYER	capofila	240.000,00	192.000,00
				Università degli Studi di Siena	partner	210.000,00	168.000,00
				Università degli Studi di Firenze	partner	240.000,00	192.000,00
				AOU CAREGGI	partner	110.000,00	88.000,00
				AOU PISANA	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	100.000,00	80.000,00
NIMBLE	<p>La crescita dell'infarto (IG) e l'edema cerebrale (BE) sono fenomeni cardine del peggioramento clinico precoce dopo ictus ischemico. Le caratteristiche dell'edema cerebrale, la differenziazione tra edema citotossico ed edema vasogenico e l'estensione della lesione ischemica possono essere visualizzati "in vivo" con tecniche di neuroimaging avanzato ed in particolare mediante Risonanza Magnetica (MRI). Alcuni studi hanno inoltre mostrato come i livelli di alcuni biomarcatori circolanti siano associati allo sviluppo di BE e IG. Lo studio delle interazioni tra biomarcatori circolanti e neuroimaging, in relazione agli esiti clinici, neurologici e funzionali sfavorevoli dopo ictus ischemico e la comprensione della riorganizzazione neuronale a livello cellulare e subcellulare dovuta all'ischemia potrebbe fornire informazioni per prevenire o contrastare il peggioramento clinico precoce dopo ictus ischemico acuto. Per raggiungere questo obiettivo abbiamo pianificato una ricerca sia clinica sull'uomo che sperimentale nell'animale. Nel progetto denominato NIMBLE proponiamo uno studio osservazionale prospettico: una serie consecutiva di pazienti con ictus ischemico acuto ammessi al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi trattati o non trattati con terapie di rivascolarizzazione, sarà studiata con TC cerebrale in acuto, a 24 ore e a 3 mesi, oltre a MRI cerebrale a 7 giorni. In questi pazienti verranno misurati a livello sierico diversi marcatori molecolari di IG e BE. I loro livelli saranno analizzati in relazione agli outcome misurabili dello studio, ossia BE ed IG definiti alle immagini TC e MRI in vivo, il volume finale della lesione ischemica alla TC a 3 mesi e l'esito clinico e funzionale a 3 mesi valutato con la scala di Rankin modificata. Inoltre, creeremo un nuovo modello sperimentale di ictus più vicino alla clinica basato sull'occlusione fototrombotica con ricanalizzazione dell'arteria cerebrale media. Applicheremo tecniche avanzate di imaging ottico per analizzare come la riorganizzazione strutturale dei neuroni a livello cellulare e subcellulare sia correlata con lo stravasamento di mezzo di contrasto e con i livelli di biomarcatori circolanti in ictus in fase acuta. Infine, su questo modello murino testeremo l'effetto di un agente neuroprotettivo, il Glyburide, sui livelli dei biomarcatori, sull'estensione dell'edema, sulla plasticità neuronale strutturale e sui volumi delle lesioni. Nel progetto è prevista una fase fondamentale di valutazione sulla trasferibilità dei risultati dal modello sperimentale alla clinica. In particolare verificheremo quanto il modello murino specificamente messo a punto per questo progetto possa dare informazioni affidabili sulla plasticità neuronale nella fase acuta dopo ictus ischemico. Una volta validato, il modello potrà essere utilizzato per generare ipotesi sui meccanismi patofisiologici che sottendono al peggioramento clinico causato dallo sviluppo di IG e BE</p>	880.000,00	704.000,00	Università degli Studi di Firenze	capofila	307.500,00	246.000,00
				AOU CAREGGI	partner	322.500,00	258.000,00
				Istituto di Nanoscienze – CNR	partner	250.000,00	200.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
OLIMPIA	<p>L'obiettivo generale della proposta OLIMPIA è quello di dimostrare la rilevanza clinica e tecnologica, l'adeguatezza economica e l'accettabilità da parte di tutti gli stakeholders di un nuovo modello sanitario incentrato sul paziente, basato sull'utilizzo di sensori indossabili, interfacce avanzate, algoritmi intelligenti e piattaforme cloud per la prevenzione, monitoraggio e gestione della malattia di Parkinson (MP). Questo modello innovativo propone di applicare un'appropriata gestione dei pazienti con MP definendo nuovi percorsi assistenziali attraverso il Day Service, che può coadiuvare l'accesso a percorsi diagnostici e terapeutici specifici promuovendo la continuità della cura.</p> <p>La proposta OLIMPIA nasce come follow-up del progetto DAPHNE (Regione Toscana FAS SALUTE 2014, CUP J52116000170002), dove sistemi di sensori indossabili sono stati sviluppati e testati su oltre 300 soggetti in collaborazione con una rete Italiana di Neurologie costituita all'interno del progetto. Grazie alla precedente esperienza, la proposta OLIMPIA parte da un'ottima base che può garantire l'immediata integrazione delle tecnologie nel Servizio Sanitario Regionale (SSR) attuale e promuovere sperimentazioni reali per il concreto utilizzo del sistema proposto al termine del progetto.</p> <p>In particolare, la proposta OLIMPIA mira ad analizzare e stimare le ricadute economiche e sanitarie delle innovazioni tecnologiche, come l'utilizzo di nuove tecnologie ICT, Cloud, mobile e AI nel settore sanitario e assistenziale relativo ai servizi per la MP. Parallelamente, OLIMPIA affronterà specifiche sfide cliniche e scientifiche, per migliorare la diagnosi, il monitoraggio e la terapia dei pazienti. Grazie alla collaborazione con i medici di medicina generale (MMG), OLIMPIA combinerà uno screening olfattivo con i sensori indossabili per individuare pazienti in fase precinica. Questo sarà raggiunto attraverso 1) la validazione delle tecnologie proposte come dispositivi medici oggettivi; 2) l'identificazione di metodi e tecniche di machine learning avanzato per riconoscere i sintomi della MP sin dalla fase prodromica della malattia.</p> <p>L'ambizione e la caratteristica distintiva di OLIMPIA è quella di sviluppare ed integrare una piattaforma tecnologica che faciliterà la collaborazione tra tutti gli stakeholders coinvolti nel progetto (pazienti, specialisti, MMG, caregivers, volontari, ricercatori, bioingegneri, dirigenti sanitari, enti governativi e responsabili politici) facilitando la possibilità di studiare e definire nuovi modelli di servizi, superando le barriere per il trasferimento tecnologico, come ad esempio questioni etiche e sociali e cybersecurity, e migliorare la qualità dei servizi e la qualità di vita dei pazienti. Per la reale applicazione nel SSR al termine del progetto, OLIMPIA usufruirà della Rete Telematica Regionale Toscana (RTRT) e fornirà una soluzione Software as a Service (SaaS) completamente interoperabile con il centro dati Tuscany Internet Exchange (TIX).</p>	921.120,00	736.896,00	Scuola Superiore Sant'Anna	capofila	386.520,00	309.216,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	257.050,00	205.640,00
				AOU CAREGGI	partner	92.600,00	74.080,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	92.600,00	74.080,00
				Istituto di fisiologia clinica – cnr	partner	92.350,00	73.880,00
OPT HEPAC	<p>L'infezione cronica HCV è un importante problema di sanità pubblica. Lo sviluppo di agenti antivirali ad azione diretta ha permesso di stabilire degli obiettivi per l'eliminazione dell'infezione aventi come orizzonte temporale il 2030. Questi obiettivi comprendono la riduzione della porzione di casi ancora non diagnosticati e l'incremento della copertura del trattamento. Nel quadro del Piano Nazionale per le Epatiti Virali (PNEV), la Regione Toscana ha fatto proprio questi obiettivi con il Progetto per la realizzazione di un programma per il controllo dell'epatite cronica C in Toscana per il triennio 2018-2020, (DGR397/2018). Sono coinvolte nella diagnosi e nella continuità terapeutica per gli individui con infezione cronica da HCV diverse strutture all'interno del Servizio Sanitario Regionale (SSR). Queste strutture comprendono i Medici di Medicina Generale, i SERD/SERT, e i servizi di medicina penitenziaria. Un ulteriore contributo per le attività di diagnosi e supporto è fornito da ONLUS che operano nei gruppi di persone a rischio quali i tossicodipendenti. Il trattamento farmacologico della infezione cronica da HCV è fornito da 13 "centri prescrittori", definiti con Delibera Regionale tra le strutture del SSR. OPT-HepaC coinvolgerà i servizi del SSR che operano nell'ambito della diagnosi e del trattamento della infezione HCV, nelle attività di promozione ed offerta attiva dei test di screening per infezione da HCV, al fine di aumentarne la copertura nei gruppi di popolazione a maggior rischio con la più alta prevalenza, secondo quanto ricavato dai dati epidemiologici disponibili. L'intervento è finalizzato ad ottenere una ottimale presa in carico da parte delle strutture deputate al trattamento con un percorso rapido di inizio della cura per i pazienti con infezione cronica HCV. Questo obiettivo viene perseguito attraverso la condivisione di procedure e percorsi collaborativi tra i centri prescrittori e le altre strutture del SSR. Verrà sviluppato un sistema di sorveglianza epidemiologica a supplementare i dati correnti già disponibili quali, ad esempio, le Schede di Dimissione Ospedaliera. Questo consentirà di effettuare analisi epidemiologiche sia descrittive, di prevalenza ed incidenza, che analitiche, su specifici gruppi della popolazione, che permetteranno di valutare la continuità delle cure, la loro efficienza ed efficacia sia dal punto di vista epidemiologico che organizzativo. OPT.HepaC fornirà gli elementi per identificare i percorsi ottimali di diagnosi e trattamento, anche in relazione alle caratteristiche dei servizi sanitari e della popolazione ad essi afferente, con particolare riguardo ad i gruppi a rischio, consentendo così la definizione di strategie "evidence-based" per il periodo successivo al 2020.</p>	1.000.000,00	800.000,00	Università di Pisa	capofila	240.000,00	192.000,00
				Scuola Superiore Sant'Anna	partner	160.000,00	128.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU CAREGGI	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU PISANA	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU SENESE	partner	100.000,00	80.000,00
				PANCREAS ED	<p>L'obiettivo generale del progetto è quello di dare impulso alla diagnosi precoce del cancro del pancreas utilizzando nuove sonde specifiche e possibilmente nuovi marcatori circolanti.</p> <p>Già circa venti anni fa, è stato osservato che l'espressione di un proteoglicano- eparansolfato (HSPG), il glicopiano-1, è drammaticamente sovra-regolata nei tumori del pancreas umano. HSPG lega fattori di crescita come FGFs e la sovra-espressione di molti fattori di crescita mitogenici e dei loro recettori, inclusi gli HSPG, potrebbe essere correlata con l'aggressività del tumore stesso.</p> <p>Alcuni HSPG espressi nel carcinoma pancreatico, possono essere legati con elevata affinità, da un peptide legante l'eparina, NT4. NT4 penetra specificamente nelle cellule tumorali in modelli animali e nei tessuti tumorali provenienti da resezioni chirurgiche. NT4 è un peptide stabile multimerico che lega le HSPG e in particolare i glicosaminoglicani ipersolfati. Questo peptide e i suoi analoghi sono candidati interessanti come ligandi di nuovi indicatori per la diagnosi precoce del pancreas.</p>	950.000,00	760.000,00
Università degli studi di Siena	partner	725.000,00	580.000,00				
Università degli studi di Firenze	partner	95.000,00	76.000,00				

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
PART	<p>È noto che alcuni tumori sono legati a fattori genetici ereditari. Questo aspetto è particolarmente evidente per il carcinoma della mammella (BC) e dell'ovaio (OC), tumori strettamente connessi in cui mutazioni nei geni di predisposizione BRCA1 e BRCA2 svolgono un ruolo chiave. In rispondenza ai dettami del Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018, alcune Regioni hanno definito dei percorsi strutturati per l'individuazione e la presa in carico delle donne ad alto rischio per BC e OC. In Toscana il Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) ha suggerito un'organizzazione strutturata su due livelli (Ambulatorio di I livello e Ambulatorio II livello), ma non è stato fornito alcuno strumento operativo. Il nostro gruppo di lavoro ha come obiettivo quello di sviluppare materiali specifici e procedure standard efficaci per avviare un programma regionale ben strutturato per l'individuazione e la gestione degli individui ad alto rischio per BC e/o OC. In particolare, verranno sviluppate procedure per una corretta identificazione dei soggetti ad alto rischio e per quelli portatori di una mutazione genetica e per uno screening e una gestione "su misura" in base al profilo di rischio individuale. In questo contesto, ci proponiamo di identificare un singolo laboratorio di riferimento per ciascuna delle tre Aree Vaste, in grado di garantire un test genetico rapido e di qualità. Inoltre, ci occuperemo di tutti gli aspetti etici sviluppando documenti e materiali per proteggere la riservatezza dei dati dei pazienti e i risultati del test genetico. Vi sono molti elementi per ritenere che alcuni fattori, genetici e non genetici, incluso lo stile di vita e l'ambiente, possano modulare la penetranza delle mutazioni e il rischio familiare di BC, pertanto, nell'ottica di un intervento di prevenzione primaria, svilupperemo materiali informativi sulla dieta e sull'attività fisica al fine di promuovere uno stile di vita sano. Una volta prodotti i materiali e sviluppate le procedure, ci proponiamo di dare ampia pubblicità al programma tramite materiale informativo rivolto ai MMG e agli specialisti e comunicazioni attraverso i mass media. Per testare la fattibilità e l'efficacia del programma, la validità e la qualità dei materiali e delle procedure sviluppati sarà condotto un progetto pilota su circa 50 pazienti per centro partecipante. Infine, per migliorare le conoscenze relative agli aspetti genetici della popolazione locale e per monitorare gli interventi intendiamo realizzare il prototipo di un database per la gestione dei dati relativi ai soggetti con test genetico positivo o con VUS (variante di significato incerto). Riteniamo che l'esperienza e i materiali sviluppati in questo programma potranno essere utilizzati in futuro per sviluppare linee guida per l'organizzazione dei Servizi genetici e per attività educative rivolte anche a pazienti ad alto rischio di cancro in sedi differenti, per le quali è evidente una componente genetica ereditaria.</p>	375.000,00	300.000,00	ISPRO	capofila	150.000,00	120.000,00
				AOU CAREGGI	partner	75.000,00	60.000,00
				AOU SENESE	partner	75.000,00	60.000,00
				AOU PISANA	partner	75.000,00	60.000,00
PCI 2 PDF	<p>Premesse: Gli anziani fragili hanno un aumentato rischio di disabilità ed utilizzo delle risorse sanitarie. Lo studio INTER-FRAIL ha dimostrato in Toscana che gli anziani fragili non disabili al domicilio possono essere identificati tramite un semplice questionario (Mossello et al. 2016), aprendo così la strada ad interventi preventivi. L'approccio migliore per prevenire lo sviluppo di disabilità in anziani fragili è dibattuto. Nello studio LIFE, un programma di esercizio fisico ha ridotto l'incidenza di disabilità nella mobilità in soggetti anziani fragili, senza tuttavia influenzare l'autonomia nelle attività di vita quotidiana e le ospedalizzazioni; ulteriori studi attualmente in corso stanno verificando l'efficacia di interventi multi-modali generalmente incentrati sull'esercizio fisico. Scopo dello studio: Verificare l'efficacia di un intervento di Medicina di Iniziativa ad elevata sostenibilità, che combini un percorso formativo per Medici di Medicina Generale (MMG) ed Infermieri di Comunità/Famiglia (ICF) e la collaborazione di queste figure con la Geriatria, in modo da prevenire il declino funzionale in soggetti anziani fragili. Disegno: Trial clinico randomizzato per cluster. Setting: 4 zone dell'ASL Toscana Centro (ATC), dove sono presenti U.O. di Geriatria. Partecipanti: • MMG e ICF: in ogni zona dell'ATC, saranno selezionati 4 MMG ed 4 ICF (16 diadi MMG-ICF). Ciascuna diade di ogni zona verrà assegnata casualmente al gruppo attivo o di controllo. • Pazienti: soggetti di anni 70+ fragili secondo lo strumento INTER-FRAIL. Numerosità campionaria: Sulla base di una variazione di 0,5 punti dell'outcome primario Short Physical Performance Battey (SPPB), considerando l'inflazione della varianza legata al reclutamento per cluster e stimando una perdita al follow-up del 25% in due anni, si stima di dover reclutare 576 partecipanti in totale (36 per ognuna delle 16 unità territoriali). Intervento attivo: 1. MMG ed ICF appartenenti al gruppo attivo riceveranno una formazione in presenza su tematiche geriatriche ed una successiva supervisione geriatrica sulla gestione di problematiche complesse 2. I MMG del gruppo attivo potranno avvalersi di un fast-track ambulatoriale geriatrico per casi selezionati. Gruppo di controllo: MMG ed ICF del gruppo di controllo riceveranno materiale informativo, ma non il corso di formazione in presenza, sulle tematiche geriatriche. I MMG del gruppo di controllo potranno richiedere visite geriatriche tramite i canali convenzionali, senza fast-track. Endpoint primario: variazione del punteggio SPPB a 6 e 12 mesi, rilevato in cieco singolo. Endpoints secondari: includeranno dati amministrativi, raccolti dall'Agenzia Regionale di Sanità. 1) incidenza di disabilità; 2) accesso al Pronto Soccorso e ricovero ospedaliero; 3) presa in carico da parte dei servizi per non autosufficienti; 4) mortalità; 5) competenze di MMG e ICF (questionario); 6) costi sanitari diretti e indiretti</p>	573.867,00	458.900,00	AOU CAREGGI	capofila	312.667,00	250.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	261.200,00	208.900,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
PERCARE	I progressi terapeutici degli ultimi anni hanno notevolmente diminuito la mortalità dei pazienti colpiti da infarto acuto del miocardio (IM), una delle maggiori cause di mortalità e morbidità al mondo, determinando però, a lungo termine, consentendo attualmente a meno del 15% dei pazienti di riprendersi completamente e tornare alla vita normale. Il fatto che fino al 20% dei pazienti con ictus abbiano meno di 55 anni, quindi pienamente nella loro vita professionale, lo rende ancora più rilevante. Tutti i domini cognitivi sono influenzati dall'ictus, tuttavia le funzioni motorie sono alterate frequentemente nell'80-85% dei pazienti. Gli sforzi per migliorare la terapia neuro-riabilitativa rimangono insoddisfacenti, lasciando molti pazienti significativamente danneggiati, con una mancanza di indipendenza e la necessità di assistenza continua da parte degli operatori sanitari. Le ragioni di ciò sono molteplici, ma possono essere riassunte in due gruppi principali, fortemente interrelati: (i) comprensione insufficiente dei processi biologici rilevanti per il recupero e (ii) un uso insufficiente e non personalizzato di strategie innovative di trattamento riabilitativo (ad es. robotica indossabile). L'obiettivo della presente proposta è quindi di spianare la strada a un trattamento neuroriabilitativo personalizzato e di precisione, adattato alle caratteristiche individuali dei pazienti, per ottenere il massimo effetto terapeutico. Obiettivi intermedi saranno quindi: (i) generare un set di dati di pazienti colpiti da ictus, valutati longitudinalmente con un approccio multimodale multi-dominio in grado di determinare biomarcatori per "fenotipizzare" il singolo paziente secondo il corso della malattia e il grado di recupero, risposta al trattamento prevista e stratificazione del trattamento (ii) migliorare la conoscenza della plasticità cerebrale dopo l'ictus con un modello murino di neuroriabilitazione (iii) applicare tecniche di machine learning per prevedere l'esito delle procedure di riabilitazione dal profilo iniziale del paziente (iv) testare l'impatto di protocolli di riabilitazione facenti uso di realtà virtuale (VR) e strategie di intervento adattive basate su robot, personalizzati per le caratteristiche del singolo paziente. Siamo convinti che questo progetto rafforzerà la posizione nazionale e persino internazionale del sistema sanitario della Regione Toscana nel campo dell'ictus, del recupero dall'ictus e della traduzione clinica delle neuro tecnologie per la riabilitazione. Rafforzerà inoltre l'impatto di partner clinici e accademici nel campo delle neuroscienze traslazionali. Inoltre, l'idea di strette collaborazioni tra partner clinici e le antenne scientifiche localmente consolidate di Scuola Superiore Sant'Anna e CNR a Pisa ha un forte carattere di modello per un nuovo concetto di sfruttamento ottimale dei dati dei pazienti e per porsi all'avanguardia della scienza traslazionale, verso la piena realizzazione della medicina personalizzata in Toscana.	890.740,00	702.160,00	Scuola Superiore Sant'Anna	capofila	294.250,00	235.400,00
				Laboratorio Europeo di Spettroscopia non Lineare (LENS)	partner	296.680,00	226.920,00
PERSONA	L'ictus è la malattia epidemica del 21° secolo, come risulta evidente dalla sua elevata incidenza (1,5 milioni di casi / anno in Europa e 15 milioni all'anno in tutto il mondo). L'ictus è la causa principale di disabilità a lungo termine, consentendo attualmente a meno del 15% dei pazienti di riprendersi completamente e tornare alla vita normale. Il fatto che fino al 20% dei pazienti con ictus abbiano meno di 55 anni, quindi pienamente nella loro vita professionale, lo rende ancora più rilevante. Tutti i domini cognitivi sono influenzati dall'ictus, tuttavia le funzioni motorie sono alterate frequentemente nell'80-85% dei pazienti. Gli sforzi per migliorare la terapia neuro-riabilitativa rimangono insoddisfacenti, lasciando molti pazienti significativamente danneggiati, con una mancanza di indipendenza e la necessità di assistenza continua da parte degli operatori sanitari. Le ragioni di ciò sono molteplici, ma possono essere riassunte in due gruppi principali, fortemente interrelati: (i) comprensione insufficiente dei processi biologici rilevanti per il recupero e (ii) un uso insufficiente e non personalizzato di strategie innovative di trattamento riabilitativo (ad es. robotica indossabile). L'obiettivo della presente proposta è quindi di spianare la strada a un trattamento neuroriabilitativo personalizzato e di precisione, adattato alle caratteristiche individuali dei pazienti, per ottenere il massimo effetto terapeutico. Obiettivi intermedi saranno quindi: (i) generare un set di dati di pazienti colpiti da ictus, valutati longitudinalmente con un approccio multimodale multi-dominio in grado di determinare biomarcatori per "fenotipizzare" il singolo paziente secondo il corso della malattia e il grado di recupero, risposta al trattamento prevista e stratificazione del trattamento (ii) migliorare la conoscenza della plasticità cerebrale dopo l'ictus con un modello murino di neuroriabilitazione (iii) applicare tecniche di machine learning per prevedere l'esito delle procedure di riabilitazione dal profilo iniziale del paziente (iv) testare l'impatto di protocolli di riabilitazione facenti uso di realtà virtuale (VR) e strategie di intervento adattive basate su robot, personalizzati per le caratteristiche del singolo paziente. Siamo convinti che questo progetto rafforzerà la posizione nazionale e persino internazionale del sistema sanitario della Regione Toscana nel campo dell'ictus, del recupero dall'ictus e della traduzione clinica delle neuro tecnologie per la riabilitazione. Rafforzerà inoltre l'impatto di partner clinici e accademici nel campo delle neuroscienze traslazionali. Inoltre, l'idea di strette collaborazioni tra partner clinici e le antenne scientifiche localmente consolidate di Scuola Superiore Sant'Anna e CNR a Pisa ha un forte carattere di modello per un nuovo concetto di sfruttamento ottimale dei dati dei pazienti e per porsi all'avanguardia della scienza traslazionale, verso la piena realizzazione della medicina personalizzata in Toscana.	1.000.000,00	800.000,00	Scuola Superiore Sant'Anna	capofila	310.000,00	248.000,00
				AOU PISANA	partner	340.000,00	272.000,00
				Istituto di neuroscienze – CNR	partner	250.000,00	200.000,00
				Fondazione Don Carlo Gnocchi	partner	100.000,00	80.000,00
PRAMA	Gli studi clinici sul morbo di Alzheimer (AD) degli ultimi anni sono stati ideati sulla base di ipotesi sulla patogenesi della malattia considerate oggi in parte superate, e seguendo criteri di selezione dei pazienti approssimativi. Il risultato è stato l'inclusione di pazienti affetti da forme eterogenee di AD con probabile sensibilità diversa ai principi attivi. Ad esempio recenti studi hanno evidenziato che esistono differenti fenotipi clinici di AD e che la differenziazione tra sottotipi di malattia potrebbe essere dovuta al modo in cui il peptide beta-amiloide si autoassembla in aggregati a livello cerebrale. Un'indagine integrata basata su più marcatori selezionati sulla base dell'evidenza scientifica ad oggi disponibile come l'imaging cerebrale e l'analisi di biomarcatori molecolari è considerata una soluzione attraente per supportare i medici nell'identificazione dei diversi fenotipi di malattia anche negli stadi più precoci e dunque a sviluppare un trattamento personalizzato per ogni gruppo di pazienti. Nel progetto PRAMA intendiamo elaborare una strategia di predizione personalizzata dell'andamento della malattia basata sull'ipotesi che i principali precursori del morbo di AD possano formare aggregati specifici responsabili di quadri clinici distinti della malattia con conseguente sensibilità differente ai farmaci. Nel dettaglio saranno condotti studi sistematici di caratterizzazione con tecniche biochimiche, biofisiche e di spettroscopia ottica di biomarcatori molecolari (peptide beta-amiloide e proteina tau principalmente) estratti da fluido cerebrospinale di 100 individui inclusi pazienti in stadi progressivi di AD. Tali dati forniranno informazioni su composizione, struttura, livello di aggregazione e tossicità del biomarcatore che genererà un profilo proteomico del contenuto di biomarcatore di ciascun individuo. Gli stessi pazienti saranno sottoposti a imaging di risonanza magnetica (MRI) seguito da un'analisi d'immagine radiomica basata su features multiple. L'intero set di dati biochimici, ottici, MRI, inclusi parametri clinici e di valutazione neuropsicologica dei pazienti sarà elaborato attraverso tecniche analitiche per scoprire, innanzi tutto, correlazioni tra biomarcatori innovativi o standard, quindi per scoprire una classificazione dei pazienti sulla base di fenotipi diversi di AD. Le più recenti tecniche di Big Data analytics, Machine Learning e intelligenza artificiale verranno impiegate per modellare ed elaborare i dati multidimensionali collezionati in PRAMA. L'obiettivo sarà poi scoprire risposte a carattere diagnostico, prognostico e/o predittivo delle differenti fasi della malattia e su base personalizzata legata al fenotipo. Complessivamente, la proposta del progetto PRAMA rappresenta una prospettiva ad elevato impatto umano e socioeconomico con vantaggi notevoli in differenti ambiti incluso ridurre i costi del SSN e migliorare il benessere della popolazione mondiale nell'immediato futuro.	920.000,00	736.000,00	IFAC-CNR	capofila	320.000,00	256.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	200.000,00	160.000,00
				AOU CAREGGI	partner	200.000,00	160.000,00
				Istituto di scienze e tecnologie dell'informazione – CNR	partner	200.000,00	160.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
PREMED 2	Negli ultimi 10 anni la prevalenza del diabete in Italia è cresciuta dal 5,1% nel 2007 al 6,7% nel 2017 e questa crescita è associata a un aumento dei costi per l'individuo e per la società. Attualmente una persona con diabete utilizza il doppio delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale rispetto alla persona senza diabete. Pertanto, la prevenzione del diabete è altamente raccomandabile, ma di difficile attuazione. Ciò è dovuto, almeno in parte, all'eterogeneità del diabete che rende la risposta all'intervento (e al trattamento) solo parzialmente efficace. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 può favorire lo sviluppo di interventi preventivi da concentrare su coloro che ne beneficerebbero, risparmiando spese e potenziali effetti collaterali per soggetti a minor rischio. Lo scopo principale di questo progetto è quello di identificare la popolazione di soggetti a rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 sulla base di un approccio opportunistico. La selezione della popolazione verrà effettuata mediante la somministrazione del questionario FINDRISK reso disponibile presso i siti di assistenza primaria e pubblicizzato attraverso i media nei 30 mesi iniziali del progetto, con l'obiettivo di reclutare almeno 1200 soggetti. Tutti i soggetti con un rischio $\geq 20\%$ di sviluppare il diabete nei successivi 10 anni saranno caratterizzati sulla base delle abitudini alimentari (mediante questionari validati), dell'attività fisica (mediante dispositivi indossabili) e del profilo metabolico. Inoltre, sarà raccolto materiale biologico per l'isolamento e la determinazione quantitativa di esosomi, per la determinazione del profilo metabolico e per l'analisi del profilo di espressione di RNA e miRNA usando la tecnologia Nanostring. I dati saranno integrati per l'identificazione dei sottotipi a maggior rischio di sviluppare il diabete. Il censimento della popolazione reclutata verrà eseguito tramite monitoraggio annuale del registro del diabete e delle prescrizioni di farmaci antidiabetici. Un intervento comportamentale con sistema di mHealth via E-mail, web e telefono cellulare sarà sviluppato durante la prima metà del progetto e testato in un trial di 1 anno in due popolazioni ad alto rischio composte da soggetti obesi non diabetici (n=150) e donne con pregresso diabete gestazionale precedente (n=150). I soggetti saranno randomizzati a supporto di mHealth o raccomandazioni tradizionali per la valutazione della tolleranza glucidica e altri parametri metabolici e valutati all'ingresso e dopo 12 mesi di follow-up. I risultati di questo progetto saranno: i. fornire migliori informazioni sui meccanismi alla base delle diverse risposte all'intervento preventivo; ii. identificare i biomarcatori per la previsione del rischio di diabete e nuovi obiettivi per l'intervento preventivo; iii. Definire un percorso individualizzato per la prevenzione del diabete	1.000.000,00	789.000,00	Università di Pisa	capofila	600.000,00	469.000,00
				AOU PISANA	partner	200.000,00	160.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	200.000,00	160.000,00
PRECISE	L'obiettivo principale del progetto PRECISE è quello di ricercare, innovare, integrare e convalidare le tecnologie 3D esistenti e nuove in un nuovo framework oggettivo in grado di abilitare nella pratica clinica oncologica attuale, metodi e strumenti specifici per la formazione, la simulazione, l'intervento e il follow-up di approcci chirurgici personalizzati. Con il progetto sarà possibile progredire l'attuale stato dell'arte in cui il chirurgo si avvicina all'intervento chirurgico utilizzando solo immagini mediche o, al massimo, rendering 3D dell'anatomia di interesse e deve anche utilizzare dispositivi medici che non sono personalizzati sul paziente. Con l'approccio proposto da PRECISE, invece, il chirurgo sarà in grado di simulare l'intervento in diversi scenari e di testare una serie di strumenti diversi e personalizzati, trovando le migliori opzioni. Inoltre, gli strumenti e i dispositivi medici sviluppati per la simulazione saranno realizzati in forma di prototipo rapido e successivamente utilizzati per l'intervento chirurgico vero e proprio, assicurando così un perfetto fitting sul paziente. Il progetto affronta pertanto una serie di sfide scientifiche e tecnologiche che comprendono l'elaborazione avanzata di dati medici multimodali e la ricostruzione 3D, la produzione additiva di prototipi per supportare la pianificazione realistica degli interventi e la formazione degli operatori sanitari, la visualizzazione interattiva e la prototipazione ottimizzata.	998.526,25	798.821,00	Università degli studi di Firenze	capofila	258.546,25	206.837,00
				AOU CAREGGI	partner	317.200,00	253.760,00
				AOU MEYER	partner	220.000,00	176.000,00
				AOU SENESE	partner	101.390,00	81.112,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	101.390,00	81.112,00
PRECISE CLL	La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è il tipo più comune di leucemia degli adulti nei Paesi occidentali. E' considerata una malattia cronica ma tuttora incurabile. Circa un terzo dei pazienti non necessita mai di trattamento. Una percentuale significativa dei pazienti riceve invece un trattamento continuo dal momento della diagnosi per una media di 10 anni o oltre. Fino a quattro anni fa la terapia era basata esclusivamente su immunochimioterapia per tutti i pazienti. Questo approccio potrebbe essere non soltanto poco efficace ma anche deleterio dato che può selezionare cloni resistenti. Recentemente nuovi farmaci, in particolare inibitori chinasi (ibrutinib e idelalisib) and un inibitore di Bcl2 (venetoclax), hanno rivoluzionato il quadro della LLC, con molti pazienti che ricevono trattamento continuo che mostrano una risposta oggettiva con conseguente prolungamento del controllo della progressione della malattia. I costi del trattamento della LLC sono altissimi, raggiungendo fino a 10.000 euro per anno. Due sono le criticità ancora non risolte in questa patologia: la spesa elevata del trattamento che grava sul SSN, e la perdita di risposta che porta alla morte di una percentuale significativa di pazienti, corrispondente a circa 1000 per anno. Malgrado vari studi abbiano identificato eterogeneità genetica nella LLC e molti marcatori prognostici negativi (IGHV non mutati, mutazioni di TP53, delezioni 11q), non esiste ad oggi una terapia mirata e ancora molti pazienti hanno ricadute che portano al decesso. In questo progetto triennale verranno analizzati circa 90 pazienti LLC con stato IGHV e FIS ben definito per esplorare nuovi approcci terapeutici basati sulla caratterizzazione molecolare approfondita del tumore, nello specifico: 1) identificazione di nuovi agonisti di STAT4. Infatti nostri studi precedenti hanno identificato la downregolazione di STAT4 e del suo bersaglio a valle p66Shc come fattori prognostici negativi nella LLC; 2) analisi genetica approfondita tramite sequenziamento dell'esoma, focalizzando principalmente l'attenzione su geni driver tumorali già noti e su geni collegati a STAT4 (e.g. HDAC, PTP, JAK ); 3) valutazione di una terapia genica personalizzata indirizzata alle cellule leucemiche con mutazioni di TP53. Si prevede che quest'ultimo approccio, basato su gene editing per veicolare un gene suicida verso le cellule mutate, sarà efficace per quel gruppo di pazienti la cui ricaduta è causata dall'espansione di cloni mutati in TP53. Questo studio risulterà nello sviluppo di nuovi farmaci mirati. Lo studio PRECISE-CLL identificherà inoltre la carta di identità del clone LLC, fornendo l'opportunità di trattare i pazienti con la migliore terapia possibile, riducendo al contempo i costi per il SSN in termini di: i) farmaci non necessari e ii) migliore qualità di vita. Complessivamente il nostro approccio potrebbe cambiare l'attuale percorso terapeutico standard identificando già dall'inizio la terapia personalizzata più appropriata.	790.000,00	608.000,00	Università degli Studi di Siena	capofila	448.000,00	358.400,00
				AOU SENESE	partner	263.000,00	191.400,00
				Istituto di chimica dei composti organometallici – CNR	partner	79.000,00	58.200,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
PREVIEW	<p>La malattia di Alzheimer (AD) ha un decorso pre-sintomatico che può durare da diversi anni a decenni. L'identificazione dei soggetti in fase precoce di malattia è cruciale per l'interventoterapeutico e la possibile prevenzione del declino cognitivo. La ricerca scientifica attuale è focalizzata sull'identificazione delle prime fasi del declino cognitivo. Il declino cognitivo soggettivo (SCD) viene definito come una condizione caratterizzata dalla presenza di lamentele circa le proprie capacità di cognitive, in assenza di deficit obiettivi ai test Cognitivi standardizzati corretti per età, genere e scolarità. Diversi studi recentemente hanno mostrato un'associazione tra questa condizione e un aumentato rischio di sviluppare AD. Lo scopo di questo studio è valutare attraverso strumenti di machine learning, l'accuratezza dei dati clinici, della valutazione neuropsicologica, dei tratti di personalità, della riserva cognitiva, di fattori genetici, dei biomarcatori di neurodegenerazione nel liquido cerebrospinale (CSF), delle registrazioni EEG e ERP nella eventuale conversione da condizione di SCD a Declino Cognitivo Lieve (MCI) e ad AD. Negli anni abbiamo già selezionato una popolazione di base di 300 pazienti con SCD [Bessi et al 2018]. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una accurata valutazione clinica ed a valutazione neuropsicologica estesa. Circa 250 soggetti hanno eseguito almeno un follow-up cliniconeuropsicologico. Circa 200 soggetti hanno un follow-up clinico-cognitivo di 10 anni o più, la genotipizzazione della Apolipoproteina E (ApoE), profilo di personalità e stima della riserva cognitiva.</p> <p>Il primo obiettivo dello studio è quello di completare il dato longitudinale clinico-neuropsicologico, per tutti i soggetti, in modo da delineare un "decorso di malattia": stabile, migliorato, convertito. Completeremo, per quella parte del campione summenzionato privo di follow up completo (circa 100 soggetti) i dati mancanti: ApoE, profilo di personalità e stima della riserva cognitiva. Per questi soggetti aggiungeremo nuove analisi: il brain-derived neurotrophic factor (BDNF) i biomarcatori liquorali di neurodegenerazione e la acquisizione di EEG e ERP. Incrementeremo infine il campione di base aggiungendo nuovi soggetti (circa 50) con SCD che completeranno l'intera serie di esami al basale: genetica (ApoE, BDNF), profilo di personalità e stima della riserva cognitiva, biomarcatori liquorali ed EEG+ERP. Tutti i dati saranno analizzati utilizzando un algoritmo di Machine Learning. Attraverso questo algoritmo creeremo un profilo di rischio per la possibile conversione in demenza o MCI. Le analisi di machine learning consentiranno inoltre di selezionare le analisi più efficaci da effettuare ai pazienti SCD al fine di grado di creare il profilo di rischio. Sulla base dei risultati di questo studio, costruiremo anche un "protocollo di decisione" per i futuri pazienti SCD e MCI che afferiranno al Centro di Riferimento Regionale per i Disturbi Cognitivi, selezionando, caso per caso, gli esami strumentali e di laboratorio più pertinenti, permettendo quindi un'ottimizzazione delle risorse (costi e personale) per il SSN. L'utilizzo di questo modello previsionale e decisionale, mediante Machine Learning, sarà successivamente condiviso nel contesto del Piano Regionale Demenza ed esportato in tutti i CDCD (Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze) della Regione Toscana, per i soggetti con SCD.</p>	720.000,00	576.000,00	AOU CAREGGI	capofila	200.000,00	160.000,00
				Fondazione Don Carlo Gnocchi	partner	140.000,00	112.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	190.000,00	152.000,00
				Scuola Superiore Sant'Anna	partner	190.000,00	152.000,00
PUNTO	<p>In anni recenti si è osservato un crescente interesse per i bisogni delle persone malate. Numerosi studi si sono focalizzati su questo tema e molto si è cercato di fare per integrare l'attenzione ai bisogni del malato nelle pratiche clinico-assistenziali. Non è cresciuta invece di pari grado l'attenzione rivolta ai bisogni degli operatori sanitari (infermieri, medici, psicologi, volontari) delle oncologie, anch'essi portatori di una molteplicità di bisogni, desideri, aspettative che permeano profondamente importanti aspetti quali la scelta professionale, il modo di lavorare, il senso di gratificazione che deriva dal lavoro. Attraverso una opportuna rilevazione dei bisogni degli operatori socio-sanitari si potrebbe fare molto di più della sola prevenzione del "burn out" e dello stress lavoro-correlato, puntando sul benessere dei professionisti della salute nel loro contesto lavorativo. Scopo del presente studio è fornire ai responsabili gestionali e organizzativi del Sistema Sanitario Regionale Toscano strumenti efficaci e relativamente rapidi di monitoraggio dei bisogni e della "qualità di vita lavorativa" (con aspetti che includono benessere /disagio percepito, stress percepito, tratti di resilienza etc) degli operatori sanitari in ambito oncologico. Attraverso questo progetto verrà sviluppato un software /sito internet dedicato alla rilevazione dei bisogni e della qualità di vita professionale; questo strumento potrà essere usato negli anni successivi al nostro studio per ottenere nuovi report descrittivi utili per indirizzare e, successivamente, valutare l'impatto delle scelte gestionali e formative sul personale dei dipartimenti oncologici.</p>	250.000,00	200.000,00	ISPRO	capofila	125.000,00	100.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	62.500,00	50.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	31.250,00	25.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	31.250,00	25.000,00
RESEARCH	<p>I sarcomi dei tessuti molli sono tumori rari derivanti da tessuti di origine mesenchimale. Nonostante un miglioramento della sopravvivenza negli ultimi decenni, i sarcomi dei tessuti molli sono ancora caratterizzati da un'alta mortalità, con i polmoni come sede più comune per le metastasi a distanza. La chirurgia rimane il cardine del trattamento, mentre ad oggi è ancora dibattuto il ruolo della radioterapia e della chemioterapia. I patologi specializzati in sarcomi giocano un ruolo cruciale nella corretta diagnosi, ma sono presenti solitamente solo in alcuni centri. Recenti studi hanno evidenziato che oltre il 40% delle prime diagnosi istologiche vengono modificate se sottoposte a seconda lettura, e questo può comportare delle modifiche nelle decisioni sui trattamenti da effettuare. L'obiettivo del progetto RESEARCH è la caratterizzazione molecolare dei sarcomi dei tessuti molli, basata su un'analisi combinata di genomica, proteomica e metabolomica, sia su campioni di tessuto tumorale che su fluidi corporei (sangue periferico (PB) e saliva), per la selezione di biomarcatori locali o circolanti correlati ad una diversa aggressività o a diverse fasi della malattia, al fine di migliorare la diagnosi e il monitoraggio di questi tumori e aprire la strada per terapie innovative paziente-specifiche. Inoltre un ulteriore obiettivo di RESEARCH è quello di sviluppare una piattaforma analitica <i>all-in-one</i>, multiplex e ad alta sensibilità per monitorare gli acidi nucleici e altre molecole correlate al tumore nel tessuto tumorale (da biopsia chirurgica), PB e saliva di pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli. RESEARCH definirà un gruppo di molecole, tra cui acidi nucleici, proteine e metaboliti, candidati a biomarcatori per questa rara malignità, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica e cercare di identificare i pazienti a maggior rischio di fallimento per ripresa di malattia locale o sistemica e di conseguenza candidabili a trattamenti più aggressivi fin dall'esordio. Inoltre, sebbene la biopsia liquida non possa sostituire la biopsia convenzionale del tessuto tumorale, è ragionevole immaginare come sia destinata a diventare uno standard aggiuntivo non-invasivo per il monitoraggio dell'evoluzione del sarcoma nel corso del trattamento. La definizione del profilo molecolare del tessuto tumorale e delle molecole circolanti sarà il trampolino per l'introduzione della medicina personalizzata nel sarcoma dei tessuti molli e di un test multi-marcatore noninvasivo nella pratica clinica. L'implementazione di una piattaforma analitica compatta "point-of-care" è un altro valore aggiunto di RESEARCH. Le informazioni acquisite dal progetto RESEARCH potranno aiutare il patologo nel migliorare l'affidabilità della diagnosi ed essere utili ai clinici nel definire nuovi protocolli di trattamento e nel monitoraggio della risposta al Trattamento.</p>	680.000,00	541.500,00	AOU CAREGGI	capofila	200.000,00	160.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	400.000,00	320.000,00
				Università degli Studi di Siena	partner	80.000,00	61.500,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
RISKCROHNBIOM	<p>Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie croniche ad eziologia multifattoriale (fattori genetici, immunologici e ambientali). L'incidenza delle MICI è in aumento in tutto il mondo, soprattutto nel mondo occidentale, e nella popolazione pediatrica. Le MICI sono caratterizzate da riacutizzazioni intermittenti della malattia che richiedono aggiustamenti nella terapia, ospedalizzazioni e interventi chirurgici. L'approccio terapeutico consiste nel prevenire la ricorrenza di recidive e mantenere la remissione ottenendo guarigione mucosale. Recentemente, per la malattia di Crohn (MC) severa è stato proposto l'approccio terapeutico (denominato "top-down"), basato su terapia con biologico (anti-TNF-) precocemente dopo la diagnosi, rispetto alla terapia "graduale", denominata "step up".</p> <p>Tuttavia, per evitare l'esposizione di pazienti con un decorso indolente a rischi non necessari o effetti collaterali per una terapia troppo potente, è necessaria una strategia di allocazione del paziente basata sulla stratificazione del rischio per malattia aggressiva. La sfida del progetto RiskCrohnBiom è sviluppare marcatori per la stratificazione del paziente al fine di sviluppare una medicina di precisione. I pazienti con CD saranno inizialmente stratificati a seconda del rischio (alto o basso) di sviluppare una malattia aggressiva. Questa strategia di stratificazione fa riferimento ad un trial clinico multicentrico europeo REDUCE-RISKinCD-PIBD, in cui siamo co-partecipanti. Verrà valutata l'efficacia e la sicurezza di due strategie terapeutiche per il mantenimento della remissione assegnando ai pazienti: (i) immunosoppressore (AZA / 6MP o metotrexato-MTX) per basso rischio, (ii) farmaco anti-TNF-alfa biologico (infliximab o adalimumab) per alto rischio.</p> <p>In questo progetto proponiamo inoltre una indagine metagenomica delle comunità batteriche e fungine dell'intestino, con l'obiettivo di utilizzare il microbioma come un nuovo biomarcatore per la stratificazione del paziente. Gli attuali approcci sulle comunità microbiche dell'ecosistema intestinale coinvolti nelle MICI non sono riusciti a raggiungere l'obiettivo previsto di marcatori microbici di malattia poiché le analisi sono state condotte a livello di specie, mentre recenti evidenze mostrano che i determinanti della risposta infiammatoria o tollerigenica, associati alla malattia sono al livello di ceppo. Saranno dunque utilizzati approcci di <i>next generation sequencing</i> per caratterizzare il microbioma e il microbioma anche a livello di ceppo. Per capire in che modo le comunità microbiche intestinali, in particolare i funghi, influenzano o sono influenzate dall'infiammazione intestinale, studieremo il potenziale immunomodulatore dei ceppi di lievito isolati da campioni di feci e di mucose in pazienti responder e non responder. I risultati del progetto RiskCrohnBiom forniranno nuovi biomarcatori, mediante correlazione della stratificazione preliminare del paziente per rischio di un'evoluzione aggressiva della malattia determinata dalle differenze nel microbioma. Inoltre, il progetto porterà alla comprensione meccanicistica di come i cambiamenti nelle comunità microbiche intestinali, in particolare i lieviti, siano associati a risposte a diversi interventi terapeutici, sviluppando nuovi biomarcatori microbiomici, utili in approcci terapeutici mirati e personalizzati per la medicina di precisione.</p>	400.000,00	320.000,00	AOU MEYER	capofila	200.000,00	160.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	200.000,00	160.000,00
STEMCMLCURE	<p>A seguito del trattamento della Leucemia Mieloide Cronica (CML) con inibitori dell'attività tirosino-chinasica (TKI) della proteina oncogenica BCR-ABL1, responsabile della malattia, tra il 10 e il 40% dei pazienti raggiunge una risposta molecolare profonda (DMR), che consente di tentare la sospensione della terapia. Tuttavia, dopo sospensione, solo la metà dei pazienti in DMR rimane stabilmente in remissione (<i>treatment-free remission-TFR</i>), il che significa che solo circa il 20% del totale dei pazienti può interrompere il trattamento con TKI (in media dopo 5 anni) senza recidiva di malattia. La terapia a vita del restante 80% è un onere gravoso sia per i pazienti (effetti collaterali del trattamento) che per il sistema sanitario (costo del trattamento).</p> <p>La malattia residua della CML durante TFR è sostenuta da cellule staminali leucemiche (LSC) resistenti ai TKI. E' stato dimostrato, sia da noi che da altri, che CD26+ è un marcatore CML-specifico delle LSC e che alla diagnosi CD26+LSC circolano nel sangue periferico (PB). CD26+LSC possono essere inoltre rilevate nei pazienti in DMR stabile e durante la TFR, essendo quindi non correlate ai livelli di trascritto BCR-ABL1. Poiché il conseguimento di DMR non è di per sé garanzia di accesso alla TFR, la caratterizzazione delle CD26+LSC potrebbe fornire informazioni cruciali per selezionare pazienti in grado di sospendere la terapia indipendentemente dalla durata del trattamento o dal grado di risposta molecolare raggiunto.</p> <p>Questo progetto coinvolge 3 laboratori toscani di Ematologia con una lunga esperienza nella ricerca sulla CML, insieme ad altri 3 centri italiani di Ematologia clinica, capaci di incrementare significativamente il numero dei pazienti reclutati per lo studio.</p> <p>Il progetto si propone di caratterizzare nelle CD26+LSC: 1) assetto proliferativo (espressione di Ki67 e BMI1); 2) capacità di sopravvivere nel microambiente midollare (basso ossigeno); 3) interazione con il sistema immunitario (espressione e polimorfismi di PD-L1 nelle LSC e titolo plasmatico di Torquetenovirus come indice della immunocompetenza del paziente). I pazienti inseriti nello studio alla diagnosi saranno valutati a 0, 3, 6 e 12 mesi di trattamento con TKI. I pazienti già in trattamento con TKI che soddisfano i criteri attuali per l'interruzione della terapia saranno valutati appena prima della sospensione e al momento dell'eventuale fallimento della TFR. I risultati saranno correlati alla risposta al TKI a 3, 6 e 12 mesi e al raggiungimento della DMR (pazienti di nuova diagnosi) o all'esito della sospensione del TKI (pazienti già in terapia).</p> <p>Obiettivo strategico del progetto è correlare caratteristiche delle CD26+LSC con l'esito della terapia della LMC, per: 1) aumentare il numero di pazienti in cui il trattamento può essere sospeso in sicurezza, con vantaggi anche di sostenibilità da parte del sistema sanitario; 2) identificare in anticipo i pazienti il trattamento dei quali deve essere continuato indefinitamente.</p>	350.000,00	280.000,00	AOU SENESE	capofila	130.000,00	104.000,00
				AOU PISANA	partner	120.000,00	96.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	100.000,00	80.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
SUCHADOCAN	<p>I tumori dell'infanzia e dell'adolescenza nel loro complesso sono una patologia rara e i fattori di rischio associati sono in gran parte sconosciuti, ma alcuni fattori ambientali sono stati sospettati di avere un ruolo eziologico. Attualmente in Italia non esiste un sistema strutturato dedicato alla sorveglianza dei tumori infantili e adolescenziali. È pertanto necessario disporre di una valutazione completa dei flussi informativi in grado di intercettare questi pazienti. In Europa, nel periodo 1999-2010, è stato osservato un incremento dell'incidenza di questi tumori. Si rende necessario quindi attuare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio di questi tumori in Regione Toscana. Dato che un crescente numero di studi epidemiologici ha suggerito il ruolo di diversi fattori di rischio ambientali nell'eziologia di questi tumori (in particolare leucemia), questo è sufficiente per suggerire azioni per la riduzione dell'esposizione, seguendo un approccio precauzionale. I principali obiettivi di questo progetto sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- descrivere l'occorrenza di questi tumori nella regione Toscana. Innanzitutto valutando le fonti disponibili e valutandone la concordanza, in primo luogo tra i dati del Registro Tumori della Toscana (RTT) e del Centro Regionale di Oncologia Pediatrica (CROP); inoltre saranno presi in considerazione anche i dati dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) per stimare e completare i dati di incidenza. Le informazioni dei singoli record di casi includono: sesso, età, data di nascita, data dell'insorgenza, sito, morfologia e certezza della diagnosi. - verranno eseguite analisi spaziali utilizzando modelli gerarchici bayesiani per identificare pattern geografici esistenti con aree a rischio insolitamente alto/basso; verranno condotte analisi di cluster su dati individuali considerando i dati da RTT. - descrivere lo stato delle conoscenze sui fattori di rischio per questi tumori ed in particolare per quelli più frequenti. Tuttavia, le cause di questi tumori sono ancora sconosciute e scarsamente comprese a causa della loro rarità e delle difficoltà nel valutare le esposizioni. - raccogliere informazioni sull'esposizione ai possibili fattori di rischio ambientale in Regione Toscana sospettati di essere associati a questi tumori. Le fonti di esposizioni che saranno indagate sono in particolare: campi elettromagnetici, contaminazione dell'acqua, aree industrializzate. Verrà creato un GIS (Geographical Information Systems) per stimare la frazione di bambini e adolescenti esposti nelle aree risultate a più alto rischio. - particolare attenzione sarà dedicata alla comunicazione, saranno implementati modelli di "Comunicazione generativa" per la pianificazione dei processi comunicativi e per lo sviluppo di strategie di comunicazione. Queste strategie sono mirate a coinvolgere tutti gli attori che giocano un ruolo chiave sul territorio (pediatri, medici, associazioni, istituzioni etc.) e direttamente coinvolte con le famiglie dei casi o dei possibili esposti a fattori di rischio.</li> </ul>	350.000,00	280.000,00	ISPRO	capofila	160.000,00	128.000,00
				AOU MEYER	partner	85.000,00	68.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	105.000,00	84.000,00
THERMINATOR	<p>Lo scopo del presente progetto è lo sviluppo di un nuovo approccio terapeutico in oncologia, combinando l'ipertermia plasmonica con la radioterapia. Le nanoparticelle di oro (AuNP), infatti, verranno utilizzate per indurre un effetto fototermico localizzato causando la cosiddetta ablazione termica del tumore dopo esposizione a radiazione nel vicino infrarosso (NIR). Il maggior ostacolo da superare per un reale impiego di AuNP nella terapia anti-tumorale è legato alla loro bio-distribuzione e localizzazione nella massa tumorale. L'obiettivo è di incrementare l'accumulo delle AuNP nei tumori (melanoma e mammella) impiegando, come veicoli di AuNP, le Endothelial-Colony-Forming-Cells<sup>®</sup> (ECFC), sottopopolazione di progenitori di cellule endoteliali (EPC) isolata da cordone ombelicale e dotata di innato tropismo tumorale. Questo approccio sperimentale è basato sui seguenti dati: le ECFC incorporano le AuNP (AuNP-ECFC), hanno una spiccata capacità di localizzarsi e permanere per diverse settimane all'interno di tumori, sono in grado di assorbire con alta efficienza radiazione NIR, anche di modesta potenza, e di convertirla in calore inducendo la morte delle cellule tumorali in vitro e la necrosi di tumori in animali sperimentali, in seguito a inoculazione di AuNP-ECFC. Tali risultati hanno portato alla registrazione del brevetto n°102016000045932. L'imaging fotoacustico (PAI) permetterà di monitorare, <i>in vivo</i>, con la massima sensibilità e specificità, l'accumulo e la biodistribuzione delle AuNP-ECFC nei tumori primari e nelle loro metastasi. Inoltre, la presenza delle AuNP nei tumori determina un aumento della radiosensibilità, riducendo gli effetti collaterali e migliorando l'effetto terapeutico della radioterapia. Il protocollo sperimentale sarà così articolato: 1. Produzione delle AuNP e valutazione delle proprietà biologiche e termotrasduttive delle AuNP-ECFC; 2. Analisi della presenza delle AuNP-ECFC all'interno della massa tumorale e delle metastasi mediante PAI (diagnosi); 3. Trattamento dei tumori in topi inoculati con AuNP-ECFC (terapia) e così suddivisi: gruppo 1, trattamento fototermico mediante radiazione NIR; gruppo 2, radioterapia e gruppo 3 trattamento combinato di radiazione NIR + dosi ridotte di radioterapia. Una parte dei topi di ciascun gruppo sarà sacrificata poco dopo il trattamento e i tumori espuntati verranno sottoposti ad analisi istochimiche. La restante parte dei topi sarà monitorata per valutare gli effetti terapeutici a lungo termine. Per il trattamento delle metastasi sarà necessario accoppiare la sorgente laser a una fibra ottica ago-guidata per via percutanea. La scelta dell'accoppiamento effetto termico/radioterapia ci permetterà di superare eventuali problemi legati al singolo trattamento. Inoltre, l'uso di ECFC autologhe, isolate dal sangue periferico di ogni singolo paziente portatore di tumore, rappresenterebbe una terapia personalizzata senza rischio di rigetto.</p>	939.570,00	751.656,00	Università degli Studi di Firenze	capofila	334.720,00	267.776,00
				AOU CAREGGI	partner	179.160,00	143.328,00
				CNR- IFAC	partner	141.665,00	113.332,00
				CNR- IFC	partner	142.360,00	113.888,00
				AOU PISANA	partner	141.665,00	113.332,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
TOSCANNABIS	<p>I preparati galenici a base di "Cannabis medicinale" possono essere prescritti per il trattamento del dolore cronico oncologico (e non) a pazienti resistenti alle terapie convenzionali. Il dolore associato all'uso degli inibitori dell'aromatasi (IA) è un problema comune nei sopravvissuti al cancro al seno che spesso determina la non aderenza alla terapia con IA. Quindi, è necessaria un'appropriatezza strategia basata sull'evidenza per la gestione di questo tipo di dolore. L'idea che ha dato origine al progetto è di valutare il ruolo della Cannabis medicinale per il trattamento del dolore indotto da IA.</p> <p>L'obiettivo principale del progetto è valutare efficacia e sicurezza della Cannabis in aggiunta al trattamento standard del dolore cronico indotta dagli inibitori dell'aromatasi nei pazienti con cancro mammario. Per raggiungere questo obiettivo, uno studio prospettico multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo con un follow-up di 1 anno sarà condotto in due centri clinici (AOUC e ISPRO) della Regione Toscana nei 36 mesi del progetto. La valutazione della sicurezza verrà effettuata dall'Università di Firenze in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.</p> <p>Le donne di età pari o superiore a 18 anni con una diagnosi di carcinoma mammario, trattate con inibitori dell'aromatasi, che si presentano presso i reparti ospedalieri per il dolore cronico, saranno reclutate su base consecutiva dopo aver ottenuto il consenso informato scritto, in conformità ai criteri di inclusione ed esclusione, in un rapporto di 1 (trattamento standard più placebo) a 1 (trattamento standard più olio di Cannabis). Le infiorescenze di Cannabis FM-2 (THC 5% - 8% e CBD 7.5% - 12%) saranno fornite dall'Istituto Farmaceutico Militare ed un estratto concentrato di Cannabis (olio di Cannabis) sarà preparato e distribuito dalla farmacia ospedaliera dell'Azienda USL Toscana Centro. Verrà utilizzato un placebo commerciale della Cannabis.</p> <p>Gli obiettivi secondari sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- valutare l'impatto del dolore sulla qualità della vita del paziente;</li> <li>- determinare la farmacocinetica della Cannabis (cioè concentrazione di THC, CBD e mircene nel sangue);</li> <li>- analizzare i preparati di Cannabis in termini di composizione dei principi attivi;</li> <li>- valutare l'aderenza alla terapia con IA.</li> </ul> <p>Le analisi chimiche e biologiche saranno condotte dall'Azienda USL Toscana Centro.</p> <p>La sinergia di ricercatori provenienti da diversi campi (fitoterapia clinica, farmacologia, tossicologia, oncologia, ginecologia, chimica, farmacia ed epidemiologia) e la collaborazione scientifica con il MD Anderson Cancer Center ha un eccellente potenziale per sviluppare un trattamento integrativo del dolore attraverso l'utilizzo farmacologico di preparati galenici di Cannabis, con possibili effetti positivi sul percorso terapeutico delle donne con carcinoma mammario.</p>	350.000,00	279.000,00	AOU CAREGGI	capofila	180.000,00	143.000,00
				ISPRO	partner	35.000,00	28.000,00
				AUSL TOSCANA CENTRO	partner	75.000,00	60.000,00
				Università degli studi di Firenze	partner	60.000,00	48.000,00
TOSCANO	<p>L'osteosarcoma (OS) è il tumore osseo più diffuso in età pediatrica e adolescenziale. Per fare una diagnosi certa e identificarne l'istotipo è necessario un prelievo biopsico invasivo. Nonostante l'aggressiva multi-terapia fatta ai pazienti affetti da OS, l'outcome rimane ancora molto basso. Poche sono le speranze per chi presenta recidive o metastasi inoperabili alla diagnosi. Per questo l'OS è ancora oggi la seconda causa di morte per tumore in età pediatrica e giovane adulta. La speranza per i pazienti con OS risiede oggi nello sviluppo di nuove e maggiormente efficaci terapie di precisione, quali risultato della caratterizzazione molecolare di questo tumore osseo. Pertanto, è d'obbligo che la ricerca si focalizzi sull'implementare la conoscenza della biologia, della patogenesi e della resistenza alle terapie dell'OS, al fine di perfezionarsi nel creare un sistema diagnostico e terapeutico migliore per poter ridurre il tasso di morbilità e di mortalità che caratterizza i pazienti con OS. Con questo progetto, basato su studi a carattere molecolare e cellulare sull'OS, cercheremo di individuare i meccanismi biologici che potrebbero essere base della patogenesi e della resistenza alle terapie nell'OS.</p> <p>In relazione alla scarsa conoscenza che ancora oggi abbiamo della complessa genetica della patogenesi dell'OS, in tale progetto ci proponiamo di condurre uno studio analitico sul genoma dei pazienti con OS. Ci aspettiamo costi di individuare le mutazioni che possono essere origine e causa della progressione dell'OS. Riteniamo che solo realizzando un'analisi integrata dell'intero genoma, dell'esoma, del trascrittoma e del completo corredo di piccole molecole di RNA non codificanti (miRNA), unitamente allo studio della biologia delle cellule staminali tumorali e delle cellule tumorali circolanti, potremmo arrivare ad una conoscenza chiara sulla patogenesi dell'OS, individuando dei validi biomarcatori per lo sviluppo di terapie mirate e maggiormente efficaci e di un sistema diagnostico nuovo e meno invasivo. Il team di ricerca arruolerà 30 soggetti volontari sani e 30 affetti da OS (con o senza metastasi alla diagnosi). I pazienti verranno seguiti dal team a partire dalla diagnosi e per tutto il follow-up in modo da (a) identificare possibili biomarcatori specifici dell'OS, (b) monitorare la tipologia di risposta ai trattamenti valutando eventuali variazioni dei livelli dei biomarcatori individuali, (c) identificare le possibili alterazioni genomiche base della patogenesi dell'OS e infine (d) studiare le proprietà biologiche e molecolari caratterizzanti le sopraccitate sottopopolazioni cellulari neoplastiche, essendo probabilmente le cellule responsabili della resistenza alle terapie, della formazione di recidive e metastasi. I dati ottenuti verranno utilizzati per sviluppare un sistema diagnostico innovativo e precoce dell'OS, nonché dotato di valore prognostico sull'andamento delle terapie, individuando la presenza delle cellule staminali tumorali.</p>	1.000.000,00	368.679,00	Università degli Studi di Firenze	capofila	236.500,00	87.192,58
				AOU PISANA	partner	104.000,00	38.342,62
				Università di Pisa	partner	115.000,00	42.398,09
				Fondazione pisana per la scienza	partner	374.500,00	138.070,29
				Istituto di Nanoscienze - CNR	partner	170.000,00	62.675,43
TRITONE	<p>Le lesioni traumatiche acute o croniche dei tendini rappresentano un problema clinico di ampia portata nella società moderna, che determina oneri economici importanti per il sistema sanitario, e un sostanziale impatto sulla qualità della vita nei pazienti. Sebbene i dati epidemiologici siano allarmanti, le patologie del tendine e del legamento sono sottovalutate, anche in considerazione del fatto che tali patologie possono causare importanti deficit nel movimento articolare, disabilità e, addirittura, una parziale immobilità per i pazienti. I tendini e i legamenti sono tessuti fibrosi specializzati con specifiche proprietà meccaniche; i tendini collegano i muscoli alla struttura ossea, mentre i legamenti possono essere considerati come un ponte tra le ossa vicine utilizzati per dare una corretta stabilità articolare. Quando i tendini e i legamenti sono soggetti a lesioni, possono guarire spontaneamente ma con una significativa riduzione delle loro proprietà meccaniche. Le terapie ad oggi disponibili sono suture dirette, l'autotrapianto o l'allograpianto o l'uso di dispositivi protesici. Nuove tecniche di ingegneria dei tessuti, come l'uso di biomateriali biodegradabili come uno "scaffold" per seminare cellule staminali in presenza di fattori di crescita appropriati, sono state utilizzate con un certo successo per promuovere la disponibilità di sostituti del tendine e del legamento. La sfida del progetto TRITONE è quella di sviluppare uno scaffold bioattivo, impiantabile e personalizzato, prodotto con un approccio di stampa 3D combinato all'utilizzo di diversi materiali che sia in grado di riprodurre le caratteristiche biochimiche, meccaniche e topologiche del tendine o del legamento umano usando biomateriali naturali e sintetici (tutti approvati dalla FDA). Questa struttura sarà decorata con biomolecole specifiche che promuovono e guidano la crescita cellulare e la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali, e dei loro precursori derivati dallo stesso paziente, verso il fenotipo desiderato. Per garantire l'ottenimento di un costrutto funzionale assimilabile ad un tendine/legamento che possa essere facilmente impiantato come un tessuto autologo, esso verrà coltivato in un bioreattore dinamico in grado di riprodurre le forze meccaniche che agiscono su di esso come nel corpo umano. Le attuali strategie di ricostruzione non riescono a riprodurre l'organizzazione strutturale e funzionale dei tessuti, e delle loro proprietà meccaniche, compromettendo quindi il processo di rigenerazione e determinando una scarsa integrazione ossea e un'alta incidenza di insuccesso dopo le procedure di riparazione chirurgica. La rigenerazione dei tessuti, in contrasto con la semplice riparazione tissutale, dovrebbe consentire il recupero dello stato di salute e dei livelli di attività funzionali pre-malattia. L'approccio TRITONE ridurrà quindi il tasso di ri-rottura e aumenterà la percentuale di successo del trattamento.</p>	900.000,00	720.000,00	AOU PISANA	capofila	400.000,00	320.000,00
				Università di Pisa	partner	500.000,00	400.000,00

**BANDO RICERCA SALUTE 2018**  
**Elenco dei progetti finanziati e dei beneficiari**

ALLEGATO B

ACRONIMO	SINTESI DEL PROGETTO	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE	CONTRIBUTO COMPLESSIVO RICHIESTO	BENEFICIARI	PARTNER	COSTO COMPLESSIVO AMMISSIBILE PER PARTNER	CONTRIBUTO RICHIESTO PER PARTNER
TUNE BEAM	<p>Il progetto TUNE-BEAM (Tuscany Network for BioElectronic Approaches in Medicine) mira a stabilire in Toscana un network di eccellenza per approcci bioelettronici in medicina. Approcci di bioelettronica saranno adottati sia per avanzare le conoscenze scientifiche sulla fisiopatologia di organi o funzioni complesse, che in ottica traslazionale per trasferire la conoscenza acquisita e sviluppare nuove strategie cliniche. Tra i possibili metodi per accedere al sistema nervoso, le tecniche di microneurografia e microneurostimolazione possiedono vantaggi unici, quali la ridotta invasività e l'elevata selettività spaziale e temporale. Il progetto TUNE-BEAM si concentrerà sull'applicazione della microneurografia e della microneurostimolazione per sviluppare algoritmi predittivi intelligenti per il fine-tuning di trattamenti elettrocritici in ambito neurologico, cardiovascolare e endocrinologico, e in particolare per pazienti con amputazione di arto superiore, pazienti con ipertensione o scompenso cardiaco e pazienti in stato vegetativo. Il progetto TUNE-BEAM in particolare mira a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificare pattern di stimolazione ottimali per riprodurre la sensazione tattile in pazienti con neuroprotesi di arto superiore.</li> <li>• Identificare predittori della risposta della denervazione renale in pazienti con ipertensione difficile da trattare, e identificare meccanismi fisiopatologici di attivazione adrenergica come nuovi potenziali bersagli di trattamento in pazienti con scompenso cardiaco.</li> <li>• Identificare predittori di prognosi per disturbi di coscienza, in un'ottica di sviluppo di nuovi protocolli di riabilitazione.</li> </ul> <p>Il progetto TUNE-BEAM sarà attuato grazie a una collaborazione sinergica in due laboratori congiunti già stabiliti, tra 6 istituzioni accademiche, di ricerca e cliniche in Toscana: il Movement Assistance and Rehabilitation Lab (MARELab) a Firenze, una struttura congiunta tra IRCCS Fondazione don Carlo Gnocchi e Scuola Superiore Sant'Anna, e il Microneurography and Microneurostimulation Lab (N2Lab) a Pisa, una struttura congiunta tra Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Scuola Superiore Sant'Anna, Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio. In aggiunta, il progetto TUNE-BEAM verrà rafforzato dalla partecipazione esterna dell'Università Campus Bio-Medico di Roma in supporto alle attività scientifiche del network, dalla collaborazione scientifica con due gruppi di ricerca in neurofisiologia in Svezia e Australia, e dalla collaborazione con l'associazione di pazienti A.T.R.A.C.T.O.</p>	998.000,00	798.400,00	Fondazione Don Carlo Gnocchi	capofila	175.000,00	140.000,00
				Scuola Superiore Sant'Anna	partner	198.000,00	158.400,00
				Istituto di fisiologia clinica – CNR	partner	175.000,00	140.000,00
				Università di Pisa	partner	150.000,00	120.000,00
				AOU PISANA	partner	150.000,00	120.000,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	150.000,00	120.000,00
TUSCAVIRNET	<p>TUSCAVIR.NET intende costruire una struttura decentrata e certificata che offra ricerca e servizi qualificati per lo sviluppo di nuove terapie antivirali. In coerenza con i precedenti progetti finanziati dalla Regione Toscana, la proposta attuale intende traslare una partnership multidisciplinare oramai consolidata tra Università di Siena, Azienda Ospedaliera Senese, Azienda Ospedaliera Pisana, e Università di Firenze in un nuovo modello operativo e gestionale in grado di offrire un pacchetto modulare di competenze per la ricerca e sviluppo di farmaci antivirali in regime di assicurazione di qualità. L'obiettivo finale è fornire al Sistema Sanitario Regionale uno strumento qualificato specializzato per promuovere e supportare il processo di ricerca e sviluppo sugli antivirali in Toscana, ottimizzando le competenze, le infrastrutture e le risorse economiche presenti. Numerosi patogeni virali stanno infatti circolando con potenziale epidemico in Italia e in Europa. Recentemente, le infezioni causate dal virus Dengue, West-Nile, Chikungunya e Zika hanno avuto notevole visibilità generale e richiamato l'attenzione degli organismi istituzionali di sorveglianza. Purtroppo non esistono trattamenti farmacologici effettivi e specifici per queste infezioni (ri-)emergenti. Inoltre, permangono problemi rilevanti anche con le infezioni virali per le quali sono disponibili trattamenti e/o vaccini (ad es. HIV, epatite B, C e delta, virus erpetici, virus dell'influenza), soprattutto insorgenza di varianti farmacoresistenti, costo, tossicità e le criticità di tollerabilità e aderenza alle terapie a tempo indefinito per le infezioni persistenti. A fronte di questo scenario, mancano in Italia centri di ricerca dedicati e specializzati nello sviluppo di nuove terapie antivirali, difficilmente reperibili anche in Europa. TUSCAVIR.NET vuole sopperire a tale mancanza costruendo una piattaforma operativa che integra strettamente tutte le fasi dello sviluppo preclinico di nuovi antivirali, tipicamente disponibili come expertise e servizi separati. Le soluzioni proposte vanno dalla validazione del bersaglio terapeutico fino agli studi preclinici "proof of concept", attraverso tutti gli step successivi del processo. Il sistema garantisce non solo l'attività in proprio a favore del Sistema Sanitario Regionale ma si propone anche come interlocutore per le aziende private interessate a servizi specializzati nell'area dello sviluppo degli antivirali, favorendo in tal modo la sostenibilità del consorzio oltre il ciclo vitale del progetto. La partnership di TUSCAVIR.NET ha già identificato ed ottimizzato molecole con un significativo potenziale di sviluppo come nuove terapie antivirali. Grazie alla sua interdisciplinarietà, eccellenza scientifica e assicurazione di qualità, combinate con un forte impegno di networking e comunicazione, TUSCAVIR.NET si propone come riferimento nel contributo della Regione Toscana allo sviluppo di nuove terapie contro le infezioni virali.</p>	1.000.000,00	800.000,00	Università degli Studi di Siena	capofila	422.500,00	338.000,00
				AOU SENESE	partner	192.500,00	154.000,00
				AOU PISANA	partner	192.500,00	154.000,00
				Università degli Studi di Firenze	partner	192.500,00	154.000,00
VOYAGE	<p><b>Introduzione:</b> Precedenti esperienze monocentriche hanno messo in evidenza il ruolo dell'imaging cardiaco preoperatorio, in particolare della risonanza magnetica (RM) e della tomografia computerizzata cardiaca, nel migliorare i risultati dell'ablazione delle tachicardie ventricolari (TV) correlate alla presenza di una cicatrice miocardica. Una migliore caratterizzazione di tale cicatrice ottenuta con immagini RM di alta qualità e una postelaborazione dei dati radiomici con la creazione di mappe cardiache esploranti l'organo in strati concentrici dall'endocardio all'epicardio potrebbe consentire un approccio personalizzato e più preciso di tale patologia. <b>Scopo dello studio:</b> Valutare la fattibilità e l'eventuale beneficio di un approccio ablativo risonanza magnetica guidata (gruppo 1: ablazione dei canali "anatomici" di tessuto eterogeneo all'interno della scar) rispetto a un approccio risonanza magnetica aiutato (gruppo 2: ablazione dei canali di conduzione "elettrici" all'interno della scar) e a un approccio standard (gruppo 3: ablazione guidata da un sistema elettroanatomico senza ausilio della RM) in uno studio multicentrico toscano. <b>Ipotesi primaria (Obiettivo primario):</b> Mediante un approccio RM guidato o aiutato si possa avere una riduzione delle recidive a 12 mesi dopo ablazione di TV. <b>Ipotesi secondaria (Obiettivo secondario):</b> Mediante un approccio RM guidato si possa avere una riduzione dei tempi procedurali, delle complicanze e un aumento dell'efficacia in acuto di tali ablazioni. <b>Metodi:</b> Verranno reclutati 100 pazienti affetti da tachicardie ventricolari scar-related ricidivanti nei centri toscani aderenti al progetto, che verranno sottoposti a screening per essere sottoposti eventualmente a RM cardiaca e successivamente a mappaggio elettroanatomico con ablazione RM guidata, RM aiutata o standard (solo con mappaggio elettroanatomico). <b>End point primario:</b> Recidive di TV a 12 mesi. <b>End point secondario:</b> Tempo procedurale, durata fluoroscopia, inducibilità di TV al termine dell'ablazione, incidenza complicanze. <b>Durata del progetto (36 mesi):</b> 2 anni di arruolamento; 1 anno di follow-up. <b>Cosa aggiungerebbe il progetto a ciò che sappiamo:</b> Il raggiungimento degli obiettivi da parte del progetto consentirebbe di proporre un'ablazione personalizzata sulla base della caratterizzazione della cicatrice e permetterebbe una miglior efficacia di tale terapia, una più alta efficienza e proba-bilmente anche una maggior sicurezza del trattamento.</p>	600.000,00	473.000,00	AOU PISANA	capofila	200.000,00	160.000,00
				Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA NORD OVEST	partner	100.000,00	80.000,00
				AUSL TOSCANA SUD EST	partner	100.000,00	80.000,00
				AOU SENESE	partner	100.000,00	73.000,00
		<b>34.717.701,90</b>	<b>27.169.180,85</b>				