

ABSTRACT BOOK

Congresso Studentesco

MoReMED

VI EDIZIONE

15-16 APRILE 2021 DIGITAL EDITION

Facoltà di Medicina e Chirurgia UNIMORE



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



Ringraziamenti

Presidente	Giovanni Francesco Baresi
Vice-Presidente	Giulia Casolari
Past Presidents	Valeria Poletti, Lucia Corso
I Referenti d'area	Camilla Avoni, Mariavittoria Colella, Riccardo Spadaccini, Gennaro Ruggè
Gruppo Logistica	Camilla Avoni, Eleonora Cantalamessa, Nicolò Galligani, Lisa Bondavalli
Gruppo Comunicazioni	Mariavittoria Colella, Filippo Calandra Buonauro, Francesco Visini, Emiliano Schiatti
Gruppo Social	Riccardo Spadaccini, Beatrice Patrizi, Stefano Martinelli, Claudia Binelli
Gruppo Sponsor	Gennaro Ruggè, Marco Scoppettuolo, Beatrice Donini, Benedetta Nanni

Il progetto MoReMED

Storia e Caratteristiche

Il "Congresso Studentesco MoReMED" nasce nel 2015 dall'esigenza percepita dagli studenti di Medicina e Chirurgia di acquisire maggiori competenze in ambito di ricerca e divulgazione scientifica.

Da una semplice idea ha avuto origine un evento unico nel panorama universitario italiano, che registra ogni anno la partecipazione di centinaia di studenti grazie soprattutto all'appoggio e al contributo dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, in particolar modo della Facoltà di Medicina e Chirurgia, con i suoi Dipartimenti di Area Medica e i Corsi di Laurea afferenti che hanno saputo coglierne con lungimiranza le potenzialità.

Il "Congresso Studentesco MoReMED" è interamente organizzato da studenti e rivolto agli studenti stessi, rappresentando per lo studente di area medica e sanitaria un'opportunità straordinaria per poter acquisire esperienze fondamentali per la propria carriera futura. Negli anni il progetto si è perfezionato facendo tesoro delle edizioni precedenti e, a partire dalla IV Edizione, è diventato un evento di carattere nazionale.

Finalità

L'esperienza congressuale consente di ampliare l'offerta formativa prevista dal piano di studi del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, coltivando l'interesse degli studenti su tematiche extra-curricolari e incoraggiando lo sviluppo di competenze nella ricerca autonoma delle fonti scientifiche, nel lavoro di gruppo, nella presentazione e nell'efficace comunicazione di informazioni scientificamente attendibili e comprovate.

In definitiva, la proposta è quella di potere rappresentare una piccola rivoluzione nel campo della didattica in area medica e sanitaria, di cui potranno beneficiare gli studenti del presente e i medici del futuro.

La VI Edizione

A causa della pandemia da COVID-19, la VI Edizione del Congresso Studentesco MoReMED si svolgerà interamente in formato streaming. L'obiettivo della VI Edizione è quello di inserire la nostra realtà in un contesto globale radicalmente cambiato. Riconosciamo l'importanza e la centralità che la corretta divulgazione della scienza sulle piattaforme digitali avrà per la futura classe medica. Con sempre maggiore frequenza, infatti, i medici di domani dovranno interfacciarsi a realtà di comunicazione con il pubblico in formato digitale e dematerializzato. Questo implica l'abilità di saper adottare ed utilizzare correttamente degli schemi comunicativi adatti alle piattaforme web e ai canali di informazione online.

La VI Edizione del Congresso MoReMED si sviluppa partendo da questi presupposti e si ripropone di costituire un punto di riferimento per gli studenti che si affacciano a questa nuova realtà.

Ospiti

Saluti delle autorità

Prof. Carlo Adolfo Porro, Magnifico Rettore dell'Università di Modena e Reggio Emilia

Stefano Bonaccini, Presidente della Regione Emilia-Romagna

Gian Carlo Muzzarelli, Sindaco di Modena

Prof. Giorgio De Santis, Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università di Modena e Reggio Emilia

Prof. Michele Zoli, Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze - Università di Modena e Reggio Emilia

Prof.ssa Fausta Lui, Presidente del Corso di Laurea Medicina e Chirurgia - Università di Modena e Reggio Emilia

Tavola Rotonda istituzionale

Scuole di Specialità in Medicina e Chirurgia

Rappresentanti Nazionali e Regionali di **FederSpecializzandi**

Raffaele Donini - Assessore alle politiche per la Salute - Regione Emilia-Romagna

Lectures

IMMUNITÀ INNATA E INFIAMMAZIONE: DAL CANCRO A COVID-19

Prof. Alberto Mantovani, direttore scientifico dell'Istituto Clinico Humanitas di Milano e professore Emerito dell'Humanitas University

MODELLO ASSISTENZIALE SANITARIO ADOTTATO NELLE CARCERI: IN CHE MODO VIENE GESTITA LA SALUTE DEL DETENUTO?"

Dott. Luciano Lucania Presidente Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPe)

LA PROTESI ROBOTICA ED IL TRAPIANTO DI MANO NEL TRATTAMENTO DELLE AMPUTAZIONI DISTALI DELL'ARTO SUPERIORE

Dott. Massimo Del Bene, Direttore responsabile del reparto di Chirurgia Plastica Ricostruttiva, Chirurgia della Mano e Microchirurgia Ricostruttiva dell'Ospedale San Gerardo di Monza

Prof. Christian Cipriani, Istituto di Biorobotica della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa

Sessione Poster

Indagine Qualitativa sulla percezione degli Infermieri in relazione alla presenza dei parenti degli assistiti durante le attività assistenziali in una UO di Terapia Intensiva

Mattia Ispani (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

Background: L'accesso dei parenti degli assistiti ricoverati nelle terapie intensive prevede una politica di visita aperta solo nel 3% su tutto il territorio italiano, nonostante i benefici percepiti e riscontrati siano innumerevoli. Per l'assistito si manifestano miglioramenti dei parametri vitali, dell'orientamento spazio-temporale e dell'ansia. I familiari riferiscono una notevole riduzione dell'ansia, di sentirsi più a loro agio nell'ambiente, di ricevere più informazioni e di avere più fiducia verso gli operatori. Infine, alcuni professionisti avvertono una migliore integrazione tra l'équipe e la famiglia, con una diminuzione degli indici di stress e conseguente burnout; mentre altri avvertono un maggior coinvolgimento emotivo e una diminuzione della loro libertà di espressione.

Metodi: Il presente studio qualitativo fenomenologico ha lo scopo di esplorare il vissuto degli infermieri, al fine di indagare le loro percezioni quando sono presenti i parenti durante le visite agli assistiti. Sono state eseguite 15 interviste semi-strutturate agli infermieri della Terapia Intensiva di un Ospedale dell'AUSL di Modena.

Risultati: I dati sono stati raggruppati in temi e analizzati secondo lo schema di Braun e Clarke (2006). Secondo gli intervistati i parenti generano ansia e agitazione nell'assistito che presenta sistemi invasivi e non di supporto alla ventilazione (TET e NIV). I parenti rivolgono agli infermieri numerose domande nonostante le spiegazioni dei medici dimostrando di non comprendere le condizioni critiche del proprio congiunto. La maggior parte degli infermieri non danno informazioni al parente, ma rimandano al medico questo aspetto della cura, occupandosi solo delle spiegazioni sulle manovre assistenziali e burocratiche/organizzative dell'unità operativa. Gli intervistati si sentono osservati e non hanno libertà di movimento quando sono presenti i parenti. La contaminazione batterica viene considerata la più grande preoccupazione per un accesso dei parenti senza limiti di orari. Tutti i risultati identificati concordano con quanto già descritto nella letteratura scientifica.

Discussione-Conclusione: Gli interventi educativi e formativi sui familiari potrebbero ridurre l'ansia negli assistiti, nei parenti e nel personale assistenziale. La condivisione con il personale medico delle informazioni da dare ai familiari potrebbe creare un clima rilassato e collaborativo, nonché alimentare un atteggiamento di fiducia da parte dei parenti. La programmazione di incontri formativi periodici su argomenti di interesse clinico-assistenziale potrebbe portare ad abbattere preconcetti e rendere più disteso il clima lavorativo. È evidente come la componente comunicativa influenzi in maniera preponderante la gestione clinica e relazionale non solo con l'assistito, ma anche con i parenti e l'équipe. Le abilità comunicative, in particolare in questi ambienti, sono una parte fondamentale del piano di cura assistenziale della persona malata.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- South, T., & Adair, B. (2014). Open Access in the Critical Care Environment. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 26(4), 525–532.
- 2- Berti, D., Ferdinande, P., & Moons, P. (2007). Beliefs and attitudes of intensive care nurses toward visits and open visiting policy. *Intensive Care Medicine*, 33(6), 1060–1065.
- 3- Giannini, A. (2012). La terapia intensiva "aperta": Le ragioni di una scelta. *Sistema sanitario regione Lombardia*, 1-12.

Rilevanza clinica della vena brachiocefalica sinistra come accesso vascolare nei pazienti emodializzati

Giada Eleonora Carioti, Simone Cassin (Università degli Studi di Milano)

Introduzione: i pazienti emodializzati iniziano, nella maggior parte dei casi, il trattamento dialitico tramite un catetere venoso centrale (CVC) posizionato in vena giugulare interna destra o, come seconda scelta, in vena giugulare interna sinistra (VGIS). In quest'ultima eventualità, il CVC, per raggiungere l'atrio destro, deve passare attraverso la vena brachiocefalica sinistra (VBCS), la quale drena anche il sangue dal braccio sinistro attraverso la vena succlavia. Lo scopo di questo studio è descrivere come l'anatomia del sistema venoso centrale e, in particolare, della VBCS, influenzi l'accesso vascolare nei pazienti emodializzati.

Materiali e metodi: a partire da tomografie computerizzate con mezzo di contrasto, acquisite in fase venosa, sono stati ottenuti, tramite un processo di segmentazione tridimensionale, i modelli virtuali delle vene toraciche centrali di tre pazienti emodializzati. Le immagini radiologiche sono state importate come file DICOM su 3D Slicer, un software open source che ne consente la loro visualizzazione ed elaborazione.

Risultati: come atteso, le ricostruzioni tridimensionali hanno mostrato che la VBCS ha un percorso tortuoso, con tre principali angoli che possono associarsi a compressione estrinseca e stenosi. Questa conformazione anatomica può causare difficoltà e aumentato rischio di danno vascolare, oltre che un aumentato rischio di trombosi venosa e stenosi sul medio-lungo periodo, in occasione di posizionamento di un CVC.

Conclusioni: le caratteristiche anatomiche della VBCS indicano che il percorso del CVC dalla VGIS all'atrio destro è tortuoso e si può facilmente complicare con un danno vascolare, influenzando negativamente la creazione, in futuro, di accessi vascolari arterovenosi nel braccio sinistro.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Salik, E., Daftary, A., & Tal, M. G. (2007). Three-dimensional anatomy of the left central veins: Implications for dialysis catheter placement. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 18, 361-364
- 2- Schmidli, J., Widmer, M. K., Basile, C., De Donato, G., Gallieni, M., Gibbons, C. P., ...van Loon, M. (2018). Vascular access: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55, 757-818
- 3- Salgado, O. J., Chacón, R. E., Mora, E., & Mora La Cruz, E. (2007). Angiotomographically-proven left innominate vein occlusion in dialysis patients with prior left internal jugular vein catheterization presenting with arm swelling after ipsilateral access creation: Report of four cases. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 11, 396-401

Misure di outcome nella valutazione del paziente con Lupus Neuro-Psichiatrico: revisione sistematica della letteratura.

Fabio Santolini (Università degli Studi di Ferrara)

Introduzione: Il coinvolgimento neuropsichiatrico nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES-NP) è una delle espressioni più complesse della malattia, costituita da differenti sindromi cliniche.

Ad oggi non vi sono strumenti validati per monitorare l'attività della malattia e l'esito di interventi terapeutici specifici. Questa assenza di standardizzazione nella definizione della risposta alla terapia è uno degli ostacoli più importanti per testare nuove strategie terapeutiche (o farmaci) in studi clinici randomizzati-controllati. Obiettivo dello studio è identificare quali strumenti sono stati utilizzati per la valutazione del LES-NP negli studi pubblicati, utilizzando il filtro l'OMERACT 2.0 (Outcome Measures in Rheumatology), con particolare riferimento alle specifiche manifestazioni di malattia e al ruolo delle indagini strumentali.

Metodi: È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura (in accordo con le linee guida PRISMA). Criteri di inclusione: articoli in lingua inglese, pubblicati dal 01/06/1967 al 01/03/2018, su database internazionali (Pubmed, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, EULAR Library for Outcome Measure). Le misure di outcome oggetto degli studi sono state caratterizzate attraverso il filtro OMERACT 2.0. Sono stati selezionati (i) gli studi inerenti una singola specifica manifestazione clinica (criteri ACR) e (ii) gli studi che approfondiscono il ruolo delle indagini strumentali come outcome del LES-NP. I dati sono stati estratti utilizzando un modello standardizzato.

Risultati: Sono stati valutati 2,625 studi e 62 inclusi per analisi. Le misure di outcome identificate riferiscono a diverse core areas: fisiopatologia, markers laboratoristici, strumentali, area sensori-motoria, depressione/ansia, sfera psichiatrica, dolore, morte, impatto sulla vita.

17 studi trattano una singola specifica sindrome NP, di cui 9 relativi alla mielopatia.

In 1 studio vengono confrontati outcome clinico e Risonanza Magnetica (RM), senza dimostrare una correlazione positiva. In 2 studi si evidenzia come alterazioni più gravi della RM al basale correlino con prognosi peggiore.

Tra gli outcome strumentali, la RM convenzionale encefalo/midollo è quella più frequente (16); si evince una diversa corrispondenza tra imaging e clinica, nello specifico grandi alterazioni alla RM correlano con la clinica mentre le piccole no.

Gli outcome neurofisiologici (3) mostrano buona correlazione con la risposta clinica nelle poli/multineuropatie.

Discussione/Conclusioni: Il nostro studio ha rivelato che esiste una grande eterogeneità nella valutazione del LES-NP. Fra gli outcome strumentali, gli studi elettrofisiologici e, in minor modo, la risonanza magnetica convenzionale, possono essere considerati validi strumenti per il monitoraggio e la valutazione dell'effetto della terapia nel LES-NP.

BIBLIOGRAFIA

Barile-Fabris M. et al. 2005 Annals of Rheumatic Diseases, Katsumata et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2010, L. Stojanovich et al. Lupus 2003

The role of Ketamine in treatment-resistant Obsessive Compulsive Disorder

Federico Motta (*Università degli Studi di Milano-Bicocca*)

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a relatively common and frequently debilitating neuropsychiatric disorder that affects approximately 1–3% of the general population, it is characterized by recurrent persistent thoughts (obsessions) and repetitive compulsory behaviours (compulsions).

Ketamine, an antagonist of NMDA receptor, is a glutamatergic modulator and its s-enantiomer Esketamine has been used and approved by the FDA and EMA for treatment-resistant depression (TRD). Over the last decade, the role of Ketamine has been investigated both in animals and humans and the aim of this current brief review is to expose the encouraging findings on the use of Ketamine in OCD.

The papers were selected among PubMed, SCOPUS and Google Scholar with key words as:

"Ketamine", "OCD", "obsessive compulsive disorder", "obsessions", "compulsions", "mice", from 2010 to 2020.

Most of the studies on animal models tried to mirror OCD symptoms and phenotypes with different models: genetic, pharmacology and behavioural.

In the study performed by Cristiana Luz Tosta et al, the animal disease model showed that mice treated with a single systemic administration of S-ketamine reverted the behavioural animal model; displacing a significant decrease of objects buried which are considered to mime OCD repetitive thoughts and compulsions.

Currently, there are few human studies focused on the effect of ketamine infusion on OCD severity assessed by specific psychiatric scales, mostly Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) and Obsessive Compulsive Visual Analogue Scale (OCD-VAS) and Clinical Global Impression Scale (CGI).

In the first human trial performed by Bloch et al, an infusion of ketamine was administered in 10 subjects with treatment-resistant OCD and it showed to be effective in reducing Y-BOCS, OCD-VAS, CGI scores after one hour from the infusion but it did not seem to persist after the dissipation of the acute effects.

The second study performed by Rodriguez et al, included 15 participants in a double-blind and randomized trial. The clinical improvement was assessed with YBOCS and OCD-VAS during each infusion and daily for one week.

The results highlighted that the group treated with Ketamine showed a reduction of both OCD-behaviours and scales scores right after the administration and, in contrast with the first study, persistently for one week. The control group received saline solution and it did not show any variation in the scales scores.

In general, the use of Ketamine showed a rapid and significant decrease of animal model related tasks and of OCD symptoms in humans.

Since the results are promising, the application of Ketamine in resistant-OCD needs to be further investigated by new approaches (i.e. hIPCs disease modelling and other animal modelling disease) to fully understand the mechanisms of action. Moreover, other human trials should be performed with larger samples of patients, repetitive administrations and long-term observation.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Cristiana Luz Tosta, et al. S-ketamine reduces marble burying behaviour: Involvement of ventromedial orbitofrontal cortex and AMPA receptors. *Neuropharmacology*, 2019
- 2- Michael H. Bloch et al, Effects of Ketamine in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*, 2012
- 3- Rodriguez et al, Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Proof-of-Concept. *Neuropsychopharmacology*, 2013

The impact of preoperative anxiety on patients undergoing brain surgery: a systematic review

Vittorio Oteri (Università degli Studi di Catania)

Introduction: Preoperative anxiety is a common reaction exhibited by up to 80% of patients who are scheduled for surgical procedures and characterized by psychological and physical changes which may affect their perioperative period. Our aim is to report the most up-to-date evidence on preoperative anxiety in brain surgery patients through a systematic analysis of the studies produced in the last decades.

Methods: We performed a systematic review of literature by searching PubMed, Embase, and Cochrane Library databases. Data were extracted using the PICO framework and critically analyzed. PRISMA guidelines were applied, and the risk of bias of the included studies was assessed using the RoB 2 and ROBINS tools, as was the methodological quality, following GRADE criteria.

Results: We included 27 articles, accounting for 2558 patients in twelve different countries. The prevalence of clinically relevant (mild or moderate at least) preoperative anxiety ranged from 17% up to 89%, with severe/high anxiety affecting up to 55% of patients; preoperative anxiety was higher in women than men, and it was mainly related to surgery outcome and anesthesia.

Preoperative anxiety could lead to a lower health-related quality of life, lower cognitive performance and self-perception of worse memory and attention during preoperative period, worsening the perception of patient's own capability and safety during surgery and anesthesia.

Preoperative anxiety could have implications on various aspects of postoperative period of brain tumor patients, such as depressive symptoms, decrease in quality of life, and increase of physical disability, although no correlation between preoperative anxiety and survival rate was found.

Seven Randomized Controlled Trials attested the efficacy of acupuncture, music therapy, virtual reality, and pharmacological support in lowering anxiety levels.

Discussion and conclusions: The main limitation of this review was due to heterogeneity in the included studies, not allowing us to perform a quantitative synthesis through meta-analysis. From the methodological side, the strict adherence to PRISMA and Cochrane guidelines and the rigorous assessment of the quality and risk of bias of the included studies through highly reliable tools can be considered a strength of our work.

Preoperative anxiety is a common phenomenon that could negatively affect the perioperative period of brain surgery patients: this is something that should not be neglected to achieve better care through early prevention and optimal management of neuropsychological and emotional concerns of the patients during their pathway of care; this needs to be achieved especially through the inclusion of specialized mental health professionals into the standard-of-care team.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Alanazi AA (2014) Reducing anxiety in preoperative patients: A systematic review. Br. J. Nurs.
- 2- Christian LM, Graham JE, Padgett DA, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2007) Stress and wound healing. Neuroimmunomodulation
- 3- Stamenkovic DM, Rancic NK, Latas MB, Neskovic V, Rondovic GM, Wu JD, Cattano D (2018) Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: What can we do to change our history.

Sessione Plenaria

Interstiziopatia polmonare in corso di artrite reumatoide: studio di prevalenza

Federica Ferrara, Maria Cristina Casarini, Sabrina Rondinone (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

Introduzione: L'artrite reumatoide (AR), patologia sistemica autoimmune gravata da poliartrite simmetrica cronica e severe disabilità, nel 50% dei casi circa ha manifestazioni extra-articolari, tra cui l'interstiziopatia polmonare (IP), condizionante qualità di vita e prognosi dei pazienti.

L'IP è la seconda causa di morte nei pazienti con AR, ma la diagnosi spesso è tardiva, e la gestione una sfida aperta per reumatologi e pneumologi. Di recente, per la diagnosi precoce, è stato ideato il software VECTOR, che con un fonendoscopio elettronico riconosce i rantoli a velcro, segno precoce e specifico di IP.

La prevalenza stimata di IP nell'AR è del 4-30%, ma è un dato tratto da studi retrospettivi svolti su casistiche piccole, gravati da numerosi bias.

Scopo di questo studio cross-sectional multicentrico è valutare la prevalenza di IP in corso di AR, le sue caratteristiche radiologiche e le possibili correlazioni con le caratteristiche cliniche, sierologiche e demografiche dei pazienti.

Metodi: Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di AR (criteri classificativi EULAR), maggiorenni, afferenti alla UOC di Reumatologia e prestanti il proprio consenso informato. I dati sierologici, clinici e demografici erano registrati su CRF elettronica dedicata. Dopo la valutazione clinica, erano inviati a svolgere una TC torace ad alta risoluzione (HRCT) i pazienti con segni o sintomi sospetti per IP: tosse secca, dispnea, rantoli a velcro (auscultazione diretta o elettronica e lettura con VECTOR), RX torace suggestiva. La diagnosi di IP è stata confermata da un radiologo esperto.

Risultati: Ad oggi sono stati arruolati 304 pazienti, i cui dati non sono stati ancora analizzati. L'analisi preliminare di gennaio 2020 su 205 pazienti (F:M=161:44, età media 64.8 ± 12.9 anni, durata di malattia 14.2 ± 8.9 anni) mostrava la positività degli Ac anti-CCP nel 77.1% dei casi, e del FR nel 78.1%. La prevalenza attualmente stimabile è del 21%. Sono state richieste 13 HRCT di cui si attende l'esito. I pazienti con diagnosi di IP erano asintomatici nel 53% dei casi, più spesso maschi e più anziani rispetto ai pazienti senza IP (età media 73.2 ± 7.4 vs 62.7 ± 13.2 ; $p < 0.0001$, F/M ratio 139/23 vs 22/21; $p < 0.0001$); non rilevate altre differenze.

Conclusioni: Per la prima volta, in uno studio cross-sectional, si rileva una prevalenza di IP in corso di AR superiore al 20%; tali dati parziali, se confermati, porrebbero indicazione ad un uso più diffuso di programmi di screening condivisi, onde favorire la diagnosi precoce e la gestione di pazienti spesso molto complessi. Inoltre, tali dati rappresentano un punto di partenza per lo studio di incidenza, storia naturale e impatto sulla sopravvivenza dell'IP nell'AR. VECTOR è attualmente oggetto di uno studio condiviso con i Colleghi del Pronto Soccorso che ne valuta l'efficacia come metodo di screening per l'impegno polmonare interstiziale nei pazienti SARS-COV2 positivi.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Manfredi A, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAtE validation study (INterStitialpneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). BMC Pulm Med. 2019;19:111.
- 2- Bendstrup E, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. J Clin Med. 2019;8
- 3- Aletaha D, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1892. PMID: 20699241.

Una nuova opportunità nel trattamento della fibromialgia: l'ossigenoterapia iperbarica

Matteo Gibertini (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

Introduzione: La fibromialgia è una patologia caratterizzata da dolore cronico diffuso e rigidità all'apparato muscolo scheletrico, associati ad astenia, sonno non ristoratore, difficoltà di concentrazione e di memoria, che compromette gravemente la qualità di vita di chi ne è affetto.

È una patologia insidiosa, con eziologia sconosciuta, che ha una prevalenza del 2-5%, maggiormente nel sesso femminile, e le terapie sono sintomatiche e scarsamente efficaci.

Negli ultimi anni, l'ossigenoterapia iperbarica ha dato risultati promettenti nel trattamento della fibromialgia. Si tratta di una terapia che comporta la respirazione di O₂ 100% all'interno di una camera iperbarica a pressione maggiore di quella atmosferica, si ottiene così un aumento della quota di O₂ fisicamente disciolta nel plasma e iperossia tissutale.

L'obiettivo di questa review è valutare l'impiego della ossigenoterapia iperbarica per il trattamento della fibromialgia, attraverso l'analisi della casistica del Centro Iperbarico di Bologna e la revisione della letteratura esistente.

Metodi: I lavori inclusi in questa disamina sono stati selezionati tramite PubMed ed il database Medline, ricercando le parole chiave "fibromyalgia" and "hyperbaric oxygen therapy". Si è scelto di analizzare criticamente i trial clinici, selezionati per disegno dello studio, applicazione su modello umano e conformità con l'obiettivo.

Viene, inoltre, presentata la casistica del Centro Iperbarico di Bologna, raccolta da luglio 2015 a settembre 2018, con particolare riguardo ai risultati clinici e strumentali (SPECT cerebrale).

Risultati: L'ossigenoterapia iperbarica per i pazienti affetti da fibromialgia ha comportato benefici della sintomatologia in tutti gli studi analizzati, infatti le valutazioni clinimetriche di dolore, stanchezza, qualità del sonno e della vita hanno dimostrato un netto miglioramento dopo la terapia. La valutazione SPECT ha permesso di rilevare la normalizzazione, dopo terapia iperbarica, dell'attività cerebrale alterata. I risultati della casistica clinica del Centro Iperbarico di Bologna sono concordanti con tutti gli studi clinici analizzati nella disamina.

Discussioni: La simultaneità del miglioramento clinico e della rettificazione cerebrale permettono di ipotizzare l'effetto di neuroplasticità della terapia iperbarica e la funzione terapeutica, non solamente sintomatica. Seppur queste evidenze siano significative, sono necessari ulteriori studi, con un maggior numero di pazienti, che vadano ad indagare un protocollo univoco, la neuroplasticità ed il follow-up. L'analisi della casistica del Centro Iperbarico di Bologna rivela come i risultati promettenti degli studi possano avere un risvolto efficace nella pratica clinica quotidiana. Non essendoci per i pazienti fibromialgici una soluzione chiaramente efficace e l'ossigenoterapia iperbarica ha mostrato risultati notevoli, sia della sintomatologia sia della qualità della vita, è ragionevole permettere loro di poterne usufruire.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- S. Efrati, H. Golan, Y. Bechor, et al., Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome – prospective clinical trial, PLoS One 10 (5) 2015.
- 2- S. Yildiz, M.Z. Kiralp, A. Akin, et al., A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy, J. Int. Med. Res. 32 (3) (2004) 263–267.
- 3- Atzeni F, Casale R, Alciati A, et al., Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. Clin Exp Rheumatol. 2019 Jan-Feb.

Diabete Mellito di tipo 1: un trial clinico apre nuove prospettive di trattamento migliorando il controllo dell'HbA_{1c} e la compliance terapeutica

Caterina Magnelli, Daniela Sorini Dini (Università degli Studi di Firenze)

Background: La via di somministrazione degli analoghi insulinici e il monitoraggio glicemico con i più recenti devices con accesso sottocutaneo, nei pazienti in cui si sono applicati, hanno reso la terapia molto più accettabile rispetto alle iniezioni previste nella formulazione classica.

I risultati di precedenti studi che dimostravano un miglior controllo dell'HbA_{1c} con il sistema real-time CGM (Continuous Glucose Monitoring) rispetto al SMBG (monitoraggio standard della glicemia capillare) anche in coloro che già si trattavano con CSII (pompa per insulina) hanno aperto la strada al seguente studio randomizzato open-label in cross-over. L'intento primario è stato di indagare l'efficacia della combinazione CSII-CGM (device sottocutaneo con pompa e sensore in serie) rispetto a un regime ottimizzato con SMBG e MDI (basal once-daily degludec insulin plus short acting insulin analogues).

Metodi: Lo studio è stato condotto su una selezione di 28 pazienti maggiorenni che avessero diagnosi di T₁DM da almeno 2 anni, trattati con il regime MDI in associazione con SMBG e con HbA_{1c} non superiore a 64 mmol/mol. Tra i criteri di esclusione: la terapia con corticosteroidi nei tre mesi precedenti, la retinopatia diabetica proliferativa attiva, la neuropatia severa. In una fase iniziale di arruolamento tutti i pazienti per 4 settimane sono stati istruiti al fine di ottenere il massimo beneficio dal regime in atto SMBG-MDI. Al termine di questo arruolamento i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi di 14 persone dando inizio alla prima fase di trattamento della durata di 16 settimane seguita immediatamente (no wash-out) dalla seconda fase di pari durata. Un gruppo seguiva lo schema CSII+CGM→MDI-SMBG, l'altro MDI+SMBG→CSII+CGM. Al termine di entrambe le fasi sono state effettuate le visite di controllo valutando la glicemia, eventuali aggiustamenti di terapia, i livelli di HbA_{1c}, il peso e gli eventi avversi: ipoglicemia severa, chetoacidosi o qualsiasi disagio legato allo studio o al device.

Risultati: Il gruppo CSII+CGM→MDI-SMBG ha riportato una significativa riduzione dell'HbA_{1c} ($-7,5 \pm 4,5$ mmol/mol; $p < 0,0001$) al termine della prima fase ma non nella seconda ($+1,6 \pm 5,4$ mmol/mol; $p = 0,280$). Il secondo gruppo (MDI+SMBG→CSII+CGM) ha visto un miglioramento sia nella prima fase ($-3,9 \pm 5,2$ mmol/mol; $p = 0,019$) che nella seconda ($-4,6 \pm 6,6$ mmol/mol; $p = 0,028$). Altri endpoints secondari sugli effetti avversi non sono stati significativi ma è emerso un maggior gradimento per la strategia CSII+CGM.

Conclusioni e limiti: Nonostante i soggetti arruolati già avessero un controllo di glucosio accettabile si è confrontato come potesse migliorare ulteriormente tramite l'istruzione dei pazienti all'uso del MDI+SMBG oppure con CSII+CGM. Come dimostrato nei risultati la strategia CSII+CGM appare migliore. Il limite dato dall'esiguo numero del campione è parzialmente superato dall'esecuzione in cross-over dello studio che conferisce maggior potenza statistica ai dati.

BIBLIOGRAFIA:

1. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):973-980;
2. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Mar;86(3):354-360;
3. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012 Dec;55(12):3155-62.

The role of obesity, adipokines and systemic inflammation in coronary microvascular dysfunction: a systematic review

Matteo Spezia (Università degli Studi di Padova)

Background/Introduction: Patients with obesity present structural and functional changes in the heart and in the coronary circulation, which ultimately leads to an increased risk of cardiovascular disease. Obesity is associated with a low chronic state of inflammation which seems to be linked to a compromised coronary vasoreactivity, which is shown to be a forerunner and a long-term predictor of clinically relevant cardiovascular events.

Purpose: Aim of this systematic review and meta-analysis is to assess the possible mechanisms that link Obesity to CMD.

Methods: A systematic review was performed by searching PubMed, Embase and Cochrane Library databases. Inclusion criteria were studies of any level of evidence published in peer-reviewed journals reporting clinical or preclinical results. Relative data were extracted and critically analysed. PRISMA guidelines were applied and risk of bias was assessed, as well as the methodological quality of the included studies. After this assessment, we excluded all the articles with serious risk of bias and/or low quality. We analysed the correct exclusion of obstructive coronary artery disease (CAD) in the chosen articles. Meta-analysis was conducted on the data collected regarding Coronary Flow Reserve (CFR) and hyperaemic Myocardial Blood Flow (MBF), while for the other parameters a descriptive analysis was performed.

Results: After applying the described criteria, we included 8 articles on human literature assessed as medium or high quality. The data of 593 patients were examined, 261 of which with obesity (BMI ≥ 30). Overall, CFR was shown to be significantly reduced in patients with obesity. The same trend was found evaluating pharmacological stress-induced MBF, which was reduced in patients with obesity who had no evidence of obstructive CAD. Nevertheless, MBF at rest did not show a significant difference among patients with different BMI. Levels of pro-inflammatory adipokines such as leptin, CRP, IL-6 and TNF-alpha resulted increased in obese patients with reduced CFR and, along with a reduction in adiponectin plasma levels in obese individuals, they seem to correlate with a significant decrease of stress-induced MBF.

Conclusions: Obesity is associated with a significant higher risk of CMD, which is reflected by diminished CFR and stress MBF. Systemic inflammation and the imbalance of adipokines related to obesity has been closely linked to a blunt coronary flow. CMD is a pre-clinical heart conditions that often remains undiagnosed. Further evidence is required to clear out the role of Obesity from a molecular point of view on the coronary endothelium.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Sep 1;8(11):1445–53.
- 2- Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):140–55.
- 3- Duran JR, Taffet G. Coronary microvascular dysfunction [4] [Internet]. Vol. 356, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2007 [cited 2020 Mar 4]. p. 2324–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMco70666>
- 4- Dal Lin C, Tona F, Osto E. Coronary microvascular function and beyond: The crosstalk between hormones, cytokines, and neurotransmitters. *Int J Endocrinol.* 2015;2015.
- 5- Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101–11.

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) during spaceflight - a guideline for CPR in microgravity from the German Society of Aerospace Medicine (DGLRM) and the European Society of Aerospace Medicine Space Medicine Group (ESAM-SMG)

Lydia Johnson Kolaparambil Varghese (Università degli Studi di Perugia-Terni)

Background: With the "Artemis"-mission mankind will return to the Moon by 2024. Prolonged periods in space will not only present physical and psychological challenges to the astronauts, but also pose risks concerning the medical treatment capabilities of the crew. So far, no guideline exists for the treatment of severe medical emergencies in microgravity. We, as an international group of researchers related to the field of aerospace medicine and critical care, took on the challenge and developed an evidence-based guideline for the arguably most severe medical emergency - cardiac arrest.

Methods: After the creation of said international group, PICO questions regarding the topic cardiopulmonary resuscitation in microgravity were developed to guide the systematic literature research. Afterwards a precise search strategy was compiled which was then applied to "MEDLINE". Four thousand one hundred sixty-five findings were retrieved and consecutively screened by at least 2 reviewers. This led to 88 original publications that were acquired in full-text version and then critically appraised using the GRADE methodology. Those studies formed the basis for the guideline recommendations that were designed by at least 2 experts on the given field. Afterwards those recommendations were subject to a consensus finding process according to the DELPHI-methodology.

Results: We recommend a differentiated approach to CPR in microgravity with a division into basic life support (BLS) and advanced life support (ALS) similar to the Earth-based guidelines. In immediate BLS, the chest compression method of choice is the Evetts-Russomano method (ER), whereas in an ALS scenario, with the patient being restrained on the Crew Medical Restraint System, the handstand method (HS) should be applied. Airway management should only be performed if at least two rescuers are present and the patient has been restrained. A supraglottic airway device should be used for airway management where crew members untrained in tracheal intubation (TI) are involved.

Discussion: CPR in microgravity is feasible and should be applied according to the Earth-based guidelines of the AHA/ERC in relation to fundamental statements, like urgent recognition and action, focus on high-quality chest compressions, compression depth and compression-ventilation ratio. However, the special circumstances presented by microgravity and spaceflight must be considered concerning central points such as rescuer position and methods for the performance of chest compressions, airway management and defibrillation.

BIBLIOGRAFIA:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607644/>

(Full text bibliography)

Stenosi carotidea asintomatica: operare o non-operare? Un aiuto dai segnali microembolici (MES) con il Doppler Transcranico.

Martina Rita Pano, Giulia Bertani (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

Background. La placca aterosclerotica carotidea è tra le principali cause di ictus ischemico da trombo-embolismo. Poiché il rischio ischemico dipende dalla naturale propensione della placca a diventare "instabile", ossia a complicarsi con un'erosione o una rottura, la sua rimozione appare l'opzione più razionale in pazienti già sintomatici. Nei pazienti asintomatici, l'evoluzione del Best Medical Treatment mette in dubbio la necessità dell'intervento, tuttavia si consideri che il 15% dei soggetti va comunque incontro a ictus [1]. Attualmente l'entità della stenosi è il criterio decisionale principale per la valutazione dell'operabilità, ma dato che solo il 40% delle placche instabili è associato a una stenosi maggiore del 75% [2], se ne deduce che questo non sia un criterio sufficiente. Da qui la necessità di individuare delle peculiarità di placca che identifichino i soggetti ad alto rischio embolico tra quelli "ancora asintomatici". In letteratura sono già stati analizzati diversi parametri: le caratteristiche ultrasonografiche di placca, i markers di infiammazione, la presenza di emorragie intrapacca e il rilevamento di segnali microembolici (MES) con Transcranial Doppler (TCD).

Lo studio ha lo scopo di individuare tramite i MES le placche a maggior rischio embolico e di valutare l'eventuale associazione tra le caratteristiche ultrasonografiche e istopatologiche della placca.

Metodi. Lo studio a cui abbiamo partecipato è di tipo osservazionale. I 120 pazienti, arruolati tra i candidati a Carotid Endoarterectomy (CEA) presso la Chirurgia Vascolare di Modena, hanno eseguito la rilevazione dei MES, per la durata di 1 ora, tramite TCD holter prima dell'intervento, a 24 ore e a 30 giorni. Abbiamo contribuito allo studio eseguendo parte degli esami TCD. Il grading di instabilità della placca asportata è stato descritto secondo la classificazione di Virmani [3]

Risultati. La rimozione della placca ha portato ad un marcato decremento del numero di MES a 24 ore e a un ulteriore calo a 30 giorni. Le placche considerate ad alto rischio allo studio ecocolordoppler preoperatorio hanno un'associazione statisticamente significativa con il numero e l'intensità dei MES al TCD rispetto a quelle considerate a basso rischio. Tale associazione è confermata dalle caratteristiche istopatologiche di placca.

Conclusioni. Il TCD holter con la sua capacità di rilevare i MES si è rivelata una tecnica efficace per identificare i pazienti con stenosi carotidea asintomatica ad alto rischio.

BIBLIOGRAFIA:

1- Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis

Michael D. Walker, MD; John R. Marler, MD; Murray Goldstein, DO; et al Patricia A. Grady, PhD; James F. Toole, MD; William H. Baker, MD; John E. Castaldo, MD; Lloyd E. Chambless, PhD; Wesley S. Moore, MD; James T. Robertson, MD; Byron Young, MD; Virginia J. Howard, MSPH; Suzanne Purvis; Dee Dee Vernon; Kelley Needham; Pam Beck; Victor J. Celani; Laura Sauerbeck, RN; Jeanine A. von Rajcs, RN; Donna Atkins, RN. JAMA. 1995;273(18):1421-1428. doi:10.1001/jama.1995.03520420037035

2- Imaging of the vulnerable carotid plaque: Role of imaging techniques and a research agenda. Fabiani I, Palombo C, Caramella D, Nilsson J, De Caterina R. Neurology. 2020 May 26;94(21):922-932. doi: 10.1212/WNL.0000000000009480. Epub 2020 May 11. PMID: 32393647.

3- Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, West K, Moore D, Nicolaidis A, Robinson TG, Naylor AR. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Aug;48(2):118-25. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.015. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24947079

The Frontal Aslant Tract: A Systematic Review for Neurosurgical Applications

Daniela Eldahaby, Elena Greco (Università degli studi di Milano)

Introduction: The Frontal Aslant Tract (FAT) is a recently identified white matter tract connecting the Superior Frontal Gyrus (SFG) to the pars Opercularis and Triangularis of the Inferior Frontal Gyrus (IFG) and the anterior insula. Diffusion tractography, anatomical dissection, corticocortical evoked potentials (CCEPs) and intraoperative electrical brain stimulation contributed to the recent description of the FAT anatomical and functional connectivity and its role in speech and language functions (verbal fluency, initiation and inhibition of speech, sentence production and lexical decision), working memory, visual-motor activities, orofacial movements, social community tasks, attention and music processing. Microstructural alterations of the FAT have been also associated with neurological disorders such as primary progressive aphasia, post-stroke aphasia, stuttering, Foix-Chavany-Marie syndrome, social communication deficit in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder.

Materials and methods: We performed a systematic review according to the PRISMA statement guidelines, using the following databases: PubMed, Ovid MEDLINE, and Ovid EMBASE. A total 70 articles from 2012 to July 2020 have been included.

Discussion: Direct stimulation over the FAT induced interruption or remarkable delay in speech production. During awake surgery of frontal tumors, direct cortical and subcortical electrostimulation combined with navigated tractography permitted to map and respect the FAT as a functional boundary. The preservation of the FAT, despite acute post-surgical transient speech and motor disorders, such as self-initiated speech disorders, delays in naming and word finding difficulties, errors with reading, delay in counting and simple calculations, permitted a complete functional recovery within a few weeks after resection. Moreover, some useful tests are suggested for the evaluation of FAT integrity. In the present Systematic Review, we present an original case of a thirty-three years old woman with a WHO Grade II astrocytoma located in the left cortico-subcortical region of the SFG. The 3D reconstruction showing the relationship between the tumor and FAT tractography, in combination with fMRI, is presented as an example of future pre-operative study to preserve FAT integrity.

Conclusion: The aim of the present study is to provide an overview for practical neurosurgical applications for the pre-operative, intraoperative and post-operative assessment of patients with brain tumors located around or within the FAT, to plan a safer surgery and to reduce post-operative deficits.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Motomura K, Chalise L, Ohka F, Aoki K, Tanahashi K, Hirano M, Nishikawa T, Yamaguchi J, Shimizu H, Wakabayashi T, Natsume A. Neurocognitive and functional outcomes in patients with diffuse frontal lower-grade gliomas undergoing intraoperative awake brain mapping. *J Neurosurg.* 2019 May 17;132(6):1683-1691. doi: 10.3171/2019.3.JNS19211. PMID: 31100731.
- 2- Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, Thompson CK, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Weintraub S, Rogalski E. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain.* 2013 Aug;136(Pt 8):2619-28. doi: 10.1093/brain/awt163. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23820597; PMCID: PMC3722349.
- 3- Briggs RG, Conner AK, Rahimi M, Sali G, Baker CM, Burks JD, Glenn CA, Battiste JD, Sughrue ME. A Connectomic Atlas of the Human Cerebrum-Chapter 14: Tractographic Description of the Frontal Aslant Tract. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018 Dec 1;15(suppl_1):S444-S449. doi: 10.1093/ons/opy268. PMID: 30260440; PMCID: PMC6890526.

La "broken mirror theory" alla luce dell'elevata prevalenza di disturbi dello spettro autistico nella cecità congenita

Andrei Cosmin Slea (Alma Mater Studiorum - Università di Bologna)

Introduzione: Stando allo stato dell'arte attuale, all'interno della comunità scientifica non sembra emergere un consenso diffuso riguardo alle possibili cause alla base dei disturbi dello spettro autistico (DSA).

La "broken mirror theory" (BMT), una delle principali teorie per spiegare l'insorgere e lo sviluppo dei DSA, li collega a disfunzioni nel sistema di neuroni specchio (SNS) del cervello, sistema fondamentale per l'osservazione e per l'imitazione delle azioni altrui. Stando alla BMT, nei primi mesi di vita un essere umano dovrebbe interagire con i propri genitori/caretaker osservandone comportamento e gesti; grazie al SNS, questi dovrebbe quindi arrivare a imitarne le minime espressioni, riuscendo così a rendere propri i segnali sociali degli adulti con cui viene a contatto.

Gli individui affetti da DSA sarebbero quindi incapaci di conformarsi a setting sociali a causa di un iniziale fallimento nell'osservare e imitare i comportamenti dei genitori, causato dall'errato funzionamento del SNS. Data la grande importanza assegnata alla vista come senso preponderante nell'attivazione del SNS, ci siamo chiesti se in letteratura ci fossero articoli che mostrassero una prevalenza più alta di DSA nelle persone affette da cecità congenita rispetto alla popolazione normovedente. Infatti, stando alla BMT, la totale privazione di stimoli visivi fin dalla nascita dovrebbe precludere loro un pieno sviluppo di capacità sociali a causa della mancata espressione del sistema di osservazione/imitazione garantito dal SNS.

Metodi: Ricerca e analisi su banche dati (PubMed/MEDLINE) con le parole chiave "autism" e "blindness". Selezionati i 15 articoli ritenuti pertinenti, è stata aggiunta alla ricerca la parola chiave "mirror neuron", congiuntamente alle altre due.

Risultati: Negli articoli esaminati, abbiamo sistematicamente riscontrato una maggiore prevalenza di DSA riportata negli individui affetti da cecità congenita, con tassi variabili tra l'11.7% (Mukaddes et al., 2007) e il 50% (Jure et al., 2016), rispetto alla popolazione generale, dove la prevalenza di DSA si aggira intorno all'1.0-1.5%. Inoltre, comportamenti "autistic-like" sono stati osservati anche in bambini ciechi non diagnosticati con DSA (Hobson et al., 2003) e, come dimostra un recente studio (Kiani et al., 2019), la correlazione tra cecità e DSA sembrerebbe indipendente da altri fattori come la disabilità intellettiva.

Discussione: I risultati presenti in letteratura sembrano confermare l'ipotesi iniziale di una maggiore prevalenza di DSA negli individui affetti da cecità congenita. Analizzando la letteratura, abbiamo anche individuato delle alterazioni che sembrano accomunare DSA e cecità in aree del cervello generalmente considerate come facenti parte del SNS. Queste considerazioni potrebbero rivelarsi utili per l'ideazione di futuri studi che indaghino sulla validità della BMT, considerando che attualmente non sono stati pubblicati studi che analizzino contemporaneamente DSA, cecità e SNS.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Hamilton A., (2013), Reflecting on the mirror neuron system in autism: A systematic review of current theories, *Developmental Cognitive Neuroscience*, 3, 91-105, doi:10.1016/j.dcn.2012.09.008
- 2- Jure R., Pogonza R., Rapin I., (2016), Autism Spectrum Disorders (ASD) in Blind Children: Very High Prevalence, Potentially Better Outlook, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(3), 749-59, doi: 10.1007/s10803-015-2612-5
- 3- Mukaddes NM., Kilincaslan A., Kucukyazici G., Sevketoglu T., Tuncer S., (2007), Autism in visually impaired individuals, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61(1), 39-44, doi: 10.1111/j.1440-1819.2007.01608.x

Inibizione del sistema xc- in combinazione con la somministrazione di APR-246 come nuova terapia combinata contro il tumore alla mammella

Alessandro Gasparetto (Università degli Studi di Torino)

Background: Il tumore della mammella è la più frequente neoplasia nel sesso femminile. Il gene più spesso mutato è TP53 che codifica per p53, fondamentale oncosoppressore. Recentemente, è stato dimostrato che le mutazioni di p53 (mut-p53) possono sopprimere l'espressione del gene SLC7A11, codificante per la proteina transmembrana xCT, un componente dell'antiporto cistina/glutammato (sistema xc-). xCT è vitale per mantenere un livello appropriato di glutatione (GSH), principale antiossidante intracellulare e regolatore del bilancio redox. Il livello di espressione di xCT potrebbe pertanto rappresentare un biomarcatore predittivo della risposta APR-246, farmaco in grado di riattivare la funzionalità di p53, attualmente impiegato in trial clinici. Inoltre, xCT rappresenta un potenziale bersaglio nel trattamento antitumorale. Inibendo xCT si rende il tumore più sensibile al danno ossidativo indotto dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS), inducendo ferroptosi. Sulla base di tali considerazioni proponiamo, come nuova strategia per il trattamento del tumore mammario, di potenziare l'azione citotossica di APR-246 combinandola con l'induzione, tramite vaccinazione a DNA, di immunità verso xCT.

Metodi: Sono stati effettuati saggi di vitalità in vitro per verificare l'efficacia del doppio trattamento con APR-246 e blocco di xCT su cellule di carcinoma mammario murino (4T1 - p53 null; TSA - mut-p53 R270H) o umano (MCF7 - p53 WT; MDA-MB-231 - mut-p53 R280K), trattate con dosi crescenti di APR-246 e di sulfasalazina, un inibitore di xCT. Gli stessi saggi sono stati ripetuti su tumorsfere arricchite in cellule staminali tumorali, derivate da TSA e 4T1. Inoltre, si è valutata l'apoptosi indotta dal trattamento tramite saggi citofluorimetrici basati su AnnessinaV e Propidio Ioduro. Le cellule TSA e 4T1 sono state inoculate sottocute in topi BALB/c. Quando il tumore è diventato palpabile, i topi sono stati trattati con infusioni intraperitoneali di APR-246 in combinazione con la vaccinazione a DNA contro xCT o con un plasmide di controllo. Ulteriori controlli sono rappresentati da animali vaccinati ma non trattati con APR-246. La vaccinazione è stata effettuata due volte a distanza di una settimana, mediante iniezione intramuscolare seguita da elettroporazione. APR-246 (100 mg/Kg/die) è stato somministrato fino al sacrificio.

Risultati: Il trattamento combinato con APR-246 e SAS in vitro riduce maggiormente la vitalità cellulare e la capacità di auto-rinnovamento delle cellule staminali tumorali rispetto ai singoli trattamenti. In vivo, è stato riscontrato un rallentamento della crescita tumorale nei topi che hanno ricevuto il trattamento combinato rispetto ai controlli e una ridotta metastatizzazione polmonare.

Conclusioni: I risultati ottenuti dimostrano che xCT è un possibile target per il trattamento antitumorale e che APR-246 agisce sinergicamente con l'inibizione di xCT nell'arrestare la crescita tumorale e il fenomeno di metastatizzazione.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 - Liu, D., Duong, C., Haupt, S. et al. Inhibiting the system xc-/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation. *Nat Commun* 8, 14844 (2017). <https://doi.org/10.1038/ncomms14844>
- 2 - Magri J, Gasparetto A, Conti L, et al. Tumor-Associated Antigen xCT and Mutant-p53 as Molecular Targets for New Combinatorial Antitumor Strategies. *Cells*. 2021;10(1):E108. doi:10.3390/cells10010108
- 3 - Perdrix A, Najem A, Saussez S, et al. PRIMA-1 and PRIMA-1Met (APR-246): From Mutant/Wild Type p53 Reactivation to Unexpected Mechanisms Underlying Their Potent Anti-Tumor Effect in Combinatorial Therapies. *Cancers*. 2017;9(12):172. doi:10.3390/cancers9120172

Adeno-associated virus 9 (AAV9) - mediated gene therapy for spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1)

Andi Nuredini (Università degli Studi di Milano)

Background: Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1) is a rare autosomal recessive motor neuron (MN) disease with infantile onset. It is the second most frequent form of spinal muscular atrophy (SMA) after SMA5q and it is caused by mutations of the IGHMBP2 gene that encodes an ubiquitously expressed helicase likely involved in RNA metabolism.

Clinically, between 6 weeks and 6 months of life, SMARD1 patients develop diaphragmatic palsy that leads to severe respiratory distress requiring mechanical ventilation and progressive distal to proximal muscular atrophy and paralysis caused by MN degeneration. Autonomic nervous system dysfunction and musculoskeletal deformities also occur with the progression of the disease.

Currently, there is no treatment available for SMARD1. However, gene replacement therapy via adeno-associated viral vectors (AAV), that has recently provided striking results for SMA5q, could be a therapeutic strategy.

Indeed, our group has already demonstrated that systemic intravenous AAV9-mediated gene therapy rescues disease phenotype in the SMARD1 animal model.

Here, we aim to prove that local intracerebroventricular (ICV) administration can have the same efficacy with a reduced viral dosage and therefore fewer side effects and reduced costs.

Methods: The SMARD1 animal model (nmd mice) was treated at postnatal day 1 by ICV administration of 5×10^{10} viral genomes of AAV9 carrying wild-type IGHMBP2.

Wild-type, untreated nmd and treated nmd mice were analysed by real time PCR to determine expression levels of the gene. Western blot measured protein levels while neuromuscular junctions were evaluated by immunohistochemistry. MN and axon number count as well as morphological analysis of muscles were realized.

Survival, weight and motor function of all animal groups were recorded.

Eventually, the hepatic and kidney toxicity were investigated analysing blood serum.

Results: Expression analysis demonstrated a significant increase in the IGHMBP2 protein expression levels compared to untreated animals, which was associated with a significant reduction of MN loss suggesting a protective effect of AAV9-IGHMBP2.

Treatments resulted in an extended survival time of 543%, higher body weight and improvement of the motor behaviours, with an amelioration of the performance in the hindlimb splay and rotarod tests.

Histopathological analysis, performed on mice gastrocnemius and diaphragm, showed an increased number of innervated neuromuscular junctions and a significant increase in the muscular fibres size and organization. No relevant side effect was observed.

Conclusions: AAV9-mediated gene therapy rescues disease phenotype both by systemic and local injection in the animal model and represents an important therapeutic strategy. Local ICV administration results in the same efficacy of systemic injection in terms of biological and functional outcomes with a lower dose, with no side effects on liver function, already compromised in SMARD1 patients.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Nizzardo M, Simone C, Rizzo F, Salani S, Dametti S, Rinchetti P, Del Bo R, Foust K, Kaspar BK, Bresolin N, Comi GP, Corti S (2015) Gene therapy rescues disease phenotype in a spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1) mouse model. *Sci Adv* 1(2):e1500078
- 2- Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK (2009) Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* 27(1):59–65.
- 3- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377(18):1713–1722

SPONSOR



IN COLLABORAZIONE CON



PATROCINI

