



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ

Convenzione tra il Ministero della salute, l'Regione Abruzzo e la dott.ssa Emma Di Carlo in qualità di Principal Investigator, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto di ricerca relativo al Bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2013, afferente all'Area "Ricerca Finalizzata" (RF) - Tipologia "Biomedica"

Convenzione n.3/RF-2013-02357552

Premesso che

con DPCM 11 febbraio 2014; n.59 si è proceduto alla riorganizzazione del Ministero della salute;

l'art.7 del Decreto Ministeriale dell'8 aprile 2015, recante il nuovo assetto degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ha individuato gli Uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, individuando, fra le altre, le specifiche competenze assegnate agli Uffici 3 e 4 della stessa;

con Decreto del 12 febbraio 2016, registrato alla Corte dei Conti il 31 marzo 2016, registro 1, foglio 1099, il Direttore generale di questa Direzione, ha conferito, alla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi, l'incarico dell'Ufficio 4 di questa Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità;

con Decreto direttoriale 29 febbraio 2016, registrato all'Ufficio centrale di bilancio il 9 marzo 2016 con n.1140, è stato autorizzato, alla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi, l'esercizio di potere di spesa sul capitolo n.3398 p.g.1, ad esclusione degli Irccs;

ai sensi di quanto disposto dall'art. 12 e dall'art. 12 bis del D. Lgs. 30 dicembre 1992 n.502, come modificato e integrato dal D. Lgs. 229/99, concernenti il finanziamento a carico del Ministero della salute dei progetti di ricerca presentati dai Destinatari Istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario, ai fini dello svolgimento dei programmi di ricerca finalizzata anno 2013 approvati dal Comitato Tecnico Sanitario - sezione c), nella seduta del 23 luglio 2015, disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

il Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, su proposta della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, acquisito l'accordo in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 5 dicembre 2013, ha emanato in data 17 dicembre 2013 il Bando della Ricerca Finalizzata 2013;

con il Decreto Direttoriale del 30 dicembre 2013, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio presso questo Ministero - decreto n.9234 del 22 gennaio 2014 - è stata autorizzata la spesa della somma complessiva di €=76.580.813,00= (settantaseimilionicinquecentottantamilaottocentotredici/00) sul capitolo n.3398 p.g.1 "Spese per la ricerca finalizzata in attuazione degli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari del Piano Sanitario Nazionale" per la ricerca finalizzata 2013;

con D.P.R. 28 marzo 2013 n.44, art.2, punto 1, lettera c), relativo al riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, le funzioni già esercitate dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria sono trasferite al Comitato Tecnico Sanitario sezione c);

con Decreto Direttoriale del 23 ottobre 2015, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 10 novembre 2015, sono state approvate le graduatorie relative alle specifiche aree di finanziamento con contestuale ripartizione dei fondi assegnati ai progetti di ricerca finalizzata anno 2013 per complessivi €74.580.933,00 (settantaquattromilionicinquecentottantamilanovecentotrentatre/00), così come approvati dal Comitato Tecnico Sanitario - sezione c), nella seduta del 23 luglio 2015;

per il progetto di ricerca denominato "ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER" - codice WFR RF-2013-02357552, presentato dal Destinatario Istituzionale, Regione Abruzzo, è stato autorizzato il finanziamento da parte del Ministero della salute pari a €420.414,00 (quattrocentoventimilaquattrocentoquattordici/00);

IL MINISTERO DELLA SALUTE

rappresentato dalla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi - Direttore dell'Ufficio 4 della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità,

L'Regione Abruzzo

ALLEGATO come parte integrante alla deliberazione n. **551** del **25 AGO. 2016**

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Dott. Carlo Masciacasi)

(Mr. Autenti)

(nel prosieguo denominato *Destinatario Istituzionale*)
rappresentato da - Dott. Luciano D'Alfonso - (*Legale Rappresentante*)



la dott.ssa Emma Di Carlo
(nel prosieguo denominato *Principal Investigator*)
stipulano e convengono quanto segue:

Articolo 1

La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - al Destinatario Istituzionale del progetto di ricerca dal titolo "*ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER*" per un importo di €420.414,00 (quattrocentoventimilaquattrocentoquattordici/00) a valere sui fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS;

Articolo 2

Il Destinatario Istituzionale ed il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel piano esecutivo presentato e approvato da questo Ministero ed in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca sanitaria 2013 di cui in premessa.

Sono allegati alla presente convenzione e ne costituiscono parte integrante: il predetto piano esecutivo, le dichiarazioni indicanti le Unità Operative coinvolte nel progetto, la dichiarazione con la quale il Destinatario Istituzionale deve attestare che il Principal Investigator svolgerà la propria attività, relativamente al progetto in questione, esclusivamente presso la struttura del S.S.N. all'uopo individuata dal Destinatario Istituzionale medesimo, il cronoprogramma, unitamente alle schede finanziarie rimodulate;

Articolo 3

La ricerca ha la durata di tre anni e deve avere inizio entro trenta (30) giorni dalla ricezione da parte del Destinatario Istituzionale del progetto di ricerca, della nota con la quale, il Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - comunica l'avvenuta approvazione e registrazione della presente convenzione.

Il Destinatario Istituzionale comunica la data di inizio dell'attività del progetto di ricerca, con nota sottoscritta dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante del Destinatario Istituzionale medesimo;

Gli adempimenti previsti ai commi 1 e 2 del presente articolo costituiscono presupposti indispensabili per avviare la procedura di cui al successivo art. 4.

Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del programma di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità.

Le parti convengono che, nel caso in cui il Destinatario Istituzionale sia accreditato ad operare sulla rete del Workflow della Ricerca, tutte le comunicazioni, relative al progetto di cui trattasi, sono effettuate unicamente attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche presente su tale rete;

Articolo 4

La prima rata del finanziamento è pari al 60% del totale e la procedura per il pagamento di tale rata è avviata dopo la comunicazione da parte del Destinatario Istituzionale, della data di inizio dell'attività del progetto di ricerca, di cui al comma 2 dell'art.3, con contestuale richiesta del pagamento, nonché del Codice Unico di Progetto (CUP) di cui all'art. 14 della presente convenzione.

La successiva rata del finanziamento è pari al 20% del totale, ed è erogata dopo la presentazione ed approvazione della relazione, di cui al successivo art. 5.

Il rimanente saldo del finanziamento è pari al 20% del totale, di cui all'art.1 della presente convenzione, ed è corrisposto dopo l'approvazione della conclusione del programma di ricerca, verificata la sussistenza di quanto stabilito al successivo art. 7 della presente convenzione.

A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Destinatario Istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi ricadano in regime di perenzione;

Articolo 5

Fermo restando quanto previsto all'art. 4, allo scadere dei 18 mesi dall'inizio dell'attività del progetto di ricerca e comunque non oltre i sessanta (60) giorni da tale termine, il Destinatario Istituzionale trasmette, al Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - una relazione sullo stato d'attuazione complessivo della ricerca, sottoscritta dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole Unità operative, deve essere preceduta da una sintesi a cura del Principal Investigator del progetto che illustra nella globalità lo stato di avanzamento dei lavori della ricerca;

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai precedenti commi, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare l'interruzione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati.

Nel caso in cui la relazione non sia considerata idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca, sulla scorta di quanto previsto nel piano esecutivo approvato, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, provvede a chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Destinatario Istituzionale che deve fornire riscontro entro i successivi 30 giorni.

Nel caso le notizie pervenute non consentano all'Ufficio preposto di esprimere un motivato parere favorevole, lo stesso trasmetterà la documentazione al Comitato Tecnico Sanitario, sezione c), per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie controdeduzioni prima della riunione del citato Comitato Tecnico Sanitario. Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal Comitato stesso;

Articolo 6

Durante lo svolgimento della ricerca, il Destinatario Istituzionale può chiedere modifiche al piano esecutivo. Tali modifiche, comunque, non possono stravolgere l'impianto complessivo del documento originario allegato alla presente convenzione. Le proposte di variazioni, corredate dalle motivazioni fornite dal Principal Investigator devono comprovare che le modifiche stesse siano richieste per assicurare il raggiungimento degli obiettivi e che risultino indispensabili per tale finalità. Le richieste in questione devono essere sottoposte all'approvazione del Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - con nota firmata dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante del Destinatario Istituzionale. Tali richieste hanno effetto solo dopo l'eventuale approvazione del Ministero della salute.

Le eventuali modifiche apportate non devono in ogni caso comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero;

Articolo 7

Fatte salve eventuali proroghe, trascorsi i tre anni dalla data di cui al comma 2 dell'art.3 della presente convenzione, per il pagamento del saldo, deve essere inoltrata, non oltre sessanta (60) giorni dalla data del termine della ricerca, al Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - una relazione conclusiva che dimostri esaustivamente la coerenza dell'attività svolta con il programma esecutivo approvato, gli obiettivi raggiunti, i documenti prodotti, copia delle eventuali relative pubblicazioni realizzate, nonché il resoconto economico complessivo delle spese sostenute con i fondi ministeriali, unitamente ad una relazione dettagliata inerente alla partecipazione dell'eventuale cofinanziatore secondo gli impegni assunti dallo stesso, in funzione di quanto richiesto dal bando.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole Unità operative, deve anche essere preceduta da una sintesi, a cura del Principal Investigator del progetto di ricerca, che descriva nella globalità le attività svolte e i risultati della ricerca.

Sia la relazione che il resoconto economico devono essere inviati congiuntamente utilizzando la modulistica predisposta dalla Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, tramite il sistema workflow della ricerca. L'eventuale documentazione di supporto dovrà rimanere a disposizione della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità presso il Destinatario Istituzionale che provvede alla relativa custodia.

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai commi 1, 2 e 3 del presente articolo, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, previa comunicazione preventiva, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento, richiedendo contestualmente la rendicontazione delle spese sostenute, per le conseguenti valutazioni economiche.

Nel caso che la relazione di cui al presente articolo sia trasmessa oltre i 180 giorni dalla conclusione del programma, non sarà riconosciuta la quota c. d. overhead.

Nel caso in cui la relazione non sia considerata idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca, sulla scorta di quanto previsto nel piano esecutivo approvato, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, provvede a chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Destinatario Istituzionale che deve fornire riscontro entro i successivi 30 giorni.

Nel caso le notizie pervenute non consentano all'Ufficio preposto di esprimere un motivato parere favorevole, lo stesso trasmetterà la documentazione al Comitato Tecnico Sanitario, sezione c), per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie



controdeduzioni prima della riunione del citato Comitato Tecnico Sanitario. Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal Comitato stesso;

Trascorsi 18 mesi dalla fine del programma, il Destinatario Istituzionale invia una relazione, a firma del Principal Investigator del progetto di ricerca, inerente ai risultati raggiunti dalla ricerca, l'impatto scientifico e clinico dalla stessa realizzato, evidenziando contestualmente anche eventuali brevetti acquisiti ovvero spin off nonché le pubblicazioni scientifiche effettuate; tali informazioni devono essere altresì pubblicate sul sito istituzionale del Destinatario Istituzionale;

Articolo 8

Il Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - in via autonoma o sentito il Comitato Tecnico Sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti e può disporre verifiche durante lo svolgimento della ricerca;

Articolo 9

Il termine del programma di ricerca può essere prorogato dal Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - per un periodo massimo di 12 mesi dalla data di scadenza iniziale.

A tal fine, non oltre 90 giorni precedenti la data di scadenza naturale del programma di ricerca, il Destinatario istituzionale deve inoltrare, a firma del Principal Investigator e del legale rappresentante del Destinatario medesimo, formale e motivata richiesta a questo Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità;

Articolo 10

La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Destinatario Istituzionale ed il Principal Investigator, sarà tale per il Ministero della salute solo dopo la sua approvazione e registrazione da parte dei competenti organi di controllo;

Articolo 11

La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del programma di ricerca è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

Nel caso il Destinatario istituzionale o il Principal investigator, intendano trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve farne esplicita richiesta al Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità -. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche, inerente al programma di ricerca deve contenere l'indicazione che lo stesso è stato ottenuto con il finanziamento del Ministero della salute.

Il Ministero della salute non riconosce l'eleggibilità del costo delle pubblicazioni, qualora dalle verifiche effettuate risultasse anche solo parzialmente non attuato quanto innanzi disposto.

Le parti convengono che il Ministero della salute può dare direttamente diffusione pubblica, anche attraverso il proprio sito web, dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate;

Articolo 12

I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto di ricerca possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata originale del programma.

E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile e per il pagamento di quote parte stipendiali a favore del personale dipendente, ad esclusione dei contratti posti in essere per lo svolgimento del programma di ricerca, entro i limiti imposti dal Bando, conformemente alla normativa vigente in materia.

Articolo 13

Le parti contraenti prendono atto che il finanziamento del presente progetto di ricerca afferisce nella gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS, di pertinenza del centro di responsabilità Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, dello stato di previsione del Ministero della salute, in relazione a quanto disposto dal D.lgs. 502/92 e successive modifiche ed integrazioni;



Articolo 14

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art.3 della legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

In considerazione di quanto disposto dal comma 5 del medesimo articolo, che fa esplicito riferimento al Codice Unico di Progetto (CUP), di cui alla legge 16/01/2003 n.3, il Destinatario Istituzionale si impegna a comunicare al Ministero della salute Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, il numero di Codice Unico di Progetto (CUP) al momento della comunicazione di cui all'articolo 3 comma 2 della presente convenzione.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art. 21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

per il Destinatario Istituzionale
Regione Abruzzo
Dott. Luciano D'Alfonso- *Legale Rappresentante*
c.f. DLFLCN65T13E558N

per il Ministero della salute
Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità
Il Direttore dell'Ufficio 4
dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi

Il Principal Investigator
dott.ssa Emma Di Carlo
c.f. DCRMME67R52Z103T



 Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER	
	Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo	
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		
New strategies for diagnostic, therapeutic and clinical care in Oncology		
Project Classification IRG: Oncology 1 - Basic Translational		
Project Classification SS: Tumor Microenvironment - TME		
Project Keyword 1: Molecular and cellular aspects of bi-directional interaction between tumor and stromal cells (including fibroblasts, glial cells, epithelial cells, adipocytes, immune cells, inflammatory cells, vascular compartments, and bone marrow cells) during neoplastic progression, tumor angiogenesis, growth and metastasis, including studies of cancer stem cell niche and tumor cell dormancy		
Project Keyword 2: Prostate cancer		
Project Keyword 3: Interleukin-30		
Project Request: Animals: <input checked="" type="checkbox"/> Humans: <input checked="" type="checkbox"/> Clinical trial: <input type="checkbox"/>		
The project has already been presented: <input type="checkbox"/> Project code reference:		
<input type="checkbox"/> I declare that the object/s of this application is under patent copyright		

Overall Summary

Metastatic prostate cancer (PC) is a leading cause of cancer-related death in men. We have recently discovered that Interleukin(IL)30 supports PC cell growth in vitro, and its expression in PC patients is associated with high tumor grade and stage. IL30 may thus constitute a valuable PC progression marker and target for modern therapies.

The Project objectives are:

- to disclose gene-expression profiles and transcriptional pathways regulated by IL30 in both normal and neoplastic prostatic epithelia and fibroblasts, and assess in vivo the mechanisms whereby IL30 may favor PC progression;
- to assess whether IL30 may affect the transcriptome and behavior of prostatic Normal and Cancer Stem Cells (CSC);
- to assess in vivo whether IL30 conditioning of CSC niche promotes PC onset and progression.

The final goal is to assess whether IL30 expression in clinical samples can predict the risk of disease progression during active surveillance, and the risk of recurrence after radical prostatectomy.

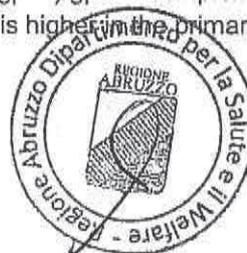
Background / State of Art

Mortality for PC is mainly due to metastatic disease. The discrimination of molecular pathways driving PC progression is thus crucial to identify new biomarkers and targets for therapy.

The IL27 cytokine (1-2) subunit p28, known as IL30, has been recognized as a new cytokine endowed with its own properties, and mainly produced by APCs (3-5). It has revealed anti-inflammatory properties (6) and the ability to both suppress the anti-tumor effects of IL27 in colon cancer and reduce the survival of tumor bearing mice (7,8). We have recently provided evidence that IL30 expression by PC epithelia or Tumor (T) or Lymph-Node-Infiltrating-Leukocytes (LN-ILK) correlates with advanced disease grade and stage, and that IL30 exerts pro-tumor activity in PC cells by stimulating their proliferation, down-modulating the tumor suppressor CMTM3 gene and up-regulating ChemR23 expression driving cancer cells towards chemerin-rich lymph nodes (9).

IL30 may affect both PC epithelial and stromal compartments via the IL6R-alpha(gp80)/gp130 complex (10), and likely conditions cancer stem cell niche and metastatic potential, since its expression is higher in the primary tumor and regional

Sent date: 08/09/2014 18.15



1 / 22



Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:
ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

lymph nodes from stage IV PC then in stage I to III PC or in control nodes (9,11), and II. ongoing experiments reveal that IL30 up-regulate pluripotency genes (12) in PC cell lines.

A deeper understanding of IL30's role in PC biology and in predicting PC behavior may have profound clinical implications



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Hyphotesis and Specific AIMS

Hyphotesis and Significance:

IL-30 has displayed pro-tumor activity in hPC, and its expression, in the prostate and draining lymph nodes, by immune or cancer cells, correlates with advanced disease grade and stage. It may thus be supposed that IL-30 expression during carcinogenesis or even before tumor onset, plays a critical role in PC growth and progression and patient behavior.

Specific Aim:

Aim 1: Two objectives:

- To assess the in vitro effects of hrIL-30 on primary prostate epithelial cells, hPC cell lines, normal and cancer-associated fibroblasts, as well as the biological consequences of IL-30 silencing, by specific siRNA, in IL-30 expressing hPC cells. Transcriptome, and possible genetic and epigenetic alterations will be analysed by microarray technology and/or next-generation sequencing (RNA-Seq, DNA-Seq, Methyl-Seq).
- To assess the in vivo effects of IL-30 silencing in hPC cells, on PC growth and progression in immunodeficient mice.

Aim 2: Since preliminary data reveal that IL-30 regulates pluripotency gene expression in hPC cells, we will assess the biological effects of hrIL-30:

- on prostate Stem Cells (WPE-Stem Cells, ATCC) in vitro, and
- in immunodeficient mice s.c. injected with these cells, and locally treated with the cytokine, to investigate whether IL-30 conditioning of prostate Stem Cells/or their niche promotes PC onset and development.

Aim 3: Two objectives:

- To assess whether IL-30 expression in prostate tissue and serum at biopsy diagnosis may predict the risk of progression during Active Surveillance.
 - To assess whether IL-30 expression, alone or in combination with other biomarkers, in prostate tissue and plasma, may predict the risk of disease recurrence or resistance to therapy.
- We have already collected biological samples and clinico-pathological data from 623 men who underwent NPB, and 1145 PC patients.

Experimental Design Aim 1:

TASK 1

Assesment, in vitro, of the effects on the transcriptome and genome (Microarray and/or Next-Generation Sequencing, NGS) produced by:

-hrIL30 treatments in human normal (primary cell culture from ATCC) and neoplastic prostate epithelial cells (PC3 and DU145 cell lines) endowed with IL30Receptor(R) (further cell lines will be tested), and fibroblasts isolated from normal and neoplastic (CAFs) prostate samples as reported (13),

-IL30 silencing in PC3 and DU145 cells endowed with both high expression levels of IL30 and IL30R.

The significance of IL30 expression by PC cells will be determined functionally by using siRNA to interfere with its signaling. Long-term silencing of the target will be achieved by using shRNA retroviral vectors to allow subsequent in vivo experiments.

MTT, Apoptosis and Migration Assays will be performed to investigate the consequence of IL30 treatments or IL30 knock down on cell viability and motility. At present, a significant increase in the proliferation of both PC3 (9) and DU145 cells ($p=0.034$ and 0.022) has been detected by flow cytometry after 72h of culture in the presence of hrIL30 (100 ng/mL).

Sent date: 08/09/2014 18.15



3 / 22

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzioe Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

THE OBJECTIVE IS TO DISCLOSE TRANSCRIPTIONAL PATHWAYS REGULATED BY IL30 AND IDENTIFY POSSIBLE IL30-INDUCIBLE GENETIC OR EPIGENETIC ALTERATIONS IN BOTH NORMAL AND NEOPLASTIC PROSTATIC EPITHELIA AND FIBROBLASTS.

TASK 2

To assess, in vivo, whether IL30 silencing in hPC cells, and the consequent absence of a possible IL30 autocrine loop, may slow down PC growth and progression. This will be done in NOD-Scid-Gamma(NSG) mice (lacking B, T, and NK cells and defective in Mac and DCs). They will be sc injected with intact or IL30 knocked-down hPC cells to reveal the extent to which targeting IL30 in tumor cells affects their ability to grow and proliferate.

In addition, since in PC patients IL30 expression by T- or LN-ILK is highly associated with PC progression (9), whereas the xenograft model is lacking in leukocytes, experiments will be also performed in C57BL/6J intact and p28(IL30)-null mice (provided by Dr Zhinan, 6). These will be sc injected with syngeneic TRAMP-C1 or TRAMP-C2 cell lines (endowed with gp80/gp130, thus responsive to IL30) (14) to assess whether the lack of endogenous IL30, mainly produced by Mac and DCs, delays tumor growth.

Autopsy of mice, and histopathological analyses of the tumors and metastasized organs will be performed, in all mouse studies planned in the project, to assess morphology, proliferation, vascularization and expression of the previously assessed IL30-regulated genes.

THE OBJECTIVE IS TO DISCOVER THE MECHANISMS WHEREBY IL30 RELEASED BY T-ILK OR TUMOR CELLS THEMSELVES MAY EXERT PRO-TUMORAL EFFECTS. THIS IS A NECESSARY PRELUDE TO ATTAINMENT OF A FULL UNDERSTANDING OF THE IN VIVO ROLE OF IL30 AND PROVISION OF THE PROOF OF CONCEPT THAT IT CONSTITUTES A GOOD PC BIOMARKER AND A CANDIDATE TARGET FOR FUTURE THERAPIES.

Experimental Design Aim 2:

Our preliminary data (page 6) demonstrate that IL30 remarkably up-regulates, in both PC3 and DU145 cells, the transcript levels of stemness-related genes (12). Aim 2 will thus be pursued through the following tasks:

TASK 3

To assess in vitro the effects produced on the transcriptome and genome by hrIL30 treatment in h-normal(N) (15) and transformed(C) (16) prostate Stem Cells(SC) (WPE-Stem Cells) which are endowed with gp80/gp130 (17), and thus should respond to IL30 (18).

NSC and CSC response to IL30 will be also examined in terms of:

- self-renewal capability, by sphere formation assays,
- differentiation, by ALDEFLUOR Kit and flow cytometry,
- migration, by Gap Closure Migration Assays,
- invasion, by invasion assay in matrigel,
- cell viability, by the MTT assay,
- apoptosis, by the APOPercentage assay.

These experiments will reveal whether IL30 regulates both NSC and CSC behavior.

TASK 4

To assess in vivo the biological effects of hrIL30 on prostate CSCs injected into male nude mice (strain NCr-nu) (16), and locally treated with IL30 as we reported (2). Assessment of migration and engraftment of CSCs will be performed by Optical

Sent date: 08/09/2014 18.15





Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Bioluminescence Imaging (BLI).

- Since the subcutaneous is characterized by a low engraftment rate, in a pilot study, one group of 15 nude mice will be injected sc with CSC (16), and another group will be injected under the renal capsules (high engraftment rate) (19). Both groups will then be treated locally with 2 weekly doses (2.5mg) of hrIL30, starting from 2 days after CSC injection (1×10^6 cells) (16). Control groups will be injected with PBS according to the same schedule.

THE OBJECTIVE IS TO INVESTIGATE WHETHER IL30 CONDITIONING OF CSC/OR THEIR NICHE PROMOTES PC ONSET AND DEVELOPMENT.

Experimental Design Aim 3:

Evaluation of the predictive and prognostic value of IL30 expression in the serum and/or in the prostate tissues from:

- Needle Prostate Biopsy (NPB) (men under Active Surveillance, AS, at risk for progression), and
- Radical Prostatectomy (RP) (men operated for PC, at risk for recurrence), after 3-year, and 5-year follow-up.

Our Biobank comprises biological samples from 623 subjects who underwent NPB, 1145 PC patients who underwent RP, and 42 patients prostatectomized for bladder cancer and histologically negative for PC or benign prostatic hyperplasia (controls).

This aim will be pursued through the following tasks.

TASK 5

Examination of the clinical samples:

-Serum samples (7mL, at the time of biopsy, or before PC removal, and then every 3 months during the follow-up) will be analyzed by Elisa to assess IL30 expression levels.

-Prostate tissues from NPB and RP, already analyzed by histology, will be classed for IL30 expression by immunohistochemistry and qRT-PCR as reported (9). In addition, to assess whether there is a gene expression signature of PC cells associated with IL30 expression in the tumor samples, cancer cells will be microdissected and analyzed by microarray.

-Lymph nodes from RP will be assessed for IL30 expression by immunohistochemistry and qRT-PCR.

At present, 335 out of 623 biopsied men are on AS, since they meet the following criteria:

- PSA ≤ 10 ng/ml,
- clinical stage T1 or T2,
- biopsy Gleason grade 6, $< 33\%$ positive cores, and $< 50\%$ tumor in any single core.

Men will be then categorized based on results of their confirmatory surveillance biopsy.

We expect to recruit additional 50 men for AS by 2015.

Disease progression will be defined as an increase in Gleason grade and/or biopsy volume beyond pre-specified cut points.

Serial biopsy patterns over the course of AS will be stratified by confirmatory biopsy findings: negative, positive without progression, and positive with progression.

To assess the PC progression: specificity of IL30, the biological samples from 56 biopsied men who have been diagnosed with prostatitis will be tested for its expression.





Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER	
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

We have already recruited 1145 men who underwent RP for PC.
 -Power analysis and sample size calculation- Clinical studies (20) point to obtainment of a progression rate of about 20% in 5 years, and 10% in 3 years. Our current stock is composed of biological samples from 1145 PC patients. A one-sided log rank test with an overall sample size of 1145 subjects will achieve an 90% power, at a 0.05 significance level, to detect a difference of 10% in DFS between two groups at the end of follow-up. This corresponds to an HR of 1.5984. These results are based on the assumption that the hazard rates are proportional.

The clinical end-points considered will be:
 -primary end-points:
 a) biochemical recurrence, defined as a PSA value of 0.4 or more ng/mL followed by a higher value, as proposed by the PSA Working Group (21,22);
 b) evidence of distant metastasis.
 -secondary end-point: PC-specific mortality.

The Kaplan-Meier method and the Log-rank test will be applied as described in METHODS.

TASK 6

Stratification of patients according to the high/low expression levels of IL30 in their biological samples, and evaluation of the impact of the biomolecular data on the patient outcome as illustrated by clinical end-points and thus assess the IL30's predictive power.

Great importance will be attached to assessment of whether:
 -different IL30 expression in the prostate tissue, and associated gene signature, can discriminate, between patients with the same histologic diagnosis of prostatic lesion, those with a different clinical outcome.
 -serum IL30 is more sensitive and specific than PSA in detecting disease recurrence in patients who underwent RP.

**THE FINAL OBJECTIVE IS TO ASSESS WHETHER IL30 EXPRESSION IN CLINICAL SAMPLES CAN PREDICT:
 THE RISK OF DISEASE PROGRESSION DURING AS
 THE RISK OF RECURRENCE AFTER RP.**

Preliminary Data:

-PC3 and DU145 cells, expressing both IL6Ra and gp130, were cultured for 24h with or without hrIL-30 (100ng/ml). RNA was extracted, and qRT-PCR was performed to assess the stemness gene expression profile. hrIL-30 significantly up-regulated (Student's T test, p<0.05), in both cell lines, expression of SOX2 (12.5 and 9.2 times), SOX9 (16.4 and 6.8 t.), OCT4A (9.0 and 6.3 t.), SHH (8.6 and 11.0 t.), NOTCH1 (9.1 and 5.5 t.), TAZ (12.7 and 8.0 t.) and YAP1 (7.9 and 5.1 t.). NANOG and BMI1 were significantly (p<0.05) up-regulated only in PC3 cells (8.7 and 11.4, respectively) and KLF4 only in DU145 cells (5.6 t). Data were confirmed at protein level by W.B.

-IL-30 level was measured by ELISA in the serum samples from 103 untreated non-metastatic (Stage I-III) PC patients, and n=20 healthy controls matched for age. Serum IL-30 level ranged 0.0-79.4pg/ml in healthy controls, and 0.0-193.8pg/ml in PC patients. Tissue microarray and qRT-PCR analyses revealed that PC tissues from patients (25/103) showing the highest IL-30 levels (98.7-193.8pg/ml) were embedded with a prominent IL-30 expressing immune cell infiltrate, whereas in most of the remaining, IL-30 expression was scarce to absent.

Picture to support preliminary data:
 Preliminary data image.jpg

Sent date: 08/09/2014 18.15



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Methodologies and statistical analyses:

-MICROARRAY ANALYSIS

RNA will be converted and amplified to biotin-labeled cDNA. Each sample will be hybridized to a GeneChip and visualized with an array scanner (Scan Array Express, PerkinElmer).

-NGS

RNA will be processed with Ribominus kit to selectively deplete rRNA. Then, cDNA libraries will be prepared using the Ion Total RNA-Seq Kit v2 for whole transcriptome libraries and sequenced on an Ion PGM Sequencer (Life Technologies).

-LASER CAPTURE MICRODISSECTION will be performed as we reported (23).

-STATISTICAL ANALYSES

The Kaplan-Meier method will be used to construct the disease (progression)-Free Survival (DFS/PFS) curve and the Overall Survival (OS) curve, and also to estimate the DFS and OS rate and the Confidence Interval at 95% (CI 95%) at 3 and 5 years of follow-up. The clinical and pathological characteristics will be used as covariates in the model. The Log-rank test will be applied to determine whether there is a significant delay in recurrence (or progression) between patients with low and high expression level of the cytokine. A p value of 0.05 or less will be considered statistically significant.

Expected outcomes:

We foresee the attainment of a fuller understanding of the mechanisms underlying the involvement of IL30 in PC biology, together with firm establishment of its usefulness as an effective PC progression marker. We expect that IL30 expression level in clinical samples can be exploited to stratify patients by level of risk of PC progression or recurrence.

Risk analysis, possible problems and solutions:

TASK 1

Any difficulties arising in the isolation and purification of fibroblasts or CAFs from surgical specimens will be overcome by using commercially available lines from the ATCC.

TASK 2

If TRAMP-C1 and -C2 cells produce IL30 themselves, this would condition their own proliferation and/or the microenvironment. The experiment in C57BL/6J intact and IL30-null mice will therefore be repeated after knocking down IL30 mRNA in these lines. This experimental system should be devoid of IL30.

TASK 6

If assessment of IL30 expression/production and related gene expression signature alone fails to prove a significant predictor of disease progression or recurrence, we plan to assess other biomarkers, such as IL6, IL6R and Prostate Stem Cell Antigen to improve its prediction power, because they are among the most promising emerging PC progression biomarkers (24,25).



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Significance and Innovation

THE STRENGTH OF THE STUDY lies in its innovative idea to assess the biological significance and clinical impact of a new discovered cytokine in PC.

Specifically, the major strength points are the following:

- assessment of whether IL30 conditioning of CSC promotes PC onset and progression,
 - assessment of whether IL30 may be a useful PC biomarker and predict the risk of: disease progression during AS, disease recurrence in patients undergoing RP.
- Finally, the remarkable sample size allows a robust bio-statistical analyses to be performed.

INNOVATIVE APPROACHES:

- Microarray technology and NGS to assess whether IL30 treatment or silencing in PC cells might affect their expression profiling or promote genetic/epigenetic alterations,
- LCM and microarray analyses of neoplastic epithelia from IL30+ versus IL30- PC foci with the same Gleason grade to assess the expression profiles associated with IL30 expression, which may be particularly informative.

Description of the complementary and synergy research team

The PI has excellent expertise in the study of the tumor microenvironment in both clinical samples and murine models of cancer. Her OU is composed of two pathologists and four young biotechnologists who will perform in vitro experiments, LCM, microarrays and NGS.

A close collaboration is in place with the Urologists Prof R Tenaglia, Dr C Manieri, Dr L Schips (ASL Lanciano-Vasto-Chieti) and Dr P Pompa (ASL Pescara) who will provide patient's samples, clinic-pathological data and carry out the follow-up care.

A long-term collaboration is in place with Prof Lollini whose research group is a leading one in the field of experimental carcinogenesis and will carry out in vivo experiments in murine models.

Prof Manzoli will provide his expertise in the field of statistical and epidemiological studies, to assess the impact of the biomolecular data on the patient's outcome.

All of the components of the research team continuously interact to carry out the different steps of the research.





Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Bibliography

1. Vignali DA, et al. *Nat Immunol.* 2012;13:722-8.
2. Di Carlo E, et al. *Oncotarget.* 2013 Dec 28. [Epub ahead of print].
3. Pflanz S, et al. *Immunity.* 2002;16:779-90.
4. Liu J, et al. *J Exp Med.* 2007;204:141-52.
5. Stumhofer JS, et al. *Nat Immunol.* 2006;7:937-45.
6. Dibra D, et al. *Hepatology.* 2012;55:1204-14.
7. Murugaiyan G, et al. *Trends Mol Med.* 2013;19:108-16.
8. Shimozato O, et al. *Immunology.* 2009;128:e816-25.
9. Di Meo S, et al. *Clin Cancer Res.* 2014;20:585-94.
10. Garbers C, et al. *J Biol Chem.* 2013;288:4346-54.
11. Di Carlo E. *Oncoimmunology.* 2014;3:e27618.
12. Chambers I, et al. *Development* 2009;136:2311-2322.
13. Olumi AF, et al. *Cancer Res.* 1999;59:5002-11.
14. Hafeez BB, et al. *Cancer Res.* 2011;71:2318-27.
15. Tokar EJ, et al. *Differentiation.* 2005;73:463-73.
16. Tokar EJ, et al. *Environ Health Perspect.* 2010;118:108-15.
17. Xu Y, et al. *Environ Health Perspect.* 2012;120:865-71.
18. Korkaya H, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6125-9.
19. Wang Y, et al. *Prostate.* 2005;64:149-59.
20. Han M, et al. *J Urol.* 2003;169:517-23.
21. Scher HI, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22:537-56.
22. Stephenson AJ, et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:3973-8.
23. Sorrentino C, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1571-81.
24. Bickers B, et al. *Anticancer Res.* 2009;29:3289-98.
25. Velonas VM, et al. *Int J Mol Sci.* 2013;14:11034-60.

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- 1) To assess, in vitro, the effects produced on the transcriptome and genome by hrIL30 treatments in human prostate epithelial cells, PC cells, normal fibroblasts and CAFs. IL30 silencing in hPC cells endowed with high expression levels of IL30 and IL30R.
- 2) To assess, in xenograft and autograft models, whether IL30 silencing in hPC cells and/or the lack of IL30 in the PC microenvironment may slow down PC growth/progression.
- 3) To assess, in vitro, the effects produced on the transcriptome and genome by hrIL30 treatment in prostatic NSC and CSC.
- 4) To assess the biological effects of hrIL30 treatments on prostatic CSCs injected into nude mice.
- 5) To assess IL30 expression levels in patient's biological samples and the gene expression profile (microdissected PC cells) associated with IL30 expression in PC tissues.
- 6) Stratification of patients according to the high/low expression levels of IL30 in their samples and evaluation of the impact of the biomolecular data on the patient outcome.

Sent date: 08/09/2014 18.15





Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica o della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:
ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Milestones 18 month

TO DISCLOSE GENE-EXPRESSION PROFILES AND TRANSCRIPTIONAL PATHWAYS REGULATED BY IL-30 AND IDENTIFY POSSIBLE IL-30-INDUCIBLE GENETIC AND EPIGENETIC ALTERATIONS IN BOTH NORMAL AND NEOPLASTIC PROSTATIC EPITHELIA AND FIBROBLASTS.

TO DISCOVER THE MECHANISMS WHEREBY IL-30 RELEASED IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT BY T-ILK OR TUMOR CELLS THEMSELVES MAY EXERT PRO-TUMORAL EFFECTS.

Milestones 36 month

TO ASSESS WHETHER IL30 MAY AFFECT THE TRANSCRIPTOME, GENOME AND BEHAVIOUR OF NSC AND CSC.

TO ASSESS WHETHER IL30 CONDITIONING OF CSC NICHE PROMOTES PC DEVELOPMENT. THE CONCEPT THAT TUMOR PROGRESSION IS DRIVEN BY CSC UNDERLIES THE SEARCH FOR FACTORS SUPPORTING THEIR EXPANSION OR MIGRATION. THE ROLE OF IL30 IN THIS CONTEXT HAS NEVER BEEN EXPLORED.

TO ASSESS WHETHER IL30 EXPRESSION IN PROSTATE TISSUE AND SERUM CAN PREDICT:
THE RISK OF DISEASE PROGRESSION DURING AS
THE RISK OF RECURRENCE AFTER RP.

Gantt chart

Gantt Di Carlo.jpg



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Equipment and resources available

The Research project will be carried out:

-at the 'SS Annunziata' Hospital, Chieti, in the Anatomic Pathology Section, two laboratories are available with freezer for frozen tissues storage, and equipment for histopathology, immunohistochemistry and molecular biology.

-at the CeSI (Aging Research Center), Chieti, two laboratories are available equipped with advanced facilities for cellular and molecular investigations along with optical and confocal microscopes, P.A.L.M. System for LCM, Ion PGM Sequencer for NGS, ScanArray Express for microarray scanning, and computers and specific software to statistically analyze data (Stata and StatTransfer).

-at the University of Bologna, the Laboratory of Immunology and Biology of Metastasis is equipped with environmentally controlled rooms for conventional inbred and transgenic mice, sterile isolators, filter cages and laminar flow hoods for immunodepressed mice, autoclave for sterilization of cages and water, along with fluorescent two-color in vivo imaging system with cooled CCD camera.

The initial recruitment of patient samples and clinical data was undertaken in collaboration with the Urological Division of the 'SS Annunziata' Hospital, Chieti. Subsequently, the study has been joined by the other two Urological Divisions of ASL Lanciano-Vasto-Chieti (at the Lanciano Hospital and Vasto Hospital) and the Urological Division of ASL Pescara. Written informed consent was obtained from the already enrolled patients. The study has been approved by the Ethical Committee for Biomedical Research of the Chieti University and Local Health Authority in PROT 1945/09 COET of 14/07/2009.

All animal procedures will be performed in accordance with the current National and International regulations (EU Directive 2010/63/EU).

All the technologies, expertise, collaborations and the clearance from the competent ethical committee needed for the success of the research proposal are already present in or available to the team.

Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

Since the incidence of PCa increases with age, the number of new cases diagnosed in Italy will rise in the future as the inevitable consequence of the aging of its population with subsequent increase of medical costs for the SSN.

PSA is the most useful PC marker currently in use, but is now regarded as an indicator of prostate volume and is not independently diagnostic or prognostic in PC. The development of methods to predict the malignant potential of low-grade PC in men undergoing AS, and the risk of recurrence in prostatectomised PC patients may provide tools for rational treatment planning and targets for tailored therapies with positive impact on Public Health. This project is within the translational oncology area since it aims to provide results amenable to the translation in the clinical practice.





Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552 Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	49.996,00	49.996,00	49.996,00	149.988,00	149.988,00	
2 Researchers contracts	28.000,00	45.000,00	45.000,00	118.000,00	0,00	118.000,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	77.950,00	60.950,00	60.950,00	199.850,00	0,00	199.850,00
3c Model costs	17.000,00	17.000,00	17.000,00	51.000,00	0,00	51.000,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	1.800,00	1.800,00	1.800,00	5.400,00	0,00	5.400,00
8 Publication costs	1.400,00	1.400,00	1.400,00	4.200,00	0,00	4.200,00
9 Overheads	13.988,00	13.988,00	13.988,00	41.964,00	0,00	41.964,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	190.134,00	190.134,00	190.134,00	570.402,00	149.988,00	420.414,00

Report the Co-Funding Contributor:

- 'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy.
- ASL2 Lanciano-Vasto-Chieti, Chieti, Italy.
- Alma Mater Studiorum University of Bologna, Italy.





Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:

ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Budget Justification

1 Staff salary	Salary of Prof. Di Carlo, Prof. Manzoli and Prof. Lollini.
2 Researchers contracts	Salary of Dr. Sorrentino, and contract for one researcher who will perform epidemiological studies.
3a Equipment (leasing)	No funding required.
3b Supplies	Reagents for histology and immunohistochemistry. Reagents for molecular biology, in vivo and in vitro studies. Disposable glassware and plasticware.
3c Model costs	Purchase and breeding of mice strains and maintenance of immunodeficient mice under sterile conditions.
4 Subcontracts	No funding required.
5 Patient costs	No funding required.
6 IT services and data bases	No funding required.
7 Travels	Travel expenses for national and international congresses.
8 Publication costs	Publications and abstract submissions fees.
9 Overheads	The overhead rate of 'G. d'Annunzio' University and University of Bologna is 10%.
10 Coordination costs	No funding required.





Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget UO1 Institution: Abruzzo (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	12.900,00	12.900,00	12.900,00	38.700,00	38.700,00	
2 Researchers contracts	17.000,00	34.000,00	34.000,00	85.000,00	0,00	85.000,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	71.450,00	54.450,00	54.450,00	180.350,00	0,00	180.350,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	1.150,00	1.150,00	1.150,00	3.450,00	0,00	3.450,00
8 Publication costs	1.400,00	1.400,00	1.400,00	4.200,00	0,00	4.200,00
9 Overheads	10.100,00	10.100,00	10.100,00	30.300,00	0,00	30.300,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	114.000,00	114.000,00	114.000,00	342.000,00	38.700,00	303.300,00

Report the Co-Funding Contributor:

Proposed total budget UO2 Institution: Abruzzo (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	18.506,00	18.506,00	18.506,00	55.518,00	55.518,00	
2 Researchers contracts	11.000,00	11.000,00	11.000,00	33.000,00	0,00	33.000,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	650,00	650,00	650,00	1.950,00	0,00	1.950,00





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552 Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	1.279,00	1.278,00	1.278,00	3.835,00	0,00	3.835,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00		0,00	
Total	31.435,00	31.434,00	31.434,00	94.303,00	55.518,00	38.785,00

Report the Co-Funding Contributor:

Proposed total budget UO3 Institution: 'Alma Mater Studiorum' University of Bologna, Italy (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	18.590,00	18.590,00	18.590,00	55.770,00	55.770,00	
2 Researchers contracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	6.500,00	6.500,00	6.500,00	19.500,00	0,00	19.500,00
3c Model costs	17.000,00	17.000,00	17.000,00	51.000,00	0,00	51.000,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	2.609,00	2.610,00	2.610,00	7.829,00	0,00	7.829,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00		0,00	
Total	44.699,00	44.700,00	44.700,00	134.099,00	55.770,00	78.329,00

Report the Co-Funding Contributor:





Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

PRINCIPAL INVESTIGATOR PROFILE

Name Di Carlo Emma	Institution Abruzzo	Department/Unit 'G. d'Annunzio' University, Department of Medicine and Science of Aging, and CeSI Aging Research Center, Chieti, Italy.	Position Title Associate Professor of Anatomic Pathology
-----------------------	------------------------	--	---

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy	Degree in Medicine and Surgery	1994	Medicine and Surgery
'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy	Specialization in Anatomic Pathology	1999	Anatomic Pathology
'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy	Italian Cancer Research Foundation (FIRC) Fellowship	2002	Study of the factors conditioning the tumor growth microenvironment
'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy	PhD	2003	Molecular Pathology and Morphology of Tumors

Personal Statement

The final goal is to provide significant advancements in the knowledge of mechanisms leading to PC progression, and results amenable to the translation in the clinical practice. Prof. Di Carlo will be the coordinator of the project and adapt its designs if required. She will provide her expertise on histopathology of both murine and human tissues, and will discuss with all collaborators the technical and conceptual problems raised by the experiments, and will carry out interpretation of the final results. As PI, she will hand independently the grant and will take care of writing manuscripts.

Positions and Honors					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
'G. d'Annunzio' University	Department of Oncology and Experimental Medicine, formerly Department of Oncology and Neurosciences	Chieti, Italy	Researcher	2003	2010
'G. d'Annunzio' University	Department of Medicine and Science of Aging, formerly Department of Oncology and Experimental Medicine and Department of Oncology and Neurosciences	Chieti, Italy	Head of the 'Functional Morphology' Unit	2005	2014
'G. d'Annunzio' University	Department of Medicine and Science of Aging, formerly Department of Oncology and Experimental Medicine	Chieti, Italy	Associate Professor	2010	2014
'G. d'Annunzio' Foundation, CeSI Aging Research Center	O.U. of Anatomic Pathology and Translational Medicine	Chieti, Italy	Head	2013	2014
ASL n. 2 Lanciano-Vasto-Chieti, 'SS Annunziata' Hospital	Section of Anatomic Pathology	Chieti, Italy	Pathologist	2013	2014

Awards and Honors

Sent date: 08/09/2014 18.15





Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:

ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Official H index: 35.0

Awards and Honors:

2000 - Harlan 'Experimental Immunology' Prize by the Italian Immunology Society.

2001 - 'Travel Bursary Award' by the Italian Immunology Society at the 11th International Immunology Congress (Stockholm, 2001).

2001 - 11th 'Doniselli Prize' for young researchers by the Soroptimist International Club of Varese (Italy) for studies on the subject of the Early diagnosis and prevention of breast tumors.

2012 - Grant by the Italian Association for Cancer Research (AIRC) for studies in the field of prostate cancer.

2013 - Grant by 'Fondazione Umberto Veronesi' for her studies on prostate cancer.

Other CV Informations:

Prof. Di Carlo has acquired a good expertise in the characterization of the tumor growth microenvironment. Her scientific production counts 88 articles in PubMed-cited journals and 3574 citations from 1996 (www.scopus.com).

She also provides histopathological advice for the following research groups:

-the G. Gaslini Institute, Genoa, Lab. of Oncology, Dr. V. Pistoia;

-the Italian Institute of Health (ISS), Rome, Lab. of Spermental Carcinogenesis, Dr. M. Bignami.

As of 2014, she got the national qualification to the position of full Professor of Anatomic Pathology (sector 06/A4).

Selected peer-reviewed publications

Best publications with bibliographic data		
Publications	N° of Citations	Impact Factor
Sorrentino C, Di Carlo E. Expression of IL-32 in Human Lung Cancer is Related to the Histotype and Metastatic Phenotype. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2009 Oct 15;180(8):769-79.	31	11.986
Airoldi I, Di Carlo E, Cocco C, Taverniti G, D'Antuono T, Ognio E, Watanabe M, Ribatti D, Pistoia V. Endogenous IL-12 triggers an antiangiogenic program in melanoma cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2007 Mar 6;104(10):3996-4001.	51	9.809
Curcio C, Di Carlo E, Clynes R, Smyth MJ, Boggio K, Quaglino E, Spadaro M, Colombo MP, Amici A, Lollini PL, Musiani P, Forni G. Nonredundant roles of antibody, cytokines, and perforin in the eradication of established Her-2/neu carcinomas. <i>J Clin Invest.</i> 2003 Apr;111(8):1161-70.	97	13.765
Nanni P, Nicoletti G, De Giovanni C, Landuzzi L, Di Carlo E, Cavallo F, Pupa SM, Rossi I, Colombo MP, Ricci C, Astolfi A, Musiani P, Forni G, Lollini PL. Combined allogeneic tumor cell vaccination and systemic interleukin 12 prevents mammary carcinogenesis in HER-2/neu transgenic mice. <i>J Exp Med.</i> 2001 Nov 5;194(9):1195-205.	165	13.912
Di Carlo E, Forni G, Lollini P, Colombo MP, Modesti A, Musiani P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. <i>Blood.</i> 2001 Jan 15;97(2):339-45.	239	9.775





Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552 Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Best publications on the same topic of the project proposal

Publications	N° of Citations	Impact Factor
Di Carlo E. Interleukin-30: A novel microenvironmental hallmark of prostate cancer progression. <i>Oncoimmunology</i> . 2014 Jan 1;3(1):e27618.	0	6.283
Di Meo S, Airoidi I, Sorrentino C, Zorzoli A, Esposito S, Di Carlo E. Interleukin-30 expression in prostate cancer and its draining lymph nodes correlates with advanced grade and stage. <i>Clin Cancer Res</i> . 2014 Feb 1;20(3):585-94.	0	8.193
Sorrentino C, Musiani P, Pompa P, Cipollone G, Di Carlo E. Androgen deprivation boosts prostatic infiltration of cytotoxic and regulatory T lymphocytes and has no effect on disease-free survival in prostate cancer patients. <i>Clin Cancer Res</i> . 2011 Mar 15;17(6):1571-81.	14	8.193
Di Carlo E, D'Antuono T, Pompa P, Giuliani R, Rosini S, Stuppia L, Musiani P, Sorrentino C. The lack of epithelial interleukin-7 and BAFF/BlyS gene expression in prostate cancer as a possible mechanism of tumor escape from immunosurveillance. <i>Clin Cancer Res</i> . 2009 May 1;15(9):2979-87.	11	8.193
Sorrentino C, Di Carlo E. Expression of IL-32 in Human Lung Cancer is Related to the Histotype and Metastatic Phenotype. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009 Oct 15;180(8):769-79.	31	11.986

Most recent publications

Publications	N° of Citations	Impact Factor
Di Carlo E. Interleukin-30: A novel microenvironmental hallmark of prostate cancer progression. <i>Oncoimmunology</i> . 2014 Jan 1;3(1):e27618.	0	6.283
Di Meo S, Airoidi I, Sorrentino C, Zorzoli A, Esposito S, Di Carlo E. Interleukin-30 expression in prostate cancer and its draining lymph nodes correlates with advanced grade and stage. <i>Clin Cancer Res</i> . 2014 Feb 1;20(3):585-94.	0	8.193
Di Carlo E, Sorrentino C, Zorzoli A, Di Meo S, Tupone MG, Ognio E, Mincione G, Airoidi I. The antitumor potential of Interleukin-27 in prostate cancer. <i>Oncotarget</i> . 2013 Dec 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24681516.	0	6.627
Di Carlo E, Bocca P, Emionite L, Cilli M, Cipollone G, Morandi F, Raffaghello L, Pistoia V, Priglione I. Mechanisms of the antitumor activity of human V α 9V β 2 T cells in combination with zoledronic acid in a preclinical model of neuroblastoma. <i>Mol Ther</i> . 2013 May;21(5):1034-43.	3	6.425
Cocco C, Di Carlo E, Zupo S, Canale S, Zorzoli A, Ribatti D, Morandi F, Ognio E, Airoidi I. Complementary IL-23 and IL-27 anti-tumor activities cause strong inhibition of human follicular and diffuse large B-cell lymphoma growth in vivo. <i>Leukemia</i> . 2012 Jun;26(6):1365-74.	5	9.379





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Applicant Institution: Abruzzo

Project Code: RF-2013-02357552

Research Type: Biomedical/Biomedica

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 1

Name:
 Manzoli Lamberto

Institution and Position Title:
 Abruzzo
 Associate Professor of Epidemiology and Public Health

Personal Statement:

Since the final goal of the project consists of assessing the predictive and prognostic power of IL-30 expression in prostatic tissue or sera from not yet patients (undergone NPB) or PCa patients (undergone RP), the responsibility of Prof. Manzoli will be to provide the most appropriate biostatistical methods and data processing to valuate both the statistical value of biomolecular data obtained from in vitro and in vivo experiments, and the impact of the biomolecular data obtained from human biological samples on the patient's outcome.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Regional Healthcare Agency of Abruzzo	Epidemiological Observatory and EBM, Epidemiological and Statistical Unit	Pescara, Italy	Head	2006	2014
'G. d'Annunzio' University	Department of Medicine and Science of Aging	Chieti, Italy	Associate Professor of Epidemiology and Public Health	2006	2014
Local Health Unit of Pescara	Unit 'Analysis and Monitoring of Appropriateness'	Pescara, Italy	Head	2013	2014

Awards and Honors

Official H index: 20.0

Awards and Honors:

In 2007, his project ranked first among the 1250 projects presented at the Italian call 'Young Researchers'





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
 VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER

Project Code: RF-2013-02357552

Principal Investigator: Di Carlo Emma

Research Type: Biomedical/Biomedica

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 2

Name:
 Lollini Pier Luigi

Institution and Position Title:
 'Alma Mater Studiorum' University of Bologna, Italy
 Full Professor of General Pathology

Personal Statement:

In order to improve knowledge on the in vivo role of IL-30 and to provide the proof of concept that this cytokine play a role in PCa progression and represents a good PCa biomarker, Prof. Lollini's Lab will be responsible for cell cultures, mice breeding, and in vivo experiments in the different mice models. He will provide his outstanding experience in the biology of cancers and will discuss with Prof. Di Carlo all data obtained in the present project.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
National Cancer Institute of Genova	Biotechnology Satellite Unit of Bologna	Bologna, Italy	Research Assistant	1988	1992
University of Bologna	Cancer Research Section, Laboratory of Immunology and Biology of Metastasis	Bologna, Italy	Associate Professor of Oncology	1992	2001
University of Bologna	Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Laboratory of Immunology and Biology of Metastasis	Bologna, Italy	Full Professor of General Pathology	2001	2014

Awards and Honors

Official H index: 43.0

Awards and Honors:

- 1998-2000: Director, Institute of Cancer Research, University of Bologna, Italy.
- 1998-2003: Member of the Grants Committee for Medical Sciences, University of Bologna, Italy.
- 2001-2003 and 2006-present: Member of the Technical-Scientific Committee, Italian Association for Cancer Research (AIRC).
- 2001-2005: Board of Directors, Italian Society of Cancerology (SIC).
- 2004-2007: Director, "Giorgio Prodi" Interdepartmental Center for Cancer Research (CIRC), University of Bologna, Italy.
- 2009: present- Member of Emilia Romagna Committee of Italian Association for Cancer Research.





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title: ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER	
Project Code: RF-2013-02357552	Principal Investigator: Di Carlo Emma
Research Type: Biomedical/Biomedica	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Biographical Sketch Contributors 3

Name: Sorrentino Carlo
 Institution and Position Title: 'G. d'Annunzio' University, Chieti, Italy. M.D., Pathologist, Resident in Clinical Biochemistry. Investigator at the CeSI Aging Research Center

Personal Statement:

The present project is aimed to provide both a deeper understanding of IL-30's role in PCa biology, by a series of in vitro and in vivo experiments, and bio-statistical relevant data to evaluate the prognostic potential of IL-30 on PCa behavior. Thus, in collaboration with the Biothechnologists, Dr. Sorrentino will perform cell cultures, microarrays and next-generation sequencing, and will be also responsible for the collection of patient's samples and clinic-pathological data, and the relationship with urologists for patient's recruitment and follow-up.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
'G. d'Annunzio' University	Department of Oncology and Neurosciences	Chieti, Italy	Resident in Anatomic Pathology	2002	2007
'G. d'Annunzio' University	Department of Biomedical Sciences	Chieti, Italy	PhD Student	2007	2010
'G. d'Annunzio' University	Department of Experimental and Clinical Sciences	Chieti, Italy	Resident in Clinical Biochemistry	2011	2014

Awards and Honors

Official H index: 13.0

Awards and Honors:

2011: Fondazione Berlucci Young Investigator Prize Winner for Italian Cancer Research





Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:	ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Principal Investigator:	Di Carlo Emma
Applicant Institution:	Abruzzo

Project Code:	RF-2013-02357552
Research Type:	Biomedical/Biomedica

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

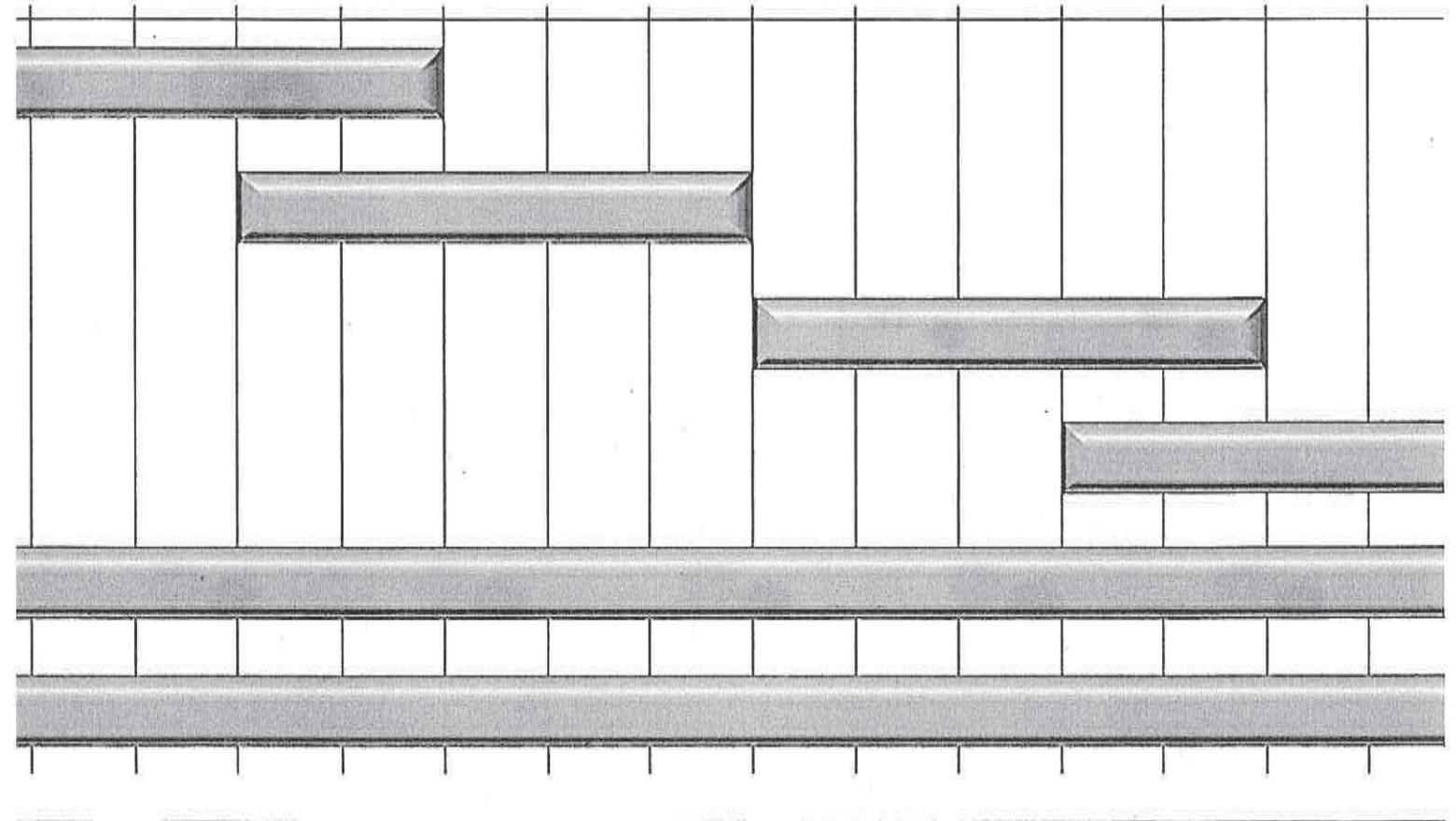
Principal Investigator Data

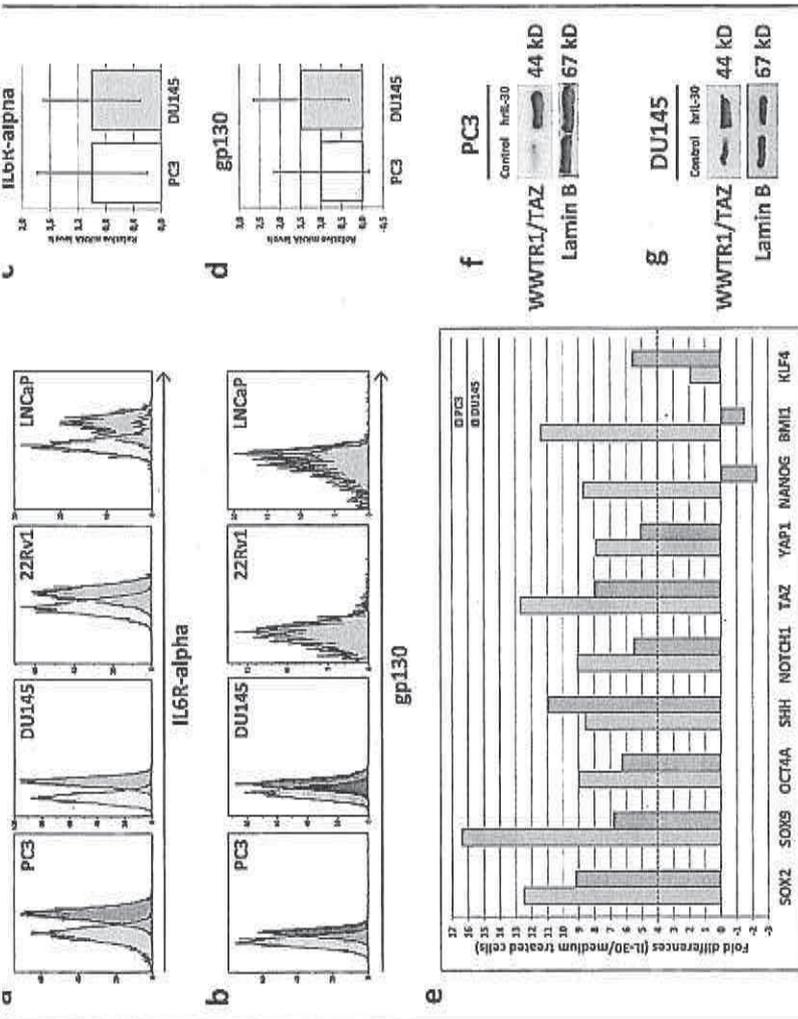
Cognome: Di Carlo
Nome: Emma
Codice fiscale: DCRMME67R52Z103T
Documento: Patente, Numero: CH5045586S
Data di nascita: 12/10/67
Luogo di nascita: Charleroi
Provincia di nascita: EE
Indirizzo lavorativo: Ospedale Clinicizzato 'SS Annunziata', Servizio di Anatomia Patologica
Città: Chieti
CAP: 66100
Provincia: CH
Email: edicarlo@unich.it
Telefono: 0871357395
Altro telefono: 0871541267
Fax: 0871540079
Qualifica: Professore Associato
Struttura: Università 'G. d'Annunzio' di Chieti-Pescara
Istituzione: Regione Abruzzo



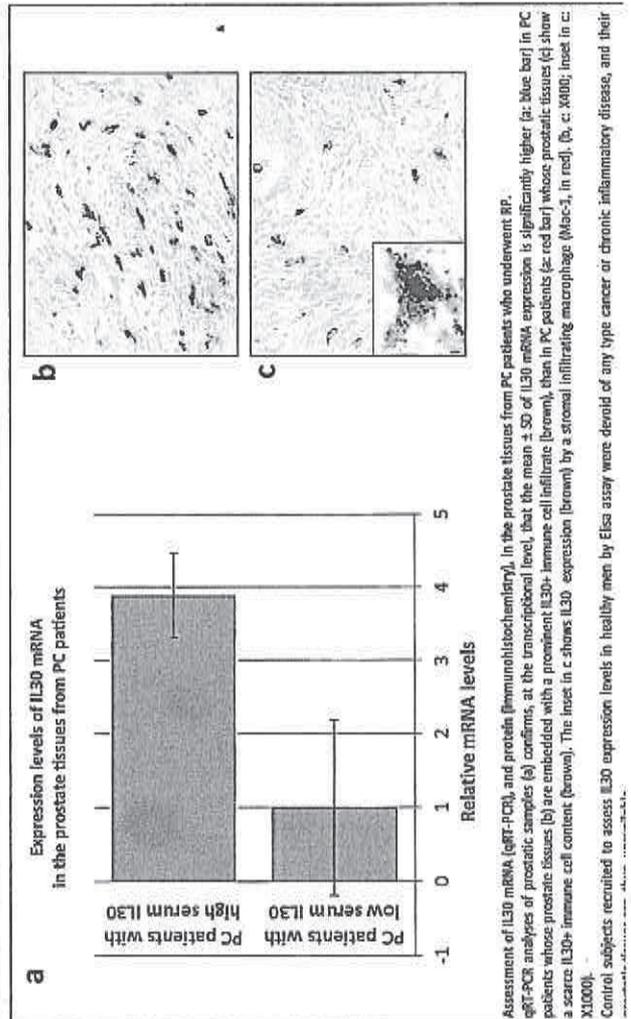
Months

4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30





Expression of IL6R- α (gp130) receptor complex on LNCaP cell lines and assessment of IL30 effects in LNCaP cell lines *in vitro*. Expression of IL6R- α (a) and gp130 (b) was analyzed in PC3, DU145, ZZRv1 and LNCaP cells by flow cytometry. Only PC3 and DU145 cell lines expressed both receptor chains. Data probe: gp130 or IL6R- α staining. Light probe: isotype matched mAb staining. qRT-PCR analysis shows the expression of mRNA for IL6R- α (c), and gp130 (d) in both PC3 and DU145 cell lines. qRT-PCR analyses of PC3 and DU145 treated with IL30 (e) reveals the cytosolic capability of up-regulating the mRNA expression of most of the stemness-related genes tested. Western blot analyses confirm, at protein level, an increased expression of WWTR1/TAZ in the nuclear extracts from both IL30 treated PC3 (f) and DU145 (g) cells. Experiments were performed at least in triplicate.



Assessment of IL30 mRNA (qRT-PCR), and protein (immunohistochemistry), in the prostate tissues from PC patients who underwent RP. qRT-PCR analyses of prostatic samples (a) confirms, at the transcriptional level, that the mean \pm SD of IL30 mRNA expression is significantly higher (a: blue bar) in PC patients whose prostatic tissues (b) are coincided with a prominent IL30+ immune cell infiltration (brown), than in PC patients (a: red bar) whose prostatic tissues (c) show a scarce IL30+ immune cell content (brown). The inset in c shows IL30+ expression (brown) by a stromal infiltrating macrophage (Mac-3, in red). (b, c: X400; inset in c: X1000). Control subjects recruited to assess IL30 expression levels in healthy men by Elisa assay were devoid of any type cancer or chronic inflammatory disease, and their





Ministero della Salute

Direzione Generale Ricerca e dell'Innovazione in Sanità
BANDO PROGETTI DI RICERCA
GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2013

Progetto:

ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL
ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN
PROSTATE CANCER

Codice Progetto:

RF-2013-02357552

Destinatario Istituzionale:

Regione Abruzzo

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEI COORDINATORI DELLE UNITA' OPERATIVE

Nome	Cognome	Data di Nascita	Codice Fiscale
Emma	Di Carlo	12/10/1967	DCRMME67R52Z103T

RIFERIMENTI PROFESSIONALI PRINCIPAL INVESTIGATOR

Sede Lavoro	Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara		
Posizione Attuale	Professore Associato convenzionato		
Indirizzo Lavoro	Anatomia Patologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Via dei Vestini, 66100, Chieti		
Sede di svolgimento del Progetto	Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata" e Centro Scienze dell'Invecchiamento (Ce.S.I.), Università "G. d'Annunzio", Chieti		
	Telefono	Fax	E-mail
	0871357395	0871540079	edicarlo@unich.it
			Cellulare
			3297482378

UNITA' OPERATIVE

U.O.1-Istituzione	Regione Abruzzo		
Divisione	Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti		
Responsabile U.O.	Emma Di Carlo		
Indirizzo Lavoro	Anatomia Patologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Via dei Vestini, 66100, Chieti		
	Telefono	Fax	E-mail
	0871357395	0871540079	edicarlo@unich.it

U.O.2-Istituzione	Università "G. d'Annunzio", Chieti		
Divisione	Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti		
Responsabile U.O.	Lamberto Manzoli		
Indirizzo Lavoro	Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Via dei Vestini 5, 66100, Chieti		
	Telefono	Fax	E-mail
	08713554146		lamberto.manzoli@unich.it

U.O.3-Istituzione	Università di Bologna		
Divisione	Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale		
Responsabile U.O.	Pier Luigi Lollini		
Indirizzo Lavoro	Viale Filopanti 22, 40126, Bologna		
	Telefono	Fax	E-mail
	0512099399	051242169	pierluigi.lollini@unibo.it



DICHIARAZIONE SU POSIZIONE DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR

Il sottoscritto Dott. Luciano D'Alfonso nato a Lettomanoppello (PE) il 13/12/1965

e in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2013, in qualità di Rappresentante Legale del Destinatario Istituzionale

Regione Abruzzo, ai sensi degli artt. 12 e 12bis D.Lgs 502/92, dichiara sotto la propria responsabilità quanto segue.

Il Principal Investigator (PI) del progetto sopra indicato è: Emma Di Carlo

Che attualmente opera presso: Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Clinicizzato 'SS Annunziata', Via dei Vestini, 66100, Chieti

Con la qualifica di: Professore Associato convenzionato

Che svolgerà le attività del progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo Destinatario Istituzionale:

Denominazione Struttura SSN dove sarà svolta la ricerca: Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti

Reparto/Divisione/Laboratorio dove sarà svolta la ricerca: Servizio di Anatomia Patologica

Nel caso l'attività del PI per la ricerca in questione fosse svolta attraverso un accordo regolativo/convenzione indicare:

Tipologia dell'accordo regolativo del rapporto:

sottoscritto il: per la durata di mesi: di cui si allega copia alla presente

La ricerca verrà svolta da P.I. con rapporto di esclusività

**RIPARTIZIONE INDICATIVA FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH- IL DESTINATARIO ISTITUZIONALE
DICHIARA CHE RISPETERA' I VINCOLI PERCENTUALI DI SPESA RICHIESTI DAL BANDO**

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO	Motivazione dei Costi Richiesti/Utilizzabili
Personale a Contratto (Personell-Researcher Contracts)	€ 118.000,00	N° Contracts 3 Total Months/Person 80,00 Expertise <small>- Dr. Sorrentino: Anatomia Patologica con esperienza pluriennale in tecniche di biologia molecolare (Microarray e sequenziamento di nuova generazione) - Da redigere: comprovata esperienza in tecniche istopatologiche e di biologia molecolare. - Da redigere: comprovata esperienza in elaborazione dati e analisi statistica in campo bio-medico ed epidemiologico. Conoscenza approfondita dello</small>
Missioni (Travels)	€ 3.950,00	Spese per la partecipazione a congressi nazionali ed internazionali.
Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	€ 0,00	Nessun finanziamento richiesto.
Consumi (Consumables)	€ 252.300,00	4a. Supplies: Reagenti per istologia ed immunocitochimica. Reagenti per biologia molecolare e per studi in vitro ed in vivo. Vetreria e plastica monouso. 4b. Model Costs Acquisto e stabulazione dei ceppi murini da utilizzare nello studio. Mantenimento dei topi immunodeficienti in condizioni di sterilità. 4c. Subcontracts Nessun finanziamento richiesto. 4d. Patient costs Nessun finanziamento richiesto.
Pubblicazioni, Convegni (Publication Costs)	€ 4.200,00	Costi per la pubblicazione di articoli scientifici e per la sottomissione di abstract a congressi.
Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	€ 0,00	Nessun finanziamento richiesto.
Spese di Coordinamento (Coordination Costs)	€ 0,00	Nessun finanziamento richiesto.
Spese Generali (Overheads)	€ 41.964,00	La percentuale del finanziamento che viene trattenuto dalle Università di Chieti e Bologna per coprire le Spese Generali è del 10%.
TOTALE	€ 420.414,00	



RIPARTIZIONE BUDGET TRA UO

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI (**)	COSTI COMPLESSIVI A CARICO DEL MOH	UO1 COSTI A CARICO DEL MOH	UO2 COSTI A CARICO DEL MOH	UO3 COSTI A CARICO DEL MOH
1 PERSONELL- Staff Salary	€ 149.988,00	€ 149.988,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
2 PERSONELL - Researchers Contracts	€ 118.000,00	€ 0,00	€118.000,00	€ 85.000,00	€ 33.000,00	€ 0,00
3. Equipment (Leasing-Rent)	€ 0,00	€ 0,00	€0,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00
4a. CONSUMABLES-Supplies	€ 208.300,00	€ 0,00	€208.300,00	€ 188.800,00	€ 0,00	€ 19.500,00
4b. CONSUMABLES Model Costs	€ 44.000,00	€ 0,00	€44.000,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 44.000,00
4c. CONSUMABLES Subcontracts	€ 0,00	€ 0,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
4d. CONSUMABLES Patient costs	€ 0,00	€ 0,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
5. IT Services and Data Bases	€ 0,00	€ 0,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
6. Travels	€ 3.950,00	€ 0,00	€3.950,00	€ 2.000,00	€ 1.950,00	€ 0,00
7. Publication Costs	€ 4.200,00	€ 0,00	€4.200,00	€ 4.200,00	€ 0,00	€ 0,00
8. Overheads	€ 41.964,00	€ 0,00	€41.964,00	€ 30.300,00	€ 3.835,00	€ 7.829,00
9. Coordination Costs	€ 0,00	€ 0,00	€0,00	€ 0,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
Totale	€ 570.402,00	€ 149.988,00	€ 420.414,00	€ 310.300,00	€ 38.785,00	€ 71.329,00

(**) Report the Co-Funding Contributor/s:

- Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara.
- ASL2 Lanciano-Vasto-Chieti.
- Università di Bologna.



Titolo del Progetto	Analisi del Ruolo Pato-Biologico e del Valore Prognostico e Predittivo della Nuova Citochina Interleuchina-30 nel Cancro della Prostata
Tipo di Progetto	Progetto Ordinario di Ricerca Finalizzata
Codice del Progetto	RF-2013-02357552
Tipo di Ricerca	Biomedica
Principal Investigator	Prof. Emma Di Carlo
Destinatario Istituzionale	Abruzzo
Nuove strategie diagnostiche e terapeutiche in Oncologia	
Classificazione IRG	Oncologia 1 – Traslazionale di base
Classificazione SS	Microambiente tumorale
Parola chiave 1	Aspetti cellulari e molecolari dell'interazione bi-direzionale fra cellule tumorali e stromali (inclusi fibroblasti, cellule gliali, cellule epiteliali, adipociti, cellule del sistema immunitario, cellule infiammatorie, vasi e cellule del midollo osseo) durante la progressione neoplastica, l'angiogenesi, la crescita tumorale e la metastatizzazione, inclusi studi riguardanti la nicchia delle cellule staminali tumorali e la "dormancy" delle cellule tumorali
Parola chiave 2	Cancro della prostata
Parola chiave 3	Interleuchina-30

Riassunto

La metastatizzazione del carcinoma prostatico è una delle principali cause di morte correlata alla malattia tumorale nell'uomo. Recentemente il mio gruppo di ricerca ha scoperto che l'Interleuchina (IL)-30 favorisce la proliferazione delle cellule di carcinoma prostatico *in vitro* e che la sua espressione nei pazienti con carcinoma prostatico si associa ad un alto grado e stadio di malattia. Dunque, l'IL-30 potrebbe essere un valido marcatore biologico di progressione del cancro prostatico ed un bersaglio per moderne terapie.

Gli obiettivi di questo Progetto di Ricerca sono i seguenti:

- scoprire i profili di espressione genica e le vie di trascrizione del segnale regolati dall'IL-30 nelle cellule epiteliali e nei fibroblasti del tessuto prostatico normale e neoplastico ed analizzare, nei modelli *in vivo*, i meccanismi mediante i quali l'IL-30 potrebbe favorire la progressione del carcinoma prostatico;
- determinare se l'IL-30 possa influenzare il trascrittoma ed il comportamento delle cellule staminali prostatiche normali e tumorali;
- determinare, nei modelli *in vivo*, se l'IL-30 possa favorire, influenzando la "nicchia" delle cellule staminali tumorali prostatiche, lo sviluppo e la progressione del carcinoma prostatico.

L'obiettivo finale consiste nel definire se l'espressione dell'IL-30 nei campioni biologici ottenuti da soggetti con foci di cancro prostatico di basso grado, sottoposti a sorveglianza attiva, o da pazienti con carcinoma prostatico conclamato, sottoposti a prostatectomia, possa predire, rispettivamente, il rischio di progressione ed il rischio di recidiva della malattia.



Stato dell'Arte

La mortalità per cancro prostatico è dovuta principalmente alla sua metastatizzazione. L'individuazione delle vie di segnalazione molecolare responsabili della progressione del carcinoma prostatico è dunque fondamentale per l'identificazione di nuovi marcatori biologici e bersagli per la terapia. La sub-unità p28 della citochina IL-27 (1, 2), nota come IL-30, è stata identificata come citochina dotata di una propria attività e principalmente prodotta dalle cellule presentanti l'antigene (APC) (3-5). Essa ha rivelato proprietà anti-infiammatorie (6) e la capacità di sopprimere gli effetti anti-tumorali dell'IL-27 nel cancro del colon e di ridurre la sopravvivenza di topi con cancro del colon (7, 8). Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha descritto che l'espressione dell'IL-30 nell'epitelio neoplastico del carcinoma prostatico e nelle cellule immunitarie infiltranti i linfonodi drenanti il cancro prostatico, correla con un alto grado di Gleason ed uno stadio avanzato di malattia e che l'IL-30 svolge attività pro-tumorale nelle cellule neoplastiche di carcinoma prostatico, stimolando la loro proliferazione, riducendo l'espressione del gene "soppressore tumorale" CMTM3 ed incrementando l'espressione del gene che codifica per il recettore della chemerina, ChemR23, che favorisce la migrazione delle cellule tumorali verso i linfonodi peri-tumorali che contengono chemerina (9).

L'IL-30 può influenzare sia il compartimento epiteliale che quello stromale del carcinoma prostatico, interagendo con il complesso recettoriale IL-6R α (gp80)/gp130 (10), e probabilmente condiziona la nicchia delle cellule staminali tumorali ed il loro potenziale metastatico, dato che I) la sua espressione è più alta nel tumore primitivo e nei linfonodi loco-regionali dei pazienti con cancro prostatico in stadio IV rispetto a quelli in stadio da I a III, o rispetto ai linfonodi di soggetti di controllo (9, 11); II) esperimenti in corso hanno rivelato che l'IL-30 aumenta l'espressione dei geni di staminalità (12) nelle linee di carcinoma prostatico.

Una approfondita comprensione del ruolo dell'IL-30 nella biologia del carcinoma prostatico e nel "predire" il suo comportamento potrebbe avere importanti implicazioni in campo clinico.

Ipotesi ed Obiettivi Specifici

IPOTESI E SIGNIFICATO:

L'IL-30 ha mostrato attività pro-tumorale nel carcinoma prostatico umano e la sua espressione nella prostata e nei linfonodi drenanti, da parte delle cellule immunitarie e delle cellule tumorali, correla con un alto grado ed uno stadio avanzato di malattia. Si potrebbe quindi supporre che l'espressione di IL-30 durante la carcinogenesi o, addirittura, prima dello sviluppo del tumore, svolga un ruolo critico nella crescita e progressione del carcinoma prostatico e nel decorso del paziente.

OBIETTIVI SPECIFICI DEL PROGETTO:

Obiettivo N1

Due finalità:

- Determinare gli effetti, *in vitro*, dell'IL-30 sulle linee epiteliali primarie di prostata, sulle linee umane di cancro prostatico, sui fibroblasti prostatici normali e su quelli associati al cancro prostatico. Inoltre, determinare gli effetti biologici prodotti dal "silenzamento" dell'IL-30, ottenuto mediante specifici siRNA, nelle cellule di carcinoma prostatico umano che esprimono IL-30. Il profilo trascrizionale e le possibili alterazioni genetiche ed epigenetiche verranno esaminate con le metodiche del Microarray e del Sequenziamento di Prossima Generazione (Next-generation sequencing) (Sequenziamento dell'RNA, del DNA, ed analisi del profilo di metilazione genica).
- Determinare gli effetti, *in vivo*, del silenzamento dell'IL-30 nelle cellule di carcinoma prostatico umano inoculate in topi immunodeficienti, sullo sviluppo e progressione del carcinoma prostatico.

Obiettivo N2

Dato che studi preliminari hanno rivelato che l'IL-30 regola l'espressione dei geni di staminalità nelle cellule umane di carcinoma prostatico, noi analizzeremo gli effetti biologici dell'IL-30:

- *in vitro*, su cellule staminali prostatiche (WPE-stem cells, ATCC);
- *in vivo*, in topi immunodeficienti inoculati sottocute con queste cellule e trattate localmente con la citochina, per analizzare se il condizionamento delle cellule staminali, o della loro "nicchia" microambientale, da parte dell'IL-30, possa promuovere lo sviluppo e la crescita del carcinoma prostatico.



Obiettivo N3

Due finalità:

- Determinare se l'espressione dell'IL-30 nel tessuto prostatico e nel siero, ottenuti al momento della biopsia prostatica, possa predire il rischio di progressione (della malattia di basso grado) durante la Sorveglianza Attiva.
- Determinare se l'espressione di IL-30 nel tessuto prostatico e nel plasma, da sola oppure in associazione con altri biomarcatori, possa predire il rischio di ricorrenza della malattia o resistenza alla terapia.

Attualmente abbiamo già a disposizione campioni biologici ed informazioni clinico-patologiche di 623 uomini sottoposti a biopsia prostatica e di 1145 pazienti operati per cancro prostatico.

DISEGNO SPERIMENTALE - OBIETTIVO N1

• COMPITO 1

Valutazione, con esperimenti *in vitro*, degli effetti prodotti sul profilo di espressione genica e sul genoma (mediante Microarray e Sequenziamento) da:

- trattamenti con IL-30 umana ricombinante delle cellule epiteliali umane normali (cellule primarie prostatiche da ATCC) e neoplastiche (linee PC3 e DU145) che esprimono il recettore per l'IL-30 (ulteriori linee saranno testate) e dei fibroblasti isolati dalla prostata normale o dal carcinoma prostatico (CAFs) come descritto (13).
- silenziamento dell'IL-30 nelle linee PC3 e DU145, che producono IL-30 ed esprimono il recettore per l'IL-30.

Saranno analizzati gli effetti prodotti dalla mancata espressione dell'IL-30, sotto il profilo funzionale, utilizzando specifici siRNA allo scopo di ridurre fortemente i livelli del suo trascritto. Il silenziamento stabile dell'IL-30 verrà realizzato per consentire lo svolgimento degli esperimenti *in vivo*.

Gli effetti prodotti dal trattamento con IL-30 o dalla sua mancata produzione nelle cellule tumorali prostatiche, in particolare sulla loro sopravvivenza, proliferazione, motilità e capacità di invadere, saranno analizzati mediante saggio colorimetrico [MTT, basato sull'uso del bromuro di 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio] di proliferazione cellulare e specifici kit per saggi di migrazione ed invasività cellulare

L'OBIETTIVO CONSISTE NELLO SCOPRIRE LE VIE DI TRASCRIZIONE REGOLATE DALL'IL-30 ED IDENTIFICARE LE POSSIBILI ALTERAZIONI GENETICHE ED EPIGENETICHE INDOTTE DALL'IL-30 SIA NEGLI EPITELI E NEI FIBROBLASTI PROSTATICI NORMALI CHE IN QUELLI OTTENUTI DAL CARCINOMA PROSTATICO.

• COMPITO 2

Valutare, con esperimenti *in vivo*, se il "silenziamento" dell'IL-30 nelle cellule umane di carcinoma prostatico ed il conseguente venir meno di un possibile effetto autocrino, possa inibire o ridurre la crescita e la progressione del carcinoma prostatico. Lo sviluppo del tumore verrà esaminato in topi NOD-Scid-Gamma (NSG) (in cui mancano i linfociti B, T, e le cellule NK e che hanno scarsi macrofagi e cellule dendritiche). Questi animali verranno inoculati sottocute con cellule umane di carcinoma prostatico intatte oppure "silenziate" per IL-30, al fine di comprendere la misura in cui l'eliminazione dell'espressione della citochina nelle cellule tumorali possa modificare le loro capacità di crescita e proliferazione.

Inoltre, siccome nei pazienti con cancro prostatico l'espressione dell'IL-30 da parte dei leucociti associati al tumore o ai linfonodi drenanti è fortemente associata alla progressione tumorale (9), mentre il modello dello xenotrapianto di cellule umane in topi NSG è carente in leucociti, verranno eseguiti ulteriori esperimenti utilizzando topi C57BL/6J geneticamente intatti oppure resi privi del gene dell'IL-30, topi p28(IL-30)-null (forniti dal Dottor Zhinan, 6). Questi animali saranno inoculati sottocute con linee singeniche TRAMP-C1 o TRAMP-C2 (che esprimono il recettore per l'IL-30, dunque sarebbero



responsive all'IL-30) (14) per investigare se la mancanza di IL-30, che è principalmente prodotta dai macrofagi e dalle cellule dendritiche, possa ritardare la crescita tumorale.

In tutti gli esperimenti programmati nel presente Progetto, che verranno realizzati *in vivo* nei modelli murini verranno eseguito l'esame autoptico e le analisi istopatologiche dei tumori e degli organi sede di metastasi allo scopo di esaminarne la morfologia, la vascolarizzazione e l'espressione dei geni regolati dall'IL-30 e indicati dai risultati dei precedenti esperimenti.

L'OBIETTIVO E' QUELLO DI SCOPRIRE I MECCANISMI ATTRAVERSO I QUALI L'IL-30 RILASCIATA DAI LEUCOCITI INFILTRANTI IL TUMORE, O DALLE STESSE CELLULE TUMORALI, PUO SVOLGERE EFFETTI PRO-TUMORALI. L'ACQUISIZIONE DI QUESTE INFORMAZIONI E' UN PRELUDIO ALLA PIENA COMPRESIONE DEL RUOLO SVOLTO DALL'IL-30, *IN VIVO*, E FORNISCE LA PROVA CHE L'IL-30 RAPPRESENTA UN BUON BIOMARCATORE DI CARCINOMA PROSTATICO ED UN POSSIBILE BERSAGLIO PER FUTURE TERAPIE MIRATE.

DISEGNO SPERIMENTALE - OBIETTIVO N2

I nostri dati preliminari (pagina 6) mostrano che l'IL-30 incrementa in modo significativo, sia nelle cellule PC3 che nelle cellule DU145, il livello dei trascritti dei geni di staminalità (12). Dunque, l'obiettivo n.2 verrà perseguito attraverso lo svolgimento dei seguenti compiti:

• COMPITO 3

Determinare gli effetti prodotti *in vitro* sul profilo di trascrizione genica e sul genoma dal trattamento con IL-30 umana ricombinante nelle cellule staminali umane normali (WPE-stem cells) (15) e tumorali (16), che esprimono gp80/gp130 (17) e che dunque possono rispondere allo stimolo con IL-30 (18).

Gli effetti dell'IL-30 sulle cellule staminali prostatiche normali e tumorali verranno esaminati in termini di:

- analisi della capacità di auto-rinnovamento, mediante il saggio di formazione delle sfere,
- analisi del grado di differenziazione, mediante il kit ALDEFLUOR e la citofluorimetria,
- analisi della capacità di migrazione, mediante il saggio di migrazione Gap Closure,
- analisi delle capacità di invasione, mediante il saggio di invasività in matrigel,
- analisi della capacità proliferativa, mediante il saggio MTT,
- analisi dell'apoptosi, mediante il saggio dell'APOPercentage.

Questi esperimenti riveleranno se l'IL-30 regola il comportamento delle cellule staminali prostatiche normali e tumorali.

• COMPITO 4

Valutare, *in vivo*, gli effetti biologici dell'IL-30 umana ricombinante sulle cellule staminali tumorali prostatiche inoculate in topi nudi maschi (ceppo NCr-nu) (16) e trattate in sede locale con IL-30, come descritto (2). Valutazione dell'impianto e della capacità di migrazione delle cellule umane staminali tumorali prostatiche mediante bioluminescenza ottica.

Siccome l'inoculo sottocutaneo di cellule staminali è caratterizzato da un basso tasso di attecchimento, in uno studio pilota, un gruppo di 15 topi nudi sarà sottoposto ad inoculo sottocutaneo di cellule staminali tumorali (16), ed in un altro gruppo l'inoculo verrà effettuato sotto la capsula renale (alto tasso di attecchimento) (19). Entrambi i gruppi verranno poi trattati, in sede locale, con due dosi settimanali (2.5mg) di IL-30 umana ricombinante, a partire da 2 giorni dopo l'inoculo delle cellule staminali tumorali (1×10^6) (16). I gruppi di controllo verranno sottoposti ad inoculo locale di PBS secondo la stessa schedula di trattamento.

L'OBIETTIVO E' QUELLO DI ANALIZZARE SE IL CONDIZIONAMENTO DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI PROSTATICHE, O DELLA LORO NICCHIA MICROAMBIENTALE, DA PARTE DELL'IL-30 PROMUOVA L'INSORGENZA E LO SVILUPPO DEL CARCINOMA PROSTATICO.



DISEGNO SPERIMENTALE - OBIETTIVO N3

Valutazione del valore prognostico e predittivo dell'espressione dell'IL-30 nel siero e/o nel tessuto prostatico ottenuto da:

- agobiopsie prostatiche (uomini sotto Sorveglianza Attiva, con lesioni di basso grado a rischio di progressione)
- prostatectomie radicali (pazienti operati per cancro prostatico, a rischio di ricorrenza di malattia) con 3 - 5 anni di osservazione dall'intervento.

La nostra Bio-banca conserva campioni biologici ottenuti da 623 uomini sottoposti ad agobiopsia, 1145 pazienti con cancro prostatico e sottoposti a prostatectomia radicale, e 42 pazienti prostatectomizzati per cancro vescicale e istologicamente negativi per carcinoma prostatico o iperplasia prostatica benigna (controlli).

L'obiettivo N3 verrà perseguito attraverso lo svolgimento dei seguenti compiti.

• COMPITO 5

Analisi dei campioni biologici ottenuti da pazienti, ovvero:

- campioni di siero (7 mL, prelevati al momento della biopsia, o prima della rimozione del carcinoma prostatico nei pazienti sottoposti ad intervento, e successivamente ogni 3 mesi durante il follow-up) verranno analizzati, mediante ELISA, per determinare i livelli di IL-30.
- tessuto prostatico ottenuto dalle biopsie prostatiche e dalle prostatectomie, già analizzato istologicamente, sarà classificato in base all'espressione di IL-30 determinata mediante immunistochimica e PCR quantitativa (qRT-PCR), utilizzando la metodica descritta (9), inoltre, per identificare se ci fosse un profilo di espressione genica delle cellule epiteliali di carcinoma prostatico associata all'espressione di IL-30 nel campione di tessuto tumorale, le cellule neoplastiche verranno microdissezionate ed analizzate mediante Microarray.
- linfonodi ottenuti da prostatectomie radicali che verranno analizzati per l'espressione di IL-30 con immunistochimica e con PCR quantitativa.

Attualmente, 335 su 623 uomini sottoposti a biopsia prostatica, sono sotto "Sorveglianza Attiva", dato che presentano le seguenti caratteristiche:

-PSA \leq 10 ng/ml,

-stadio clinico T1 o T2,

-grado 6 di Gleason alla biopsia, <33% di frustoli positivi, and <50% di tumore in ogni frustolo.

I soggetti verranno, quindi, classificati in base ai risultati forniti dalle biopsie di controllo.

Prevediamo di reclutare ulteriori 50 uomini da sottoporre a Sorveglianza Attiva entro l'anno 2015.

La progressione di malattia sarà definita come aumento del grado di Gleason e/o estensione della lesione oltre i parametri predefiniti.

Le biopsie seriali, effettuate durante la Sorveglianza Attiva, verranno classificate, dopo la biopsia di conferma della diagnosi, come: negative, positive senza progressione, e positive con progressione.

Per determinare il livello di "specificità" dell'IL-30 nell'indicare la progressione del carcinoma prostatico, i campioni biologici ottenuti da 56 uomini sottoposti a biopsia e con diagnosi di prostatite verranno esaminati per valutare l'espressione di IL-30.

Abbiamo già reclutato 1145 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per cancro prostatico.

- Potenza dell'analisi statica e calcolo delle dimensioni del campione – Per la significatività statistica, gli studi clinici (20) indicano il raggiungimento di un tasso di progressione di circa il 20% in 5 anni e del 10% in 3 anni. Il nostro attuale campione è rappresentato da materiale biologico ottenuto da 1145 pazienti con carcinoma prostatico. Il test one-sided log rank, raggiungerebbe, con un campione di 1145 soggetti, il 90% di potenza statistica, ad un livello di significatività di 0.05, per individuare al termine del follow-up, una differenza del 10% nella sopravvivenza libera da malattia tra due gruppi. Questa differenza corrisponde ad un Hazard Ratio (HR) di 1.5984. Questi dati si basano sul presupposto che gli HRs siano proporzionali.

Gli end-points clinici saranno:

- punto primo:



- a) ricorrenza biochimica, definita come un valore di PSA di 0.4 ng/mL o maggiore, seguito da un valore più alto, come proposto dal Gruppo di Lavoro sul PSA (21, 22):
- b) evidenza di metastasi a distanza.

- punto secondo: mortalità correlata al carcinoma prostatico.

Il metodo di Kaplan-Meier ed il test Log-rank saranno applicati come descritto nella sezione dei METODI.

• COMPITO 6

Classificazione dei pazienti in base ai livelli alti/bassi di espressione dell'IL-30 nei loro campioni biologici ed analisi dell'impatto del dato biomolecolare sul decorso clinico del paziente, valutato secondo gli end-points, dunque valutazione del potere predittivo dell'IL-30.

Grande importanza verrà attribuita alla risoluzione delle seguenti problematiche:

- se diversi livelli di espressione dell'IL-30 nel tessuto prostatico, ed associati profili di espressione genica, possano discriminare tra i pazienti con la stessa diagnosi istologica di neoplasia prostatica, quelli con decorso clinico differente.
- se la misurazione dei livelli sierici di IL-30 sia un metodo più sensibile e specifico, rispetto al dosaggio del PSA, nell'identificare la recidiva di malattia nei pazienti che sono stati sottoposti a prostatectomia radicale.

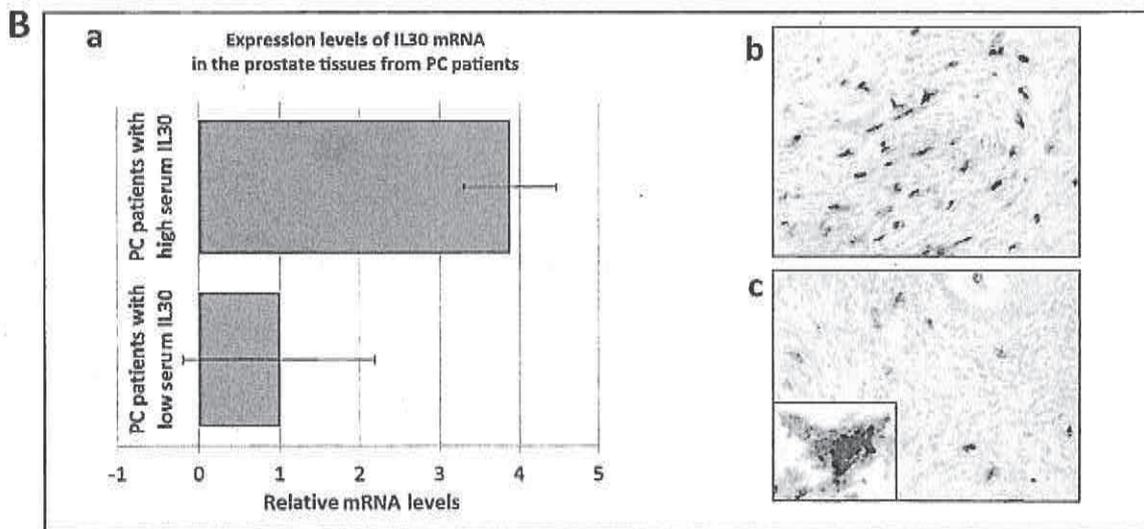
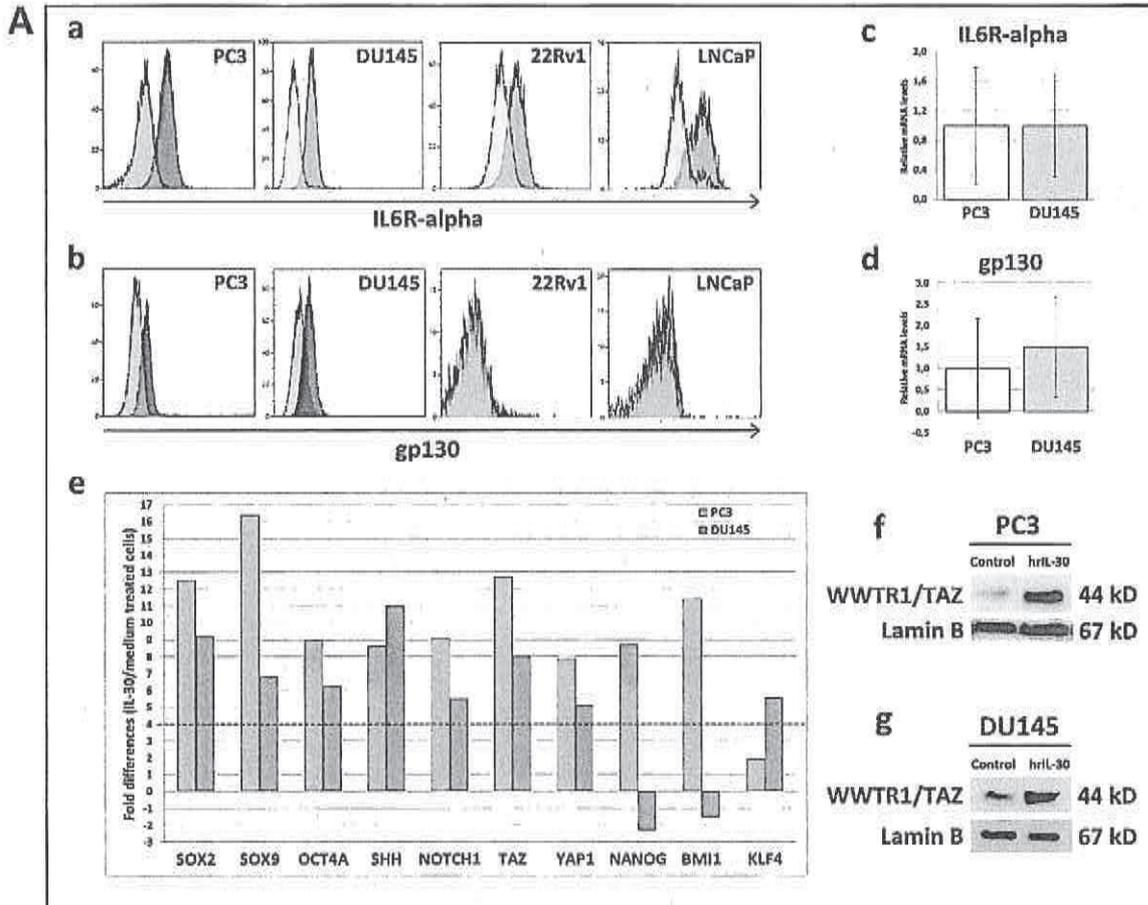
L'OBIETTIVO FINALE CONSISTE NEL VALUTARE SE L'ESPRESSIONE DI IL-30 NEI CAMPIONI BIOLOGICI DEI PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA POSSA PREDIRE:

- IL RISCHIO DI PROGRESSIONE, NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A SORVEGLIANZA ATTIVA.
- IL RISCHIO DI RECIDIVA DI MALATTIA, NEI PAZIENTI OPERATI PER CARCINOMA PROSTATICO.

- DATI PRELIMINARI -

- Le linee cellulari di carcinoma prostatico PC3 e DU14, che esprimono sia l'IL-6R α che il gp130, sono state coltivate per 24 ore con o senza IL-30 ricombinante umana (100 ng/mL). L'RNA è stato estratto e la qRT-PCR eseguita per valutare il profilo di espressione dei geni correlati alla staminalità. L'IL-30 incrementava, in maniera significativa (Student's T test, $p < 0.05$), in entrambe le linee cellulari, l'espressione del SOX2 (12.5 e 9.2 volte), SOX9 (16.4 e 6.8 volte), OCT4A (9.0 e 6.3 volte), SHH (8.6 e 11.0 volte), NOTCH (9.1 e 5.5 volte), TAZ (12.7 e 8.0 volte) e YAP1 (7.9 e 5.1 volte). L'espressione di NANOG e di BMI1 risultava significativamente ($p < 0.05$) aumentata solo nella linea PC3 (8.7 e 11.4 volte, rispettivamente), mentre l'espressione di KLF4 era aumentata solo nelle cellule DU145 (5.6 volte). Questi dati sono stati confermati a livello proteico dal Western Blot.
- I livelli sierici di IL-30 sono stati misurati mediante ELISA nei campioni di siero ottenuti da 103 pazienti con carcinoma prostatico non trattati, in stadio I-III, ed in 20 soggetti di controllo selezionati per età comparabile a quella dei pazienti. I livelli sierici di IL-30 si aggiravano tra 0.0 e 79.4 pg/mL nei soggetti di controllo e tra 0.0 e 193.8 pg/mL nei pazienti con carcinoma prostatico. Le analisi di "Tissue Microarray" e di qRT-PCR hanno rivelato che i tessuti neoplastici prostatici ottenuti da pazienti (25/103) che mostravano i più alti livelli sierici di IL-30 (98.7-193.8pg/mL) erano caratterizzati da un cospicuo infiltrato di cellule immunitarie che esprimevano IL-30, mentre nella gran parte dei campioni dei restanti pazienti l'espressione di IL-30 era scarsa o assente.





Legenda

Pannello A. Espressione del complesso recettoriale dell'IL-6 (IL6R- α /gp130) sulle linee cellulari di carcinoma prostatico umano e valutazione degli effetti dell'IL-30 in vitro.

L'espressione di IL-6R α (gp80) (a) e gp130 (b) è stata analizzata nelle linee cellulari PC3, DU145, 22Rv1 ed LNCaP mediante citofluorimetria. Sole le linee PC3 e DU145 esprimevano entrambe le catene recettoriali. Colore scuro; marcatura per gp130 o IL-6R α . Colore chiaro: controllo isotipico. La qRT-PCR mostra l'espressione dell'mRNA per l'IL-6R α (c) e per la gp130 (d) in entrambe le linee PC3 e DU145.



La qRT-PCR effettuata sulle linee cellulari PC3 e DU145 trattate con IL-30 ricombinante umana (e) rivela la capacità della citochina di incrementare l'espressione della maggior parte dei geni di staminalità testati. Il Western Blot conferma, a livello proteico, un'aumentata espressione di WWTR1/TAZ negli estratti nucleari delle linee cellulari PC3 (f) e DU145 (g) trattate con IL-30. Tutti gli esperimenti sono stati effettuati almeno in triplicato.

Pannello B. Valutazione dell'espressione di IL-30, a livello trascrizionale e proteico, nei campioni di tessuto prostatico ottenuti dai pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per carcinoma prostatico.

La qRT-PCR effettuata su campioni di tessuto prostatico (a) conferma, a livello trascrizionale, che la media \pm DS dell'espressione dell'IL-30 è significativamente più alta (a: barra blu) nei pazienti il cui tessuto prostatico (b) era caratterizzato dalla presenza di un cospicuo infiltrato di cellule del sistema immunitario esprimenti IL-30 (marrone), rispetto ai pazienti (a: barra rossa) il cui tessuto prostatico (c) mostrava una scarsa infiltrazione da parte di cellule del sistema esprimenti IL-30 (marrone). L'insero in c mostra l'espressione di IL-30 (marrone) da parte di un macrofago che infila lo stroma (Mac-1, in rosso). (b, c: X400; insero in c: X1000).

I controlli reclutati per valutare l'espressione di IL-30 nei soggetti normali, mediante ELISA, non erano affetti da neoplasie o da malattie infiammatorie croniche e, quindi, il loro tessuto prostatico non era disponibile per le analisi.

Metodiche ed Analisi Statistiche

- **ANALISI MICROARRAY** - L'RNA verrà convertito ed amplificato in cDNA marcato con biotina. Ciascun campione verrà ibridizzato in un GeneChip e visualizzato con un analizzatore di array (Scan Array Express, PerkinElmer).
- **SEQUENZIAMENTO DI PROSSIMA GENERAZIONE** - L'RNA verrà processato con l'uso del kit Ribominus per eliminare selettivamente l'rRNA. Successivamente, le libraries dell'intero trascrittoma saranno preparate utilizzando il kit Ion Total RNA-Seq v2 e sequenziate mediante il sequenziatore Ion PGM Sequencer (Life Technologies).
- **MICRODISSEZIONE LASER** - sarà effettuata come descritto (23).
- **ANALISI STATISTICA** - Il metodo di Kaplan-Meier verrà usato per costruire la curva di Sopravvivenza Libera da Malattia (DFS/PFS) e la curva di Sopravvivenza Complessiva (OS), ed anche per la stima dei tassi di DFS e dell'OS e l'Intervallo di Confidenza al 95% (CI 95%) per 3 e 5 anni di follow-up. I dati clinici e patologici verranno utilizzati come co-variate nel modello. Il test Log-rank sarà applicato per determinare la presenza di un ritardo significativo nella comparsa di recidiva (o progressione) tra i pazienti con basso e quelli con alto livello di espressione della citochina. Un valore di significatività, p , di 0.05 o inferiore, sarà considerato statisticamente significativo.

Risultati Attesi

Ci aspettiamo di conseguire una piena comprensione dei meccanismi alla base del coinvolgimento dell'IL-30 nella biologia del carcinoma prostatico ed anche di stabilire la sua utilità come efficace marcatore di progressione del carcinoma prostatico. Ci aspettiamo che i livelli di espressione dell'IL-30 nei campioni biologici dei pazienti possano essere utilizzati per classificare i pazienti per livelli di rischio di progressione o recidiva della neoplasia prostatica.

Analisi del Rischio, Possibili Problemi e Soluzioni Proposte

COMPITO 1

Possibili difficoltà insorgenti durante le procedure di isolamento e purificazione dei fibroblasti prostatici normali o dei CAFs dai pezzi operatori, verranno risolte con l'utilizzo di linee cellulari fornite dall'ATCC.



COMPITO 2

Se le cellule TRAMP-C1 e TRAMP-C2 producessero IL-30 di per se, questo potrebbe condizionare la loro stessa proliferazione e/o il loro microambiente. Quindi, gli esperimenti eseguiti nei topi C57BL/6J normali o geneticamente privati del gene per IL-30 (IL-30-null mice), verranno ripetuti dopo l'ablazione dell'IL-30mRNA in queste linee cellulari. Questo sistema sperimentale dovrebbe essere privo di IL-30.

COMPITO 6

Nel caso in cui l'analisi dell'espressione/produzione dell'IL-30 e del profilo di espressione genica correlata, non fosse un significativo marker di progressione o recidiva di malattia, abbiamo pianificato di valutare l'associazione con ulteriori bio-marcatori, ad esempio l'IL-6, il recettore dell'IL-6 e l'Antigene Delle Cellule Staminali Prostatiche (PSCA), allo scopo di incrementarne il valore predittivo, in quanto questi sono oggi considerati tra i più promettenti biomarcatori di progressione del cancro prostatico (24, 25).

Significato ed Innovazione

IL PUNTO DI FORZA di questo studio risiede nell'idea innovativa di valutare il significato biologico e l'importanza clinica di una citochina, di recente scoperta, nel carcinoma prostatico.

In particolare, i maggiori punti di forza sono i seguenti:

- determinare se l'influenza dell'IL-30 sulle Cellule Staminali Tumoriali Prostatiche promuova lo sviluppo e la progressione del carcinoma prostatico,
- determinare se l'IL-30 possa essere un utile biomarcatore di carcinoma prostatico e predire il rischio di:
 - progressione delle lesioni prostatiche nei soggetti sottoposti a Sorveglianza Attiva,
 - recidiva del tumore, in pazienti sottoposto a prostatectomia radicale.

Infine, la cospicua dimensione del campione da esaminare consente di realizzare una solida analisi biostatistica

APPLICAZIONE DI METODICHE INNOVATIVE:

- Le metodiche del Microarray e del Sequenziamento di Prossima Generazione per valutare se il trattamento con IL-30 oppure la deplezione dell'IL-30 mRNA nelle cellule di carcinoma prostatico possa modificare il loro profilo di espressione genica o indurre alterazioni genetiche/epigenetiche.
- L'applicazione della Microdissezione Laser e la successiva analisi, con Microarray, dell'epitelio neoplastico dissezionato da focolai di carcinoma prostatico che esprimono IL-30 rispetto a quelli negativi per IL-30, ma dello stesso grado di Gleason, per valutare i profili di espressione genica associati all'espressione di IL-30, potrebbe fornire importanti informazioni.

Descrizione della Complementarietà e Sinergia tra i Componenti del Gruppo di Ricerca

La responsabile del Progetto ha un'eccellente conoscenza delle caratteristiche del microambiente di crescita tumorale sia nei campioni biologici umani che in quelli ottenuti da modelli murini di tumore.

La sua Unità Operativa è formata da due patologi e quattro giovani biotecnologi che realizzeranno gli esperimenti in vitro, la Microdissezione Laser, il Microarray ed il Sequenziamento di Prossima Generazione

E' in corso una stretta collaborazione con gli urologi Prof. R. Tenaglia, Dott. C. Manieri, Dott. L. Schips (ASL Lanciano-Vasto-Chieti) e con il Dott. P. Pompa (ASL Pescara) che forniranno I campioni biologici, le informazioni clinico-patologiche e seguiranno il decorso clinico dei pazienti

Una collaborazione di lunga durata è in corso con il Prof. Lollini, il cui gruppo di ricerca è tra i più importanti nell'ambito della carcinogenesi sperimentale e che effettuerà gli esperimenti programmati nei modelli murini.

Il Prof. Manzoli fornirà le sue conoscenze e la sua esperienza nel campo dell'analisi statistica ed epidemiologica, per valutare l'importanza dei dati di biologia molecolare nel predire il decorso clinico dei pazienti



Tutti i componenti del gruppo di ricerca interagiranno continuamente durante le varie fasi di svolgimento dello Studio.

Bibliografia

1. Vignali DA, et al. Nat Immunol. 2012;13:722-8.
2. Di Carlo E, et al. Oncotarget. 2013 Dec 28. [Epub ahead of print].
3. Pflanz S, et al. Immunity. 2002;16:779-90.
4. Liu J, et al. J Exp Med. 2007;204:141-52.
5. Stumhofer JS, et al. Nat Immunol. 2006;7:937-45.
6. Dibra D, et al. Hepatology. 2012;55:1204-14.
7. Murugaiyan G, et al. Trends Mol Med. 2013;19:108-16.
8. Shimozato O, et al. Immunology. 2009;128:e816-25.
9. Di Meo S, et al. Clin Cancer Res. 2014;20:585-94.
10. Garbers C, et al. J Biol Chem. 2013;288:4346-54.
11. Di Carlo E. Oncoimmunology. 2014;3:e27618.
12. Chambers I, et al. Development 2009;136:2311-2322.
13. Olumi AF, et al. Cancer Res. 1999;59:5002-11.
14. Hafeez BB, et al. Cancer Res. 2011;71:2318-27.
15. Tokar EJ, et al. Differentiation. 2005;73:463-73.
16. Tokar EJ, et al. Environ Health Perspect. 2010;118:108-15.
17. Xu Y, et al. Environ Health Perspect. 2012;120:865-71.
18. Korkaya H, et al. Clin Cancer Res. 2011;17:6125-9.
19. Wang Y, et al. Prostate. 2005;64:149-59.
20. Han M, et al. J Urol. 2003;169:517-23.
21. Scher HI, et al. J Clin Oncol. 2004;22:537-56.
22. Stephenson AJ, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3973-8.
23. Sorrentino C, et al. Clin Cancer Res. 2011;17:1571-81.
24. Bickers B, et al. Anticancer Res. 2009;29:3289-98.
25. Velonas VM, et al. Int J Mol Sci. 2013;14:11034-60.

Tempistica di Realizzazione degli Obiettivi

- 1) Analizzare, *in vitro*, gli effetti prodotti, sul trascrittoma e sul genoma, da:
 - trattamenti con IL-30 umana ricombinante sulle cellule epiteliali prostatiche umane, sulle cellule di carcinoma prostatico, sui fibroblasti prostatici normali e sui fibroblasti associati al carcinoma prostatico,
 - deplezione dell'IL-30 mRNA nelle cellule di carcinoma prostatico umano che esprimono IL-30 ed il suo recettore.
- 2) Analizzare, nei modelli di xenotrapianto e di autotrapianto, se la deplezione dell'IL-30 mRNA nelle cellule umane di carcinoma prostatico e/o l'assenza di IL-30 nel microambiente di crescita del carcinoma prostatico possa ridurre la crescita o rallentare la progressione del carcinoma prostatico.
- 3) Valutare, *in vitro*, l'effetto prodotto dall'IL-30 umana ricombinante sul trascrittoma e sul genoma delle cellule staminali prostatiche normali e tumorali.
- 4) Valutare gli effetti biologici dei trattamenti con IL-30 umana ricombinante sulle cellule staminali prostatiche tumorali inoculate in topi nudi.
- 5) Analisi dei livelli di espressione dell'IL-30 nei campioni biologici umani e dei profili di espressione genica (nelle cellule microdissezionate dal carcinoma prostatico) associati all'espressione dell'IL-30 nei campioni di carcinoma prostatico.
- 6) Classificazione dei pazienti in base ai livelli alti/bassi di IL-30 nei loro campioni biologici e valutazione della correlazione dei dati biomolecolari con il decorso clinico del paziente.

Obiettivi da Raggiungere al 18° Mese

SCOPRIRE I PROFILI DI ESPRESSIONE GENICA E LE VIE DI TRASCRIZIONE DEL SEGNALE REGOLATE DALL'IL-30 ED IDENTIFICARE LE POSSIBILI ALTERAZIONI GENETICHE ED EPIGENETICHE INDUCIBILI DALL'IL-30 SIA NELL'EPITELIO PROSTATICO NORMALE CHE NEOPLASTICO E NEI FIBROBLASTI. SCOPRIRE I MECCANISMI ATTRAVERSO I QUALI L'IL-30



RILASCIATA NEL MICROAMBIENTE TUMORALE, DAI LEUCOCITI INFILTRANTI IL TUMORE O DALLE CELLULE TUMORALI STESSE, PUÒ ESERCITARE EFFETTI PRO-TUMORALI.

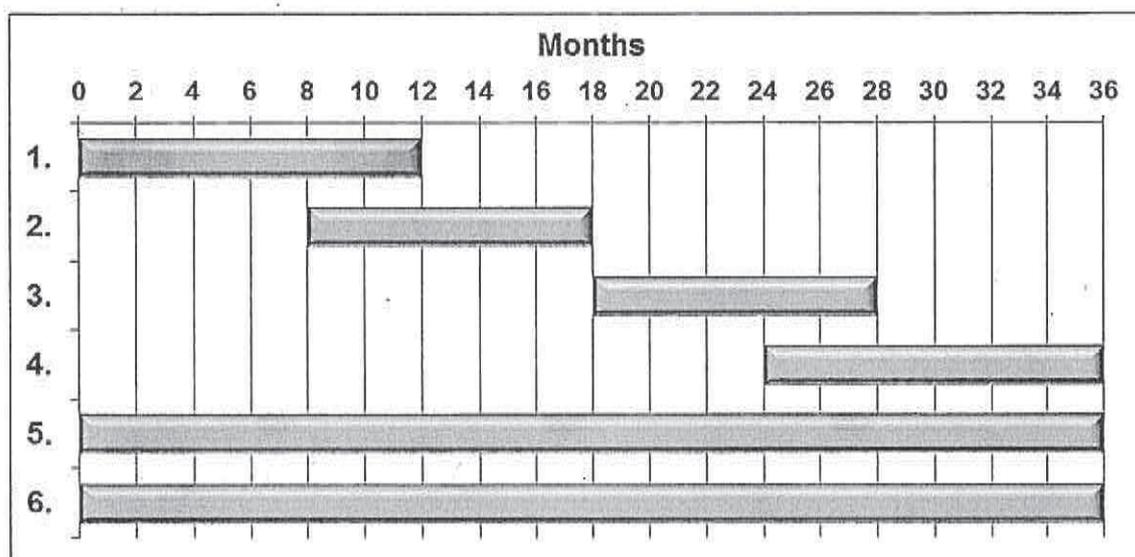
Obiettivi da Raggiungere al 36° Mese

ANALIZZARE SE L'IL-30 PUÒ ALTERARE IL TRASCRITTOMA, IL GENOMA E IL COMPORTAMENTO DELLE CELLULE STAMINALI PROSTATICHE NORMALI E TUMORALI.

ANALIZZARE SE IL CONDIZIONAMENTO DEL MICROAMBIENTE DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI PROSTATICHE DA PARTE DELL'IL-30 PROMUOVE LO SVILUPPO DEL CARCINOMA PROSTATICO. IL CONCETTO CHE LA PROGRESSIONE TUMORALE SIA DIPENDENTE DALLE CELLULE STAMINALI TUMORALI SPIEGA LA RICERCA DI FATTORI CHE SOSTENGONO LA LORO ESPANSIONE O MIGRAZIONE. IL RUOLO DELL'IL-30 NON È MAI STATO ESAMINATO IN QUESTO CONTESTO.

VALUTARE SE L'ESPRESSIONE DELL'IL-30 NEL TESSUTO PROSTATICO E LA SUA PRESENZA NEL SIERO POSSA PREDIRE:

- IL RISCHIO DI PROGRESSIONE DURANTE LA SORVEGLIANZA ATTIVA
- IL RISCHIO DI RECIDIVA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE.



Attrezzature e Risorse Disponibili

Il Progetto di Ricerca sarà svolto:

- presso l'Ospedale "SS Annunziata" di Chieti, Sezione di Anatomia Patologica, dove sono disponibili due laboratori in cui sono presenti due congelatori per la conservazione dei tessuti e la strumentazione per l'istopatologia, l'immunohistochimica e la biologia molecolare.
- presso il Ce.S.I. (Centro Scienze per l'Invecchiamento) di Chieti, sono disponibili due laboratori forniti di strumentazione per biologia cellulare e molecolare, microscopi ottici e confocali, sistema P.A.L.M. per la Microdissezione Laser, Sequenziatore Ion PGM per il Sequenziamento di Prossima Generazione, lo ScanArray Express per il Microarray Scanning, computer e software per l'analisi statistica dei dati (Stata e StatTransfer).
- presso l'Università di Bologna, nel Laboratorio di Immunologia e Biologia delle Metastasi, in cui sono presenti stanze ad ambiente controllato per l'utilizzo di topi inbred e transgenici, sono disponibili isolatori sterili, gabbie con filtro e cappe a flusso laminare per topi immunodepressi, autoclave per la sterilizzazione delle gabbie e dell'acqua e un sistema di Imaging in vivo a fluorescenza a due colori con camera CCD raffreddata.

La raccolta di campioni biologici ottenuti da pazienti ed i relativi dati clinici è stata intrapresa, inizialmente, in collaborazione con il reparto di Urologia dell'Ospedale "SS Annunziata" di Chieti. Successivamente, altri due reparti di Urologia dell'ASL di Lanciano-Vasto-Chieti hanno aderito al Progetto di Ricerca (Ospedale di Lanciano e Ospedale di Vasto) oltre al reparto di Urologia dell'ASL di Pescara.



Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti reclutati. Il progetto di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca Biomedica dell'Università di Chieti e dall'Azienda Sanitaria Locale con PROTOCOLLO 1945/09 COET del 14/07/2009.

Tutte le procedure riguardanti gli animali saranno eseguite secondo le direttive Nazionali ed Internazionali (Direttiva EU 2010/63/EU).

Tutte le tecnologie, le competenze, le collaborazioni e le autorizzazioni necessarie alla realizzazione del Progetto di Ricerca sono già presenti o a disposizione del gruppo.

Importanza del Progetto sotto il profilo traslazionale e in termini di ricaduta sul Sistema Sanitario Nazionale

Dato che l'incidenza del cancro prostatico aumenta con l'età, il numero di nuovi casi diagnosticati in Italia è destinato ad aumentare nel futuro a causa dell'aumento dell'età media della popolazione con conseguente incremento dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Il dosaggio del PSA, il marker attualmente utilizzato per il carcinoma prostatico, è considerato un indicatore del volume prostatico e non un marcatore che, da solo, possa essere di valore diagnostico e prognostico nel carcinoma prostatico. Lo sviluppo di metodi in grado di predire il potenziale maligno del carcinoma prostatico di basso grado nei soggetti sottoposti a Sorveglianza Attiva, ed il rischio di recidiva nei pazienti con cancro prostatico sottoposti a prostatectomia, potrebbe fornire dati utili alla elaborazione di piani terapeutici e target per terapie personalizzate, con ricadute positive in termini di Salute Pubblica. Questo Progetto di Ricerca rientra nel campo dell'oncologia traslazionale dato che il suo obiettivo consiste nel fornire risultati che possano essere vantaggiosamente utilizzati nella pratica clinica.



Riepilogo comunicazione

Risposta al messaggio	
ID invio	2016004557
Data	17/05/2016 11:31
Stato	Inviata
Mittente	Abruzzo (10116)
Destinatario	Ministero della Salute (10128)
Progetto	RF-2013-02357552 - ASSESSMENT OF THE PATHOBIOLOGICAL ROLE, DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF THE NOVEL CYTOKINE IL-30 IN PROSTATE CANCER
Tipo	Informazioni
Oggetto	Convenzione progetto RF 2013 02357552 (PI Emma Di Carlo) - comunicazione nominativo Legale rappresentante
Messaggio	Di seguito a quanto comunicato con ID invio 2016002691 e 2016002692 dello scorso 12 marzo, relativamente al progetto di ricerca di cui all'oggetto, si specifica che il Legale rappresentate firmatario della Convenzione è il Presidente della Regione Dott. Luciano D'Alfonso, nato a Lettomanoppello (PE) il 13/12/1965, CF DLFLCN65T13E558N. Cordiali saluti
Allegato	



La presente copia è conforme all'originale
e si compone di fogli ...45... e di45.....
fasciate ciascuna vidimata da apposito
timbro recante la dicitura «Regione Abruzzo
Dipartimento per la Salute e il Welfare»

(D.ssa Virginia Vitullo)





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ

Convenzione tra il Ministero della salute, la Regione Abruzzo e il dott. Stefano Sensi in qualità di Principal Investigator, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto di ricerca relativo al Bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2013, afferente all'Area "Ricerca Finalizzata"(RF) - Tipologia "Clinico-assistenziale".

Convenzione n.199/RF-2013-02358785

Premesso che

con DPCM 11 febbraio 2014, n.59 si è proceduto alla riorganizzazione del Ministero della salute;

l'art.7 del Decreto Ministeriale dell'8 aprile 2015, recante il nuovo assetto degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ha individuato gli Uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, individuando, fra le altre, le specifiche competenze assegnate agli Uffici 3 e 4 della stessa;

con Decreto del 12 febbraio 2016, registrato alla Corte dei Conti il 31 marzo 2016, registro 1, foglio 1099, il Direttore generale di questa Direzione, ha conferito, alla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi, l'incarico dell'Ufficio 4 di questa Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità;

con Decreto direttoriale 29 febbraio 2016, registrato all'Ufficio centrale di bilancio il 9 marzo 2016 con n.1140, è stato autorizzato, alla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi, l'esercizio di potere di spesa sul capitolo n.3398 p.g.1, ad esclusione degli Irccs;

ai sensi di quanto disposto dall'art. 12 e dall'art. 12 bis del D. Lgs. 30 dicembre 1992 n.502, come modificato e integrato dal D. Lgs. 229/99, concernenti il finanziamento a carico del Ministero della salute dei progetti di ricerca presentati dai Destinatari Istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario, ai fini dello svolgimento dei programmi di ricerca finalizzata anno 2013 approvati dal Comitato Tecnico Sanitario - sezione c), nella seduta del 23 luglio 2015, disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

il Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, su proposta della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, acquisito l'accordo in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 5 dicembre 2013, ha emanato in data 17 dicembre 2013 il Bando della Ricerca Finalizzata 2013;

con il Decreto Direttoriale del 30 dicembre 2013, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio presso questo Ministero - decreto n.9234 del 22 gennaio 2014 - è stata autorizzata la spesa della somma complessiva di €=76.580.813,00= (settantaseimilionicinquecentottantamilaottocentotredici/00) sul capitolo n.3398 p.g.1 "Spese per la ricerca finalizzata in attuazione degli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari del Piano Sanitario Nazionale" per la ricerca finalizzata 2013;

con D.P.R. 28 marzo 2013 n.44, art.2, punto 1, lettera c), relativo al riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, le funzioni già esercitate dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria sono trasferite al Comitato Tecnico Sanitario sezione c);

con Decreto Direttoriale del 23 ottobre 2015, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 10 novembre 2015, sono state approvate le graduatorie relative alle specifiche aree di finanziamento con contestuale ripartizione dei fondi assegnati ai progetti di ricerca finalizzata anno 2013 per complessivi €74.580.933,00 (settantaquattromilionicinquecentottantamilanovecentotrentatre/00), così come approvati dal Comitato Tecnico Sanitario - sezione c), nella seduta del 23 luglio 2015;

per il progetto di ricerca denominato "Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-FMRI and brain structural integrity in MCI patients" - codice WFR RF-2013-02358785, presentato dal Destinatario Istituzionale, Regione Abruzzo, è stato autorizzato il finanziamento da parte del Ministero della salute pari a €366.368,00 (trecentosessantaseimilatrecentosessantotto/00);

per la presente tipologia è previsto che il Ministero rende disponibile il 50% della somma necessaria per il finanziamento, il restante 50% della somma necessaria per lo svolgimento del progetto deve essere garantito dalla Regione secondo procedure, modalità e mezzi di finanziamento, non solo in termini di risorse economiche, stabiliti dalle singole Regioni. Inoltre è consentito, previo assenso della Regione, che il finanziamento possa essere garantito

ALLEGATO come parte integrante alla del-
berazione n. 551 del 25 AGO 2016

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Dott. Carlo Maseacesi)

IM. Anita U. Rossi

anche da soggetto terzo. In questo caso il finanziamento deve essere in danaro e non attraverso l'erogazione di servizi o similari.

IL MINISTERO DELLA SALUTE

rappresentato dalla dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi – Direttore dell'Ufficio 4 della Generale della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità,

La Regione Abruzzo

(nel prosieguo denominato Destinatario Istituzionale)

rappresentato da - Dott. Luciano D'Alfonso – (Legale Rappresentante)

il dott. Stefano Sensi

(nel prosieguo denominato Principal Investigator)

stipulano e convengono quanto segue:

Articolo 1

La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - al Destinatario Istituzionale del progetto di ricerca dal titolo "*Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-FMRI and brain structural integrity in MCI patients*" per un importo di €366.368,00 (trecentosessantaseimilatrecentosessantotto/00) a valere sui fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS;

Articolo 2

Il Destinatario Istituzionale ed il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel piano esecutivo presentato e approvato da questo Ministero ed in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca sanitaria 2013 di cui in premessa.

Sono allegati alla presente convenzione e ne costituiscono parte integrante: il predetto piano esecutivo, le dichiarazioni indicanti le Unità Operative coinvolte nel progetto, la dichiarazione con la quale il Destinatario Istituzionale deve attestare che il Principal Investigator svolgerà la propria attività, relativamente al progetto in questione, esclusivamente presso la struttura del S.S.N. all'uopo individuata dal Destinatario Istituzionale medesimo, il cronoprogramma, unitamente alle schede finanziarie rimodulate;

Articolo 3

La ricerca ha la durata di tre anni e deve avere inizio entro trenta (30) giorni dalla ricezione da parte del Destinatario Istituzionale del progetto di ricerca, della nota con la quale, il Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - comunica l'avvenuta approvazione e registrazione della presente convenzione. Il Destinatario Istituzionale comunica la data di inizio dell'attività del progetto di ricerca, con nota sottoscritta dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante del Destinatario Istituzionale medesimo;

Gli adempimenti previsti ai commi 1 e 2 del presente articolo costituiscono presupposti indispensabili per avviare la procedura di cui al successivo art. 4.

Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del programma di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità.

Le parti convengono che, nel caso in cui il Destinatario Istituzionale sia accreditato ad operare sulla rete del Workflow della Ricerca, tutte le comunicazioni, relative al progetto di cui trattasi, sono effettuate unicamente attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche presente su tale rete;

Articolo 4

La prima rata del finanziamento è pari al 60% del totale e la procedura per il pagamento di tale rata è avviata dopo la comunicazione da parte del Destinatario Istituzionale, della data di inizio dell'attività del progetto di ricerca, di cui al comma 2 dell'art.3, con contestuale richiesta del pagamento, nonché del Codice Unico di Progetto (CUP) di cui all'art. 14 della presente convenzione.

La successiva rata del finanziamento è pari al 20% del totale, ed è erogata dopo la presentazione ed approvazione della relazione, di cui al successivo art. 5.

Il rimanente saldo del finanziamento è pari al 20% del totale, di cui all'art.1 della presente convenzione, ed è corrisposto dopo l'approvazione della conclusione del programma di ricerca, verificata la sussistenza di quanto stabilito al successivo art. 6 della presente convenzione.



A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Destinatario Istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi ricadano in regime di perenzione;

Articolo 5

Fermo restando quanto previsto all'art. 4, allo scadere dei 18 mesi dall'inizio dell'attività del progetto di ricerca e comunque non oltre i sessanta (60) giorni da tale termine, il Destinatario Istituzionale trasmette, al Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - una relazione sullo stato d'attuazione complessivo della ricerca, sottoscritta dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole Unità operative, deve essere preceduta da una sintesi a cura del Principal Investigator del progetto che illustra nella globalità lo stato di avanzamento dei lavori della ricerca;

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai precedenti commi, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare l'interruzione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati.

Nel caso in cui la relazione non sia considerata idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca, sulla scorta di quanto previsto nel piano esecutivo approvato, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, provvede a chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Destinatario Istituzionale che deve fornire riscontro entro i successivi 30 giorni.

Nel caso le notizie pervenute non consentano all'Ufficio preposto di esprimere un motivato parere favorevole, lo stesso trasmetterà la documentazione al Comitato Tecnico Sanitario, sezione c), per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie controdeduzioni prima della riunione del citato Comitato Tecnico Sanitario. Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal Comitato stesso;

Articolo 6

Durante lo svolgimento della ricerca, il Destinatario Istituzionale può chiedere modifiche al piano esecutivo. Tali modifiche, comunque, non possono stravolgere l'impianto complessivo del documento originario allegato alla presente convenzione. Le proposte di variazioni, corredate dalle motivazioni fornite dal Principal Investigator devono comprovare che le modifiche stesse siano richieste per assicurare il raggiungimento degli obiettivi e che risultino indispensabili per tale finalità. Le richieste in questione devono essere sottoposte all'approvazione del Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - con nota firmata dal Principal Investigator e dal Legale Rappresentante del Destinatario Istituzionale. Tali richieste hanno effetto solo dopo l'eventuale approvazione del Ministero della salute.

Le eventuali modifiche apportate non devono in ogni caso comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero;

Articolo 7

Fatte salve eventuali proroghe, trascorsi i tre anni dalla data di cui al comma 2 dell'art.3 della presente convenzione, per il pagamento del saldo, deve essere inoltrata, non oltre sessanta (60) giorni dalla data del termine della ricerca, al Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - una relazione conclusiva che dimostri esaurientemente la coerenza dell'attività svolta con il programma esecutivo approvato, gli obiettivi raggiunti, i documenti prodotti, copia delle eventuali relative pubblicazioni realizzate, nonché il resoconto economico complessivo delle spese sostenute con i fondi ministeriali, unitamente ad una relazione dettagliata inerente alla partecipazione dell'eventuale cofinanziatore secondo gli impegni assunti dallo stesso, in funzione di quanto richiesto dal bando.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole Unità operative, deve anche essere preceduta da una sintesi, a cura del Principal Investigator del progetto di ricerca, che descriva nella globalità le attività svolte e i risultati della ricerca.

Sia la relazione che il resoconto economico devono essere inviati congiuntamente utilizzando la modulistica predisposta dalla Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, tramite il sistema workflow della ricerca. L'eventuale documentazione di supporto dovrà rimanere a disposizione della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità presso il Destinatario Istituzionale che provvede alla relativa custodia.

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai commi 1, 2 e 3 del presente articolo, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, previa comunicazione preventiva, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento, richiedendo contestualmente la rendicontazione delle spese sostenute, per le conseguenti valutazioni economiche.

Nel caso che la relazione di cui al presente articolo sia trasmessa oltre i 180 giorni dalla conclusione del programma, non sarà riconosciuta la quota c. d. overhead.



Nel caso in cui la relazione non sia considerata idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca, sulla scorta di quanto previsto nel piano esecutivo approvato, la Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, provvede a chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Destinatario Istituzionale che deve fornire riscontro entro i successivi 30 giorni.

Nel caso le notizie pervenute non consentano all'Ufficio preposto di esprimere un motivato parere favorevole, lo stesso trasmetterà la documentazione al Comitato Tecnico Sanitario, sezione c), per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie controdeduzioni prima della riunione del citato Comitato Tecnico Sanitario. Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal Comitato stesso;

Trascorsi 18 mesi dalla fine del programma, il Destinatario Istituzionale invia una relazione, a firma del Principal Investigator del progetto di ricerca, inerente ai risultati raggiunti dalla ricerca, l'impatto scientifico e clinico dalla stessa realizzato, evidenziando contestualmente anche eventuali brevetti acquisiti ovvero spin off nonché le pubblicazioni scientifiche effettuate; tali informazioni devono essere altresì pubblicate sul sito istituzionale del Destinatario Istituzionale;

Articolo 8

Il Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - in via autonoma o sentito il Comitato Tecnico Sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti e può disporre verifiche durante lo svolgimento della ricerca;

Articolo 9

Il termine del programma di ricerca può essere prorogato dal Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - per un periodo massimo di 12 mesi dalla data di scadenza iniziale.

A tal fine, non oltre 90 giorni precedenti la data di scadenza naturale del programma di ricerca, il Destinatario istituzionale deve inoltrare, a firma del Principal Investigator e del legale rappresentante del Destinatario medesimo, formale e motivata richiesta a questo Ministero della salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità;

Articolo 10

La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Destinatario Istituzionale ed il Principal Investigator, sarà tale per il Ministero della salute solo dopo la sua approvazione e registrazione da parte dei competenti organi di controllo;

Articolo 11

La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del programma di ricerca è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

Nel caso il Destinatario istituzionale o il Principal investigator, intendano trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve farne esplicita richiesta al Ministero della salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità -. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche, inerente al programma di ricerca deve contenere l'indicazione che lo stesso è stato ottenuto con il finanziamento del Ministero della salute.

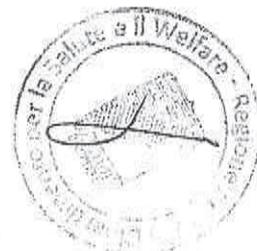
Il Ministero della salute non riconosce l'eleggibilità del costo delle pubblicazioni, qualora dalle verifiche effettuate risultasse anche solo parzialmente non attuato quanto innanzi disposto.

Le parti convengono che il Ministero della salute può dare direttamente diffusione pubblica, anche attraverso il proprio sito web, dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate;

Articolo 12

I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto di ricerca possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata originale del programma.

E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile e per il pagamento di quote parte stipendiali a favore del personale dipendente, ad esclusione dei contratti posti in essere per lo svolgimento del programma di ricerca, entro i limiti imposti dal Bando, conformemente alla normativa vigente in materia.



Articolo 13

Le parti contraenti prendono atto che il finanziamento del presente progetto di ricerca afferisce nella gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS, di pertinenza del centro di responsabilità Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, dello stato di previsione del Ministero della salute, in relazione a quanto disposto dal D.lgs. 502/92 e successive modifiche ed integrazioni;

Articolo 14

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art.3 della legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

In considerazione di quanto disposto dal comma 5 del medesimo articolo, che fa esplicito riferimento al Codice Unico di Progetto (CUP), di cui alla legge 16/01/2003 n.3, il Destinatario Istituzionale si impegna a comunicare al Ministero della salute Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, il numero di Codice Unico di Progetto (CUP) al momento della comunicazione di cui all'articolo 3 comma 2 della presente convenzione.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art. 21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

per il Destinatario Istituzionale
Regione Abruzzo
Dott. Luciano D'Alfonso- *Legale Rappresentante*
c.f. DLFLCN65T13E558N

per il Ministero della salute
Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità
Il Direttore dell'Ufficio 4
dott.ssa Egle Maria Francesca Parisi

Il Principal Investigator
Dott. Stefano Sensi
c.f. SNSSFN62A08D548B



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Hyphotesis and Specific AIMS

Hyphotesis and Significance:

The hypothesis is that early intervention when the cognitive reserve and brain integrity are still largely preserved or at least not too compromised can help. We think that a mix of stimulating activities, MT, that are standardized and low cost can translate in reproducible protocols to be implemented in clinical settings (nursing homes, respite care centers, etc). As we want to maximize the effects, the relative weight of AT vs CT in producing beneficial effects is not investigated. The idea is to produce and validate therapeutic protocols where MT is seen as a whole, a non-pharmacological olistic approach.

Specific Aim:

Aim 1: We propose the use of highly standardized sets of training activities. All the activities are uploaded in accessible websites and generate an automatic data outputs. The proposal will make use for the aerobic training (AT) of Technogym machines (machines operated by personalized USB keys that are uniques as all the activities are logged, thereby generating a data file containing all the parameters concerning exercise difficulty, lenght, compliance to programs, strength, and metabolic consumption). For cognitive stimulation (CT) we will employ pc-based rehabilitative software. The goal is to provide a standardized and reproducible set of training activities that can be monitored for quantity, quality, and patient compliance. All the data concerning the performed activities will go to a central web site, a cloud, and be available for detailed analysis.

In AIM 1, We will evaluate and compare effects of combined activities [Multimodal Training, (MT): Cognitive Training (CT) + Aerobic Training (AT)] on cognitive performances of 90 MCI individuals. MCI subjects (age range 60--75 years old, y.o.) will be randomly divided in two groups: trainend and control. Training will last for 9 months (T0-T9). The control group, for the same T0-T9 interval, will go on with unchanged daily living routines.

Aim 2: Here we will test MT effects on brain functioning and plasticity (rs-fMRI and structural MRI) in the trained group and compare then with changes occuring in the control group in the T0-T9 interval.

Aim 3: Here we will test MT effects on molecular parameters in the trained group and compare with changes occuring in the control group in the T0-T9 interval.

To that aim all subjects will be assayed for plasma BDNF levels, metabolomic, proteomic and ionic changes occuring before and after the training. Genotyping of a panel of genes associated with susceptibility to late onset AD will be tested along (as we did in Pieramico et al., 2012) with known dopamine receptor related polymorphysms.

Experimental Design Aim 1:

We will evaluate and compare effects of MT on cognitive performances of MCI individuals. Training will last for 9 months (T0-T9). MCI subjects (age range 60--75 years old, y.o.) will be randomly divided in two groups:

- Group 1: 45 MCI individuals will perform MT that will include PC-based cognitive stimulation for 1 hour a day, 5 days a week in addition to exercise-based activities 1 hour a day, twice a week. Training will be structured to stimulate cognition and operational skills as well as to increase aerobic and isometric activity.
- Group 2: 45 MCI individuals will go on with no major changes in their daily routine. (See also Metodologies for details)

Experimental Design Aim 2:

In AIM 2, we will test MT-induced neural effects using MRI and evaluate the presence of different functional and micro-structural variations occuring, in the T0-T9 interval, in the brain of the two study groups. Subjects will be evaluated for associations between MT exposure, improvement of cognitive functioning and MRI changes that will be investigated in terms of:



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

- 1) Modifications of Resting State Networks (RSN) and the Default Mode Network (DMN) in particular.
- 2) Structural brain changes in the grey and white matter assessed by MRI using morphometric/volumetric techniques and Diffusion-Tensor (DT) and -Kurtosis (DK) imaging.

Experimental Design Aim 3:

In AIM 3, we will evaluate molecular determinants of MT-induced cognitive responses in the two study groups.

First, we will study how specific functional gene polymorphisms may modulate individual responses to MT. To that aim, a panel of genes associated with susceptibility to late-onset AD will be tested along with polymorphisms of BDNF or dopamine receptor-related genes. We will also investigate BDNF and IGF-1 peripheral levels to evaluate the relationship between neurotrophins and modulation of cognitive function.

Finally, we will test MT effects on additional parameters that are indirectly indicative of brain structural integrity. To that aim all subjects will be assayed for metabolomic and proteomic changes occurring before and after the training (T0-T9).

In summary, subjects of the two study groups will be evaluated for:

- 1) Associations between MT exposure and genotyping profile of a panel of genes related to dopamine (DRD1 48 A/G, DRD2 TAQ-IA, DRD3 Ser9Gly, DRD4 521C/T, DRD5 (TC)n, COMTVal158Met and DAT1 40 VNTR in the 3'untranslated region); to late-onset AD [Apo E4, 3, 2, PICALM (rs3851179 G allele, rs541458 T allele), BIN1 (rs744373 G allele), and CLU (rs11136000 T allele)]; to BDNF (BDNFVAL66MET).
- 2) Plasma aminoacid, acylcarnitine, phosphatidylcholine, and target protein profiling by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).
- 3) Serum levels of BDNF and IGF-1.

Preliminary Data:

This project capitalizes from a previous study (Pieramico et al., 2012) showing that Multimodal Training (MT) promotes increased memory performances, modifications in functional connectivity (FC), and brain integrity in healthy elderly individuals. (see: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043901>)

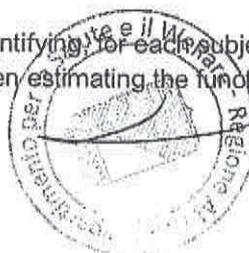
Picture to support preliminary data:

comboplos.jpg

Methodologies and statistical analyses:

- 1) Recruitment and Screening: Participants will undergo medical, psychiatric, and neurological examination. Exclusion criteria are history of drug abuse, stroke, hypertension, diabetes, psychiatric or neurodegenerative diseases. Groups will be matched for sex, age, and years of education.
- 2) Assessments: Trained individuals will be evaluated at T0 and T9 and compared against their respective control groups for:
 - Occupational scores in : Occupational Therapy Evaluation (OT-E), ADL and IADL scales.
 - Neuropsychological scores in: MMSE, Clock drawing, FAS, TMT, FAB, Babcock Story Recall Test, Delayed Recall of Rey-Osterrieth Picture, the Free and Cued Selective Reminding Test, the Short-Term Memory Binding test, the Semantic Memory Battery, The Stroop test, the Wisconsin Card Sorting test.
 - Resting state fMRI. rs-fMRI data will be processed by firstly identifying, for each subject, a number of network nodes using an independent component analysis (ICA) approach, and then estimating the functional connections between these

Sent date: 10/09/2014 16.51



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013_PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

nodes.

- Structural 3D T1-weighted MR sequences with optimized white/grey matter contrast.
- Microstructural organization of the white and grey matter of the whole brain by using a DTI sequence with multiple b-values to permit tensor and kurtosis imaging analysis.

3) Multimodal Training:

A) (CT) Cognitive stimulation. An occupational therapist (OT) will provide participants with the brain training program, Brainer®, and teach participants how to perform the training. Training will be performed at home. All the home computers will be controlled via an intranet network by a Master Unit located at the Center for Cognitive Stimulation for Dementia (CCSD) that will collect all the data. Each session will include three parts of 20 m, each focused on specific cognitive domains: reasoning, speed of processing, attention and memory. - Controls: MCI untrained subjects will be instructed not to modify their daily routine but will be engaged in reading one book every two weeks, participate in a structured group discussion every other week and play "memory" 1 hr per week.

B) (AT) Aerobic and isometric training with Technogym equipment used at the CCSD of the San Valentino Hospital. Subjects will be trained twice a week with two 1 hr sessions. Aerobic training will include 15 minutes of cycling on Technogym Bike Med and 15 minutes of walking on Technogym treadmill Run Med. As for isometric exercises, subjects will perform strength exercises for 15 min using a Technogym Chest Press, Leg Press and Vertical Traction. All the participants will wear a MyWellness Key®, a Technogym device that allows to automatically set the machines to the designed set of activities and upload, for each session, the amount of consumed calories, the intensity of the workout (low, moderate, high) and compliance to the program. Control subjects will also wear the key in order to have an accurate evaluation of their daily living metabolic activities.

4) Genotyping. All participant will provide informed consent for the collection of a swab test to be employed DNA for genetic analysis.

5) Plasma BDNF and IGF-1. Levels will be quantified using an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)

6) Plasma targeted analysis of acylcarnitines, amino acids, proteins, and phosphatidylcholines will be performed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

7) Statistical Analysis: data analysis will be performed by 2-way mixed design ANOVAs on several dependent variables: scores at neuropsychological and occupational tests, measures of functional and structural MRI changes, and plasma biomarkers of disease progression. Aligned rank transformation of non-parametric data will be performed prior to analysis. The relationship between behavioural, morphological, and biochemical data collected at T0 and T9 will be assessed using Spearman/Pearson correlation test and multiple regression analysis.

Expected outcomes:

The project is highly translational and we expect to gather data that can help in setting standardized protocols to be implemented in rehabilitative settings as well as to be effective for personalized domestic use. We will have a set of parametric indices that can precisely represent training levels. By assessing individual data log of activity and matching these with performance levels and cognitive outputs we aim at inferring dose-response relationships that can help in providing guidelines on threshold activity that should be performed to obtain and maintain optimal rehabilitative/enriching efficacy.

Risk analysis, possible problems and solutions:

Possible critical aspects

We foresee a number of potential critical aspects that, if not adequately addressed, may introduce confounds and/or reduce the sensitivity of our design.

Sent date: 10/09/2014 16.51

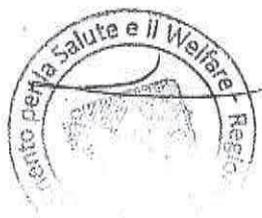


 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

- 1) Due to the study design, participants, researchers, and therapists are not blind to the allocation of participants. However, assessment of training-induced brain plasticity is based on automated procedures that are free from operator-dependent biases.
- 2) The project is based on participant cooperation. We will stress the necessity to conform to the program and encourage participants to make us aware of any ongoing problem in the execution of the training. Nevertheless, participants may end up performing less or more activities than scheduled, thereby introducing a bias in the assessment of the training effect in each group. To overcome this issue, we will gather detail information on compliance by reviewing training information stored on Brainer master unit of and on the Technogym cloud.
- 3) Some of the participants may not be able to complete the training program due to clinical problems, or may deliberately interrupt the training for personal reasons.
- 4) Other uncontrolled variables may introduce noise and potential biases in assessing group differences. To overcome this issue, along with a careful screening to exclude history of several diseases, we will try to form groups by matching many demographic (age/income/years of education, etc) and psychological variables.
- 5) The length of the training is set to be at 9 months. The choice is in agreement with many high profile studies. It is nevertheless a compromise set to expose patients to sufficient training while minimizing the drop-out rate that would be sensibly in case of one-year (or longer) programs.
- 6) Healthy individuals and patients might end up with very different levels of ability in performing the training. In that case we are set to recalibrate difficulty levels for patients.
- 7) We are aware that we are proposing a long list of genes and know that strong correlations (with the exception of Apo E) are unlikely to emerge given the small size of our cohorts. However, given the minimal cost of such analysis we prefer to leave the door open to unexpected correlations. The analysis will be at our cost and will not interfere with the overall budget.

Significance and Innovation

- 1) We are set to identify standardized, inexpensive, easily applicable, and cost-effective interventions that can prevent and/or delay age-related cognitive decline in at-risk for AD individuals (MCI). The overall benefit for society and the socio-economical implications of such approach are relevant. The longer an individual remains cognitively efficient, the greater the chances she/he has to maintain satisfactory functional levels in daily living activities.
- 2) By unraveling the neural changes associated with behavioral improvements in MCI patients we will provide the NHS and the scientific community with an innovative neurobiological validation tool that can be employed to test the effectiveness of training programs.
- 3) We will also explore the genetic and biological signatures that are driving the most relevant and beneficial functional changes.
- 4) We aim at providing protocols that can be universally applied in professional and/or domestic settings.



 <p>Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients	
	Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo	
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

Description of the complementary and synergy research team

The two Units are largely complementary and benefit for having successfully completed the Pieramico et al. 2012 study that is the seed of the present proposal.

Working TEAM 1: Institute for Advanced Biomedical Technologies (ITAB), Department of Neuroscience and Imaging, University of Chieti, Italy. Unit Leader Dr. Caulo. In charge of:

- NeuroImaging Assessments and Data Analysis (MRI)

Working TEAM 2: Center for Aging Sciences, University of Chieti (CeSI), Italy; and Center for Cognitive Stimulation of Dementia (CCSD), San Valentino Hospital. Unit leader: Dr. Sensi; members: Dr. Ciavardelli, Prof. Gatta, Dr. Pieramico. In charge of:

- Recruitment and Neuropsychological and Occupational Assessment
- Bi-weekly assessment of Training
- Genotyping
- Metabolomic and proteomic analysis
- BDNF and IGF-1 assay

Bibliography

1. Pieramico V. et al., PLoS One. 7(8):e43901.
2. Mapstone M, et al., Nat Med. 20:415-418. 2014
3. Ray, S. et al., Nat. Med. 13: 1359-1362. 2007
4. Doecke, J.D. et al. Arch. Neurol. 69: 1318-1325. 2012
5. Holtzman DM. et al., Arch Neurol. 69:691-2. 2012
6. Scarmeas N. et al., Neurol. 57, 2236-2242. 2001
7. Colcombe SJ. et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 61:1166-70. 2006
8. Boyke J. et al., J Neurosci 28, 7031-7035.2008
9. Erickson KI. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108:3017-22. 2011
10. Stern Y. et al., Trends Cogn Sci. 17(10):502-9. 2013
11. Ferencz B. et al., Psychol Aging. 29:440-9. 2014
12. Rovio S. et al. Lancet Neurol. 4:705-711. 2005
13. Ghahsouran J. et al., J Mol Neurosci. Epub ahead of print. 2014

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

TIMELINES

- Task 1 Enrollment and completion of initial Neuropsychological and Occupational, Genotyping, Metabolomic/BDNF/IGF-1, MRI evaluations: M2-M18
- Task 2 Multimodal Training: M2-M26
- Task 3 Final Neuropsychological and occupational evaluation and MRI studies: M12-M30
- Task 4 Genotyping, metabolomic and proteomic profiles and BDNF and IGF-1 levels: M6-M30
- Task 5 Statistical Analysis: M30-M34
- Task 6 Preparation of manuscript and final reports: M34-M36
- Task 7 Data reviewing Meetings: once every 6 months

Sent date: 10/09/2014 16.51



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

DELIVERABLES

- D 1 Data report on initial MRI, Neuropsychological and Occupational, Genotyping, Metabolomic/BDNF/IGF-1 M22
- D 2 Data report on final MRI, neuropsychological and occupational evaluations M34
- D 3 Data report on final genotyping, metabolomic profiles and BDNF and IGF-1 levels M34
- D 4 Data on combined statistical analysis M35
- D 5 Final report M36

Milestones 18 month

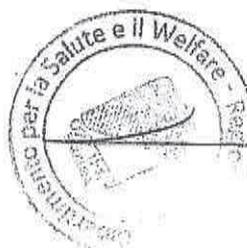
- M.1. Full Completion of enrollment, initial MRI, Neuropsychological Occupational evaluations
- M.2. Partial (35% of subjects) genotyping, Metabolomic/BDNF/IGF-1 evaluations

Milestones 36 month

- M.1 Full completion of Multimodal Training (M 27)
- M.2 Full completion of final MRI, neuropsychological and occupational evaluations (M30).
- M.3 Completion of metabolomic and proteomic profiles, BDNF and IGF-1 levels (M30)
- M.4 Completion of statistical analysis (M34)
- M.5 Completion of final report (M36)
- M.6 Final meeting (M36)

Gantt chart

Gantt Chart_SSensi.pdf



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Equipment and resources available

- Structural 3D T1-weighted, DTI/DKI, and rs-fcMRI sequences will be acquired using a 3 Tesla Philips Achieva scanner located at ITAB, using a dedicated eight-channel SENSE head coil.
- All MR acquisitions will be stored in a dedicated PACS and RIS system with over 3 Tb of redundant storage space. Single MR acquisitions will be analyzed in different laboratories at ITAB. Laboratories have a connection to a cluster consisting of 12 nodes (DELL servers with two Intel Xeon E5520 processors, operating at 2.26GHz and 24GB of RAM). The cluster has a total of 96 processors with 288GB RAM. The nodes communicate with server PowerEdge R710 node via dual 10Gbps Power Connect M6220.
- DTI/DKI sequences will be preprocessed by a single quad-core CPU terminal with access to a dedicated workstation.
- Functional MRI sequences will be analyzed in the Functional MRI Laboratory equipped with 9 terminals and 24 CPUs dedicated to this purpose. The software utilized include SPM8, FSL and in-house software developed at ITAB in collaboration with the Attention and Brain Recovery Lab of the Washington University of Saint Louis.
- Structural 3D T1-weighted images will be analyzed using FreeSurfer V5.1
- Genotyping: genotyping will be performed at CeSI with a PCR system 9700 (Applied Biosystem) for DNA amplification, fluorescent amplification products separated on an ABI 3100 Genetic Analyzer, and analyzed using Genotyper software.
- Plasma targeted metabolomic analysis will be performed at CeSI using a Micromass Quattro Ultima Pt system (Waters Corporation). Absolute quantification of target proteins will be performed using a UHR-TOF-MS MaXis 4G Easy-nLC II system (Bruker Daltonics). Protein expression levels of differential proteins will be validated by western blot or ELISA.
- Plasma BDNF and IGF-1 levels will be quantified using an ELISA assay.
- Rehabilitative laboratories and gym, clinical rooms, intranet Brainer stations a the CCSD. of the S.Valentino Hospital (3 rooms/1000 sqm)

Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

According to the Italian National Institute for Statistics, in 2008 life expectancy at birth was 79 yrs for men and 84 yrs for women and these numbers are expected to further increase in the short term. Unfortunately, not only aging is the greatest risk factor for Alzheimer's disease (AD), but its related cognitive decline brings to deterioration of everyday functional abilities. As life expectancy increases, so does the pressure on the National Health System to deal with the social and economic burden associated with age-related cognitive deterioration and the higher incidence of neurodegenerative diseases. We have now the possibility of identifying at risk subjects decades before the appearance of clinical signs cognitive decline. This study will provide critical tools and knowledge to effectively stimulate and increase endogenous responses that can counteract pathological processes in MCI individuals that still have sufficient cognitive reserve and levels of neural plasticity.





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Principal Investigator: Sensi Stefano

Applicant Institution: Abruzzo

Project Code: RF-2013-02358785

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	37.399,00	37.399,00	37.402,00	112.200,00	112.200,00	
2 Researchers contracts	118.000,00	118.000,00	119.000,00	355.000,00	20.000,00	335.000,00
3a Equipment (leasing)	20.000,00	10.000,00	10.000,00	40.000,00	40.000,00	0,00
3b Supplies	50.333,00	46.333,00	44.334,00	141.000,00	101.000,00	40.000,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	69.230,00	69.230,00	11.540,00	150.000,00	93.400,00	56.600,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	23.993,00	23.151,00	17.856,00	65.000,00	65.000,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	318.955,00	304.113,00	240.132,00	863.200,00	431.600,00	431.600,00

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding by Regione Abruzzo, University G. d'Annunzio of Chieti Pescara





Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Principal Investigator: Sensi Stefano
Applicant Institution: Abruzzo

Project Code: RF-2013-02358785

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Budget Justification

1 Staff salary	UO 01: Prof. Stefano Sensi: principal investigator (25% effort) will be responsible for the overall coordination of the research project. UO 03: Dr. Massimo Caulo: medical doctor (20% effort) will be responsible for rs-fMRI and structural MRI scanning.
2 Researchers contracts	UO 01: To be named positions (TBN): n. 3 research fellows to perform patient enrollment, training, screening. UO 03: TBN Position for one laboratory technician. He/She will be recruited to assist Dr. Caulo during MRI scans.
3a Equipment (leasing)	UO 01: The Aerobic and isometric training equipment needed includes the following: Bike Med, Run Med, Chest Press, Leg press and Vertical Traction.
3b Supplies	UO 01: Consumables to be purchased for the project include: glassware and cell culture consumables. UO 02: Supplies for DNA sequencing, real time PCR, cell sorting. Kits for RNA, DNA extraction- amplification - sequencing.
3c Model costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient costs	Patient costs include: recruitment and neuropsychological and occupational assessment, bi-weekly assessment of training and MRI scans.
6 IT services and data bases	N/A
7 Travels	N/A
8 Publication costs	N/A
9 Overheads	UP 01: Overheads funding is requested to cover general administration and management expenses; equipment maintenance and repair/replacement of pre-existing laboratory equipment.
10 Coordination costs	N/A





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget UO1 Institution: Abruzzo (Euro)

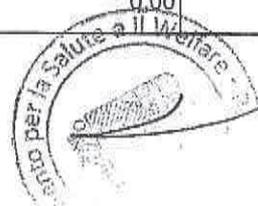
Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	20.733,00	20.733,00	20.734,00	62.200,00	62.200,00	
2 Researchers contracts	105.000,00	105.000,00	105.000,00	315.000,00	0,00	315.000,00
3a Equipment (leasing)	20.000,00	10.000,00	10.000,00	40.000,00	40.000,00	0,00
3b Supplies	40.333,00	40.333,00	40.334,00	121.000,00	101.000,00	20.000,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	69.230,00	69.230,00	11.540,00	150.000,00	93.400,00	56.600,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	23.993,00	23.151,00	17.856,00	65.000,00	65.000,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	279.289,00	268.447,00	205.464,00	753.200,00	361.600,00	391.600,00

Report the Co-Funding Contributor:

Proposed total budget UO2 Institution: Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
2 Researchers contracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	10.000,00	6.000,00	4.000,00	20.000,00	0,00	20.000,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Sent date: 10/09/2014 16.51





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00		0,00	
Total	10.000,00	6.000,00	4.000,00	20.000,00	0,00	20.000,00

Report the Co-Funding Contributor:

Proposed total budget UO3 Institution: AUSL Chieti-Lanciano-Vasto (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	16.666,00	16.666,00	16.668,00	50.000,00	50.000,00	
2 Researchers contracts	13.000,00	13.000,00	14.000,00	40.000,00	20.000,00	20.000,00
3a Equipment (leasing)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00		0,00	
Total	29.666,00	29.666,00	30.668,00	90.000,00	70.000,00	20.000,00

Report the Co-Funding Contributor:





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

PRINCIPAL INVESTIGATOR PROFILE

Name Sensi Stefano	Institution Abruzzo
	Department/Unit AUSL Pescara. Center for Cognitive Stimulation for Dementia. San Valentino Hospital. DSB SCAFA
	Position Title Associate Professor of Rehabilitative Neurology

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
University G. d'Annunzio School of Medicine Chieti, Italy	PhD	3	Neuroscience
University G. d'Annunzio School of Medicine Chieti, Italy	Residency in Neurology	4	Neurology
University G. d'Annunzio School of Medicine Chieti, Italy	MD	6	Medicine

Personal Statement

Our unit is involved in studies aimed at finding strategies to delay cognitive decline in aging individuals, MCI, and AD patients. The Unit has a strong background in molecular mechanisms of neuronal dysfunction employing a wide range of techniques including proteomic, genomic, and neuroimaging (fMRI, MRI, DTI) approaches. In the project, Dr. Ciavrdelli will coordinate the proteomic investigations, the genomic approaches will be led by Prof. Gatta, and MRI studies by Dr. Caulo. The unit has also extensive expertise in neuropsychology with a team of 4 neuropsychologists operating at the CCSD

Positions and Honors

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University G. d'Annunzio	Dept. of Neuroscience and Imaging	Chieti, Italy	Dean School of Occupational Therapy	2006	2014
University G. d'Annunzio	Dept. of Neuroscience and Imaging	Chieti, Italy	Associate Professor in Rehabilitative Neurology and Psychiatry	2006	2014
University of California-Irvine	Dept. of Neurology	Irvine, CA, USA	Associate Adjunct Professor in Neurology	2002	2014
University of California-Irvine	Department of Neurology	Irvine, CA, USA	Assistant Adjunct Professor in Neurology	1998	2002
Washington University, Center for the Study of Neural Injury.	Department of Neurology	St. Louis, MO, USA	Research Associate in Neurology	1992	1997

Awards and Honors

Official H index: 41.0

Awards and Honors:

- Medical degree Magna cum Laude
- Best Medical Graduate from region Abruzzo in the 5yrs period 1985-1990
- Residency Degree in Neurology Magna cum Laude
- 1999 NIH K01 Award 1999-2004
- 2001 UCI College of Medicine Research Award

Sent date: 10/09/2014 16.51



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

2002 Van den Noort Award for outstanding research by a junior faculty of the Dept. of Neurology

Other CV Informations:

Author of >80 publications on high profile peer reviewed publications. Overall citation number: > 6000; average n of citations per item: 77.

Member of the Scientific Board of the Italian Neurological Society for Dementia (SINDEM)

Founder of the International Society for Zinc Biology (ISZB).

Coordinator of one of the five nodes of the Italian Network of National Centers of Excellence for the treatment of Neurodegenerative Diseases instituted by the Italian Government.

Selected peer-reviewed publications

Best publications with bibliographic data		
Publications	N° of Citations	Impact Factor
Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. <i>Nat Rev Neurosci</i> 2009 Nov; 10(11): 780-791.	193	26.843
Sensi SL, Yin HZ, Carriedo SG, Rao SS, Weiss JH. Preferential Zn ²⁺ influx through Ca ²⁺ -permeable AMPA/kainate channels triggers prolonged mitochondrial superoxide production. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1999 Mar 2; 96(5): 2414-2419.	264	10.26
Sensi SL, Canzoniero LM, Yu SP, Ying HS, Koh JY, Kerchner GA, et al. Measurement of intracellular free zinc in living cortical neurons: routes of entry. <i>J Neurosci</i> 1997 Dec 15; 17(24): 9554-9564.	267	7.915
Yu SP, Yeh CH, Sensi SL, Gwag BJ, Canzoniero LM, Farhangrazi ZS, et al. Mediation of neuronal apoptosis by enhancement of outward potassium current. <i>Science</i> 1997 Oct 3; 278(5335): 114-117.	443	24.676
Dugan LL, Sensi SL, Canzoniero LM, Handran SD, Rothman SM, Lin TS, et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-aspartate. <i>J Neurosci</i> 1995 Oct; 15(10): 6377-6388.	582	7.915





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Best publications on the same topic of the project proposal

Publications	N° of Citations	Impact Factor
Pieramico V, Esposito R, Cesinaro S, Frazzini V, Sensi SL. Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions to promote cognition and brain plasticity in aging individuals. <i>Front Syst Neurosci</i> 2014; 8:153.	0	0.0
Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. <i>PeerJ</i> 2013; 1: e135.	2	0.0
Cera N, Tartaro A, Sensi SL. Modafinil alters intrinsic functional connectivity of the right posterior insula: a pharmacological resting state fMRI study. <i>PlosONE</i> 2014; In press	0	3.534
Esposito R, Cilli F, Pieramico V, Ferretti A, Macchia A, Tommasi M, et al. Acute effects of modafinil on brain resting state networks in young healthy subjects. <i>PLoS One</i> 2013; 8(7): e69224.	1	3.534
Pieramico V, Esposito R, Sensi F, Cilli F, Mantini D, Mattei PA, et al. Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. <i>PLoS One</i> 2012; 7(8): e43901.	10	3.73

Most recent publications

Publications	N° of Citations	Impact Factor
Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. <i>PeerJ</i> 2013; 1: e135.	2	0.0
Gatta V, D'Aurora M, Granzotto A, Stuppia L, Sensi SL. Early and sustained altered expression of aging-related genes in young 3xTg-AD mice. <i>Cell Death Dis</i> 2014; 5: e1054.	0	6.044
Cantanelli P, Sperduti S, Clavardelli D, Stuppia L, Gatta V, Sensi SL. Age-dependent modifications of AMPA receptor subunit expression levels and related cognitive effects in 3xTg-AD mice. <i>Front Aging Neurosci</i> 2014; 6:200.	0	5.224
Cera N, Tartaro A, Sensi SL. Modafinil alters intrinsic functional connectivity of the right posterior insula: a pharmacological resting state fMRI study. <i>PlosONE</i> 2014; In press	0	3.534
Pieramico V, Esposito R, Cesinaro S, Frazzini V and Sensi SL. Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions to promote cognition and brain plasticity in aging individuals. <i>Front Syst Neurosci</i> 2014; 8:153.	0	0.0





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients
Principal Investigator: Sensi Stefano
Applicant Institution: Abruzzo

Project Code: RF-2013-02358785

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 1

Name: Ciavardelli Domenico	Institution and Position Title: Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara Assistant Professor of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology
-------------------------------	--

Personal Statement:

Dr. Ciavardelli group investigates the role of metal and protein dyshomeostasis in AD-related neurodegeneration by employing molecular and elemental mass spectrometry and bioinformatics. The group is also interested in the identification of peripheral biomarkers of early AD. Dr. Ciavardelli will coordinate the analytical biochemistry unit that includes two p-docs and 1 PhD student. He will be responsible for targeted metabolomic and proteomic analysis of plasma samples, quantification of BDNF and IGF-1, and the statistical data analysis of the whole project.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Center of Excellence on Aging (Ce.S.I.), University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Analytical Biochemistry Unit	Chieti, Italy	Assistant Professor of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology	2010	2014

Awards and Honors

Official H index: 10.0

Awards and Honors:

December 2001: one year Biochemistry fellowship, Department of Organic Chemistry, University of Parma.
 October-November 2001: Biochemistry fellowship, Department of Organic Chemistry, University of Parma.





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013. PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 2

Name:

CAULO MASSIMO

Institution and Position Title:

AUSL Chieti-Lanciano-Vasto
 Assistant Professor of Radiology

Personal Statement:

Dr. Massimo Caulo is a neuroradiologist with 15 years of experience in clinical and research activity. Dr. Caulo will coordinate the activity of the MRI unit, a research group that includes two p-docs and 2 PhD students. Dr. Caulo will coordinate MRI data collection and analysis and investigate changes in functional connectivity with rs-fMRI as well as microstructural variations of brain gray and white matter.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AUSL Chieti-Lanciano-Vasto	Department of Neuroscience and Imaging	Via Luigi Polacchi, 11 66100 Chieti, Italy	Assistant Professor of Radiology	2005	2014

Awards and Honors

Official H index: 17.0

Awards and Honors:

- Awarded Grant from the Italian Association of Neuroradiology (AINR) for an internship at the Montreal Neurological Hospital and Institute (Canada) 1999
- Awarded Young Scientist grant funded by the Italian Ministry of Health (year 2008)
- Elected board member of the Italian Association of Neuroradiology (AINR) 2013-2015





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 3

Name:
 Gatta Valentina

Institution and Position Title:
 Center of Excellence on Aging (CeSI) University G.
 d'Annunzio Chieti-Pescara
 Associate Professor of Genetics

Personal Statement:

Polymorphism genotyping will be performed by the the Functional Genomic Unit led by Professor Gatta. She has a strong background in the field of molecular genetics and, using the most recent techniques, has investigated gene mutations involved in several disease. The team of Professor Gatta, 2 pdocs and 3 PhD students has also employed Real Time and microarray technology to investigate the molecular basis of AD-related changes in the gene expression profile of "in vitro" and "in vivo" AD models. Prof. Gatta has also performed studies on the gene role in the modulation of cognition.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Department of Psychological Sciences	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara, via Luigi Polacchim, Chieti, Italy	Associate Professor Medical Genetics	2011	2014
University G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Department of Psychological Sciences	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Via Luigi Polacchi Chieti	Assistant Professor of Medical Genetics	2007	2011

Awards and Honors

Official H index: 19.0

Awards and Honors:

Award 2013 FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla) grant "Relationship between cholinergic dysfunction and inflammation: study in multiple sclerosis: studies in EAE mice and RRMS patients"





Ministero della Salute
Direzioe Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Project Title:
Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in
MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-
assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Principal Investigator Data

Cognome: Sensi

Nome: Stefano

Codice fiscale: SNSSFN62A08D548B

Documento: Passaporto, Numero: AA1151740

Data di nascita: 08/01/62

Luogo di nascita: Ferrara

Provincia di nascita: FE

Indirizzo lavorativo: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer Ospedale San Valentino
AUSL-PE e CeSI Fondazione Universit  G. d'Annunzio Chiet-Pescara

Citt : Chieti

CAP: 66100

Provincia: CH

Email: ssensi@uci.edu

Altra email: ssensi@unich.it

Telefono: 0871 541544

Fax: 0871 541542

Qualifica: Professore Associato Neurologia Riabilitativa

Struttura: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer

Istituzione: Presidio Ospedaliero San Valentino in Abruzzo Citeriore AUSL Pescara





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in
 MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-
 assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

LETTER OF INTENT - ABSTRACT

New strategies for diagnostic, therapeutic and clinical care in
 Neurologic diseases

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

Project Keyword 1: Alzheimer's disease and other dementias.

Project Keyword 2: dementia and "omics"

Project Keyword 3: cognitive stimulation

Project Request: Animals: Humans: Clinical trial:

The project has already been presented: Project code reference:

I declare that the object/s of this application is/are under patent copyright

Operative Units

	INSTITUTION	Department/Division/Laboratory	Role in the project
1	Abruzzo	AUSL Pescara. Center for Cognitive Stimulation for Dementia. San Valentino Hospital. DSB SCAFA	Recruitment and rehabilitation strategies for MCI patient, Neuropsychological evaluations
2	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Molecular Neurology, Genomics, and Proteomics Units	metabolomics, proteomics, ionomics, genomics
3	AUSL Chieti-Lanciano-Vasto	MRI UNIT Chieti Hospital	FMRI, MRI

Investigators, Institution and Role in the Project

	Key Personnel	Institution/Org./Pos.	Role in the project	Birth Date
1	Ciavardelli Domenico	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Proteomic, Metabolomic, and Ionic Analysis	10/06/1971
2	CAULO MASSIMO	AUSL Chieti-Lanciano-Vasto	FMRI, MRI	05/04/1972
3	Gatta Valentina	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Genotyping	02/04/1970





Project Title: Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients	
Project Code: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

Background and Significance

Aging is the major risk factor for Alzheimer's disease (AD). Early use of imaging and biological markers can identify at risk subjects decades before the appearance of cognitive decline. It is therefore imperative to act during this extended pre-clinical phase and promote endogenous responses in brains that still have a great cognitive reserve and optimal levels of neural plasticity. Beside pharmacological intervention, a great deal of interest resides on ways that allow modulation of brain plasticity through cognitive stimulation and /or aerobic exercise.

Cognitive enrichment as well as physical activity promote brain plasticity in the elderly, increase neurotrophism and reduce the incidence of AD. Neural correlates of training programs are rarely investigated with multimodal neuroimaging techniques. Furthermore, not much it is known on how training programs on MCI individuals can delay the appearance of dementia later on in life. A key area of improvement in the field is the standardization of training protocols. We are in need of sets of activities that are easily done at home or assisted living places and are universally reproducible.

Specific aims

Aim 1: We propose the use of highly standardized sets of training activities. All the activities are uploaded in accessible websites and generate an automatic data outputs. The proposal will make use for the aerobic training (AT) of Technogym machines (machines operated by personalized USB keys that are uniques as all the activities are logged, thereby generating a data file containing all the parameters concerning exercise difficulty, lenght, compliance to programs, strength, and metabolic consumption). For cognitive stimulation (CT) we will employ pc-based rehabilitative software. The goal is to provide a standardized and reproducible set of training activities that can be monitored for quantity, quality, and patient compliance. All the data concerning the performed activities will go to a central web site, a cloud, and be available for detailed analysis.

In AIM 1, We will evaluate and compare effects of combined activities [Multimodal Training, (MT): Cognitive Training (CT) + Aerobic Training (AT)] on cognitive performances of 90 MCI individuals. MCI subjects (age range 60--75 years old, y.o.) will be randomly divided in two groups: trainend and control. Training will last for 9 months (T0-T9). The control group, for the same T0-T9 interval, will go on with unchanged daily living routines.

Aim 2: Here we will test MT effects on brain functioning and plasticity (rs-fMRI and structural MRI) in the trained group and compare then with changes occuring in the control group in the T0-T9 interval.

Aim 3: Here we will test MT effects on molecular parameters in the trained group and compare with changes occuring in the control group in the T0-T9 interval.

To that aim all subjects will be assayed for plasma BDNF levels, metabolomic, proteomic and ionic changes occuring before and after the training. Genotyping of a panel of genes associated with susceptibility to late onset AD will be tested along (as we did in Pieramico et al., 2012) with known dopamine receptor related polymorphisms.

Hypothesis: The hypothesis is that early intervention when the cognitive reserve and brain integrity are still largely preserved or at least not too compromised can help. We think that a mix of stimulating activities, MT, that are standardized and low cost can translate in reproducible protocols to be implemented in clinical settings (nursing homes, respite care centers, etc). As we want to maximize the effects, the relative weight of AT vs CT in producing beneficial effects is not investigated. The idea is to produce and validate therapeutic protocols where MT is seen as a whole, a non-pharmacological olistic approach.

Preliminary data: This project capitalizes from a previous study (Pieramico et al., 2012) showing that Multimodal Training (MT) promotes increased memory performances, modifications in functional connectivity (FC), and brain integrity in healthy elderly individuals. (see: http://www.plosone.org/article/info%





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043901)

Materials and Methods

1) Recruitment and Screening: participants will undergo medical, psychiatric, and neurological examination by expert in dementia. Exclusion criteria are history of drug abuse, stroke, untreated hypertension, diabetes, psychiatric or neurodegenerative diseases. Groups will be matched for sex, age and years of education. The Mini Mental State Examination, the phonemic verbal fluency (FAS), Trail Making Test (TMT), Frontal Assessment Battery (FAB), Babcock Story Recall, tests will be performed.

2) T0 and T9: trained MCI individuals will be evaluated at T0 and after 9 months (T9) and compared against their respective control groups for:

- a) - Neuropsychological evaluations
- b) Neuroimaging
 - Rs-fcMRI
 - Regional volume and cortical thickness using Volumetric T1-weighted MR images.
 - White matter microstructure/connectivity using DTI
- b) Genotyping for AD-related or Dopamine-related genes
- c) Plasma BDNF levels ELISA
- d) ICP-MS for proteomic, metabolomic, ionic analysis

Impact and Translational Implications

We are set to identify and test relatively inexpensive, easily applicable, and cost-effective interventions that are able to prevent and/or delay age-related cognitive decline in MCI subjects. The overall benefit for society and the socio-economical implications of this approach are relevant. The longer an individual remains cognitively efficient, the greater the chances she/he has to maintain satisfactory functional levels in daily living activities and reduce medicalization costs.





Project Title:
Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

Proposed total budget (Euro)

Costs	Budget Year 1	Budget Year 2	Budget Year 3	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the moh
1 Staff salary	37.400,00	37.400,00	37.400,00	112.200,00	112.200,00	
2 Researchers contracts	118.333,00	118.333,00	118.334,00	355.000,00	20.000,00	335.000,00
3a Equipment (leasing)	10.000,00	20.000,00	10.000,00	40.000,00	40.000,00	0,00
3b Supplies	47.000,00	47.000,00	47.000,00	141.000,00	101.000,00	40.000,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	50.000,00	50.000,00	50.000,00	150.000,00	93.400,00	56.600,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	21.666,00	21.666,00	21.668,00	65.000,00	65.000,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	284.399,00	294.399,00	284.402,00	863.200,00	431.600,00	431.600,00

Co-Funding Contributor/s: Regione Abruzzo through ASL





Project Title:
 Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

Proposed budget distribution (Euro)

Costs	Unit 1 Total Budget	Unit 1 costs MOH funding	Unit 2 Total Budget	Unit 2 costs MOH funding	Unit 3 Total Budget	Unit 3 costs MOH funding
1 Staff salary	62.200,00		0,00		50.000,00	
2 Researchers contracts	315.000,00	315.000,00	0,00	0,00	40.000,00	20.000,00
3a Equipment (leasing)	40.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	121.000,00	20.000,00	20.000,00	20.000,00	0,00	0,00
3c Model costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient costs	150.000,00	56.600,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT services and data bases	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication costs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Overheads	65.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Coordination costs	0,00	0,00				
Total	753.200,00	391.600,00	20.000,00	20.000,00	90.000,00	20.000,00

Legend

Unit 1: Abruzzo

Unit 2: Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara

Unit 3: AUSL Chieti-Lanciano-Vasto

Principal Investigator Data

Cognome: Sensi

Nome: Stefano

Codice fiscale: SNSSFN62A08D548B

Documento: Passaporto, Numero: AA1151740

Data di nascita: 08/01/1962

Luogo di nascita: Ferrara

Provincia di nascita: FE

Indirizzo lavorativo: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer Ospedale San Valentino AUSL-PE e CeSI Fondazione Università G. d'Annunzio Chiet-Pescara

Città: Chieti

CAP: 66100

Provincia: CH

Email: ssensi@uci.edu

Altra email: ssensi@unich.it

Telefono: 0871 541544

Fax: 0871 541542





Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti

BANDO 2013 Progetti Ordinari RF

Project Title:
Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in
MCI patients

Project Code: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Research Type: Clinical health care research/Clinico-
assistenziale

Applicant Institution: Abruzzo

Project Type: RF ORDINARY

Qualifica: Professore Associato Neurologia Riabilitativa

Struttura: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer

Istituzione: Presidio Ospedaliero San Valentino in Abruzzo Citeriore AUSL Pescara



Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Enrollment and completion of T0 Neuropsychological and Occupational, Genotyping, Metabolomic/ Proteomic/ BDNF/ IGF-1, and MRI evaluations.	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█									
Multimodal Training.		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█						
Final Neuropsychological and occupational evaluation and MRI studies.							█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			
Final metabolomic/ proteomic profiling, BDNF and IGF-1 levels evaluation.							█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			
Statistical Analysis.																	█	█	█
Preparation of manuscript and final reports.																			█





Ministero della Salute
 Direzione Generale Ricerca e dell'Innovazione in Sanità
BANDO PROGETTI DI RICERCA
 GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2013

Progetto:

Effetti del training multimodale cognitivo sui
 un campione di pazienti effetti da MCI

Codice Progetto:

RF-2013-02358785**Destinatario Istituzionale:**

REGIONE ABRUZZO

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEI COORDINATORI DELLE UNITA' OPERATIVE

Nome	Cognome	Data di Nascita	Codice Fiscale
Stefano	Sensi	08/01/1962	SNSSFN62A08D548B

RIFERIMENTI PROFESSIONALI PRINCIPAL INVESTIGATOR

Sede Lavoro	CeSI Università G. d'Annunzio e Ospedale di San Valentino		
Posizione Attuale	Professore Associato Convenzionato AUSL Pescara		
Indirizzo Lavoro	Via Luigi Polacchi, 11 - 66100 Chieti		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer, Ospedale di San Valentino e CeSI		
	Telefono	Fax	E-mail
	0871/541544		ssensi@uci.edu
			Cellulare
			320/7770356

UNITA' OPERATIVE

U.O.1-Istituzione	ABRUZZO		
Divisione	Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer Ospedale San Valentino AUSL-PE		
Responsabile U.O.	Prof. Stefano Sensi		
Indirizzo Lavoro	Ospedale di San Valentino		
	Telefono	Fax	E-mail
	320/7770356		ssensi@uci.edu

U.O.2-Istituzione	Universita' G. d'Annunzio		
Divisione	CeSI - Unita' di Genetica		
Responsabile U.O.	Gatta Valentina		
Indirizzo Lavoro	Via Luigi Polacchi, 11 - 66100 Chieti		
	Telefono	Fax	E-mail
	0871/541454		v.gatta@unich.it

U.O.3-Istituzione	AUSL di Chieti-Lanciano-Vasto		
Divisione	Dipartimento di Neuroscienze e Imaging		
Responsabile U.O.	Massimo Caulo		
Indirizzo Lavoro	Via Luigi Polacchi, 11 - 66100 Chieti		
	Telefono	Fax	E-mail
	0871/3556901		caulo@unich.it



DICHIARAZIONE SU POSIZIONE DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR

Il sottoscritto Dott. Luciano D'Alfonso nato a Lettomanoppello (PE) il 13/12/1965

e in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2013, in qualità di Rappresentante Legale del Destinatario Istituzionale Regione Abruzzo

, ai sensi degli artt. 12 e 12bis D.Lgs 502/92, dichiara sotto la propria responsabilità quanto segue.

Il Principal Investigator (PI) del progetto sopra indicato è: Prof. Stefano Sensi

Che attualmente opera presso: Universita' Gabriele d'Annunzio

Con la qualifica di: Professore Associato

Che svolgerà le attività del progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo Destinatario Istituzionale:

Denominazione Struttura SSN dove sarà svolta la ricerca: Ospedale di San Valentino

Reparto/Divisione/Laboratorio dove sarà svolta la ricerca: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer Ospedale San Valentino AUSL-PE

Nel caso l'attività del PI per la ricerca in questione fosse svolta attraverso un accordo regolativo/convenzione indicare:

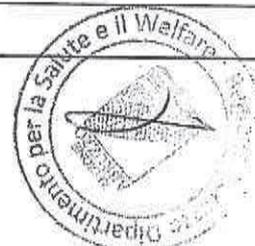
Tipologia dell'accordo regolativo del rapporto:

sottoscritto il: per la durata di mesi:, di cui si allega copia alla presente

La ricerca verrà svolta da P.I. con rapporto di esclusività

**RIPARTIZIONE INDICATIVA FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH- IL DESTINATARIO ISTITUZIONALE
DICHIARA CHE RISPETTERA' I VINCOLI PERCENTUALI DI SPESA RICHIESTI DAL BANDO**

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO	Motivazione dei Costi Richiesti/Utilizzabili
Personale a Contratto (Personell-Researcher Contracts)	€ 180.000,00	N° Contracts 3 Total Months/Person 72,00 I costi del personale necessario per la realizzazione del progetto includono: n. 1 contratto di ricerca al costo annuo di 30.000 € per un totale di 24 mesi/persone; n. 1 contratto di ricerca al costo annuo di 30.000 € per un totale di 24 mesi/persone; n. 1 contratto di ricerca al costo annuo di 30.000 € per un totale di 24 mesi/persone.
Missioni (Travels)	€ 7.000,00	I costi per viaggi comprendono rimborsi al PI che nel secondo e nel terzo anno si recherà ad un meeting nazionale ed uno internazionale per comunicare e diffondere i risultati della ricerca.
Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	€	
Consumi (Consumables)	€ 146.062,00	4a. Supplies: Per la realizzazione del progetto saranno necessari materiali di laboratorio che comprendono reagenti, kits, plastiche e vetreria per l'analisi dei campioni di ricerca in vivo. 4b. Model Costs 4c. Subcontracts 4d. Patient costs
Pubblicazioni, Convegni (Publication Costs)	€	
Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	€	
Spese di Coordinamento (Coordination Costs)	€	
Spese Generali (Overheads)	€ 33.306,00	Costo forfettario del 10% per spese generali di amministrazione.
TOTALE	€ 366.368,00	



RIPARTIZIONE BUDGET TRA UO

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI (**)	COSTI COMPLESSIVI A CARICO DEL MOH	U01	U02	U03
				COSTI A CARICO DEL MOH	COSTI A CARICO DEL MOH	COSTI A CARICO DEL MOH
1 PERSONELL- Staff Salary	€ 90.000,00	€ 90.000,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
2 PERSONELL - Researchers Contracts	€ 180.000,00	€	€180.000,00	€ 180.000,00	€ 0,00	€ 0,00
3. Equipment (Leasing-Rent)	€ 55.000,00	€ 55.000,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
4a. CONSUMABLES-Supplies	€ 262.124,00	€ 116.062,00	€146.062,00	€ 146.062,00	€ 0,00	€ 0,00
4b. CONSUMABLES Model Costs	€ 0,00	€	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
4c. CONSUMABLES Subcontracts	€ 0,00	€	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
4d. CONSUMABLES Patient costs	€ 72.000,00	€ 72.000,00	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
5. IT Services and Data Bases	€ 0,00	€	€0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
6. Travels	€ 7.000,00	€	€7.000,00	€ 7.000,00	€ 0,00	€ 0,00
7. Publication Costs	€ 0,00	€	€0,00	€	€ 0,00	€ 0,00
8. Overheads	€ 66.612,00	€ 33.306,00	€33.306,00	€ 33.306,00	€ 0,00	€ 0,00
9. Coordination Costs	€ 0,00	€	€0,00	€ 0,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
Totale	€ 732.736,00	€ 366.368,00	€ 366.368,00	€ 366.368,00	€ 0,00	€ 0,00

(**) Report the Co-Funding Contributor/s:

Regione Abruzzo



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO		Titolo del progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785		Principal Investigator: Sensi Stefano	
Tipo di Ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale		Istituzione richiedente: Abruzzo	
Tipo Di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata			
Nuove strategie per la diagnosi, cura e assistenza nelle patologie neurologiche			
Classificazione IRG del progetto: Malattie cerebrali e Neuroscienze Cliniche			
Classificazione SS: Neuroscienze Cliniche e Neurodegenerazione - CNN			
Project Keyword 1: Malattia d'Alzheimer e altre Demenze			
Project Keyword 2: Demenza ed indicatori "omici"			
Project Keyword 3: stimolazione cognitiva			
Sono Richiesti:		Animali: NO	Umani: X
			Trial Clinico:
Dichiaro che l'oggetto di questa applicazione è sotto diritti di brevetto			

Riepilogo Generale

Questo progetto scaturisce dai risultati di un precedente studio (1), in cui si evidenzia come, in individui anziani, un Training Multimodale (TM) aumenti la performance mnestica, generi modifiche nella connettività funzionale cerebrale (FC) e cambiamenti strutturali. Noi andremo ad individuare una nuova serie di attività di arricchimento cognitivo, basate sull'uso del computer, unite a programmi standardizzati di esercizio aerobico (TA) da testare su un gruppo di pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI). Saranno, inoltre, impiegati molteplici approcci di imaging (MRI), combinati con reattivi neuropsicologici e test occupazionali. I risultati ottenuti in seguito all'allenamento saranno abbinati con l'analisi dei polimorfismi genici funzionali associati alla suscettibilità per l'insorgenza tardiva della Demenza di Alzheimer (AD) o alla neuroplasticità. Sarà, quindi, applicata una indagine metabolomica e proteomica del plasma, insieme all'analisi dei livelli neurotrofici, per saggiare come il Training influenzi marker della integrità strutturale del cervello e del suo funzionamento.

Stato dell'Arte

L'invecchiamento è il maggior fattore di rischio per lo sviluppo dell'AD. Di recente, interessanti e promettenti studi (2,3, 4) nel campo della demenza di Alzheimer hanno rivelato che un uso precoce dell'imaging, insieme ad indicatori biologici (detti "omici"), può identificare soggetti a rischio decenni prima della comparsa del declino cognitivo (5). È quindi indispensabile intervenire in questa fase pre-clinica o di declino cognitivo precoce nel caso di soggetti MCI per promuovere risposte endogene nel cervello, il quale possiede ancora una grande riserva cognitiva e sufficienti livelli di plasticità neurale. L'arricchimento cognitivo, così come l'attività fisica, favorisce la plasticità del cervello negli anziani (6,7,8,9), aumenta il neurotrofismo e riduce l'incidenza di AD (10). I correlati neurali di programmi di allenamento sono stati raramente indagati con tecniche multimodali di neuroimaging. Inoltre, non si conosce molto su come programmi standardizzati di Training in soggetti con MCI possano favorire la prevenzione o ritardare la comparsa di demenza nell'arco di vita.

Sent date: 10/09/2014 16.51



 <p>Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	<p>Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment</p>
<p>Codice del Progetto: RF-2013-02358785</p>	<p>Principal Investigator: Sensi Stefano</p>
<p>Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale</p>	<p>Istituzione Richiedente: Abruzzo</p>
<p>Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata</p>	

Invero, la variabilità di risposte individuali all'arricchimento cognitivo può anche essere connessa a differenze genetiche. A questo proposito, un problema che, negli ultimi anni, ha destato grande attenzione è come polimorfismi genetici funzionali, chiave dei fattori legati alla plasticità neuronale (BDNF, geni relati alla dopamina), così come i geni connessi alla suscettibilità per AD, possano modulare la risposta cognitiva (1,11,12,13).

Ipotesi e Obiettivi Specifici:

Ipotesi e Importanza del progetto:

L'ipotesi del presente studio è che l'intervento precoce possa essere di grande aiuto, quando la riserva cognitiva e l'integrità cerebrale sono ancora in gran parte conservate o almeno non troppo compromesse. Riteniamo che una combinazione di attività stimolanti, TM, standardizzata e a basso costo, si possa tradurre in protocolli riproducibili da attuare nel contesto clinico (case di cura, centri di accoglienza provvisoria, etc.). Poiché vogliamo massimizzare gli effetti, non viene indagato il peso relativo di TA vs TC nel produrre effetti benefici. L'intento è quello di produrre e convalidare protocolli terapeutici in cui il TM è visto nella sua totalità, secondo un approccio olistico non farmacologico.

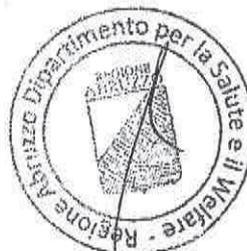
Obiettivi Specifici:

Obiettivo 1: Proponiamo l'uso di una serie di attività di training altamente standardizzate. Tutte le attività sono caricate in accessibili siti web e generano in automatico output. Il progetto si avvarrà per il training aerobico (TA) di macchine Technogym (dispositivi gestiti mediante chiavi USB personalizzate, che sono uniche così come tutte le attività registrate, generando in tal modo un file di dati contenente tutti i parametri riguardanti la difficoltà dell'esercizio, la durata, la conformità ai protocolli, la forza e il consumo metabolico). Per la stimolazione cognitiva (TC) al computer utilizzeremo specifici software riabilitativi. L'obiettivo è quello di fornire una serie standardizzata e riproducibile di attività di allenamento, che possano essere monitorate in termini di quantità, qualità e compliance del paziente. Tutti i dati relativi alle attività svolte saranno archiviate in un sito web centrale, un cloud, e saranno rese disponibili per le successive e dettagliate analisi.

Nell'Obiettivo 1, valuteremo e confronteremo gli effetti di attività combinate [Training Multimodale (TM): Training Cognitivo (TC) + Training Aerobico (TA)] sulle prestazioni cognitive di 90 individui con MCI. I soggetti MCI (con un range di età 60-75 anni) saranno suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi: Allenati e Controlli. Il training avrà una durata di 9 mesi (T0-T9). Il gruppo di controllo, per lo stesso intervallo T0-T9, proseguirà con routine di vita quotidiana invariate.

Obiettivo 2: Valuteremo gli effetti del TM sul funzionamento cerebrale e sulla plasticità (rs-RMf e Risonanza Magnetica strutturale) nel gruppo allenato e in seguito li compareremo con i cambiamenti occorsi nel gruppo di controllo durante il medesimo intervallo T0-T9.

Obiettivo 3: Esamineremo gli effetti del TM sui parametri molecolari nel gruppo allenato e lo confronteremo con i cambiamenti avvenuti nel gruppo di controllo nell'intervallo T0-T9. A tale scopo tutti i soggetti verranno analizzati per i livelli plasmatici di BDNF, metabolomica, proteomica e cambiamenti ionomici, che si verificano prima e dopo il training.



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

La genotipizzazione di un gruppo di geni associati alla suscettibilità all'insorgenza tardiva dell'AD sarà analizzata (come svolto in Pieramico et al., 2012) con un noto recettore dopaminergico legato ai polimorfismi.

Disegno sperimentale dell'obiettivo 1:

Valuteremo e confronteremo gli effetti del TM sulle performance cognitive degli individui con MCI. Il training avrà una durata di 9 mesi (T0-T9). I soggetti con MCI (il cui range di età è di 60-75 anni) saranno suddivisi in due gruppi randomizzati:

- Gruppo 1: 45 individui con MCI effettueranno un TM che includerà la stimolazione cognitiva basata su compiti al PC per 1 ora al giorno, 5 giorni a settimana, insieme alle attività basate su esercizi fisici per 1 ora al giorno, due volte a settimana. Il training sarà strutturato in modo tale da stimolare le capacità cognitive ed operazionali, nonché aumentare l'attività aerobica e isometrica.
- Gruppo 2: 45 MCI individui proseguiranno col trascorrere la propria routine quotidiana, senza grandi cambiamenti (per maggiori dettagli, si veda anche Metodologie).

Disegno sperimentale dell'obiettivo 2:

Nell'Obiettivo 2, analizzeremo gli effetti neurali indotti dal TM con risonanza magnetica e valuteremo, per i dei due gruppi di studio, la presenza di diverse variazioni funzionali e microstrutturali, che si verificano a livello cerebrale nell'intervallo T0-T9. I soggetti saranno valutati per associazioni tra esposizione TM, miglioramento del funzionamento cognitivo e modifiche di RM, che verranno esaminate in termini di:

- 1) Modifiche dei Networks nello Stato di Riposo (NSR) e della Default Mode Network (DMN).
- 2) Cambiamenti strutturali nella materia bianca e grigia valutati con risonanza magnetica utilizzando tecniche morfometriche/volumetriche come l'imaging del Tensore di Diffusione (TD) e della curvatura Diffusionale (CD).

Disegno sperimentale dell'obiettivo 3:

Nell'Obiettivo 3, valuteremo determinanti molecolari delle risposte cognitive indotte dal TM. In primo luogo, studieremo come specifici polimorfismi genetici funzionali possano modulare le risposte individuali al TM. A tale scopo, nell'obiettivo 3, un gruppo di geni associati alla suscettibilità all'AD ad insorgenza tardiva sarà analizzato con polimorfismi del BDNF o geni associati al recettore dopaminergico. Indagheremo anche livelli periferici di BDNF e IGF-1 per valutare la relazione tra neurotrofine e la modulazione della funzione cognitiva.

Infine, analizzeremo gli effetti del TM su parametri aggiuntivi, indirettamente indicativi dell'integrità strutturale del cervello. Per questo scopo, tutti i soggetti saranno esaminati in base ai cambiamenti metabolomici e proteomici verificatisi prima e dopo l'allenamento (T0-T9).

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

In breve, i soggetti dei due gruppi di studio saranno valutati per:

- 1) Associazioni tra esposizione TM e profilo genotipico di un gruppo di geni associati alla dopamina (DRD1 48 A/G, DRD2 TAQ-IA, DRD3 Ser9Gly, DRD4 521C/T, DRD5 (TC)n, COMT Val158Met e DAT1 40 VNTR nella 3" regione non tralata); all'AD ad esordio tardivo [Apo E4, 3, 2, PICALM (rs3851179 allele G, rs541458 allele T), BIN1 (rs744373 allele G) e CLU(rs11136000 allele T)]; al BDNF (BDNF Val66Met).
- 2) Plasma aminoacidico, acilcarnitina, fosfatidilcolina e profilo delle proteine bersaglio mediante cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa ripetuta (LC-MS/MS).
- 3) Livelli sierici di BDNF e IGF-1.

Dati Preliminari

Questo progetto ha luogo da un precedente studio (Pieramico et al., 2012), il quale mostra che il training multimodale (TM) promuove una maggiore performance mnestica, modifiche della connettività funzionale (FC) e dell'integrità cerebrale in individui anziani sani (vedi: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043901>).

Immagini a supporto dei dati preliminari

comboplos.jpg

Metodi e analisi statistiche:

- 1) Reclutamento e Screening: i partecipanti saranno sottoposti a visita medica, psichiatrica e neurologica. I criteri di esclusione annoverano: storia di abuso di droghe, ictus, ipertensione, diabete, malattie psichiatriche o neurodegenerative. I gruppi saranno assortiti per sesso, età e anni di istruzione.
- 2) Valutazioni: gli individui sottoposti al TM saranno valutati a T0 e T9 e confrontati con i rispettivi gruppi di controllo per:
 - Punteggi occupazionali in: Occupational Therapy Evaluation (OT-E), scale ADL e IADL.
 - Punteggi neuropsicologici in: MMSE, disegno dell'orologio, FAS, TMT, FAB, Babcock Story Recall Test, Richiamo differito della Figura di Rey-Osterrieth, test del richiamo selettivo libero e guidato, Short-Term Memory Binding test, Batteria per la Memoria Semantica, Test di Stroop, Wisconsin Card Sorting Test.
 - Connettività funzionale in Stato di Riposo (rs-fcMRI). I dati inerenti la rs-fcMRI saranno processati innanzitutto con l'identificazione, per ciascun soggetto, di un certo numero di nodi della rete, utilizzando un approccio di analisi delle componenti indipendenti (ICA) e, in secondo luogo, con la stima dei connessioni funzionali tra questi.
 - Sequenze di RM strutturali 3D T1 pesate con contrasto ottimizzato fra la sostanza bianca e grigia.
 - Organizzazione microstrutturale della sostanza bianca e grigia dell'intero cervello, utilizzando una sequenza DTI con valori *b* multipli per consentire l'analisi del tensore e di curvosi.

3) Training Multimodale:

- A) (TC) stimolazione cognitiva. Un terapeuta occupazionale (TO) fornirà ai partecipanti il programma di allenamento cerebrale,

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

Brainer® e insegnerà ai partecipanti come eseguire l'allenamento. Il training sarà effettuato a domicilio. Tutti i computer saranno controllati tramite una rete intranet con una Master Unit situata presso il Centro per la Stimolazione Cognitiva per Demenza (CCSD), che raccoglierà tutti i dati. Ogni sessione comprenderà tre sessioni di 20 minuti, ciascuna focalizzata su domini cognitivi specifici: ragionamento, velocità di elaborazione, attenzione e memoria. I Controlli: i soggetti con MCI non allenati saranno istruiti a non modificare la loro routine quotidiana, ma saranno impegnati nella lettura di un libro ogni due settimane, nel partecipare a una discussione di gruppo strutturata ogni due settimane e nel giocare a "memory" 1 ora a settimana.

B) (AT) training aerobico e isometrico con attrezzature Technogym impiegate presso il CCSD dell'Ospedale di San Valentino. I soggetti saranno allenati due volte alla settimana con due sessioni di 1 ora. L'allenamento aerobico includerà 15 minuti di cyclette su Technogym Bike Med e 15 minuti di camminata sul tapis roulant Technogym Run Med. Per quanto riguarda gli esercizi isometrici, i soggetti eseguiranno esercizi di forza per 15 minuti utilizzando un Technogym Chest Press, Leg Press e Vertical Traction.

Tutti i partecipanti indosseranno una mywellness Key®, un dispositivo Technogym che permette di impostare automaticamente le macchine al set di attività progettate e caricare, per ogni sessione, la quantità di calorie consumate, l'intensità dell'allenamento (basso, moderato, alto) e la conformità al programma. Anche i soggetti di controllo porteranno con sé la chiave in modo da avere una corretta valutazione delle loro attività metaboliche quotidiane.

4) Genotipizzazione. Tutti i partecipanti firmeranno il consenso informato per la raccolta di un test tampone da impiegare per il DNA per l'analisi genetica.

5) Plasma BDNF e IGF-1. I livelli saranno quantificati utilizzando la tecnica del Saggio Immuno-Assorbente legato ad un enzima (ELISA).

6) Le analisi del plasma mirate alle acilcarnitine, aminoacidi, proteine e fosfatidilcoline saranno eseguite mediante cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa ripetuta (LC-MS / MS).

7) Analisi statistiche: l'analisi dei dati sarà effettuato con un disegno misto a due vie ANOVA su diverse variabili dipendenti: i risultati dei test neuropsicologici e occupazionali, le misure di risonanza magnetica dei cambiamenti funzionali e strutturali e i biomarcatori plasmatici di progressione della malattia. La trasformazione allineata dei ranghi di dati non parametrici verrà eseguita prima delle analisi. La relazione tra i dati comportamentali, morfologici e biochimici raccolti a T0 e T9 sarà valutata usando il test di correlazione di Spearman-Pearson e l'analisi di regressione multipla.

Risultati attesi:

Il progetto è altamente traslazionale e prevediamo di raccogliere dati che possano essere utili per la creazione di protocolli standardizzati da attuare in setting riabilitativi, nonché essere efficaci per uso domestico personalizzato. Avremo una serie di indici parametrici che possono rappresentare con precisione i livelli di training. Valutando la registrazione dei dati individuali di attività e associando questi con i livelli di performance e gli output cognitivi, miriamo a inferire relazioni dose-risposta che possono aiutare a fornire linee guida sulla soglia di attività, che dovrebbe essere svolta per ottenere e mantenere una ottimale efficacia riabilitativa e di stimolazione.

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

Analisi del rischio, i possibili problemi e possibili soluzioni:

Possibili aspetti critici

Si prevede un numero di potenziali criticità che, se non adeguatamente affrontate, possono indurre confusione e/o ridurre la sensibilità del nostro disegno di ricerca.

- 1) A causa del disegno dello studio, i partecipanti, i ricercatori e i terapisti non sono ciechi per l'assegnazione dei partecipanti. Tuttavia, la valutazione della plasticità cerebrale indotta dal training è basata su procedure automatiche, libere da pregiudizi dipendenti dall'operatore.
- 2) Il progetto si basa sulla cooperazione del partecipante. Verrà sottolineata la necessità di conformarsi al programma e i partecipanti saranno incoraggiati a renderci consapevoli di qualsiasi problema si presenti durante l'esecuzione del training. Tuttavia, i partecipanti potrebbero svolgere attività minori o maggiori rispetto al previsto, introducendo così una distorsione nella valutazione dell'effetto del training in ciascun gruppo. Per ovviare a questo problema, raccoglieremo informazioni dettagliate sulla compliance, esaminando le informazioni sull'allenamento memorizzate sulla Master Unit di Brainer e sulla could Technogym.
- 3) Alcuni dei partecipanti potrebbero non essere in grado di completare il programma di allenamento a causa di problemi clinici, o potrebbero deliberatamente interrompere l'allenamento per motivi personali.
- 4) Altre variabili non controllate potrebbero generare rumore e potenziali bias nel valutare le differenze di gruppo. Per superare questo problema, insieme a un attento screening per escludere la storia di diverse malattie, cercheremo di formare gruppi abbinando numerose variabili demografiche (età, reddito, anni di istruzione, ecc) e psicologiche.
- 5) È stata stabilita una durata del training di 9 mesi. La scelta è in accordo con molti studi di alto profilo. Si tratta tuttavia di un compromesso impostato per esporre i pazienti a un allenamento sufficiente, riducendo al minimo il tasso di abbandono, che sarebbe sensibilmente presente in caso programmi di un anno (o più lunghi).
- 6) Individui sani e pazienti potrebbero presentare nello svolgimento della training livelli di abilità esternamente differenti. In questo caso siamo pronti a ricalibrare i livelli di difficoltà per ciascun paziente.
- 7) Siamo consapevoli del fatto che stiamo proponendo una lunga lista di geni e sappiamo che l'emergere di una forte correlazione (con l'eccezione dell' ApoE) è improbabile, data la piccola dimensione delle nostre coorti. Tuttavia, visto il costo minimo di tale analisi, si preferisce lasciare la porta aperta a correlazioni inaspettate. L'analisi sarà a nostre spese e non interferirà con il bilancio complessivo.

Significato e Innovazione

- 1) Vorremmo individuare interventi standardizzati, poco costosi, facilmente applicabili e termini di costi- efficacia che possono prevenire e/o ritardare il declino cognitivo legato all'età in soggetti a rischio per AD (MCI). Il beneficio complessivo per la società e le implicazioni socioeconomiche di tale approccio sono rilevanti. Più a lungo un individuo resta cognitivamente efficiente, maggiore è la probabilità che mantenga livelli funzionali soddisfacenti nelle attività di vita

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

quotidiana.

- 1) Rivelando i cambiamenti neuronali associati ai miglioramenti comportamentali nei pazienti con MCI, forniremo il SSN e la comunità scientifica di un innovativo strumento di convalida neurobiologica, che può essere impiegato per testare l'efficacia dei programmi di training.
- 2) Esploreremo anche segni genetici e biologici che produrranno i più rilevanti e benefici cambiamenti funzionali.
- 3) Il nostro obiettivo è fornire protocolli che possono essere universalmente applicati in ambienti professionali e/o domestici.

Descrizione del gruppo di ricerca complementari e sinergia

Le due unità sono in gran parte complementari e hanno il vantaggio di aver completato con successo lo studio di Pieramico et al. 2012, che è il seme della presente proposta.

TEAM di lavoro 1: Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate (ITAB), Dipartimento di Neuroscienze e Imaging, Università di Chieti, Italia. Leader dell'unità: Dott. Caulo. Responsabile di:

- Valutazioni neuroimaging e analisi dei dati (MRI).

TEAM di lavoro 2: Centro Scienze dell'Invecchiamento e Medicina Translazionale, Università di Chieti (CESI-MET), Italia; Centro per la Stimolazione Cognitiva per la demenza (CCSD), Ospedale di San Valentino. Leader di Unità: Prof Sensi; membri: Prof. Ciavardelli, Prof.ssa Gatta, Dott.ssa Pieramico, Dott.ss Punzi.

Responsabile di:

- Reclutamento e valutazione neuropsicologica e occupazionale
- Valutazione bi-settimanale del training
- Genotipizzazione
- Metabolomica e analisi proteomica
- Test BDNF e IGF-1

Bibliografia:

1. Pieramico V. et al., PLoS One. 7(8):e43901.
2. Mapstone M, et al., Nat Med. 20:415-418. 2014
3. Ray, S. et al., Nat. Med. 13: 1359-1362. 2007
4. Doecke, J.D. et al. Arch. Neurol. 69: 1318-1325. 2012
5. Holtzman DM. et al., Arch Neurol. 69:691-2. 2012
6. Scarmeas N. et al., Neurol. 57, 2236-2242. 2001
7. Colcombe SJ. et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 61:1166-70. 2006
8. Boyke J. et al., J Neurosci 28, 7031-7035.2008
9. Erickson KI. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108:3017-22. 2011

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

11. Ferencz B. et al., Psychol Aging. 29:440-9. 2014

12. Rovio S. et al. Lancet Neurol. 4:705-711. 2005

13. Gharesouran J. et al., J Mol Neurosci. Epub ahead of print. 2014

Timeline / Pubblicazioni / Payable Milestones

TIMELINES

Attività 1: Arruolamento e completamento delle valutazioni neuropsicologiche e occupazionali iniziali, genotipizzazione, metabolomica/BDNF/IGF-1 e acquisizioni di risonanza magnetica: M2-M18

Attività 2: Training Mutimodale: M2-M26

Attività 3: Valutazione neuropsicologica e occupazionale finale e studi di RM: M12-M30

Attività 4: Genotipizzazione, profili metabolomici e proteomici e livelli di BDNF e IGF-1: M6-M30

Attività 5: Analisi statistica: M30-M34

Attività 6: Stesura di manoscritti e report finali: M34-M36

Attività 7: Meeting per recensire i dati: ogni sei mesi.

PUBBLICAZIONI

D1 rapporto dati iniziali di RM, neuropsicologici e occupazionali, genotipizzazione, metabolomica/BDNF/IGF-1 M22

D2 rapporto dati finali di RM, neuropsicologici e occupazionali M34

D3 rapporto dati sulla genotipizzazione finale, profili metabolomici e livelli di BDNF e IGF-1 M34

D4 dati per l'analisi statistica combinata M35

D5 relazione finale M36

MILESTONES 18 mesi

M.1. Completamento arruolamento, RM iniziale, valutazioni neuropsicologiche e occupazionali

M.2. Genotipizzazione parziale (35% dei soggetti), valutazioni metabolomiche / BDNF / IGF-1

MILESTONES 36 mesi

M.1 Conclusione complete del Training Multimodale (M 27)

M.2 Conclusione complete della RM finale e delle valutazioni neuropsicologiche e occupazionali (M30).

M.3 Conclusione profili metabolomici e proteomici, livelli di BDNF e IGF-1 (M30)

M.4 Conclusione analisi statistiche (M34)

M.5 Conclusione report finale (M36)

M.6 Meeting finale (M36)



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

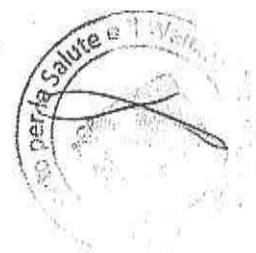
Gantt chart

Gantt Chart_SSensi.pdf

Strumenti e risorse disponibili

- Le sequenze 3D T1-pesata, DTI / DKI e rs-fcMRI saranno acquisite con uno scanner 3 Tesla Philips Achieva situato presso l'ITAB, utilizzando una bobina per la testa SENSE otto canali dedicati.
- Tutte le acquisizioni RM saranno memorizzate in PACS dedicati e sistema RIS, con oltre 3 Tb di spazio di archiviazione ridondante. Le singole acquisizioni di RM saranno analizzate in diversi laboratori dell'ITAB. I laboratori dispongono di una connessione a un cluster composto da 12 nodi (server Dell con due processori Intel Xeon E5520, operante a 2,26 GHz e 24 GB di RAM). Il cluster ha un totale di 96 processori con 288GB di RAM. I nodi comunicano con il server PowerEdge R710 tramite dual 10Gbps Power Connect M6220.
- Le sequenze DTI/DKI saranno preelaborate da un unico terminale quad-core CPU con accesso a una workstation dedicata.
- Le sequenze di RM funzionale saranno analizzate nel laboratorio di risonanza magnetica funzionale dotato di 9 terminali e 24 CPU dedicate a questo scopo. Il software utilizzato comprende SPM8, FSL e software sviluppato all'interno dell'ITAB in collaborazione con il laboratorio di Attenzione e Recupero Cerebrale della Washington University di Saint Louis.
- Le immagini strutturali 3D T1 pesate saranno analizzate utilizzando Freesurfer V5.1
- Genotipizzazione: la genotipizzazione sarà effettuata presso il CESI con un sistema PCR 9700 (Applied Biosystem) per l'amplificazione del DNA, i prodotti dell'amplificazione fluorescente separati su un ABI 3100 Genetic Analyzer e analizzati utilizzando il software Genotyper.
- L'analisi metabolomica del plasma sarà effettuata presso il CESI utilizzando un sistema Micromass Quattro Ultima Pt (Waters Corporation). La quantificazione assoluta delle proteine target sarà effettuata utilizzando un sistema UHR-TOF-MS maxi 4G Facile nLC II (Bruker Daltonics). I livelli di espressione proteica di proteine differenziali saranno validati mediante western blot o ELISA.
- I livelli plasmatici di BDNF e di IGF-1 saranno quantificati utilizzando un test ELISA.
- Laboratori riabilitativi e palestra, sale cliniche, stazioni intranet di Brainer presso il CCSD dell'Ospedale S.Valentino (3 camere / 1000 mq).

Sent date: 10/09/2014 16.51



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO	Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator:	Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione Richiedente:	Abruzzo
Tipo di Progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata		

Rilevanza traslazionale e impatto per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

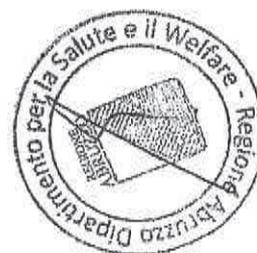
Secondo l'Istituto Nazionale Italiano di Statistica, nel 2008 la speranza di vita alla nascita era di 79 anni per gli uomini e 84 anni per le donne e questi numeri dovrebbero aumentare ulteriormente in breve tempo. Purtroppo, non solo l'invecchiamento è il fattore di rischio più grande per la malattia di Alzheimer (AD), ma il suo correlato declino cognitivo porta al deterioramento delle capacità funzionali di tutti i giorni. Con l'aumento della speranza di vita, aumenta la pressione sul Sistema Sanitario Nazionale ad affrontare il peso sociale ed economico associato al deterioramento cognitivo correlato all'età e la maggiore incidenza di malattie neurodegenerative. Ora abbiamo la possibilità di individuare soggetti a rischio decenni prima della comparsa dei segni clinici del declino cognitivo. Questo studio fornirà strumenti critici e conoscenze per stimolare e accrescere efficacemente le risposte endogene che possono contrastare processi patologici in soggetti MCI, che possiedono ancora una riserva cognitiva e livelli di plasticità neurale sufficientemente efficaci



<p>BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO</p>	<p>Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment</p>
<p>Codice del progetto: RF-2013-02358785</p>	<p>Principal Investigator: Sensi Stefano</p>
<p>Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale</p>	<p>Istituzione richiedente: Abruzzo</p>
<p>Tipo di Progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata</p>	

Budget Totale Proposto:
In allegato il budget rimodulato.

Riportare l'autore del co-contributo:
Co-finanziato dalla Regione Abruzzo, Università G. d'Annunzio of Chieti – Pescara.





Titolo del Progetto:

Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care
 research/Clinico- assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipoo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Giustificazione del budget

1 Stipendio del personale	UO 01: Prof. Stefano Sensi: principal investigator (impegno del 25%) sarà responsabile del coordinamento generale del progetto. UO 03: Dr. Massimo Caulo: medico (impegno del 20%) si occuperà delle acquisizioni di rs-MRf e RM strutturale.
2 Ricercatori a contratto	UO 01: posizioni da nominare (TBN): n. 3 assegnisti di ricerca eseguiranno l'arruolamento, il training e lo screening dei pazienti
3a Attrezzature (leasing)	UO 01: Strumenti per il training aerobico e isometrico, che includono: Bike Med, Run Med, Chest Press, Leg press e Vertical Tractiön.
3b Forniture	UO 01: Materiali di consumo da acquistare per il progetto: Consumables to be purchased for the project include: vetrini e materiali per le colture cellulari. UO 02: Forniture per il sequenziamento del DNA, Real Time PCR, cell sorting. Kit per estrazione, ampliamento e sequenziamento di RNA e DNA.
3c Modello dei costi	N/A
4 Sub-appalti	N/A
5 Costi del paziente	I costi del paziente includono: reclutamento e valutazione neuropsicologica e occupazionale, valutazione bisettimanale del training e scansioni di RM.
6 Servizi IT e banche dati	N/A
7 Viaggi	N/A
8 Costi di pubblicazione	N/A
9 Spese generali	UP 01: è richiesto un finanziamento per coprire le spese generali di management e di gestione: manutenzione delle attrezzature e riparazione/sostituzione degli strumenti di laboratorio preesistenti.
10 Costi di coordinamento	N/A





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Titolo del Progetto:
 Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMF e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del Progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

PROFILO DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR

Nome	Istituzione	Abruzzo
Sensi Stefano	Dipartimento/Unità	AUSL Pescara. Centro per la Stimolazione Cognitiva per le Demenze. Ospedale di San Valentino. DSB SCAFA
	Posizione	Professore Associato in Neurologia Riabilitativa

Istruzione/Formazione – Istituzione e Luogo	Titolo	Anni	Area di Studio
Università "G. d' Annunzio", Scuola di Medicina, Chieti, Italia	PhD	3	Neuroscienze
Università "G. d' Annunzio", Scuola di Medicina, Chieti, Italia	Neurologo	4	Neurologia
Università "G. d' Annunzio", Scuola di Medicina, Chieti, Italia	Medico	6	Medicina

Dichiarazione Personale

La nostra unità è coinvolta in studi volti ad individuare le strategie per ritardare il declino cognitivo nei soggetti anziani, MCI e in pazienti AD. L'unità ha un forte background riguardante i meccanismi molecolari della disfunzione neuronale, utilizzando una vasta gamma di tecniche tra cui proteomica, genomica e approcci di neuroimaging (fMRI, MRI, DTI) si avvicina. Nel progetto, il Dott. Ciavardelli coordinerà le indagini di proteomica, gli approcci genomici saranno guidati dalla Prof.ssa Gatta e dal Prof. Stuppia e gli studi di risonanza magnetica dal Dott. Caulo. L'unità dispone anche di una vasta esperienza nel campo neuropsicologico con una squadra di 4 neuropsicologi che operano al CCSD.

Premi e Riconoscimenti

Institution	Divisione / Gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal	Al
Università "G. d'Annunzio"	Dipartimento di Neuroscienze e Imaging	Chieti, Italia	Presidente della Scuola di Terapia Occupazionale	2006	2014
Università "G. d'Annunzio"	Dipartimento di Neuroscienze e Imaging	Chieti, Italia	Professore Associato in Neurologia Riabilitativa e Psichiatria	2006	2014
University of California-Irvine	Dipartimento di Neurologia	Irvine, CA, USA	Associate Adjunct Professor in Neurology	2002	2014
University of California-Irvine	Dipartimento di Neurologia	Irvine, CA, USA	Assistant Adjunct Professor in Neurology	1998	2002
Washington University, Center for the Study of Neural Injury.	Dipartimento di Neurologia	St. Louis, MO, USA	Research Associate in Neurology	1992	1997

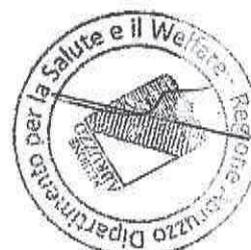
Premi e Riconoscimenti

Indice H
 Ufficiale: 41.0

Premi e Riconoscimenti:

Laurea in Medicina con Lode
 Miglior Medico Laureato della Regione Abruzzo 1985-1990
 Specializzazione medica in Neurologia Magna cum Laude

Sent date: 10/09/2014 16.51





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
**BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO**

Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice progetto: RF-2013-02358785	Principal Investigator: Sensi Stefano
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale	Istituzione richiedente: Abruzzo
Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

- 1999 NIH K01 Award 1999-2004
- 2001 UCI College of Medicine Research Award
- 2002 Van den Noort Award per l'eccellente ricerca in una facoltà junior del Dipartimento di Neurologia

Altre informazioni del CV:

Autore di oltre 80 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto profilo. Numero di citazioni complessivo: > 6000; numero medio di citazioni per articolo: 77.

Membro del Consiglio Scientifico della Società Italiana per la Demenza (SINDEM)

Fondatore dell'International Society for Zinc Biology (ISZB).

Coordinatore di uno dei cinque nodi del network italiano dei Centri Nazionali di Eccellenza per il trattamento delle patologie neurodegenerative istituite dal Governo Italiano.

Selezione di pubblicazioni recensite

Migliori pubblicazioni con dati bibliografici		
Publicazioni	N° di citazioni	Impact Factor
Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. Nat Rev Neurosci 2009 Nov; 10(11): 780-791.	193	26.843
Sensi SL, Yin HZ, Carriedo SG, Rao SS, Weiss JH. Preferential Zn ²⁺ influx through Ca ²⁺ -permeable AMPA/kainate channels triggers prolonged mitochondrial superoxide production. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 2; 96(5): 2414-2419.	264	10.26
Sensi SL, Canzoniero LM, Yu SP, Ying HS, Koh JY, Kerchner GA, et al. Measurement of intracellular free zinc in living cortical neurons: routes of entry. J Neurosci 1997 Dec 15; 17(24): 9554-9564.	267	7.915
Yu SP, Yeh CH, Sensi SL, Gwag BJ, Canzoniero LM, Farhangrazi ZS, et al. Mediation of neuronal apoptosis by enhancement of outward potassium current. Science 1997 Oct 3; 278(5335): 114-117.	443	24.676
Dugan LL, Sensi SL, Canzoniero LM, Handran SD, Rothman SM, Lin TS, et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-aspartate. J Neurosci 1995 Oct; 15(10): 6377-6388.	582	7.915



BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA PROGETTO COMPLETO		Titolo del Progetto: Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment	
Codice del Progetto: RF-2013-02358785		Principal Investigator: Sensi Stefano	
Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale		Istituzione richiedente: Abruzzo	

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Migliori pubblicazioni sullo stesso argomento del progetto proposto

Pubblicazioni	N° di citazioni	Impact Factor
Pieramico V, Esposito R, Cesinaro S, Frazzini V, Sensi SL. Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions to promote cognition and brain plasticity in aging individuals. Front Syst Neurosci 2014; 8:153.	0	0.0
Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. PeerJ 2013; 1: e135.	2	0.0
Cera N, Tartaro A, Sensi SL. Modafinil alters intrinsic functional connectivity of the right posterior insula: a pharmacological resting state fMRI study. PlosONE 2014; In press	0	3.534
Esposito R, Cilli F, Pieramico V, Ferretti A, Macchia A, Tommasi M, et al. Acute effects of modafinil on brain resting state networks in young healthy subjects. PLoS One 2013; 8(7): e69224.	1	3.534
Pieramico V, Esposito R, Sensi F, Cilli F, Mantini D, Mattei PA, et al. Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. PLoS One 2012; 7(8): e43901.	10	3.73

Pubblicazioni più recenti

Pubblicazioni	N° di citazioni	Impact Factor
Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. PeerJ 2013; 1: e135.	2	0.0
Gatta V, D'Aurora M, Granzotto A, Stuppia L, Sensi SL. Early and sustained altered expression of aging-related genes in young 3xTg-AD mice. Cell Death Dis 2014; 5: e1054.	0	6.044
Cantanelli P, Sperduti S, Ciavardelli D, Stuppia L, Gatta V, Sensi SL. Age-dependent modifications of AMPA receptor subunit expression levels and related cognitive effects in 3xTg-AD mice. Front Aging Neurosci 2014; 6:200.	0	5.224
Cera N, Tartaro A, Sensi SL. Modafinil alters intrinsic functional connectivity of the right posterior insula: a pharmacological resting state fMRI study. PlosONE 2014; In press	0	3.534
Pieramico V, Esposito R, Cesinaro S, Frazzini V and Sensi SL. Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions to promote cognition and brain plasticity in aging individuals. Front Syst Neurosci 2014; 8:153.	0	0.0





Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Titolo del Progetto:
Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Profilo bibliografico dei collaboratori 1

Nome:
Ciavardelli Domenico

Istituzione e Ruolo:
Centro di Eccellenza sull'Invecchiamento (CeSI), Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara
Ricercatore universitario in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Dichiarazioni personali:

Il gruppo del Prof. Ciavardelli indaga il ruolo del metallo e della disomeostasi delle proteine nella neurodegenerazione correlata all'AD, utilizzando la spettrometria di massa molecolare ed elementare e bioinformatica. Il gruppo è interessato, inoltre, alla identificazione di biomarcatori periferici dell'iniziale AD. Il Prof. Ciavardelli coordinerà l'unità di biochimica analitica, che comprende due post doc e 1 dottorando. Sarà responsabile della metabolomica mirata e dell'analisi proteomica di campioni di plasma, della quantificazione di BDNF e IGF-1 e dell'analisi statistica dei dati di tutto il progetto.

Istituzione	Divisione / Gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal	Al
Centro di eccellenza sull'invecchiamento (Ce.S.I.), Università "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Unità di biochimica analitica	Chieti, Italia	Ricercatore universitario in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica	2010	2014

Premi e Riconoscimenti:

Indice H ufficiale: 10.0

Premi e Riconoscimenti:

Dicembre 2001: Borsa di studio annuale in Biochimica, Dipartimento di Chimica Organica, Università di Parma.

Ottobre-Novembre 2001: Borsa di studio in biochimica, Dipartimento di Chimica Organica, Università di Parma.





Ministero della Salute

Dirizione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Titolo del Progetto:
Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Profilo Biografico dei collaboratori 2

Nome:

CAULO MASSIMO

Istituzione e Ruolo:

AUSL Chieti-Lanciano-Vasto

Ricercatore universitario in

Radiologia

Dichiarazioni personali:

Il Dott. Massimo Caulo è un neuroradiologo con 15 anni di esperienza in attività clinica e di ricerca. Il Dott. Caulo coordinerà l'attività dell'unità di risonanza magnetica, un gruppo di ricerca che comprende due post doc e 2 dottorandi. Dott. Caulo coordinerà la raccolta dei dati e l'analisi MRI e valuterà i cambiamenti nella connettività funzionale a partire dai rs-RMf, così come le variazioni microstrutturali della sostanza grigia e della sostanza bianca del cervello.

Istituzione	Divisione / Gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal	Al
AUSL Chieti-Lanciano-Vasto	Dipartimento di Neuroscienze e Imaging	Via Luigi Polacchi, 11 66100 Chieti, Italia	Ricercatore universitario in Radiologia	2005	2014

Premi e Riconoscimenti

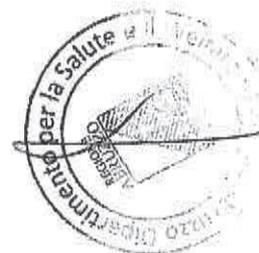
Indice H

17.0

Ufficiale:

Premi e Riconoscimenti:

- Premiato dall'Associazione Italiana di Neuroradiologia (ASNR) per uno stage presso il Montreal Neurological Hospital e Institute (Canada), 1999;
- Insignito del premio Giovane Scienziato finanziato dal Ministero Italiano della Salute (anno 2008);
- Eletto membro del consiglio dell' Associazione Italiana di Neuroradiologia (ASNR), 2013-2015.





Ministero della Salute
 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
 e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
 BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
 PROGETTO COMPLETO

Titolo del Progetto:
 Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Profilo Biografico dei collaboratori 3

Nome:
 Gatta Valentina

Istituzione e Ruolo:
 Centro d'Eccellenza sull'invecchiamento e Medicina
 Translazionale (CeSI-MeT) Università G. d'Annunzio Chieti-
 Pescara
 Professore Associato in Genetica

Dichiarazioni
 Personali:

La genotipizzazione dei polimorfismi sarà eseguita dall'Unità di Genomica Funzionale e dalla Prof.ssa Gatta e supervisionata dal Prof. Stuppia head dell'Unità di Genomica Funzionale. Ha un forte background nel campo della genetica molecolare e, impiegando le tecniche più recenti, ha indagato mutazioni genetiche coinvolte in diverse malattie. Il team della Prof.ssa Gatta, 2 post doc e 3 dottorandi, utilizza anche Real Time e la tecnologia del microarray per studiare le basi molecolari delle variazioni correlate all'AD nel profilo dell'espressione genica di modelli associati all'AD "in vitro" e "in vivo". La Prof.ssa Gatta ha anche condotto studi sul ruolo dei geni nella modulazione della cognizione.

Instituzione	Divisione/ Gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal	Al
Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Dipartimento di Scienze Psicologiche	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara, via Luigi Polacchim, Chieti, Italia	Professore associate in Genetica Medica	2011	2014
Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara	Dipartimento di Scienze Psicologiche	Center of Excellence on Aging (CeSI) University G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Via Luigi Polacchi, Chieti, Italia	Ricercatore universitario in Genetica Medica	2007	2011

Premi e Riconoscimenti

Indice H
 ufficiale: 19.0

Premi e Riconoscimenti:

Premio FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla) 2013 per "La relazione tra disfunzione colinergica e infiammazione: uno studio nella sclerosi multipla: studi in topi EAE e pazienti RRMS".





Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
BANDO 2013 PROGETTI DI RICERCA
PROGETTO COMPLETO

Titolo del Progetto:
Effetti del Training Multimodale su cognizione, biomarkers, rs-RMf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti con Mild Cognitive Impairment

Codice del progetto: RF-2013-02358785

Principal Investigator: Sensi Stefano

Tipo di ricerca: Clinical health care research/Clinico-assistenziale

Istituzione richiedente: Abruzzo

Tipo di progetto: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Dati sul Principal Investigator

Cognome: Sensi

Nome: Stefano

Codice fiscale: SNSSFN62A08D548B

Documento: Passaporto, Numero: AA1151740

Data di nascita: 08/01/62

Luogo di nascita: Ferrara

Provincia di nascita: FE

Indirizzo lavorativo: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer Ospedale San Valentino AUSL-PE e CeSI-Met Università G. d'Annunzio Chiet-Pescara

Città: Chieti

CAP: 66100

Provincia: CH

Email: ssensi@ucl.edu

Altra email: ssensi@unich.it

Telefono: 0871 541544

Fax: 0871 541542

Qualifica: Professore Associato Neurologia Riabilitativa

Struttura: Centro Riabilitazione Cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer

Istituzione: Presidio Ospedaliero San Valentino in Abruzzo Citeriore AUSL Pescara

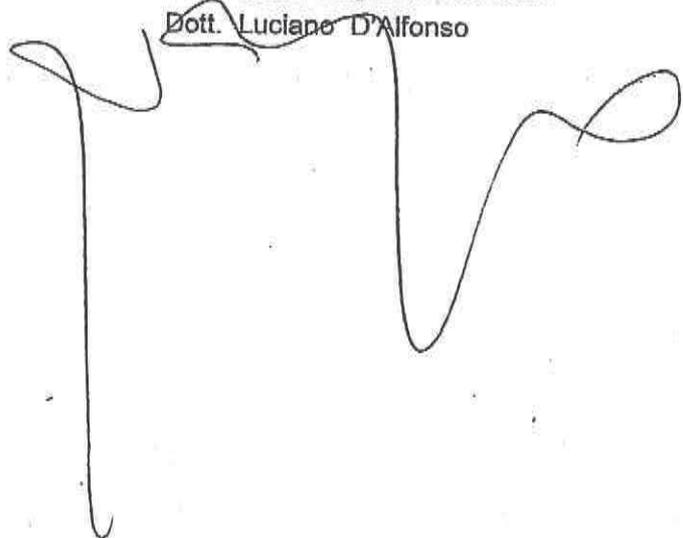


 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità BANDO PROGETTI DI RICERCA RICERCA FINALIZZATA E GIOVANI RICERCATORI - 2013</p>	Project Title: <i>Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients</i>
Project Code: RF-2013-02358785	Institution: Abruzzo; Center of excellent on Aging (CeSI) University G. D'Annunzio Chieti-Pescara; AUSL Lanciano-Vasto-Chieti
REGIONE ABRUZZO	Principal Investigator: Stefano SENSI

DICHIARAZIONE COFINANZIAMENTO REGIONALE
Progetto "Clinico-Assistenziale"
Progetti RF e GR

In riferimento a quanto previsto dal "Bando Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2013", si comunica l'impegno a cofinanziare con una quota almeno pari al finanziamento del Ministero della Salute per il progetto di ricerca Clinico-Assistenziale sopraindicato, attraverso procedure e mezzi più congeniali a questa Regione.

Il Legale Rappresentante
Presidente della Regione Abruzzo
Dott. Luciano D'Alfonso




Riepilogo comunicazione

Prese in carico

Amministrativo: Ponziani Rosanna (2029491)

Risposta al messaggio	2016003434 - 05/04/2016 08:31
ID invio	2016003520
Data	08/04/2016 13:25
Stato	Inviata
Mittente	Abruzzo (10116)
Destinatario	Ministero della Salute (10128)
Progetto	RF-2013-02358785 - Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-FMRI and brain structural integrity in MCI patients
Tipo	Informazioni
Oggetto	Richiesta nominativo legale rappresentante - Stipula convenzioni
Messaggio	<p>In riscontro alla richiesta in oggetto, si comunica che il nominativo del Legale rappresentante è indicato nella seconda pagina della scheda di rimodulazione risorse del progetto in questione, e corrisponde al Presidente Pro-tempore della Regione Abruzzo Dott. Luciano D'Alfonso, nato a Lettomanoppello (PE) il 13/12/1965.</p> <p>Inoltre, con l'occasione, si evidenzia per ogni utilità che la documentazione di cui all'invio ID 2016002821 del 14/03/2016, a seguito dell'interlocuzione avvenuta con codesto Ministero su questa piattaforma WFR, è stata sostituita con quanto trasmesso con ID 2016003158 del 23/03/2016, che ad ogni buon conto si ripropone qui in allegato.</p> <p>Cordiali saluti.</p>
Allegato	NEW Rim2013_RF 2013 Convenzione RF all 1 SSENSI Revi.pdf



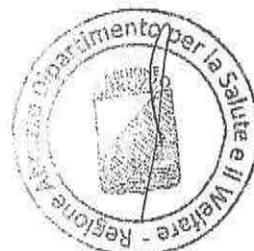


Riepilogo comunicazione

Prese in carico

Amministrativo: Di Rienzo Michele (2029493)

Risposta al messaggio	
ID invio	2016002821
Data	14/03/2016 19:08
Stato	Inviata
Mittente	Abruzzo (10116)
Destinatario	Ministero della Salute (10128)
Progetto	RF-2013-02358785 - Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-FMRI and brain structural integrity in MCI patients
Tipo	Convenzionamento Rimodulazione
Oggetto	RF-2013-02358785 Documentazione per stipula convenzione - Riscontro a nota ministeriale del 15/12/2015
Messaggio	Si allega la scheda di rimodulazione relativa al progetto in oggetto. Ai fini della stipula della Convenzione il Codice Fiscale del Legale rappresentante è DLFLCN65T13E558N
Allegato	Rim2013_RF 2013 Convenzione RF all 1 SSENSI.pdf
Esito	Rifiutata





La presente copia è conforme all'originale
e si compone di fogli 29 e di 58
facciate ciascuna vidimata da apposito
timbro recante la dicitura «Regione Abruzzo
Dipartimento per la Salute e il Welfare»

(D.ssa *Valeria Vitullo*)



GIUNTA REGIONALE

CONVENZIONE

TRA

LA REGIONE ABRUZZO,

E

L'UNIVERSITÀ "G. D'ANNUNZIO" CHIETI - PESCARA

relativa allo svolgimento del

PROGETTO DI RICERCA SANITARIA

ANALISI DEL RUOLO PATO-BIOLOGICO E DEL VALORE PROGNOSTICO E
PREDITTIVO DELLA NUOVA CITOCHINA INTERLEUCHINA - 30 NEL
CANCRO DELLA PROSTATA

Assessment of the pathobiological role, diagnostic, and predictive value of the
novel cytokine il-30 in prostate cancer

Artt. 12 e 12 bis del D Lgs 502/1992 e s.m.i., Bando ministeriale di Ricerca
Finalizzata e Giovani Ricercatori 2013 -

codice progetto WFR RF 2013-02357552

Area: Ricerca finalizzata - Tipologia: Biomedica

-
- La *Regione Abruzzo* (C.F. 80003170661) rappresentata dal Presidente pro-tempore, _____, nato a _____ il _____, domiciliato in L'Aquila, Via Leonardo da Vinci n. 6 Palazzo Silone;
 - *Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara* (C.F. 93002750698), rappresentata dal Rettore, _____, nato a _____ il _____, domiciliato presso l'Università degli Studi "G. D'Annunzio" Via dei Vestini, 31-Chieti;

ALLEGATO come parte integrante alla dell-

berazione n. **551** del **25 AGO 2016**

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Dott. Carlo Mascaccesi)

M. A. Amato

PREMESSO

Che il Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, su proposta della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, acquisito l'accordo in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 5 dicembre 2013, nell'ambito del Programma per la Ricerca Sanitaria ex artt. 12 e 12 bis del D Lgs 502/1992 e s.m.i., ha emanato in data 17 dicembre 2013 il Bando della Ricerca Finalizzata 2013;

Che ai sensi del suindicato Bando ministeriale la Regione Abruzzo, quale Destinatario Istituzionale, ha presentato il Progetto di ricerca dal titolo *Assessment of the pathobiological role, diagnostic, and predictive value of the novel cytokine il-30 in prostate cancer* (Analisi del ruolo pato-biologico e del valore prognostico e predittivo della nuova citochina interleuchina - 30 nel cancro della prostata) di cui al codice WFR RF - 2013- 02357552, proposto dalla Dott.ssa Emma Di Carlo, Professore associato dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara, in qualità di Principal Investigator (PI);

Che con nota trasmessa tramite la piattaforma WFR di cui all'ID invio n. 2015007245 del 15/12/2015, acquisita al prot. RA/0318977/DPF 009 del 18/12/2015, il Ministero della Salute ha comunicato alla Regione Abruzzo l'ammissione al finanziamento ministeriale del Progetto di ricerca soprascripto, per la somma di € 420.414,00 (quattrocentoventimilaquattrocentoquattordici/00 euro);

Che con la Convenzione istituzionale n. 3/RF-2013-02357552 (allegato 1 alla presente convenzione attuativa a farne parte integrante e sostanziale), sottoscritta tra il Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità -, la Regione Abruzzo - Destinatario Istituzionale, e la Dott.ssa Emma Di Carlo - Principal Investigator (PI) -, sono state regolate le attività di svolgimento del predetto Progetto di ricerca ed i connessi adempimenti per il predetto importo di € 420.414,00 (quattrocentoventimilaquattrocentoquattordici/00 euro) a valere sui fondi ministeriali per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione "Ricerca scientifica capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS", e secondo il piano esecutivo elaborato dal PI;

Che detto piano esecutivo costituisce allegato d parte integrante della Convenzione istituzionale n. 3/RF-2013-02357552, insieme alle dichiarazioni indicanti le Unità operative coinvolte nel Progetto, la struttura del SSN di svolgimento delle attività, il cronoprogramma, le schede finanziarie rimodulate ecc...(cfr. art. 2 della Convenzione);

Che il Progetto di Ricerca ha durata di 3 (tre) anni, con decorrenza dalla data di inizio delle attività comunicata ai sensi della predetta Convenzione n. 3/RF-2013-02357552;

Tutto ciò premesso

avuto riguardo al Progetto di Ricerca sopraemarginato e richiamata integralmente la Convenzione istituzionale (allegato 1 al presente atto a farne parte integrante e sostanziale) sottoscritta tra il Ministero della Salute, la Regione Abruzzo e la Dott.ssa Emma Di Carlo - Professore associato dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara nonché PI del Progetto di ricerca WFR RF - 2013 -02357552;



LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

Art. 1 - La Regione Abruzzo, quale Destinatario istituzionale, provvederà a comunicare al Ministero della Salute la data d'inizio della attività del Progetto di ricerca ai sensi dell'art. 3 della Convenzione istituzionale n. 3 RF - 2013 - 02357552;

Art. 2 - La somma stabilita ed oggetto della Convenzione istituzionale, pari a complessivi € 420.414,00 (quattrocentoventimilaquattrocentoquattordici/00 euro), viene assegnata dal Ministero della Salute alla Regione Abruzzo a stati di avanzamento delle attività secondo la prevista rateizzazione.

La Regione Abruzzo, tenendo conto delle comunicazioni ministeriali di approvazione degli obiettivi intermedi e finali relazionati dal Principal investigator, provvederà a corrispondere detta somma all'Università "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara successivamente all'incasso del relativo ammontare.

Art. 3 - L'Università "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara, a garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata e della prosecuzione secondo il cronoprogramma previsto:

- si impegna a consentire l'esecuzione del Progetto, per quanto di competenza, attraverso i necessari adempimenti da attuare nel rispetto della vigente normativa di riferimento;
- si impegna a mettere a disposizione del Principal Investigator, per le finalità del progetto, le risorse economiche che siano cadute in perenzione o che non siano state ancora incassate e/o stanziare e/o iscritte dalla Regione Abruzzo sul proprio bilancio;

Art. 4 - Sussistendo controversie in merito all'applicazione della presente Convenzione attuativa, le Parti fissano quale Foro competente quello di L'Aquila;

Art. 5 - Per quanto non contenuto nella presente Convenzione, le Parti fanno riferimento alle norme ed ai regolamenti statali e regionali vigenti in materia;

Art. 6 - Le Parti dichiarano di essere a piena conoscenza e di accettare integralmente il contenuto della **Convenzione n. 3/RF- 2013- 02357552**, stipulata tra il Ministero della Salute, la Regione Abruzzo (Destinatario istituzionale) e la Dott.ssa Emma Di Carlo (Principal investigator, Professore associato Università D'Annunzio), e fanno rimando espresso alle disposizioni in essa contenute che qui si intendono interamente riportate.

*Il Legale Rappresentante
Regione Abruzzo
Il Presidente*

*Il Legale Rappresentante
Università "G. D'Annunzio" Chieti - Pescara
Il Rettore*





GIUNTA REGIONALE



CONVENZIONE

TRA

LA REGIONE ABRUZZO,

L'UNIVERSITÀ "G. D'ANNUNZIO" CHIETI - PESCARA

L'AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA

relativa allo svolgimento del

PROGETTO DI RICERCA SANITARIA

**EFFETTI DEL TRAINING MULTIMODALE SU COGNIZIONE, BIOMARKERS
rs- RMf E SULL'INTEGRITA' STRUTTURALE DEL CERVELLO DI
PAZIENTI AFFETTI DA MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)**

**Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-FMRI and brain
structural integrity in MCI patients**

**Artt. 12 e 12 bis del D Lgs 502/1992 e s.m.i., Bando ministeriale di Ricerca
Finalizzata e Giovani Ricercatori 2013 -
codice progetto WFR RF 2013-02358785**

Area: Ricerca finalizzata - Tipologia: clinico assistenziale

- La *Regione Abruzzo* (C.F. 80003170661) rappresentata dal Presidente pro-tempore, _____, nato a _____ il _____, domiciliato in L'Aquila, Via Leonardo da Vinci n. 6 Palazzo Silone;
- *Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara* (C.F. 93002750698), rappresentata dal Rettore, Prof. _____, nato a _____ il _____, domiciliato presso l'Università degli Studi "G. D'Annunzio" Via dei Vestini, 31- Chieti;
- *L'azienda Sanitaria Locale di Pescara* (C.F./P.IVA 01397530682), rappresentata dal Direttore Generale pro - tempore _____ nato a _____ il _____ nominato con Deliberazione di Giunta Regionale n. _____ del _____, domiciliato presso la Azienda Sanitaria Locale di Pescara, Via Renato Paolini n. 47 Pescara;

ALLEGATO come parte integrante alla del-
berazione n. **551** del **25 AGO 2016**

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Dott. Carlo Massaccesi)

[Signature]

PREMESSO

Che il Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, su proposta della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, acquisito l'accordo in sede di Conferenza Stato Regioni nella seduta del 5 dicembre 2013, nell'ambito del Programma per la Ricerca Sanitaria ex artt. 12 e 12 bis del D Lgs 502/1992 e s.m.i., ha emanato in data 17 dicembre 2013 il Bando della Ricerca Finalizzata 2013;

Che ai sensi del suindicato Bando ministeriale la Regione Abruzzo, quale Destinatario Istituzionale, ha presentato il Progetto di ricerca dal titolo *Effects of multimodal training on cognition, biomarkers, rs-fMRI and brain structural integrity in MCI patients* (Effetti del training multimodale su cognizione, biomarkers rs- rmf e sull'integrità strutturale del cervello di pazienti affetti da mild cognitive impairment MCI) di cui al codice WFR RF - 2013-02358785, proposto dal Dott. Stefano Sensi, Professore associato dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara convenzionato con l'Azienda Sanitaria Locale di Pescara, in qualità di Principal Investigator (PI);

Che con nota trasmessa tramite la piattaforma WFR di cui all'ID invio n. 2015007245 del 15/12/2015, acquisita al prot. RA/0318977/DPF 009 del 18/12/2015, il Ministero della Salute ha comunicato alla Regione Abruzzo l'ammissione al finanziamento ministeriale del Progetto di ricerca sopraspecificato, per la somma di € 366.368,00 (trecentosessantaseimilatrecentosessantotto/00 euro);

Che con la Convenzione istituzionale n. 199/RF-2013-02358785 (allegato 1 alla presente convenzione attuativa a farne parte integrante e sostanziale) sottoscritta tra il Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità -, la Regione Abruzzo - Destinatario Istituzionale, e il Dott. Stefano Sensi - Principal Investigator (PI) - sono state regolate le attività di svolgimento del predetto Progetto di ricerca ed i connessi adempimenti, per un importo di € 366.368,00 (trecentosessantaseimilatrecentosessantotto/00 euro) a valere sui fondi ministeriali per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione "*Ricerca scientifica capitolo 3398/1 ad esclusione degli IRCCS, e 3398/80 e seguenti (perenti) ad esclusione degli IRCCS*", e secondo il piano esecutivo elaborato dal PI;

Che detto piano esecutivo costituisce allegato parte integrante della Convenzione istituzionale n. 199/RF-2013-02358785, insieme alle dichiarazioni indicanti le Unità operative coinvolte nel Progetto, la struttura del SSN di svolgimento delle attività, il cronoprogramma, le schede finanziarie rimodulate ecc...(cfr. art. 2 della Convenzione);

Che per la tipologia progettuale di che trattasi, ovvero ricerca clinico - assistenziale, ai sensi del predetto Bando di riferimento il Ministero rende disponibile le suddette risorse di € 366.368,00, che costituiscono il 50% del budget complessivo destinato al Progetto;

Che ai sensi della Convenzione istituzionale n. 199/RF-2013-02358785 sottoscritta il cofinanziamento si attua secondo "*procedure, modalità e mezzi di finanziamento, non solo in termini di risorse economiche, stabiliti dalle singole Regioni*", con la possibilità, inoltre, che lo stesso possa essere garantito anche da soggetto terzo;

Che il suddetto piano esecutivo parte integrante della Convenzione istituzionale prevede il concorso di tre Unità operative afferenti a:

- Centro di riabilitazione cognitiva per le Demenze e la Demenza di Alzheimer presso il presidio di San Valentino (punto erogativo distrettuale della Azienda Sanitaria Locale di Pescara);



- Centro Studi sull'Invecchiamento (Ce.S.I.) dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara;
- Dipartimento di neuroscienze e imaging dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara;

Che ai sensi del predetto piano esecutivo:

- il Centro di riabilitazione c/o il presidio di San Valentino ASL di Pescara provvede, anche con il concorso del personale universitario in convenzione, al processo di reclutamento, screening e valutazione neuropsicologica ed occupazionale dei pazienti;
- l'Università G. D'Annunzio, con il concorso delle suindicate Strutture, provvede a valutazioni neuroimaging, analisi dei dati di risonanza magnetica, genotipizzazione dei partecipanti, elaborazioni analisi cliniche e analisi dati statistici;

Che il Progetto di Ricerca ha durata di 3 (tre) anni, con decorrenza dalla data di inizio delle attività comunicata ai sensi della predetta Convenzione n. 199/RF-2013-02358785;

Che si rende quindi necessario procedere ad una regolamentazione dell'affidamento dello svolgimento del Progetto di ricerca che trattasi, tra la Regione Abruzzo e le altre Istituzioni coinvolte nell'esecuzione;

Tutto ciò premesso

avuto riguardo al Progetto di Ricerca sopraemarginato e richiamata integralmente la Convenzione istituzionale (allegato I al presente atto a farne parte integrante e sostanziale) sottoscritta tra il Ministero della Salute, la Regione Abruzzo ed il Dott. Stefano Sensi - Professore associato dell'Università G. D'Annunzio Chieti - Pescara convenzionato con la ASL di Pescara nonché PI del Progetto di ricerca WFR RF - 2013 -02358785;

LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

Art. 1 - La Regione Abruzzo, quale Destinatario istituzionale, provvederà a comunicare al Ministero della Salute la data d'inizio della attività del Progetto di ricerca ai sensi dell'art. 3 della Convenzione istituzionale 199 RF - 2013 - 02358785;

Art. 2 - La somma stabilita ed oggetto della Convenzione istituzionale, pari a complessivi € 366.368,00 (trecentosessantaseimilatrecentosessantotto/00 euro), viene assegnata dal Ministero della Salute alla Regione Abruzzo a stati di avanzamento delle attività secondo la prevista rateizzazione.

La Regione Abruzzo, tenendo conto delle previste comunicazioni ministeriali di approvazione degli obiettivi intermedi e finali relazionati dal Principal investigator, provvederà a corrispondere detta somma all'Università "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara, successivamente all'incasso del relativo ammontare.

Il cofinanziamento è assicurato con il contributo delle Unità operative sopraspecificate impegnate nello svolgimento del Progetto di ricerca.

Art. 3 - L'Università "G. D'Annunzio" di Chieti - Pescara e la Azienda Sanitaria Locale di Pescara a garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata e della prosecuzione secondo il cronoprogramma previsto:



- si impegnano a consentire l'esecuzione del Progetto, per quanto di rispettiva competenza, attraverso i necessari adempimenti da attuare nel rispetto della vigente normativa di riferimento;
- si impegnano a mettere a disposizione del Principal Investigator, per le finalità del progetto e per l'intero ammontare del budget previsto, le risorse economiche che siano cadute in perenzione o che non siano state ancora incassate e/o stanziare e/o iscritte dalla Regione Abruzzo sul proprio bilancio.

Art. 4 - Sussistendo controversie in merito all'applicazione della presente Convenzione attuativa, le Parti fissano quale Foro competente quello di L'Aquila;

Art. 5 - Per quanto non contenuto nella presente Convenzione, le Parti fanno riferimento alle norme ed ai regolamenti statali e regionali vigenti in materia;

Art. 6 - Le Parti dichiarano di essere a piena conoscenza e di accettare integralmente il contenuto della **Convenzione n. 199/RF- 2013- 02358785**, stipulata tra il Ministero della Salute, la Regione Abruzzo (Destinatario istituzionale) ed il Dott. Stefano Sensi (Principal investigator, Professore associato Università D'Annunzio convenzionato con la ASL di Pescara), e fanno rimando espresso alle disposizioni in essa contenute che qui si intendono interamente riportate;

DATA,

*Il Legale Rappresentante
Regione Abruzzo*

Il Presidente

*Il Legale Rappresentante
Università "G. D'Annunzio"*

Chieti - Pescara

Il Rettore

*Il Legale Rappresentante
Azienda Sanitaria Locale di
Pescara*

Il Direttore Generale

