

TITOLO PROGETTO	ACRONIMO	RESP. SCIENTIFICO	PARTNERSHIP	ABSTRACT	AVVIO PROGETTO	FINE PROGETTO	OUTPUT
<b>Registro regionale per la SLA, la FTD-P e patologie affini in Puglia</b>	<b>QUALIFYCARE</b>	<b>Prof. G. Logroscino</b>		<p>I casi incidenti (diagnosi effettuata nel 2017) ed eventuali casi prevalenti (con una diagnosi antecedente all'anno 2017 e ancora in vita alla data di inizio studio) con diagnosi di SLA sospetta, possibile, probabile o definita, secondo i criteri di El Escorial, di FTD secondo i criteri di Neary e Gorno-Tempini, o di Demenza a corpi di Lewy secondo i criteri di McKeith nell'anno 2017, saranno intercettati ed arruolati nei registri. I casi di SLA ed FTD saranno segnalati al PI o ai suoi collaboratori da neurologi territoriali o ospedalieri della Regione Puglia facenti parte di una rete di collaborazione. Si calcola di arruolare circa 80-110 casi incidenti di SLA, 80-100 casi incidenti di FTD, 100-110 casi incidenti di DLB e 2-8 casi di MGAD. Saranno inoltre inseriti nel registro anche eventuali casi prevalenti di patologia segnalati dai colleghi. I pazienti saranno visitati presso il CMNDG, Università degli Studi di Bari, c/o Azienda Ospedaliera Card. G. Panico, Tricase (Lecce). Nel caso di impossibilità a raggiungere il centro una apposita scheda raccolta dati sarà compilata da parte del neurologo segnalatore. Le visite di follow-up saranno effettuate con cadenza semestrale. Al baseline e durante le visite di follow-up i pazienti saranno sottoposti ad un esame neurologico standard e ad una valutazione neuropsicologica completa. Particolare interesse sarà dedicato allo studio del pattern di diffusione di malattia, alla storia naturale delle stesse ed alle forme di overlap. Al baseline, a ciascun paziente (o, in alternativa al caregiver) sarà somministrato un questionario dettagliato riguardante l'anamnesi personale e familiare. Il questionario servirà a raccogliere informazioni circa storia lavorativa, esposizioni occupazionali, attività fisica, traumi pregressi, abitudine tabagica, consumo di alcool, abitudini alimentari, storia familiare di patologie neurodegenerative, patologie concomitanti. La storia familiare sarà raccolta in maniera estremamente dettagliata con ricostruzione dell'albero genealogico per ciascun paziente arruolato. Tutti i dati ottenuti saranno inseriti in un database dedicato e sottoposti ad analisi statistica. Un consenso informato scritto sarà firmato da ciascun paziente. Lo studio sarà approvato dai Comitati Etici locali.</p>	08/11/2016	31/12/2021	

<p><b>Latin American Epidemiologic Network for alls</b></p>	<p><b>LAENALS</b></p>	<p><b>Prof. G. Logroscino</b></p>	<p>College of the Holy, University of Chile, Institute of Neurology and Neurosurgery Havana, University of the Republic of Uruguay, University of Bari Aldo Moro-SMBNOS, 6. Research Motor Neurone</p>	<p>LAENALS will extend the existing high quality epidemiologic and quantitative exposure dataset in EuroMOTOR to 3 regions- two in South America and one in the Caribbean basin. These data can be directly compared with those generated by European Euro-MOTOR partners, and with relevant and publicly available data from population based surveys in North America. This will not only generate the first case control population based cohort of exposure from different admixed populations for 3 different regions of Latin America, but will also provide a unique opportunity to integrate data on environmental exposures into large scale datasets across Latin America, and will provide a coherent infrastructure from which gene-environment interaction studies can be conducted in the future. Data from the LAENALS consortium will also be of value to the sizeable Hispanic population in the US. LAENALS will also build on successful existing collaborations within the network of ENCALS based population registries in Europe , and as has been the case with Euro-MOTOR, can expand to facilitate similar population-based case control studies in other Latin American regions.</p>	<p>08/05/2017</p>	<p>/</p>	
---	-----------------------	---------------------------------------	--	--	-------------------	----------	--

<p><b>Identification of brain development gene co-expression networks to understand risk for schizophrenia</b></p>	<p><b>FLOURISH</b></p>	<p><b>Prof. G. Pergola</b></p>	<p>Lieber Institute di Baltimora</p>	<p>Schizophrenia risk is largely determined by genetic variation and is associated with altered development of several brain regions. Since there are likely thousands of genetic risk variants, the biology of risk and its effects on neural development cannot be determined by examining one gene at a time. Rather, it is important to understand how these genes converge into molecular pathways that determine overall risk. Genes converge into pathways because they are coordinated in response to environmental and physiologic factors. Hence, FLOURISH aims to identify biologically plausible pathways of convergence of genetic risk for schizophrenia along neural development in critical brain regions involved in schizophrenia risk. Gene Co-expression Network Analysis is effective to identify pathways of genes that are regulated, and thus expressed, together. FLOURISH will study how gene co-expression unfolds along the lifespan in the prefrontal cortex, hippocampus and striatum. Gene co-expression networks will then be associated with genetic variants to identify markers of pathway co-regulation. Genetic markers of pathways co-regulation will be combined into polygenic scores that will be tested as predictors of the structure and activity of the target brain regions assessed by magnetic resonance imaging. The action will consist of a training period (2 years) which Dr. Giulio Pergola will spend at the Lieber Institute for Brain Development (LIBD) at Johns Hopkins University, Baltimore, USA. LIBD is unique because of the unrivalled technology, expertise and research data regarding brain development. Dr. Pergola will be training about RNA analyses and return to the University of Bari Aldo Moro (UNIBA) in the final year, to validate his genetic discoveries by means of neuroimaging. UNIBA is currently setting up the largest neuroimaging center in southern Italy and plans to have Dr. Pergola build an imaging genomics team to promote personalized medicine in psychiatry.</p>	<p>08/11/2018</p>	<p>07/11/2021</p>	
<p><b>Insedimento Nuovo TECNOPOLO per la medicina di precisione</b></p>	<p><b>TECNOMED</b></p>	<p><b>Prof. G. Logroscino</b></p>	<p>CNR Lecce- Istituto Tumori Giovanni Paolo II, DSMBNOS</p>	<p>Obiettivo primario del TecnoPolo è dare impulso alla ricerca nel settore della Medicina di Precisione con approcci innovativi basati sulle nanotecnologie e la traslazione dei risultati nella prevenzione e nel trattamento dei tumori e delle malattie neurodegenerative. Ciò mira ad inserire la Puglia in un futuro network italiano di poli di eccellenza collegati a centri di ricerca (IRCCS) attivi nei macrosettori Oncologia e Neuroscienze per affrontare con approcci di ultima generazione patologie tra le più socialmente rilevanti della nostra epoca. La sinergia tra CNR Nanotec di Lecce, l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e il CMNDG di Tricase, insieme all'avvio nelle Università Pugliesi di un programma innovativo di alta formazione nel settore delle scienze della vita, permetterà di dare impulso alla medicina traslazionale in Puglia (dalla ricerca alla sperimentazione dell'uomo), creando un polo di rilevanza europea nella ricerca e nella</p>	<p>18/07/2019</p>	<p>18/07/2025</p>	

			<p>clinica e contribuendo ad invertire sia il flusso di cervelli sia il flusso di pazienti che ora dalla Puglia si dirige verso centri del nord Italia ed europei clinici e di laboratorio. Obiettivo secondario, ma altrettanto cruciale, è favorire la nascita di attività imprenditoriali ad elevato contenuto tecnologico (start up, spin off, etc.) radicate sul territorio pugliese, che possano sviluppare a livello industriale i risultati della ricerca traducendoli in prodotti accessibili sul mercato, e quindi ai clinici e ai pazienti, con significative ricadute occupazionali. Tale aspetto necessita il parallelo avvio di un programma coordinato a livello regionale di incubazione/accelerazione di iniziative di imprenditoria innovativa, dunque la creazione di un ecosistema di competenze in ambito scientifico, manageriale, economico e giuridico capace di valorizzare il know-how acquisito in prodotti finiti spendibili sul mercato.</p>			
<p><b>Individuazione Precoce del Rischio Psichiatrico: Studio Longitudinale di Endofenotipi coinvolti nel Rischio per Psicosi e Disturbo Bipolare.</b></p>	<p><b>DIEF</b></p>	<p><b>Prof. A. Bertolino</b></p>	<p>La schizofrenia e il disturbo bipolare rappresentano due severe malattie mentali complesse ad eziologia sconosciuta, la cui diagnosi viene posta sulla base di criteri clinici, poiché non esistono test patognomonici che permettano di formularla. In particolare, da un punto di vista clinico, la schizofrenia si caratterizza per sintomi appartenenti a tre principali cluster: sintomi positivi (come deliri e allucinazioni), sintomi negativi (come ritiro sociale, apatia, abulia) e sintomi cognitivi (come deficit della memoria e dell'attenzione); invece, il disturbo bipolare si caratterizza per episodi di oscillazioni del tono dell'umore in senso maniacale, depressivo o misto, associati a disturbi del pensiero, del comportamento e, alle volte, a sintomi psicotici. Queste due patologie possono essere considerate i due disturbi mentali più gravi e invalidanti per diverse ragioni. Da circa due decenni la ricerca sulla schizofrenia e, più recentemente, quella sul disturbo bipolare ha cercato di identificare strategie di prevenzione atte al riconoscimento e all'intervento precoce durante la fase prodromica della malattia nell'intento di a) migliorarne il decorso; b) prevenire/attenuare l'esordio del primo episodio di psicosi alleggerendo, così, il carico personale ed economico; c) esaminare fattori di rischio e biomarkers predisponenti alla transizione in schizofrenia o in altri disturbi dello spettro psicotico e in disturbo bipolare.</p>	<p>21/12/2017</p>	<p>31/12/2021</p>	
<p><b>A.I.M. Attrazione e mobilità internazionale PON Ricerca e Innovazione 2014-2020</b></p>	<p><b>A.I.M.</b></p>	<p><b>Prof. G. Villani</b></p>	<p>Lo scopo generale del presente progetto è quello di i) comprendere il ruolo dei mitocondri e dello stress ossidativo nei processi di neurodegenerazione e di tumorigenesi enteroepatica, ii) modulare la capacità funzionale mitocondriale mediante manipolazione genica di PGC-1<math>\alpha</math> e PGC-1<math>\beta</math>; iii) studiare la risposta di questi stati patologici a principi attivi e/o regimi alimentari, con possibile impatto a livello clinico e farmacologico.</p>	<p>29/10/2019</p>	<p>29/10/2022</p>	

<p><b>AQP4 – Isoforms and brain edema</b></p>	<p><b>AQP4</b></p>	<p><b>Prof. A. Frigeri</b></p>	<p>Dipartimento di Bioscienze - Albert Einstein College Of Medicine</p>	<p>Un primo obiettivo del progetto di ricerca è di valutare il contributo delle differenti isoforme dell'acquaporina-4 (AQP4) nella stabilizzazione della barriera emato-encefalica (BEE) utilizzando un modello di perfusione ad elevata pressione idrostatica. Il gruppo proponente intende infatti impiegare differenti modelli murini al fine di comprendere come l'espressione delle diverse isoforme dell'AQP4 possa influenzare l'organizzazione dei complessi proteici associati alla distrofina (DAPC) a livello dei processi astrocitari perivascolari e se tale fenomeno possa perturbare la permeabilità della barriera emato-encefalica e l'espressione delle proteine che costituiscono le giunzioni strette (tightjunction) dell'endotelio. Questo studio è necessario per un' appropriata comprensione del ruolo funzionale dell'AQP4 nel sistema nervoso centrale e per una corretta interpretazione degli effetti patofisiologici osservati in seguito alla delezione del gene dell'AQP4. A tal fine si intende utilizzare un modello animale AQP4ex-KO in cui è stata selettivamente soppressa l'isoforma AQP4ex mediante la tecnologia CRISPR/Cas9. Per impedire la traduzione dell'isoforma AQP4ex, il codone di stop "debole" (UGA) dell'AQP4 è stato modificato in uno più "forte" (UAA) e, due successivi codoni di stop (UAA) sono stati introdotti, dopo il primo, al fine di aumentare le probabilità di successo del nostro modello. Si intende inoltre utilizzare topi AQP4ex-WT, AQP4-WT e AQP4-KO (totalmente mancante di AQP4 in quanto omozigoti per la delezione di parte dell'esone 1 del gene codificante per l'AQP4) e AQP4M23-WT e AQP4M23-KO (knockin per una mutazione puntiforme nel locus genico dell'AQP4 che determina la selettiva espressione di un' isoforma di AQP4, AQP4-M1, mentre impedisce l'espressione della isoforma AQP4-M23) al fine di confrontare i risultati ottenuti dal nuovo modello murino. Questa indagine sarà eseguita mediante l'utilizzo di traccianti dell'integrità della BEE. A questo scopo verrà utilizzato il metodo basato sull'utilizzo della perossidasi di rafano in esperimenti di 8 istochimica e parallelamente mediante esperimenti di immunofluorescenza saranno valutati i livelli di espressione di alcune proteine della BEE e dei processi astrocitari. Inoltre, accanto agli effetti sulla BEE, un secondo obiettivo dello studio è di valutare il ruolo di AQP4ex nell'edema cerebrale. Studi precedenti hanno ampiamente dimostrato il ruolo di AQP4 nella formazione e risoluzione dell'edema cerebrale ma non ci sono informazioni circa il ruolo specifico dell'isoforma espressa selettivamente a livello della BEE. Questa indagine verrà eseguita mediante esperimenti di risonanza magnetica, utilizzando il modello dell'intossicazione da acqua, per valutare l'integrità della BEE e la formazione di edema in topi in cui l'AQP4 perivascolare del sistema nervoso centrale è soppressa. L'analisi sarà condotta in collaborazione con il CNR di</p>	<p>01/05/2020</p>	<p>31/10/2021</p>	
---	--------------------	------------------------------------	---	--	-------------------	-------------------	--

				Lecce (Prof.ssa Rosaria Rinaldi, CNR-NANO) che dispone dello specifico strumento per effettuare indagini di RM in animali di piccola taglia (1 T Bruker ICON) e delle competenze necessarie a questa analisi.			
<b>Factors influencing real-life functioning of people with a diagnosis of schizophrenia: a four-year follow-up multicenter study</b>		<b>Prof. A. Bertolino</b>	Università di Torino, Università dell'Aquila, Università di Genova, UNIBA	<p>The improvement of real-life functioning is today a major goal of advanced integrated treatment programs for people with schizophrenia. In a previous cross-sectional multicenter study, we investigated the factors influencing real-life functioning of 921 people with schizophrenia living in the community. In a subsequent network analysis, we characterized the interrelationships between cognitive impairment, psychopathological variables, functional capacity, personal resources, perceived stigma and real-life functioning. The cross-sectional nature of these findings, however, does not allow any cause-effect inference about the examined variables. To date, only very few longitudinal studies have attempted to identify major predictors of real-life functioning in people with schizophrenia.</p> <p>The present 4-year follow-up study is aimed to identify predictors and mediators of real-life functioning in people with schizophrenia, with a longitudinal design allowing inferences on cause-effect relationships, and including a large number of variables related to the illness, patients' personal resources, and the context in which they live. Advanced statistical models (structural equation modeling and network analysis), enabling cause-effect inferences, will be used for data analyses. In addition, we will investigate the associations of real-life functioning and its determinants with multimodal structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) indices, as well as with genetic data.</p> <p>The objectives of the study are:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) To identify predictors and mediators of real-life functioning in people with schizophrenia through a longitudinal study. The indices evaluated at baseline, i.e. 4 years before the enrollment in the present study, will be used to predict real-life functioning at follow-up. Moreover, the association of the variations of predictors and mediators with those of functioning, with respect to baseline, will be evaluated.</li> <li>2) To identify which variables can be regarded as direct or mediated determinants of the outcome, by exploring the connections between different factors over time, thus verifying cause-effect relationships.</li> <li>3) To investigate the associations of multimodal structural and functional MRI data with outcome in real-life functioning, as well as with clinical variables identified as its determinants, controlling for the potential confounding effect of several factors not specific to the syndrome.</li> </ol>	29/08/2019	28/02/2023	

4) To explore the associations of polygenic risk score for schizophrenia (PGRS) with structural and functional MRI data, and with different psychopathological dimensions, neurocognitive domains and real-life functioning.

5) To evaluate potential associations of single nucleotide polymorphisms related to the glutamatergic pathway (GLU-PGRS) with cognitive impairment, negative symptoms and real-life functioning in subjects with schizophrenia.

All patients included in the baseline study who accept to participate in the follow-up study will be enrolled. MRI recordings will be conducted in a subsample of at least 200 patients, by using a 3 Tesla magnet.

Structural examination will include cortical thickness and subcortical volumes, while diffusion tensor imaging will explore white matter fractional anisotropy. Functional MRI will assess task-related brain activation during working memory and emotional recognition.

A structural equation model will be used to identify baseline predictors and mediators of real-life functioning at follow-up. Variables related to the illness, personal resources and context, measured at baseline, will be used as the exogenous (predictor) or endogenous (mediating) variables. In a second analysis, changes (follow-up vs. baseline) of the variables related to the three categories will be used as exogenous or endogenous variables, while changes in functioning will be used as dependent variables.

To assess the interrelationships and the causality relationships among psychopathology, cognitive dysfunctions, functional capacity, personal resources, perceived stigma and real-life functioning, a network analysis will be used.

Sparse canonical correlation analyses with robust reliability testing will be used to test the associations of clinical variables with neuroimaging indices (controlling for several non-specific variables) as well as with PGRS and GLU-PGRS.

<p><b>Phonetic analysis of dysarthric speech by speakers of different varieties of Italian to develop clinical tools: objective, quantitative assessment for severity measurement, early diagnosis and rehabilitation planning, taking into account sociophonetic variation - phonetics4Tools</b></p>		<p><b>Prof.ssa M.L. Fiorella</b></p>	<p>Unisalento, UNIBA, Università Kore di Enna</p>	<p>In a multidisciplinary perspective, the aim of this project is to perform a detailed phonetic analysis on idiopathic Parkinson's disease dysarthric speech by speakers of different varieties of Italian, to develop perspectives and tools for clinical practice that take variation into account. The focus is on speech intelligibility and accuracy, Italian is characterized by a very strong sociolinguistic variation that affects speech with respect to both segments (vowels and consonants) and prosody (e.g., rhythm, intonation). In the case of non-pathological speech, such variation impact on speech production and may offer listeners many information (e.g., where the speaker comes from); however, such variation affecting speech production usually does not interfere with the intelligibility of speech, that is with the degree to which the speech of a person may be understood by a listener.</p> <p>On the contrary, intelligibility is affected by speech pathologies that alter production accuracy, for instance in the case of dysarthria due to idiopathic Parkinson's disease; it is measured as an index of speech disorder severity. Though it depends on a number of factors, such as accuracy in speech production, the medium (e.g., environmental noise) and the listener's capability to integrate information missing in the speech signal (e.g., via context information), speech intelligibility is, in fact, related to limitation "in functional speech performance".</p> <p>In evaluating dysarthric speech intelligibility (and accuracy too) it is important to identify different kinds of "alterations" in speech production and, in particular, to separate variability due to dysarthria from other sources of variation, such as those related to sociolinguistic factors. In fact, the specific features of a speech variety represent the starting point of speech alterations regarding accuracy and, therefore, have to be considered in order to precisely identify changes due to dysarthria. In subjective evaluations, e.g., by medical doctors, this may be implicitly done. However, variability due to dysarthria has to be explicitly separated from linguistic variation in the case an objective, automatic assessment of intelligibility (and accuracy) should be achieved. Importantly, an objective, automatic assessment is desirable in the clinical practice, being repeatable, more reliable and less time consuming than subjective evaluation.</p> <p>In the project, speech intelligibility and accuracy are investigated as core aspects in Parkinson's dysarthria as developed by 40 speakers of two varieties of Italian, by integrating knowledge on sociolinguistics, phonetics and phonology, neurology and computer science.</p> <p>Phonetic analysis accomplished with advanced software and hardware, software applications exploiting statistics, and data-driven learning algorithms may play a key role in developing objective automatic intelligibility (via accuracy) measurements, which are useful for a severity</p>	<p>29/12/2019</p>	<p>29/06/2023</p>	
---	--	--------------------------------------	---	---	-------------------	-------------------	--

assessment of the disease, and possibly for an early diagnosis of the dysarthria. In particular, an integrated sociophonetic, phonological and medical approach may be useful in accurately assessing dysarthria severity by separating variability due to dysarthria from other sources of variation, such as those related to the variety of language spoken by speakers; it may also be successful in identifying relevant, shared, and individual features in Parkinson dysarthria. Moreover, the integrated approach may help defining speaker-specific rehabilitation programs due to the information collected on individual speaker's speech production.

The proposed approach aims at 1) identifying relevant phonetic features in Parkinson dysarthria that have an impact on speech intelligibility and production accuracy, separating variability due to dysarthria from features due to sociolinguistic variation, and at 2) developing perspectives and tools for clinical practice that take into account speech variation.

- These goals will be reached by:
- a) collecting the first acoustic and articulatory corpus on dysarthric speech produced by speakers of two linguistically different varieties of Italian (spoken in Lecce and Bari, 40 speakers);
  - b) analyzing the phonetic features of two severity levels of dysarthric speech, taking into account b1) both traditional segmental (consonantal and vocalic) features and prosodic features, starting with intonational ones, b2) articulatory/kinematic information, as well as acoustics, and b3) the phonological features of the linguistic systems of the speakers;
  - c) realizing a tool based on both acoustic and articulatory/kinematic data (the AAprofile), aimed to orient and customize rehabilitation;
  - d) implementing a dual purpose software (based on acoustic and articulatory/kinematic data) for the objective assessment of speech accuracy/intelligibility, with regard both to dysarthria severity and the early diagnosis of dysarthria.

<p><b>Dopamine -Dysbindin genetic interaction: a multidisciplinary approach to characterize cognitive phenotypes of schizophrenia and develop personalized treatments</b></p>		<p><b>Prof. G. Pergola</b></p>	<p>Università di Catania, Università Cattolica del Sacro Cuore, Università di Modena e Reggio Emilia, Università di Udine, UNIBA, Università di Bologna</p>	<p>Schizophrenia is a disabling disorder that seriously affects patients and their families' daily lives. The etiology of schizophrenia is complex and largely unknown, with a strong genetic contribution. While several potential schizophrenia-susceptibility genes have been identified, their effects are small and replication remains difficult, likely because of the complexity of the disease, genetic and clinical heterogeneity and the potential impact of gene-gene interactions. In this context, DTBP1 (Dysbindin, Dys) and the dopamine D2-like receptors (D2R and D3R) are three leading candidate susceptibility genes for schizophrenia. In particular, they are all implicated in the regulation of dopamine signaling that plays a key role in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Dys gene expression and its protein levels are reduced in patients with schizophrenia and genetic variants reducing dys expression impair cognitive abilities, probably as a consequence of an up-regulation of D2-like receptors on the neural surface in brain areas associated with schizophrenia. Therefore, the study of DTNBP1, D2R and D3R and their functional interaction is fundamental for the identification of the mechanisms involved in the pathogenesis of schizophrenia and response to treatments. However, these interactions have not been studied yet leaving an important gap in knowledge. This project will assess the functional interactions among dysbindin, D2R and D3R through a multidisciplinary approach combining preclinical studies and neuroimaging/genetic studies in healthy volunteers and patients with schizophrenia. Special emphasis will be placed on cognitive abnormalities, since they are core-enduring symptoms in schizophrenia, dramatically contributing to poor functional outcomes in patients and currently representing a great "unmet therapeutic need". Thus, findings from this project can contribute to the development of effective tools (e.g. genetic testing) to provide personalized treatments, improving response rates, and identify new therapeutic targets. The preclinical part of the project will study behavioral and neuronal alterations involved in the neurodevelopment of dysbindin, D2R and D3R knockout mice and double knockouts D2R*Dys and D3R*Dys (U1/Drago). In this context, mutant mice bearing selective mutations of schizophrenia-susceptibility genes are unique tools to elucidate the neurobiological basis of this disabling disorder. In these models, we will also study the molecular, proteomic and electrophysiological modifications induced by the acute and chronic administration of antipsychotics (U1/Drago, U2/D'ascenzo and U3/Tascedda), to investigate the biological mechanisms of drug response. From a translational point of view, in silico models will be used to study both the genetic co-expression network of DRD3 and to identify polymorphisms involved in the control of the expression of these genes that</p>	<p>29/08/2019</p>	<p>28/02/2023</p>	
---	--	------------------------------------	---	--	-------------------	-------------------	--

				<p>will be used to calculate a polygenic score (U4/Pergola). The neural effects of the DRD3 co-expression network will be investigated using morphological and functional neuroimaging on healthy subjects (U5/Sambataro). Finally, results from previous project phases will be validated and expanded with a genetic case-control and pharmacogenetic study in patients with schizophrenia (U6/Serretti).</p> <p>The combination of these pre-clinical and clinical complementary approaches represents the first attempt to study the interactions between Dysbindin, D3R and D2R genes, which will provide new insights into the pathogenetic mechanisms of schizophrenia, contribute to the biological characterization of phenotypes of the disease and the mechanisms of antipsychotics response. This last objective can allow the development of personalized treatments and the identification of novel pharmacological targets.</p>			
<b>I grandi animali come modelli traslazionali per il ripristino della funzione motoria dopo ricostruzione della interruzione acuta di midollo spinale</b>		<b>Prof. F. Signorelli</b>		//	23/12/2020	31/12/2023	
<b>Valutazione del trattamento delle maculopatie con percorso Fast-Track ed Arcsterile</b>		<b>Prof. G. Alessio</b>		Per le varie forme di Maculopatie Essudative sono stati sviluppati diversi protocolli terapeutici relativamente all'impiego di farmaci anti-Vascular Endothelial Growth Factor e steroidei somministrati in sede intravitreale, ma è risultato necessario definire nuove modalità di gestione dei pz in un centro dedicato alla diagnosi ed al trattamento medico delle maculopatie essudative mediante un percorso diagnostico-terapeutico facilitato che consenta immediatamente dopo la diagnosi, di eseguire la terapia intravitreale nella medesima giornata, attraverso l'impiego di un setting chirurgico quale l'ARC Sterile. Tale setting consente di ottenere una sterilità certificata sul sito chirurgico. Si valuteranno gli aspetti	28/12/2020	31/12/2023	

				epidemiologici della popolazione afferente, l'efficacia del trattamento rispetto ai parametri anatomo-funzionali internazionalmente riconosciuti, gli eventuali biomarcatori anatomici predittivi dell'efficacia terapeutica e l'eventuale impatto socio-assistenziale.			
<b>4FRAILTY – “Sensoristica intelligente, infrastrutture e modelli gestionali per la sicurezza di soggetti fragili”</b>	<b>4FRAILTY</b>	<b>Prof.ssa M. De Tommaso</b>	Deto-Farmacia- Biologia- Bioscienze- Biotecnologie e Biofarmaceutica	Uno studio commissionato dall'Unione europea all'Agenzia PwC services indica la mHealth (mobile health) un driver essenziale per i costi del Sistema Sanitario Europeo. La presenza simultanea nel mondo industrializzato di due fenomeni come l'incremento della vita media della popolazione e l'aumento del numero di pazienti con malattia cronica, induce a ricercare nuovi modelli assistenziali “centrati” sui bisogni dei pazienti: l'obiettivo è quello di spostare la cura del paziente dall'Ospedale al suo ambiente di vita quotidiana e per far ciò è anche necessario identificare sistemi di assistenza poco invasivi e facilmente accettati dal paziente. Si vede come rispetto alla pandemia delle malattie croniche, il potenziamento dei sistemi sanitari tradizionali determinerebbe una perdita ulteriore di risorse; la prevenzione è quella che darebbe il maggior risparmio di risorse ma non è praticabile nei fatti su larga scala e in generale i sistemi sanitari non sono preparati alla disseminazione delle informazioni e allo screening dei fattori di rischio essendo stati “pensati” strutturalmente solo per curare. Il trattamento in remoto con il monitoraggio mediante sensori è dopo la prevenzione il più cost-effective ed anche il più realistico. La finalità del progetto è lo sviluppo di nuove soluzioni tecnologiche per gli ambienti di vita finalizzate al miglioramento la qualità della vita di utenti fragili.	01/06/2020	01/12/2022	

<p><b>Anomalie ossee su base genetica ed epigenetica nella popolazione Pugliese e linee guida nella diagnosi e terapia e gestione clinica della osteogenesi imperfetta (A.Pu.L.I.A.)</b></p>		<p><b>Prof.ssa D. De Vito</b></p>	<p>L'osteogenesi imperfetta (OI) comprende un gruppo eterogeneo di disturbi genetici caratterizzati da maggiore fragilità ossea, bassa massa ossea e suscettibilità alle fratture con gravità variabile. La prevalenza è stimata tra 1/10.000 e 1/20.000 della popolazione generale. Nel 95% dei casi, l'OI è causato da mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2 (17q21.33 e 7q21.3) che codificano le catene alfa1 e alfa2 del collagene di tipo I. Queste mutazioni possono causare cinque differenti forme cliniche di OI a trasmissione autosomica dominante. Sono anche osservate forme autosomiche recessive di OI e sono causate da mutazioni nei geni LEPRE1, CRTAP e PPIB (1p34.1, 3p22 e 15q21-q22). Le forme autosomiche recessive sono sempre forme gravi con ipotonia grave.</p> <p>La caratteristica clinicamente più rilevante di tutti i tipi di OI è la fragilità ossea, che si manifesta sotto forma di numerose fratture spontanee.</p> <p>L'osteogenesi imperfetta di tipo II è letale, il tipo III è grave, i tipi IV e V sono di gravità moderata e il tipo I è lieve.</p> <p>Il tipo I è definito "non-deformante" con altezza normale o bassa statura e sclera bluastra.</p> <p>I pazienti con tipo II presentano fratture multiple costali e delle ossa lunghe alla nascita, deformità marcate, ampie ossa lunghe, bassa densità ai raggi X del cranio e sclera scura.</p> <p>I principali segni di tipo III comprendono una statura molto bassa, un viso di forma tipicamente triangolare, una grave scoliosi, sclera grigiastro e anomalie dentarie.</p> <p>I pazienti con tipo IV hanno una statura moderatamente bassa, scoliosi da lieve a moderata, sclera grigiastro o bianca e anomalie dentarie.</p> <p>Il tipo V è caratterizzato da bassa statura da lieve a moderata, dislocazione della testa radiale, membrane interossee mineralizzate, callo iperplastico, sclera bianca.</p> <p>Sono stati osservati altri tipi geneticamente diversi (tipi da V a IX) ma non sono clinicamente diversi dai tipi IIIV.</p> <p>La diagnosi si basa su risultati clinici scheletrici ed extra-scheletrici. Gli studi radiologici rivelano l'osteoporosi e la presenza di ossa di tipo vermiforme. La densitometria ossea TIPICAMENTE conferma la scarsa massa ossea.</p> <p>Attualmente, non esiste una vera e propria cura, ed il paziente affetto da OI deve sottoporsi ad un tipo di gestione multidisciplinare che prevede il coinvolgimento di medici specialisti, ortopedici, internisti, odontoiatri, igienisti, esperti in medicina rigenerativa/ricostruttiva, fisiatristi e fisioterapisti. I bifosfonati sono considerati come il gold standard di cura per le forme gravi ma non costituiscono una terapia vera e propria.</p> <p>Molto importante è la prevenzione della carenza di vitamina D e calcio per tutto l'arco della vita.</p> <p>Fondamentale è la diagnostica precoce e multidisciplinare, e la corretta informazione.</p>	<p>01/01/2021</p>	<p>01/01/2022</p>	
--	--	---------------------------------------	--	-------------------	-------------------	--

<p><b>Determinazione dei Biomarcatori precoci della malattia di Niemann Pick di tipo C nel sistema olfattivo</b></p>		<p><b>Prof. M. Dibattista</b></p>	<p>Meccanismi neurofisiologici alla base della malattia di Niemann Pick di tipo C1 (NPC1), una rara lipidosi genetica caratterizzata da deficit metabolici e neurologici, sono ancora in parte sconosciuti. In altre malattie neurodegenerative (come il morbo di Alzheimer, il Parkinson) il declino dell'abilità olfattiva è un segno distintivo della progressione della malattia stessa, ne consegue che sarebbe interessante determinare se ciò accade anche nella NPC1. Userò il sistema olfattivo come modello per esplorare la progressione della neurodegenerazione e per descrivere i tratti comportamentali, elettrofisiologici e molecolari nella fase pre-sintomatica della malattia, soprattutto prima che si verifichino deficit neurologici come atassia e perdita dell'udito. Ciò contribuirà al rilevamento della malattia nella sua fase iniziale, migliorando così le opzioni di trattamento.</p> <p>In NPC1, la neurodegenerazione è conseguente all'alterata omeostasi dei lipidi e riguarda maggiormente i neuroni cerebellari. Altre aree del sistema nervoso coinvolto potrebbero essere quelle olfattive, infatti in un modello murino della malattia di NPC1 sono presenti deficit olfattivi di cui però non si conosce la progressione. Usando un modello murino di NPC1 userò i paradigmi comportamentali per studiare se i deficit olfattivi compaiono prima dei problemi neurologici. Descriverò quindi i primi biomarcatori olfattivi della malattia combinando tecniche elettrofisiologiche e molecolari.</p> <p>Il mio studio descriverà gli eventi che precedono la comparsa dei disturbi neurologici. Definirò un periodo critico che rappresenterà la fase pre-sintomatica o precoce della progressione della malattia, un periodo in cui potrebbero essere applicati farmaci per il trattamento sintomatico della malattia NPC1.</p>	<p>01/01/2021</p>	<p>16/07/2023</p>	
--	--	---------------------------------------	--	-------------------	-------------------	--

<p><b>Alterazioni lipidiche, ultrastruttura e funzionalità mitocondriale nella Sindrome di Barth</b></p>		<p><b>Prof.ssa S. Lobasso</b></p>	<p>L'alterazione qualitativa e quantitativa dei livelli del fosfolipide cardiolipina, presente esclusivamente nelle membrane mitocondriali di tutte le cellule eucariotiche, rappresenta un processo patologico riscontrato nelle disfunzioni mitocondriali alla base di numerose malattie. In particolare i pazienti affetti da una malattia rara frequentemente letale, chiamata Sindrome di Barth (BTHS), presentano cardiomiopatia, miopatia scheletrica, debolezza muscolare e affaticamento, sintomi spesso riscontrati nelle malattie mitocondriali in generale. Tuttavia la BTHS è l'unica malattia umana la cui eziologia è rappresentata da un difetto su basi genetiche a carico dell'enzima coinvolto nel rimodellamento della cardiolipina, chiamato tafazzina. Purtroppo i meccanismi molecolari e biochimici, che scaturiscono dall'alterazione del fosfolipide e che causano la disfunzione mitocondriale e quindi la sindrome, sono ancora poco chiari. In questo progetto di ricerca si intende investigare sul possibile ruolo svolto dalla cardiolipina nello stabilire e mantenere l'organizzazione e l'ultrastruttura mitocondriale. Pertanto prevediamo di analizzare in parallelo i cambiamenti ultrastrutturali e lipidici nei mitocondri isolati da un modello animale della Sindrome di Barth (topi TAZ KD) durante le diverse attività metaboliche mitocondriali e in condizioni di ipossia. Si intende anche studiare l'effetto di un piccolo peptide che presenta elevata affinità per la cardiolipina, chiamato Bendavia, già utilizzato in alcuni trial clinici di malattie mitocondriali, sulle alterazioni metaboliche riscontrate nei tessuti degli animali TAZ KD e nei pazienti BTHS. A tal riguardo si prevede di analizzare il rapporto cardiolipina/monolisocardiolipina in leucociti isolati da pazienti BTHS mediante spettrometria di massa MALDI-TOF con un metodo recentemente messo a punto dal nostro gruppo di ricerca, al fine di verificare se il trattamento in vitro con il peptide Bendavia possa eventualmente alterarlo. Una migliore comprensione dell'impatto delle alterazioni lipidiche e mitocondriali nella fisiopatologia della BTHS può contribuire allo sviluppo di specifici approcci terapeutici della malattia, ancora non autorizzati in Italia e nel resto del mondo.</p>	<p>01/01/2021</p>	<p>16/07/2023</p>	
<p><b>Neuropatie ereditarie in Puglia: meccanismi patogenici e nuove strategie terapeutiche - Neur Apulia</b></p>		<p><b>Prof.ssa V. Petruzzella</b></p>	<p>L'energia necessaria al mantenimento dell'omeostasi e al trasporto assonale dei lunghi assoni costituenti i nervi periferici, rende ragione del crescente numero di neuropatie periferiche (NP) correlate a disfunzioni di vari processi mitocondriali (plasticità, replicazione e mantenimento del genoma mitocondriale) e derivante dalla caratterizzazione molecolare di queste patologie con l'uso sempre maggiore di strategie di deep-sequencing genomico (NGS). In relazione all'expertise del nostro centro nel campo della ricerca sulle malattie mitocondriali, questo progetto si propone di studiare il ruolo dell'omeostasi mitocondriale nelle NP primarie con mutazioni in geni che codificano proteine</p>	<p>01/01/2021</p>	<p>16/07/2023</p>	

			<p>mitocondriali (MFN2, OPA1) e non mitocondriali (MTMR5 / SBF1). Questo progetto si inserisce in un contesto territoriale carente di riferimenti per il paziente affetto da NP. Ad oggi, la Puglia non è tra i centri di riferimento sul territorio nazionale. Le conoscenze che scaturiranno dal presente progetto permetteranno di migliorare la gestione dei pazienti con CMT4B3 e con altre NP “primariamente” o “secondariamente” mitocondriali. Inoltre poiché sono poco noti i meccanismi molecolari implicati in NP, il punto di forza del progetto è nella possibilità di colmare il gap tra geni-malattia e fenotipo clinico attraverso la collaborazione di unità tra loro complementari per conoscenze e approcci. I risultati di questo progetto porteranno a significativi avanzamenti rispetto alle attuali conoscenze su queste forme consentendo di individuare marcatori per una diagnosi precoce e nuovi possibili target terapeutici nelle NP.</p>			
<p><b>Produzione di uno sfarinato con proprietà nutraceutiche per il trattamento della Sindrome Metabolica</b></p>	<p><b>SiMBA, Sindrom Metabolic, Blockchain, Agrifood.</b></p>	<p><b>Prof. A. Bertolino</b></p>	<p>Il progetto mira alla messa a punto ed alla realizzazione di farine (si intendono genericamente sfarinati ottenuti da grano tenero e grano duro) con proprietà nutraceutiche finalizzate alla riduzione dei sintomi della Sindrome Metabolica (Metabolic Syndrome o MetS, nota anche come Sindrome da Insulino Resistenza, Sindrome X o Sindrome di Reaven), una grave condizione che colpisce fino al 40% della popolazione del mondo (Saklayen, 2018). Tale prodotto sarà testato su una popolazione di individui affetti dalla Sindrome ed in una sottopopolazione di pazienti affetti da Disturbi Psichiatrici Maggiori (Schizofrenia e Disturbo Bipolare) in trattamento con farmaci antipsicotici, che hanno un rischio più alto di sviluppare la Sindrome rispetto alla popolazione generale (Penninx and Lange, 2018). Si procederà allo studio delle basi genetiche della MetS e della loro interazione con la tipologia di regime alimentare (se con farina nutraceutica o con farina ordinaria) sulla gravità dei sintomi di MetS e sulla loro evoluzione nel tempo. Inoltre, opportuni modelli cellulari saranno utilizzati per individuare un biomarker periferico di risposta della MetS alla farina nutraceutica. L'origine delle materie prime e la loro qualità saranno tracciate con tecnologia blockchain e con tecnologia di virtual coach che verrà impiegata per ottenere anche informazioni sulla palatabilità e sensorialità del prodotto. Il progetto prevede la realizzazione di un protocollo di laboratorio sperimentale con apparecchiature specifiche per l'estrazione di composti nutraceutici da grano e/o sottoprodotti della macinazione del grano.</p>	28/10/2020	27/10/2023	

<p><b>Strategie metodologiche e didattiche per la divisione e partecipazione alla pratica sportiva nell'ambito dei servizi turistici quale strumento di attrazione ed ecosostenibilità del turismo pugliese nella fascia e nell'entroterra Ionico. Analisi dei bisogni e dell'offerta sportivo-turistica per le vane fasce di età, tipologie di utenza, ivi compreso i disabili, ed effetti sulla fidelizzazione, sul benessere del turista e sull'efficacia socioeconomica del sistema turismo</b></p>		<p><b>Prof. F. Fischetti</b></p>	<p>La ricerca ha come fine lo studio e progettazione di nuovi sistemi per attivare una pratica sportiva, diffusa e continuativa ed ecocompatibili nei sistemi turistici locali della fascia e dell'entroterra ionico della continuativa ed ecocompatibili nei sistemi turistici locali della fascia e dell'entroterra ionico della provincia di Taranto. L'obiettivo è di dimostrarne l'efficacia della pratica sportiva, quale attrattore turistico capace anche di fidelizzare e mobilitare la partecipazione del turista alle pratiche motorio sportive come abitudine e stile di vita attivo. Lo studio si inserisce nell'ambito delle linee di ricerca sulle popolazioni in mobilità turistica praticanti o potenziali praticanti discipline sportive svolte sulla popolazione turistica frequentante la regione Puglia. (Clemente 2008) individua altissime percentuali della popolazione turistica che sceglie la Puglia per ragioni diverse dalla pratica sportiva; la stessa ricerca riporta d'altro canto che il 90% tornerebbe in Puglia se l'offerta turistico sportiva fosse adeguata alle aspettative. La pratica sportiva, sulla costa, in mare, nei villaggi, nel territorio, in ambiente naturale o in contesti organizzati o strutture sportive è al secondo posto degli attrattori che fidelizzano le popolazioni turistiche. La discontinuità, la mancata identificazione dei bisogni e la scarsa organizzazione nei nostri territori di questa offerta rende la Puglia in particolare il territorio jonico tarantino, poco conosciuto, ancora poco fruibile e sottoutilizzato per questa tipologia di turismo in crescita e dalle ottime ricadute socio economiche. In sintesi questo territorio risulta sottoutilizzato rispetto alle sue potenzialità.</p>	<p>01/10/2020</p>	<p>30/09/2023</p>	
<p><b>Addressing microglial dysfunction in Alzheimer's disease: a role for endocannabinoid signaling in immunosenescence</b></p>		<p><b>Prof.ssa A. Sardanelli</b></p>	<p>Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia, and accounts for more than 80% of cases worldwide. The main neuropathological hallmarks of AD are: i) amyloid plaques, which are extracellular aggregates of beta-amyloid (Ab) peptides, cleavage products of the amyloid beta precursor protein (APP); ii) neurofibrillary tangles, which consist of intraneuronal deposits of hyperphosphorylated protein tau; and iii) neuroinflammation. The progressive accumulation of Ab peptides, that increase neurotoxicity and neurodegeneration, remains the primary explanation for AD pathogenesis. However, despite being necessary, the "amyloid cascade hypothesis" cannot account for non-demented elderly subjects with extensive senile plaques or AD patients with very restricted Ab aggregates. If neurodegeneration, dementia and Ab deposition are partially independent facts, then it becomes imperative to dissect the determinants of the pathogenic events leading to AD, such as systemic neuroinflammation and aberrant functioning of the brain innate immunity.</p>	<p>23/12/2020</p>	<p>23/12/2023</p>	

<p><b>Using real-world big data from eHealth, biobanks and national registries, integrated with clinical trial data to improve outcome of severe mental disorders</b></p>	<p><b>REALMENT</b></p>	<p><b>Prof. A. Bertolino</b></p>	<p>Università di Oslo - Cardiff  University - Tartu  Ulikool - Karolinska Institutet - Region Hovedstaden - Islensk Erfdagreining - Helsingin Yliopisto - Stichting Vu - Cortechs labs Inc - Jansses Pharmaceutica - Stichting Buro Ecnp - Smerud Medical Research International as - Dnv gl as -</p>	<p>Mental disorders represent one of the largest burdens for the European Health Care system, due to large number of patients and a lack of efficient treatment options. Today, drug treatment of mental disorders is characterized by severe adverse effects and suboptimal response in more than a third of the patients. Optimizing treatment is based on a trial-and-error approach, which combined with frequent multi-morbidities, often leads to polypharmacy and poor outcome. Due to limited understanding of the disease mechanisms that underlie mental disorders, new drugs with novel therapeutic targets are lacking, and existing treatments are ineffective for many people. It is therefore urgent that cutting-edge research approaches are deployed to develop innovative tools to individualize treatments using available psychiatric medication, and thus improve clinical outcomes and reduce costs for health care systems. The main goal of the multidisciplinary REALMENT project is to optimize treatment of mental disorders through novel precision medicine strategies based on current pharmaceutical options. REALMENT includes world leading research institutes and pharmaceutical industry at the very forefront of mental disorder research. REALMENT will achieve its objectives by exploiting population-scale Real-World Data (RWD) in combination with Randomized Clinical Trial (RCT) data available to the partners. Big data from populations (Nordic registries), cohorts (European biobanks), and eHealth samples (medical records), including whole genome genotypes (n=1.9million), will be analysed in an EU-wide sustainable infrastructure using artificial intelligence and machine learning to develop prediction and stratification tools (precision psychiatry). These algorithms will be validated in large RCT data (n=10k) and re-phenotyping projects, and implemented in a clinical management platform (4MENT) which will be made available to provide decision support to clinicians to optimize therapeutic effects.</p>	<p>01/06/2021</p>	<p>31/05/2025</p>	
---	------------------------	----------------------------------	---	--	-------------------	-------------------	--