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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 304.488,42 in data 18/09/2023

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Codice fiscale: 00280090234

Responsabile del progetto:

Paola Rodari

Titolo del progetto:

Assessment of efficacy, safety and prevention of acquired resistance of a standardised 5-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger (AES trial)

Sintesi Progetto - Abstract:

Razionale

La tubercolosi multiresistente o resistente a rifampicina (TB- MR/RR) rappresenta un problema di sanità pubblica globale.

Secondo le ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2022 il regime di scelta per il trattamento è il BPaL(M), per una durata complessiva di 6 mesi. Tale regime ha mostrato, a fronte di un tasso di successo di 89-91%, un numero elevato di effetti indesiderati gravi, legati in modo particolare all'utilizzo di linezolid e di difficile gestione soprattutto in contesti a basse risorse.

Scopo e obiettivi

L'ipotesi dello studio è che il rischio di effetti collaterali gravi sia più elevato nei pazienti trattati con il regime BPaL(M) rispetto ad un regime alternativo che non preveda l'uso di linezolid, che verrà sostituito da quattro dosi di amikacina.

Obiettivo primario

1. Confrontare la tollerabilità (definita come l'assenza di eventi avversi gravi fino a 12 mesi dopo la sospensione della terapia) fra un regime di 5 mesi senza linezolid e il

regime BPaL(M) per il trattamento della TB-MR/RR con dimostrata sensibilità ai chinoloinici

2. Determinare la correlazione fra comparsa di effetti collaterali gravi da linezolid e il livello di concentrazione plasmatica (therapeutic drug monitoring – TDM) di linezolid
3. Descrivere l'efficacia dei due diversi regimi terapeutici, definita come "guarigione" o "trattamento terminato" senza recidive nei 12 mesi successivi alla fine del trattamento.

Obiettivo secondario

Valutare la proporzione di pazienti in studio che hanno presentato un fallimento, sono deceduti o persi al follow up nel corso del trattamento. Verranno valutati anche le recidive, le reinfezioni e il tasso di resistenza acquisito ai chinolonici e alla bedaquilina nei 12 mesi successivi alla fine del trattamento.

Disegno, metodi e procedure dello studio

Trial clinico randomizzato di comparazione fra due regimi di trattamento per la TB-MR/RR polmonare con dimostrata sensibilità ai chinolonici: 5 mesi di amikacina (4 dosi), isoniazide alta dose, bedaquilina, levofloxacina, clofazimina, pirazinamide vs BPaL(M) (bedaquilina, pretomanid, linezolid ± moxifloxacina) per 6 mesi.

I pazienti verranno arruolati e seguiti presso i centri TB- MR di Niamey, Maradi, Zinder e Tahoua (Niger).

Oltre alle visite periodiche, agli esami di monitoraggio e al controllo microbiologico degli esami dell'escreato, è prevista l'esecuzione di esami specifici per valutare la tossicità dei farmaci nei due diversi regimi di trattamento:

- esecuzione periodica di audiometria per i pazienti in trattamento con amikacina;
- controllo di emocromo, acido lattico, test per la neuropatia periferica e TDM (quest'ultimo esame eseguito presso l'IRCCS Sacrocuore Don Calabria di Negrar) per i pazienti in trattamento con linezolid.

Dimensione del campione

Ipotizzando 25% di eventi avversi gravi (grado 3-5), probabilmente o definitivamente correlati ai farmaci antitubercolari con il regime B e 10% di eventi avversi gravi, probabilmente o definitivamente correlati ai farmaci antitubercolari con il regime A, risultano necessari 97 pazienti per braccio (194 pazienti in totale, per 2 anni di inclusione) per identificare questa differenza come significativa, con una potenza dell'80% e un'alfa del 5%. Considerando che i dati potrebbero essere mancanti per il 10% dei pazienti, ne saranno inclusi 110 per braccio, per un totale di 220 pazienti.

Data di inizio progetto: 01/09/2024	**Data di fine progetto**: 31/08/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 82.488,00	**Di cui:** **Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** 0 **Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):** 82.488,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0	€ 0
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ 0	€ 0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0	€ 0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	€ 4.286,00
Elaborazione dati	€ 0	€ 0
Spese amministrative	€ 0	€ 0
Altro (subcontratto per l'attività di arruolamento in Niger)	€ 0	€ 78.202,00
TOTALE	€ 0	€ 82.488,00

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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 304.488,42 in data 18/09/2023

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Codice fiscale: 00280090234

Responsabile del progetto:

Dora Buonfrate

Titolo del progetto:

ENDS (ENDometriosis & FuSobacterium) -Unveiling the contribution of Fusobacterium infection to the development of endometriosis

Sintesi Progetto - Abstract:

Razionale

L'endometriosi e una malattia cronica caratterizzata dalla presenza delle ghiandole endometriali e dello stroma all'esterno della cavita uterina.
Colpisce principalmente le donne in età fertile e rappresenta un problema clinico rilevante in quanto provoca dolore e infertilita.
Alcune infezioni croniche hanno dimostrato di causare o contribuire fortemente allo sviluppo di malattie non trasmissibili (NCD), a causa dell'infiammazione a lungo termine che altera lo stato del sistema immunitario, ostacolando la risposta ad altri stimoli (ad esempio agenti oncogeni) e contribuendo alla proliferazione cellulare. Svelare l'origine infettiva di alcune malattie non trasmissibili ha avuto un forte impatto sulla loro gestione clinica, poiché la vaccinazione o il trattamento antimicrobico si sono rivelati efficaci nella prevenzione o nel trattamento.
Un recente studio di Muraoka e colleghi suggerisce che Fusobacterium spp (e in particolare F. nucleatum) potrebbe stimolare la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti stromali, inducendo l'endometriosi. Tale studio comprendeva analisi funzionali in vitro, un modello murino e l'analisi sui tessuti raccolti da donne con e senza endometriosi. In breve, il modello in vitro ha dimostrato che le citochine rilasciate durante l'infiammazione cronica, come il fattore di crescita trasformante β (TGF- β), sono coinvolte nell'attivazione del transgelin (TAGLN) nell'endometrio. Quest'ultimo promuove la proliferazione e la migrazione dei fibrobasti ed e stato trovato significativamente più abbondante nei tessuti endometriali ed endometriosici delle donne con endometriosi rispetto a quelle senza. I ricercatori hanno ipotizzato che uno stimolo infettivo potesse essere la causa dell'abbondanza di TGF-β nell'endometrio e hanno scoperto che il Fusobacterium era significativamente piu diffuso nei campioni endometriali ed endometriosici (rispettivamente 64,3% e 52,4%) di donne con rispetto a quelle senza

(7,1%) endometriosi (n = 79 e 76, rispettivamente; p<0,01). Inoltre, il Fusobacterium e stato rilevato significativamente più frequentemente nei tamponi vaginali di donne con endometriosi rispetto a quelle senza endometriosi (p=0,023), sebbene gli autori non abbiano riportato la concordanza tra la positività del tessuto endometriale e quella del tampone vaginale, ne abbiano stimato l'accuratezza del tampone per la presenza di Fusobacterium nell'endometrio.
Infine, i topi che hanno ricevuto tessuto endometriale da topi il cui utero era stato infettato sperimentalmente con Fusobacterium hanno sviluppato endometriosi, mentre l'inoculazione di tessuto endometriale da topi Fusobacterium-negativi non ha indotto endometriosi nei topi riceventi. Inoltre, il trattamento antibiotico ha dimostrato di ridurre sia lo sviluppo di nuove lesioni endometriosiche, sia l'estensione dei focolai endometriosici già stabiliti.
In conclusione, lo studio di Muraoka et al suggerisce che l'infezione da Fusobacterium potrebbe essere la causa eziologica, o uno dei principali fattori che contribuiscono all'endometriosi. La conferma di questi risultati potrebbe avere un impatto rilevante sulla gestione clinica delle donne con questa condizione.
La diagnosi di infezione da Fusobacterium si basa solitamente sulla coltura del sangue o dei tessuti. Tuttavia, questo batterio e difficile da coltivare, con una crescita lenta in condizioni anaerobiche rigorose; inoltre sono possibili falsi positivi dovuti a precedenti trattamenti antibiotici. L'esame mediante PCR ha una sensibilità maggiore, in particolare in caso di bassa carica batterica, quindi e preferibile, se non vi sono vincoli di costo.

Scopo e obiettivi

Lo scopo di questo studio e quello di aggiungere prove alle recenti scoperte di Muraoka, al fine di comprendere il ruolo dell'infezione da Fusobacterium nella patogenesi dell'endometriosi.

Obiettivo primario

Stimare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. in donne con endometriosi, con indicazione clinica all'isteroscopia o all'isterectomia e sottoposte a intervento chirurgico elettivo per questa condizione.

Obiettivi secondari

1. Confrontare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. tra donne con e senza endometriosi
2. Valutare sensibilità, specificità e valori predittivi del tampone vaginale e cervicale per l'individuazione di Fusobacterium sp., utilizzando la biopsia dell'endometrio come standard di riferimento.
3. Confrontare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. tra donne con endometriosi complicata (cioè con malattia infiammatoria pelvica, PID) e non complicata
4. Confrontare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. tra donne con diverse lesioni dell'endometriosi (endometriosi superficiale, profonda, endometriosi ovarica)
5. Confrontare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. tra donne con e senza infertilita associata a endometriosi
6. Confrontare la prevalenza dell'infezione da Fusobacterium sp. tra donne con e senza segni isteroscopici di endometrite cronica in pazienti con e senza endometriosi

Disegno, metodi e procedure dello studio

Sperimentazione clinica senza farmaci ne dispositivi medici, monocentrica. Lo studio prevede il coinvolgimento di pazienti affette da endometriosi e candidate ad intervento chirurgico (come sopra indicato) e di un piccolo gruppo di controllo, costituito da pazienti con indicazione all'intervento chirurgico ginecologico per una patologia diversa dall'endometriosi. Le partecipanti verranno sottoposte ad un tampone vaginale e uno

cervicale prima dell'intervento chirurgico, in un intervallo di tempo compreso tra il giorno dell'intervento e fino a sette giorni prima, in occasione del prericovero. I tamponi saranno inviati ai Laboratori del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali e Microbiologia, per la ricerca del *Fusobacterium.*
Durante l'intervento chirurgico previsto nell'ambito della normale pratica clinica verranno poi eseguite biopsie di routine del tessuto endometriosico per tutti i tipi di endometriosi, e verranno inoltre effettuate piccole biopsie del tessuto endometriale apparentemente sano e del peritoneo sano, come da procedura di routine. Nel gruppo di controllo verranno effettuate le biopsie di routine necessarie per la condizione specifica e piccole biopsie del tessuto endometriale. In occasione di questi prelievi bioptici routinari verra prelevato un piccolo quantitativo aggiuntivo di tessuto, che sarà inviato ai Laboratori del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali e Microbiologia, per la ricerca del *Fusobacterium.*

Dimensione del campione

Sulla base della prevalenza osservata dell'infezione da Fusobacterium riscontrata da Muraoka et al. (52%) nelle donne con endometriosi, la dimensione del campione necessaria per confermare la prevalenza data con un'ampiezza del 7% e un IC del 95% (Wilson Score con correzione della continuità), sarebbe di 808 persone. Tenendo conto di un 2% di possibili problemi di laboratorio, verrà arruolata una coorte di 824 partecipanti con endometriosi.
Inoltre, sulla base di una differenza nella prevalenza del 45% osservata tra i casi e i controlli in Muraoka et al, 21 partecipanti saranno arruolate nel gruppo di controllo, per ottenere una potenza del 90% per il confronto tra le due prevalenze (α=0,05) (Continuity corrected Z-Test with unpooled variance).

Data di inizio progetto: 01/03/2024	**Data di fine progetto**: durata stimata: 30/09/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 172.000 €	**Di cui:** **Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** € 2.843,12 **Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):** € 169.156,88

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0	€ 55.500,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ 0	€ 0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 2.843,12	€ 110.156,88
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	€ 0

Elaborazione dati	€ 0	€ 0
Spese amministrative	€ 0	€ 0
Altro (biobanking)	€ 0	€ 3.500,00
TOTALE	€ 2.843,12	€ 169.156,88

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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2022
Contributo percepito € 304.488,42 in data 18/09/2023

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Codice fiscale: 00280090234

Responsabile del progetto:

Dora Buonfrate

Titolo del progetto:

***S**trongyloides stercoralis* control in Rwanda (SCAN2)

Sintesi Progetto - Abstract:

Razionale

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di implementare attività di controllo per l'infezione da *Strongyloides stercoralis* nelle aree endemiche. L'integrazione con i programmi di controllo in corso per altre malattie tropicali trascurate è incoraggiata, ma potrebbe non essere immediata, perché i test diagnostici che possono essere impiegati sul campo per determinare la prevalenza dell'infezione da *S. stercoralis* possono essere macchinosi e richiedono buone competenze parassitologiche per differenziare le larve di diversi parassiti. Test diagnostici più semplici e rapidi sarebbero di aiuto, ma devono essere valutati adeguatamente in termini di accuratezza, considerando la mancanza di un gold standard diagnostico per *S. stercoralis*.
Il Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (DITM) dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona, Italia, collabora con l'Università del Rwanda, Kigali, Ruanda, per un progetto (*Strongyloides stercoralis* mapping in Rwanda, "SCAN") volto a valutare la fattibilità dell'integrazione delle attività di controllo della strongiloidiasi con i programmi di controllo in corso per gli altri elminti trasmessi dal suolo. Nel contesto dello SCAN, verranno raccolti campioni fecali per la coltura su piastra di agar (APC) e Baermann, entrambi raccomandati per i programmi di controllo della strongiloidiasi; inoltre, verranno raccolti campioni di sangue per eseguire un nuovo test immunocromatografico rapido (ICT) per *S. stercoralis*. Al protocollo esistente potrebbero essere aggiunte informazioni preziose, senza ulteriori raccolte di campioni, per un'analisi più completa della strongiloidiasi nei due distretti di studio. Lo studio ha due componenti principali: 1) attività di ricerca, con la PCR inclusa nella valutazione dell'accuratezza diagnostica dei test utilizzati nello SCAN; 2) capacity building, con l'implementazione della PCR in tempo reale per la *S. stercoralis* in Ruanda.

Scopo e obiettivi

Lo studio ha due componenti principali: 1) attività di ricerca, con l'inclusione della PCR nella valutazione dell'accuratezza diagnostica dei test utilizzati nello SCAN; 2) capacity building, con l'implementazione della PCR in tempo reale per *S. stercoralis* in Ruanda. L'obiettivo è aggiungere la PCR in tempo reale ai test fecali già inclusi, per avere una valutazione più robusta dell'accuratezza dei test utilizzati (con particolare interesse per il nuovo ICT), con l'applicazione dell'analisi Bayesiana delle classi latenti; la PCR per *S. stercoralis* sarà effettuata per la prima volta presso il Laboratorio Nazionale del Ruanda, sotto la supervisione del DITM, quindi un ulteriore valore dello studio consisterà nello sviluppo delle capacità.

Obiettivo primario

Calcolo della sensibilità e della specificità dei test diagnostici per S. stercoralis (compresi APC, Baermann e nuovo ICT)

Obiettivo secondario

Implementazione dell'estrazione del DNA dalle feci e della PCR in tempo reale presso la RNL (capacity building)

Disegno, metodi e procedure dello studio

Gli arruolamenti saranno condotti a livello di cluster familiare, in due distretti del Ruanda. Ai partecipanti verrà chiesto di fornire un campione di feci fresche. I campioni fecali di un distretto saranno portati al Rwanda National Laboratory (RNL), dove saranno divisi in aliquote conservate a -80 °C. Una parte delle feci sarà utilizzata per la real-time PCR da eseguire in loco; alcune aliquote del 10% delle feci analizzate saranno spedite al DITM, dove sarà eseguita la PCR per una valutazione esterna della qualità. La PCR sarà effettuata in entrambi i siti con il metodo descritto da Verweij al., dove il target è la sequenza del gene rRNA a piccola unità di S. stercoralis.

L'esito primario sarà raggiunto analizzando i dati dei test accoppiati utilizzando modelli bayesiani a classi latenti per stimare la sensibilità e la specificità per ciascuno dei test diagnostici applicati, in assenza di un test gold standard. Per l'esito secondario, verrà effettuata una valutazione esterna della qualità, determinando il livello di accordo delle prestazioni tra il DITM e la RNL, allineando i risultati dei due laboratori, campione per campione; l'abbinamento verrà effettuato in base al numero di identificazione del campione. I risultati saranno poi tagliati e i grafici a linee dei valori di CT saranno confrontati, campione per campione. L'analisi della varianza e la sua P saranno utilizzate per esplorare qualsiasi differenza significativa. Un IC al 95% che non includa la media troncata sarà considerato poco accurato.

Dimensione del campione

Verranno arruolate 720 persone per distretto, di cui 360 adulti e 360 bambini a partire dai 5 anni di età. Questa dimensione del campione è stata calcolata per la prima parte dello studio SCAN, con l'obiettivo di ottenere stime affidabili della prevalenza di S stercoralis per distretto.

Data di inizio progetto: 01/09/2024	**Data di fine progetto**: 31/08/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 50.000	**Di cui:** **Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** 0

	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 50.000

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0	€ 0
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ 0	€ 0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0	€ 0
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	€ 0
Elaborazione dati	€ 0	€ 0
Spese amministrative	€ 0	€ 0
Altro (subcontratto per l'attività di PCR in Ruanda)	€ 0	€ 50.000
TOTALE	€ 0	€ 0