



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

**Rendiconto di spesa fondi 5 per mille  
Enti della Ricerca Scientifica**

**ANNO FINANZIARIO 2017<sup>1</sup>**

**Ente beneficiario**

Denominazione sociale	<b>Fondazione Humanitas per la Ricerca</b>
Codice fiscale	<b>97408620157</b>
Sede legale	<b>Via Manzoni 113 – 20089 - Rozzano (MI)</b>
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	<a href="mailto:fondazione.humanitasricerca@humanitas.it">fondazione.humanitasricerca@humanitas.it</a>
Scopo dell'attività sociale	<p>La Fondazione non persegue finalità di lucro e ha come scopo di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- promuovere la ricerca, anche applicata, nei settori della medicina e biomedicina.</li><li>- promuovere iniziative di raccolta fondi per sostenere le proprie finalità;</li><li>- promuovere e sostenere progetti di assistenza e supporto ai pazienti delle strutture cliniche del Gruppo Humanitas.</li></ul> <p>La Fondazione persegue il proprio scopo sia direttamente o indirettamente attraverso il finanziamento e/o la collaborazione con altri enti o persone giuridiche nelle quali essa abbia una partecipazione, con altri enti privati e pubblici, italiani ed esteri, e in particolare ai fini della migliore integrazione tra attività di ricerca scientifica e attività di assistenza clinica con le strutture appartenenti al Gruppo Humanitas.</p> <p>Per raggiungere i propri scopi la Fondazione assume le più opportune iniziative comprese quelle di erogare finanziamenti, borse, premi di studio, contributi, organizzare corsi di formazione e perfezionamento, convegni, seminari, nonché quelle di pubblicazione, nel rispetto della normativa di settore, di prodotti editoriali.</p> <p>Sempre al fine del conseguimento dei propri scopi, la Fondazione, inoltre, potrà gestire e coordinare fondi, lasciti e contributi indirizzati alle strutture del gruppo Humanitas con i quali la Fondazione medesima collaborerà nell'espletamento delle proprie attività.</p> <p>La Fondazione, infine, adotta le misure necessarie per riservare a sè, ovvero - per i settori di interesse di ciascuna di essi - alle sopracitate strutture sanitarie, ovvero a terzi con il cui contributo abbia sviluppato specifici progetti, i diritti di proprietà intellettuale ed industriale conseguenti alla ricerca da essa finanziata.</p>

<sup>1</sup> Indicare l'anno finanziario al quale si riferisce l'erogazione.



Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca

Nominativo legale rappresentante	Alberto Mantovani
----------------------------------	-------------------

### Contributo percepito

Data percezione	01/06/2020
Importo	557.334,74

### Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Domenico Supino - ricercatore, Pierandrea Cancian - data manager, Berardo Di Matteo - medico, Tommaso Bonanzinga - medico, Renata Nozza - farmacista) 2. Personale trasversale che collabora alle attività e rendicontato in quota parte (Achille Anselmo - tecnico, Diliana Spada - staff, Sonia Valentino - tecnico, Alice Schiavi - staff) 3. Prestazioni occasionali per attività specifiche sui progetti (Dario Strina, Lucia Susani, Daniele Catalucci, Elisa Di Pasquale, Leonardo Elia, Federica Riva, Pierluigi Carullo)	194,936.60	194,936.60
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plasticherie, reagenti per genomica) 2. Acquisto e mantenimento delle colonie murine	140,786.52	140,786.52
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Quote di ammortamento strumentazioni (ADVANCED MOSAICING SOFTWARE, DEVICE ST BODYGATEWAY)	221,611.62	221,611.62

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

2. Costi di pubblicazione		
3. Clinical monitoring/eCRF per studio "REALTÀ AUMENTATA: UN NUOVO INIZIO IN CHIRURGIA PROTESICA"		
4. Attivazione assicurazione per studio "Validazione di una Smart cutting guide a sensori inerziali per la chirurgia protesica di ginocchio"		
5. Costi indiretti (10%)		
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i>		
1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>557.334,74</b>	<b>557.334,74</b>

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web

<https://fondazionehumanitasricerca.it/categoria-aiuto/5x1000/>

Luogo e data Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs.196/2003 e al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR).

Il Legale Rappresentante

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto complessivo di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**RIEPILOGO RENDICONTI:**

Progetto Smart Campus Microclima degli ambienti didattici di Humanitas University: Analisi del benessere ambientale e delle capacità di apprendimento in un gruppo di studenti	7.602,00
Identificazione dei meccanismi alla base dell'interazione ospite-microbiota	316.398,18
ApPath: un dispositivo di patologia aumentata per valutare l'ambiente immune nel cancro coloretale metastatico.	46.432,23
Realtà aumentata: un nuovo inizio in chirurgia protesica	31.300,52
Ruolo dell'infiammazione nelle disfunzioni sinaptiche in malattie neurologiche e psichiatriche	46.563,61
Valutazione dell'appropriatezza della terapia antibiotica e analisi costo-benefici nell'ambito di un programma di antimicrobial stewardship	16.036,49
Il contributo dell'infiammazione e della genetica nella cardiomiopatie	75.832,41
Validazione di una Smart cutting guide a sensori inerziali per la chirurgia protesica di ginocchio	17.169,30
<b>TOTALE IMPORTI SINGOLI PROGETTI</b>	<b>557.334,74</b>
<b>TOTALE FONDI 5X1000 ANNO 2017</b>	<b>557.334,74</b>

Data 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Progetto Smart Campus

Microclima degli ambienti didattici di Humanitas University: Analisi del benessere ambientale e delle capacità di apprendimento in un gruppo di studenti

**Attività:**

Dal 30/9/2019 ad oggi, sono stata raggiunti tutti gli obiettivi proposti nel progetto di studio originale inclusi quelli relativi: a. al reclutamento della popolazione da studiare nelle differenti condizioni termiche ambientali, b. la esposizione di tutti gli studenti ai Questionari di valutazione delle loro performances cognitive dell'Università di Cambridge alla fine di ogni lezione frontale, c. la raccolta e l'analisi dei nostri questionari interni relativi al benessere termico durante le ore di lezione, d. l'analisi spettrale e simbolica della variabilità spontanea dell'intervallo RR attraverso le registrazioni dell'ECG di superficie eseguite in ogni soggetto durante le 2 ore di lezione.

Sottolineiamo che a completamento dei dati analizzati, seppur parzialmente al di fuori del protocollo originale, con lo scopo di legare lo studio ed i suoi risultati all'attuale progetto di *transizione green* definito dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, abbiamo stimato con l'ausilio dei responsabili tecnici degli impianti di climatizzazione degli edifici del Campus Universitario il potenziale risparmio netto energetico che si otterrebbe facendo funzionare il nostro campus ai livelli di temperatura ambientale delle aule suggerite come ottimali dai risultati di questo studio. Questo anche nell'ipotesi di ridefinire un possibile nuovo set-point termico di funzionamento degli impianti di climatizzazione, sempre in accordo con i risultati sperimentali del presente studio.

I risultati del progetto sono così riassumibili:

- a. L'incremento di circa 2°C della temperatura ambientale nell'aula durante una lezione frontale di 2 ore si associa ad una ridotta performances cognitiva degli studenti rispetto alla condizione di riferimento, definita dall'attuale set-point termico a circa 20°C. Questo si associa ad un disagio termico soggettivo lamentato dagli studenti al quale si associa anche un incremento della frequenza cardiaca ed uno spostamento degli indicatori spettrali e simbolici che quantificano il profilo neurovegetativo degli studenti verso una

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

aumentata modulazione simpatica e ridotta modulazione vagale al cuore. Tali dati sono stati pubblicati nel full paper (1) ed hanno una importante valenza non solo se applicati ad altri ambiti educazionali (scuole dell'obbligo e medie superiori) ma anche in ambito lavorativo o nei luoghi indoor pubblici di permanenza prolungata come vagoni della metropolitana o treni.

- b. La riduzione di circa 2°C della temperatura ambientale nell'aula durante una lezione frontale di 2 ore si associa ad una aumentata performance cognitiva degli studenti rispetto alla condizione di riferimento, definita dall'attuale set-point termico a circa 20°C. Risulta assente la segnalazione di alcun disagio termico. E' presente uno spostamento degli indicatori spettrali e simbolici di controllo nervoso cardiaco verso una aumentata modulazione vagale e ridotta modulazione simpatica al cuore. Il full paper è al momento in fase di sottomissione a Nature Human Behaviour ed i risultati sono riassunti nell'abstract di seguito (2). Questo studio riporta anche la stima del risparmio energetico ottenibile riducendo di 2°C la temperatura ambientale della classe durante il periodo invernale. Le implicazioni più generali dello studio sono le stesse riportate al punto a.

Lavori pubblicati e in via di pubblicazione:

1. F Barbic, M Minonzio, B Cairo, D Shiffer, A Dipasquale, L Cerina, A Vatteroni, V Urechie, P Verzeletti, F Badilini, M Vaglio, R Iatrino, A Porta, M Santambrogio, R Gatti, R Furlan *Physiol Meas.* 2019 Jun 4;40(5):054005. doi: 10.1088/1361-6579/ab1816
2. Cognitive Performances and Cardiac Autonomic Control in Undergraduate Students: effects of Cooler Classroom Microclimate Franca Barbic<sup>1,2</sup>, Maura Minonzio<sup>2</sup>, Beatrice Cairo<sup>3</sup>, Dana Shiffer<sup>1</sup>, Luca Cerina<sup>4</sup>, Paolo Verzeletti<sup>5</sup>, Fabio Badilini<sup>6</sup>, Martino Vaglio<sup>6</sup>, Alberto Porta<sup>3,7</sup>, Marco Santambrogio<sup>8</sup>, Roberto Gatti<sup>9</sup>, Stefano Rigo<sup>10</sup>, Andrea Bisoglio<sup>10</sup>, Raffaello Furlan<sup>1,2</sup>

**ABSTRACT** An inverted U-shape relationship between cognitive performance and indoor temperature with performance peaking at 21.6° was previously described. We tested whether a cooler classroom microclimate may improve cognitive performance of undergraduate students, during the cold season. Cognitive performance, cardiac autonomic profile and individual thermal comfort, were assessed during 2-hour lectures performed in NEUTRAL (21.5±0.8°C) and COOL (18.4±0.4°C) microclimates. Spectral analysis of heart period spontaneous fluctuations provided indexes of vagal (HF) and sympathetic (LF) cardiac modulation. Symbolic analysis of heart rate variability provided the fraction of heart periods with no variation (0V%) and two variations (2V%), markers of cardiac sympathetic and vagal modulations, respectively. Cognitive performance was superior during COOL compared to NEUTRAL in the presence of thermal comfort and enhanced vagal and reduced sympathetic cardiac control. During cold season, a better cognitive performance was obtained in a cooler indoor setting enabling therefore energy saving too.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Quote di ammortamento strumentazioni ( DEVICE ST BODYGATEWAY) 2. Costi indiretti (10%)	7.602,00	7.602,00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>7.602,00</b>	<b>7.602,00</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Identificazione dei meccanismi alla base dell'interazione ospite-microbiota

**Attività:**

Il microbiota e' l'insieme di microorganismi che popolano le mucose e tutte le superfici del nostro corpo esposte all'ambiente esterno. E' una popolazione molto vasta di microorganismi che includono principalmente batteri (97 %), archea (circa 2%), virus e funghi (per il restante 1%). Sta diventando infatti sempre piu' evidente che l'interazione ospite - ambiente controlla una serie di funzioni fisiologiche che includono il differenziamento e la maturazione del sistema immunitario, il metabolismo ed il comportamento. La gran parte di queste funzioni e' regolata a livello intestinale ed e' influenzata dalla dieta e dal microbiota. Difetti e deregolazioni di questi meccanismi sono alla base di molte patologie, incluse le malattie autoimmuni, infiammatorie e metaboliche, oltre al cancro.

Il progetto si occupa di identificare i meccanismi alla base dell'interazione ospite-microbiota alla base dell'omeostasi intestinale e che possono essere deregolate in alcune patologie.

In particolare gli obiettivi sono:

1. Analisi del microbiota intestinale in relazione alle malattie metaboliche incluso diabete di tipo II e steatosi epatica non alcolica (NASH). In particolare si valuta il ruolo del microbiota nel modulare la permeabilità intestinale e della barriera vascolare intestinale (recentemente dimostrata nel nostro laboratorio). Infatti abbiamo dimostrato che in queste tipologie di malattie la barriera vascolare e' modificata e la sua modifica dipende dal microbiota intestinale.
2. Analisi del microbiota intestinale in pazienti affetti da carcinoma del colon retto ed in modelli sperimentali di carcinogenesi intestinale. In particolare si valuta il ruolo del microbiota intestinale nel favorire o contrastare la tumorigenesi intestinale.
3. Analisi del ruolo del microbiota nella formazione di metastasi. In particolare si valuta come il microbiota influenza lo sviluppo di nicchie premetastatiche che favoriscono il richiamo delle cellule tumorali in organi viscerali.

Obiettivo 1: abbiamo dimostrato (*Mouries et al. JHEP 2019*) che in un modello di steatosi epatica indotta da HFD (dieta ad alto contenuto di grassi) il microbiota intestinale è modificato ed è determinante nell'indurre l'alterazione della permeabilità della barriera vascolare. Tale risultato è

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



stato evidenziato *in vivo* mediante endoscopia confocale in animali soggetti ad anestesia gassosa. Inoltre, i dati sono stati confermati *ex vivo* su campioni intestinali utilizzando anticorpi specifici e applicando tecniche immunistochemiche e/o di immunofluorescenza.

Obiettivo 2: abbiamo dimostrato (*Zagato, Pozzi et al Nature Microbiology 2020*), utilizzando tecniche per l'analisi del microbiota intestinale la riduzione di un particolare ceppo batterico in topi che spontaneamente sviluppano tumori a livello intestinale. Il ceppo dopo isolamento ed espansione è stato re-introdotta e ha evidenziato una significativa riduzione dello sviluppo tumorale. Per l'identificazione del meccanismo d'azione sono state applicate tecniche di biologia molecolare, di western-blotting, immunistochemiche ed analisi del metabolismo batterico.

Obiettivo 3: abbiamo dimostrato (*Bertocchi et al. Cancer Cell 2021*) che nelle fasi iniziali della tumorigenesi intestinale, utilizzando anticorpi specifici e applicando tecniche immunistochemiche e/o di immunofluorescenza, la permeabilità della barriera vascolare intestinale è alterata. Abbiamo inoltre evidenziato tramite tecniche di cultura microbiologica e molecolari la conseguente, traslocazione di batteri ad organi viscerali come il fegato e tramite analisi immunistochemica e immunofenotipizzazione un profilo coerente con la formazione di nicchie pre-metastatiche epatiche. Abbiamo osservato che l'iniezione intra-splenica di linee cellulari tumorali intestinali, in topi anestetizzati, ha evidenziato una prevalenza di attecchimento epatico nei gruppi positivi per l'espressione di nicchie pre-metastatiche. Questa predisposizione era legata al microbiota intestinale. Abbiamo anche identificato un marker di metastatizzazione che ora ci permette di prevedere se un paziente metastatizzerà al fegato.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Domenico Supino – ricercatore)	23.356,08	23.356,08
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plastiche, reagenti per genomica)	117.013,49	117.013,49
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Quote di ammortamento strumentazioni (ADVANCED MOSAICING SOFTWARE) 2. Costi indiretti (10%)	176.028,61	176.028,61
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>316.398,18</b>	<b>316.398,18</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

ApPath: un dispositivo di patologia aumentata per valutare l'ambiente immune nel cancro coloretale metastatico

**Attività:**

Creazione di una pipeline per il training di un modello di deep learning per la segmentazione di cellule in ambito istopatologico. Focus dello studio: macrofagi presenti nel tessuto epatico adiacente a metastasi da carcinoma del colon retto. Impiego di modelli in linea con lo stato dell'arte nell'ambito del deep learning e della computer vision. In particolare utilizzo di modelli di segmentazione semantica ed "instance-aware" su 100 immagini rappresentative del focus dello studio. I modelli e le tecniche impiegate consentono di identificare i macrofagi.

Visita di un centro di Patologia Digitale (Ospedale di Berna, dr.ssa Inti Zoblec): analisi del processo di sviluppo di un tool di patologia digitale.

Sviluppo di un tool in grado di riconoscere su vetrini digitali (whole slide image) di tessuto epatico adiacente a metastasi di carcinoma da colon retto la componente di macrofagi e di tipizzarne le caratteristiche morfologiche, con particolare riferimento alla dimensione.

**Pubblicazione dei risultati.**

Development of a Deep-Learning Pipeline to Recognize and Characterize Macrophages in Colo-Rectal Liver Metastasis. Cancian P, Cortese N, Donadon M, Di Maio M, Soldani C, Marchesi F, Savevski V, Santambrogio MD, Cerina L, Laino ME, Torzilli G, Mantovani A, Terracciano L, Roncalli M, Di Tommaso L. Cancers (Basel). 2021 Jul 1;13(13):3313. doi: 10.3390/cancers13133313.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività del progetto (Pierandrea Cancian - data manager)	33,505.73	33,505.73
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo per biologia cellulare e molecolare	5,532.06	5,532.06
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi di pubblicazione 2. Costi indiretti (10%)	7,394.44	7,394.44
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>46,432.23</b>	<b>46,432.23</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Realtà aumentata: un nuovo inizio in chirurgia protesica

**Attività:**

Il Professor Marcacci e l'unità operativa da lui diretta hanno iniziato un progetto di ricerca clinica e traslazionale in collaborazione con il Politecnico di Milano atto a valutare la possibile applicazione della realtà aumentata nella chirurgia protesica di ginocchio.

Lo studio pilota proposto aveva lo scopo di sviluppare e valutare uno strumento di "mixed reality" per la ricostruzione olografica e 3D dell'articolazione del ginocchio a partire da immagini di risonanza magnetica, sfruttando il visore Microsoft HoloLens e un software di sviluppo già disponibile presso l'unità operativa di Biomeccanica del Politecnico di Milano.

Lo studio era stato articolato in tre fasi: una prima fase di acquisizione di immagini preoperatorie del ginocchio tramite risonanza magnetica su 20 pazienti, una seconda fase di realizzazione delle applicazioni olografiche e una fase finale di valutazione sul campo dei supporti prodotti durante un intervento di artroprotesi di ginocchio.

Già dalle fasi iniziali di studio il gruppo di lavoro si è reso conto degli elevati costi sia in termini economici che di tempo necessario per sviluppare lo strumento proposto. In seguito all'esecuzione delle prime risonanze magnetiche nucleari, i colleghi del Politecnico di Milano hanno proceduto a sviluppare le applicazioni olografiche segmentando le differenti strutture dell'articolazione del ginocchio (componenti ossee, legamentose, muscolari, nervose e vascolari) manualmente per ogni singolo caso in modo da ricostruire l'anatomia tridimensionale del ginocchio del singolo paziente.

La fase di creazione delle applicazioni a partire dalle immagini di risonanza si è rivelata però complessa e fin troppo articolata e i risultati preliminari ottenuti non sono apparsi utili e facilmente applicabili nella pratica chirurgica a causa della scarsa affidabilità.

I fondi stanziati si sono quindi esauriti in questa fase iniziale di progettazione che appare ad ora poco riproducibile in larga scala per i sopramenzionati problemi legati a costi e tempi necessari alla produzione e alla scarsa riproducibilità.

La realtà aumentata è stata recentemente introdotta nella chirurgia ortopedica e sono disponibili

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

in letteratura alcune iniziali esperienze cliniche. La maggior parte degli studi si concentra sulla chirurgia traumatologica e sulla protesi d'anca mentre ci risulta solo uno studio clinico sull'utilizzo della realtà aumentata nella chirurgia protesica di ginocchio e alcune evidenze precliniche: il gruppo di Iacono, Zorzi e colleghi [1] ha riportato buoni risultati con l'utilizzo della realtà aumentata a supporto della chirurgica protesica in cinque pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio, ma il loro sistema (Knee+ system) si basa su un processo di calibrazione intra-operatorio con puntatori che non necessita della programmazione preoperatoria con strumenti costosi come la risonanza magnetica e gli algoritmi precedentemente menzionati. D'altra parte, il sistema da loro usato fornisce esclusivamente informazioni riguardanti l'allineamento dell'arto senza dare informazioni su gli altri tessuti presenti nell'articolazione.

Tsukada e colleghi [2] hanno invece ottenuto risultati interessanti su 10 ossa artificiali con un sistema di realtà aumentata rappresentato da uno smartphone inserito in una custodia sterile che mostra al chirurgo l'asse tibiale con la possibilità di visualizzare le correzioni in varo/valgo, intra/extrarotazione e flessione/estensione per il taglio tibiale. Anche in questo caso l'utilizzo del sistema appare più immediato non necessitando di particolari pianificazioni e preparazioni preoperatorie.

In generale i pochi altri studi preclinici presenti in letteratura concordano sul fatto che la realtà aumentata possa aiutare il chirurgo fornendo informazioni aggiuntive. Tuttavia, questi studi riportano generalmente un errore non trascurabile: Iacono e colleghi riportano un errore medio tra 1 e 2 gradi nell'allineamento dello slope posteriore e sull'asse di flessione/estensione mentre Wang e colleghi [3], utilizzando un sistema basato proprio su HoloLens, riportano errori di sovrapposizione di circa 2.5mm.

In luce di queste considerazioni appare chiaro che il campo della realtà aumentata in chirurgia ortopedica meriti assoluta attenzione e necessiti di studi preclinici e clinici che ne valutino la percorribilità nella pratica chirurgica, ma occorre considerare un approccio più complessivo che integri varie modalità di acquisizione dati al fine di ridurre al minimo l'errore e ottimizzare la procedura per tentare di ridurre i costi. Pertanto per portare avanti questo progetto sono necessari fondi assai più ingenti e molto più tempo per lo sviluppo.

#### Riferimenti bibliografici:

[1] Iacono V, Farinelli L, Natali S, Piovani G, Screpis D, Gigante A, Zorzi C. The use of augmented reality for limb and component alignment in total knee arthroplasty: systematic review of the literature and clinical pilot study. *J Exp Orthop*. 2021 Jul 21;8(1):52. doi: 10.1186/s40634-021-00374-7. PMID: 34287721.

[2] Tsukada, S., Ogawa, H., Nishino, M. et al. Augmented reality-based navigation system applied to tibial bone resection in total knee arthroplasty. *J EXP ORTOP* 6, 44 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0212->

[3] Wang L., Sun Z., Zhang X., Sun Z., Wang J. (2019) A HoloLens Based Augmented Reality Navigation System for Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty. In: Yu H., Liu J., Liu L., Ju Z., Liu Y., Zhou D. (eds) *Intelligent Robotics and Applications. ICIRA 2019. Lecture Notes in Computer Science*, vol 11745. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-27529-7\\_44](https://doi.org/10.1007/978-3-030-27529-7_44)

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività del progetto (Berardo Di Matteo - medico, Tommaso Bonanzinga - medico)	28,455.02	28,455.02
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (10%)	2,845.50	2,845.50
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>31,300.52</b>	<b>31,300.52</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Ruolo dell'infiammazione nelle disfunzioni sinaptiche in malattie neurologiche e psichiatriche

**Attività:**

Per verificare la possibilità che l'attivazione immunitaria prenatale possa avere conseguenze deleterie sullo sviluppo del sistema nervoso della prole, aumentando la suscettibilità a malattie neurologiche, abbiamo utilizzato modelli in vitro e in vivo e una ampia varietà di approcci sperimentali, che vanno dall'analisi confocale della sinapsi (analisi della presinapsi e delle spine dendritiche), all'imaging per il calcio ed elettrofisiologia, fino all'analisi anatomica in vivo e allo studio comportamentale. I principali risultati ottenuti sono qui riassunti:

1) Allo scopo di definire se la riduzione dei livelli di specifiche proteine del sistema immune impatti lo sviluppo cerebrale e la connettività neuronale, abbiamo utilizzato un ceppo di topi geneticamente privi della proteina Tir-8, dove l'attivazione delle vie dell'interleuchina 1beta (IL1b) e dei toll-like receptors (TLRs) risulta aumentata in conseguenza dell'assenza della proteina, che svolge normalmente un ruolo inibitorio. Abbiamo dimostrato che i neuroni dei topi Tir-8KO mostrano una ridotta densità di spine mature, minore differenziamento postsinaptico e risultano incapaci di andare incontro ai processi di potenziamento a lungo termine. Abbiamo anche dimostrato che l'effetto è mediato dalla iperattivazione del recettore per l'IL1b e che il processo coinvolge la via di mTOR. Il difetto nella morfologia delle spine è visualizzabile sia in vivo che in coltura. Abbiamo infine dimostrato che il trattamento con l'antagonista del recettore per l'IL1b (anakinra) è in grado di recuperare il fenotipo delle spine dendritiche e di ristabilire i processi di plasticità sinaptica (Tomasoni et al., manoscritto sottomesso per la pubblicazione).

2) Come previsto nel progetto, abbiamo sottoposto topoline wild type gravide a GD9 a un singolo trattamento con poly I:C (un attivatore del TLR3) e abbiamo successivamente analizzato la prole adulta (3 mesi). Abbiamo dimostrato che la prole mostra difetti nel comportamento (in particolare presenta deficit cognitivi e sociali) e risulta più suscettibile all'epilessia. Abbiamo anche dimostrato che il cervello è caratterizzato da un aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica e da uno sbilanciamento della neurotrasmissione eccitatoria-inibitoria (Corradini, Rasile et al., manoscritto in preparazione).

3) Abbiamo quindi esposto colture neuronali primarie preparate da topi WT a specifiche citochine infiammatorie, in particolare IL-6. In tali colture abbiamo studiato la formazione e la

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



funzione sinaptica tramite microscopia ed elettrofisiologia, valutando possibili alterazioni dell'espressione di proteine sinaptiche. Abbiamo dimostrato che l'esposizione a IL-6 durante lo sviluppo neuronale aumenta selettivamente la formazione delle sinapsi eccitatorie, mentre le sinapsi inibitorie non vengono modificate. Questo processo rende la rete neuronale più eccitabile. Per verificare se l'effetto di IL-6 sulla sinaptogenesi eccitatoria fosse visualizzabile anche in vivo, abbiamo sottoposto topoline wt gravide a GD16 a una singola iniezione con IL-6 e abbiamo quindi analizzato la formazione delle sinapsi nel cervello della progenie 15 giorni dopo la nascita. Anche in questo caso abbiamo potuto verificare l'aumento della sinaptogenesi eccitatoria (Pozzi et al., manoscritto in preparazione).

Questi dati mostrano una correlazione diretta tra stimoli infiammatori e difetti sinaptici e aprono la possibilità di nuove forme di trattamento delle malattie neurologiche attraverso la modulazione del sistema immunitario.

## **ANNO 2020**

Nel corso del 2020 il gruppo ha continuato a investigare come il sistema immunitario è in grado di regolare la funzione della sinapsi.

1) Abbiamo valutato come un processo infiammatorio prenatale mediato dalla citochina infiammatoria IL-6 è in grado di determinare una deregolazione delle sinapsi eccitatorie nei nascituri. In particolare, attraverso una combinazione di tecniche, abbiamo potuto dimostrare come elevati livelli di IL-6 materni in stadi gestionali tardivi sia in grado di attivare dei processi trascrizionali nel cervello degli embrioni che convergono in un aumento della sinaptogenesi. In questo momento è in corso una valutazione preliminare dei meccanismi alla base di questo processo.

- D Pozzi, M Rasile, I Corradini and **M Matteoli** (2020) Environmental regulation of the chloride transporter KCC2: switching inflammation off to switch the GABA on? **Transl Psy** 2020 Oct 15;10(1):349.

2) Abbiamo evidenze che l'iperattivazione costitutiva del recettore della citochina proinfiammatoria IL1beta (IL1R) impatti il normale sviluppo del sistema GABAergico inibitorio. Infatti il topo transgenico IL1R8 KO mostra: i) un alterato numero di interneuroni inibitori GABAergici a livello della corteccia cerebrale; ii) difetti morfologici e funzionali delle sinapsi GABAergiche e iii) un alterato equilibrio della concentrazione intracellulare degli ioni cloro che causa un ritardo del processo di "GABA switch" durante lo sviluppo, cioè la transizione della segnalazione del neurotrasmettitore GABA da eccitatoria a inibitoria. Stiamo conducendo degli esperimenti per valutare l'efficacia di farmaci che bloccano l'attivazione cronica del recettore per l'interleuchina 1 beta o con farmaci che stimolano l'attività del co-trasportatore KCC2 nel revertire questi difetti (Canzi et al. manoscritto in preparazione).

3) Abbiamo dimostrato che la eliminazione delle sinapsi in eccesso da parte della microglia durante lo sviluppo richiede la esternalizzazione della fosfatidilserina alle sinapsi. In ippocampo, il processo interessa essenzialmente i terminali presinaptici dei neuroni della regione CA1 dell'ippocampo. La esternalizzazione della fosfatidilserina media l'eliminazione sinaptica anche nei neuroni del sistema visivo.

- N. Scott-Hewitt\*, F Perrucci\*, R Morini, M Erreni, M Mahoney, A Witkowska, A Carey, E Faggiani, L T Schuetz , S Mason, M Tamborini, M Bizzotto, L Passoni, F Filipello, R Jahn ,B Stevens & M Matteoli (2020) Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia. **EMBO J.** 2020 Aug 17;39(16): e105380.

3) Abbiamo continuato a valutare gli effetti delle vescicole extracellulari, dimostrando che quelle di origine mesenchimale hanno potenziali effetti terapeutici nella malattia di Alzheimer. Abbiamo osservato un effetto benefico sulle placche amiloidi, sui neuriti distrofici e sulle spine sinaptiche in modelli animali di malattia di Alzheimer trattati all'esordio della malattia, sia mediante somministrazione intracerebrale che mediante la somministrazione intranasale.

- Elia CA, Tamborini M, Rasile M, Desiato G, Marchetti S, Swuec P, Mazzitelli S, Clemente F,

Anselmo A, Matteoli M, Malosio ML\* and Coco S\* (\*corresponding authors) Intracerebral Injection of Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells Exerts Reduced A $\beta$  Plaque Burden in Early Stages of a Preclinical Model of Alzheimer's Disease. *Cells*. 2019 Sep 10;8(9). pii: E1059. doi: 10.3390/cells8091059. PubMed PMID: 3151004;

-Elia CA, Losurdo M, Malosio ML\*, Coco S\* (\*corresponding authors) Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells Exert Pleiotropic Effects on Amyloid- $\beta$ , Inflammation, and Regeneration: A Spark of Hope for Alzheimer's Disease from Tiny Structures? *Bioessays*. 2019 Apr;41(4):e1800199 Review. doi: 10.1002/bies.201800199. PMID: 30919493;

-Losurdo M, Pedrazzoli M, D'Agostino C, Elia CA, Massenzio F, Lonati E, Mauri M, Rizzi L, Molteni L, Bresciani E, Dander E, D'Amico G, Bulbarelli A, Torsello A, Matteoli M, Buffelli M, Coco S. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3xTg model of Alzheimer's disease. *Stem Cells Transl Med*. 2020 Sep;9(9):1068-1084. doi: 10.1002/sctm.19-0327. Epub 2020 Jun 4.)

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale trasversale che collabora alle attività e rendicontato in quota parte (Achille Anselmo - tecnico, Diliana Spada - staff, Sonia Valentino - tecnico, Alice Schiavi - staff)	30,841.13	30,841.13
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale d consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plastiche, reagenti per genomica) 2. Acquisito e mantenimento delle colonie murine	11,489.42	11,489.42
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (10%)	4,233.06	4,233.06
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>46,563.61</b>	<b>46,563.61</b>

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Valutazione dell'appropriatezza della terapia antibiotica e analisi costo-benefici nell'ambito di un programma di antimicrobial stewardship

**Attività:**

Introduzione e impostazione generale

Il presente progetto di farmaco-economia in linea con le strategie aziendali di ottimizzazione terapeutica ha avuto luogo con la partecipazione del Personale dell'U.O. Farmacia ospedaliera e la collaborazione dei Colleghi Clinici delle Unità Operative di Degenza. Nel progetto è stata inserita a partire dal 15 giugno 2020 la Dott.ssa Renata Nozza, farmacista specializzanda in Farmacia Ospedaliera, che ha potuto usufruire del contributo previsto dal finanziamento da parte della Fondazione Humanitas per la Ricerca utilizzando i fondi del 5x1000.

È stata eseguita l'analisi di tutte le prescrizioni di antibiotici/antimicotici sottoposti alla richiesta nominale e motivata nel corso dell'anno 2020. Nel primo periodo di attività sono state recuperate tutte le richieste motivate effettuate nel corso del primo semestre 2020 (primo periodo COVID) ed inserite nel data base dedicato, al fine di evitare la perdita di dati fondamentali per lo studio.

È stato utilizzato un data base, sia per monitorare le dinamiche di variazione dei consumi, ma soprattutto per registrare dati accurati sull'appropriatezza prescrittiva. A tal fine il preesistente data base è stato integrato con alcuni dati più specifici dal punto di vista clinico e, sulla base di quest'ultimo, ed è stato generato un secondo data-base per l'elaborazione di query in Access. I campi previsti dall'attuale format sono: data della richiesta, UO prescrivente, generalità del paziente, farmaco, via di somministrazione, posologia, unità richieste, unità consegnate, giorni coperti da terapia e parere dell'infettivologo con data. Inoltre, nei casi in cui la prescrizione veniva sospesa a seguito di convalida del farmacista, veniva annotata la motivazione.

Nella struttura Humanitas Gavazzeni vengono sottoposti a richiesta motivata i seguenti farmaci antibiotici compresi nel prontuario aziendale: Ceftazidina/Avibactam (Zavicefta®) 2g +0,5g (FL), Ceftolozano/Tazobactam (Zerbaxa®) 1g + 0,5g (FL), Ceftarolina fosamil (Zinforo®) 600 mg (FL), Colistimetato (Colimicina®) 1.000.000 UI (FL), Dalbavancina (Xydalba®) 500mg (FL), Daptomicina 350 mg (FL), Daptomicina 500 mg (FL), Ertapenem (Invanz®) 1 g (FL), Fosfomicina sodica (Infectofos®) 4g /100ml (FL), Imipenem 500 mg + Cilastatina 500 mg (FL), Linezolid (Zyvoxid®) 600 mg (FL/CPR), Meropenem 500 mg (FL), Meropenem 1 g (FL), Tigeciclina

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

(Tygacil®) 50 mg (FL). Sono inoltre presenti delle molecole ad attività antimicotica: Caspofungin 50 mg (FL), Caspofungin 70 mg (FL), Voriconazolo 200 mg (FL/CPR).

Le procedure aziendali prevedono che i suddetti farmaci siano sottoposti a richiesta motivata. La terapia è impostata o validata dall'infettivologo di riferimento aziendale o di reparto e successivamente approvati da parte del farmacista referente prima della dispensazione del farmaco all'Unità Operativa richiedente. In questo modo si mette in atto un doppio controllo della terapia impostata, così come previsto dagli standard JCI (Joint Commission International).

Risultati preliminari

#### 1) Analisi quantitativa

204 Pazienti hanno usufruito di una terapia antimicrobica sottoposta a richiesta nominale motivata, nel corso dell'anno 2020. Mentre nell'anno 2021 (primo trimestre gennaio-marzo) i Pazienti trattati secondo richiesta nominale motivata sono stati in totale 70.

Le terapie validate nell'anno 2020 da parte del farmacista referente sono state complessivamente 551 per un totale di 3155 giorni di terapie dispensate.

Nell'anno 2021 (primo trimestre) le terapie validate sono state 277 per un totale di 1520 giorni di terapie dispensate.

Analizzando i consumi 2020 delle molecole prescritte si è osservata una diminuzione netta delle prescrizioni durante il mese di marzo 2020 (-70%), fatto dovuto alla pandemia in corso. La diminuzione di prescrizioni ha interessato anche i mesi di aprile e maggio (-30%). Solo con il mese di giugno le prescrizioni sono tornate a numeri sovrapponibili a quelli in regime di pre-pandemia.

Per la valutazione dell'andamento delle prescrizioni nello storico, sono stati confrontati i dati del 2019 con quelli del 2020 da cui si evince un generale decremento delle prescrizioni con un picco negativo pari a -65% del mese di Marzo 2020 rispetto a Marzo 2019.

I farmaci maggiormente utilizzati sono stati Meropenem e Linezolid, come provato dal confronto con i dati dello stesso periodo del 2019.

#### 2) Analisi qualitativa

Per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva per il primo semestre del 2020 (primo periodo COVID) le prescrizioni effettuate direttamente da uno degli infettivologi in servizio sono state pari a 82% (due Infettivologi hanno operato fino a gennaio 2020, e in seguito ha operato un solo specialista). Nei restanti casi la prescrizione è stata effettuata in prima istanza da un medico di altra disciplina, previa richiesta di consulenza infettivologica da eseguirsi nel più breve tempo possibile. Il confronto dei dati di appropriatezza dell'anno 2020 con quelli dello stesso periodo dell'anno 2019 indica che sono diminuite le prescrizioni impostate direttamente dall'infettivologo (82% nel 2020 rispetto al 94% nel 2019). In questi casi, in occasione della ripetizione della terapia viene controllato, da parte del farmacista referente, che sia stata richiesta la consulenza infettivologica o, in caso contrario, la richiede direttamente all'infettivologo di riferimento.

Nel 100% dei casi le prescrizioni sono state validate dal farmacista referente per gli antibiotici, con interventi mirati sul paziente che in alcuni casi (meno del 2%) ha portato allo stop della terapia dopo consulenza dell'infettivologo richiesta dal farmacista, incrementando così di fatto l'appropriatezza prescrittiva.

La esecuzione di terapie mirate in seguito a esecuzione di antibiogramma, non ha subito variazioni nel tempo: 65% nel 2020 rispetto 63% nel 2019.

#### 3) Valutazione dei consumi

Dalle evidenze emerse si può desumere che i consumi di antibiotici ad alto costo si siano ridotti nel periodo analizzato del 2020 rispetto al 2019, soprattutto durante i mesi più colpiti dall'emergenza COVID-19. L'appropriatezza prescrittiva è però risultata essere comunque elevata, con l'intervento tempestivo dell'infettivologo nonostante le difficoltà legate al carico di lavoro elevato e alla difficoltà nell'assistenza dovuta alla complessità del paziente COVID positivo. Il ruolo del farmacista ospedaliero nella convalida delle terapie e nel monitoraggio delle prescrizioni si è confermato sostanziale al fine di ottimizzare le prescrizioni riducendo l'inappropriatezza e razionalizzando il consumo.

#### 4) Pubblicazioni

Ad oggi con riferimento all'analisi dei dati relativi al periodo pandemico e contestuali all'argomento del progetto, è stato prodotto un abstract dal titolo "IMPATTO DELL'EMERGENZA COVID-19 SULL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEGLI ANTIMICROBICI IN OSPEDALE. AVREMMO POTUTO FARE MEGLIO?" Nozza R., Zambarbieri G., Vernile L. approvato dalla Direzione Sanitaria di HG e pubblicato come contributo al Congresso Nazionale SIFaCT 2020 (Società

Italiana di Farmacia Clinica e Terapia) (<https://www.sifact.it/view/abstract/?pagenum=6>).

5) Attività contestuali sulla terapia anti-microbica

a) In occasione di questo studio è stato revisionato il modulo di “Richiesta motivata antibiotici – antimicotici” con implementazione delle forme farmaceutiche disponibili per la singola molecola così da favorire l’uso di forme farmaceutiche per via orale e favorire l’eventuale switch delle terapie dalla via endovenosa a quella orale prima della dimissione.

b) In sede di Commissione Terapeutica, nel settembre 2020 è stato approvato e introdotto nella pratica clinica un nuovo antibiotico, Ceftarolina fosamil (Zinforo®) 600 mg (fiale), proposto dall’infettivologo di riferimento. Tale antibiotico, indicato per la gestione dei pazienti con Polmonite acquisita in comunità (CAP), ha uno spettro di azione verso MRSA e MSSA e va a sostituire la somministrazione di due o tre molecole in associazione (es. cefalosporina / vancomicina + linezolid). Vantaggio □ in casi selezionati consente somministrazione di una singola terapia e minore impatto di tossicità renale / spettro di azione più esteso. Il progetto prosegue introducendo anche questa molecola tra le terapie sottoposte a monitoraggio.

6) Prosecuzione della ricerca

La ricerca è in corso e prevede la raccolta continua dei dati e l’implementazione del data base con più approfondita valutazione dei costi e, con una valutazione statistica dell’efficacia terapeutica.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività del progetto (Renata Nozza – farmacista)	14,578.63	14,578.63
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (10%)	1,457.86	1,457.86
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>16,036.49</b>	<b>16,036.49</b>

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l’obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Il contributo dell'infiammazione e della genetica nella cardiomiopatie

**Attività:**

Nell'ultimo anno ci si è focalizzati su una forma di scompenso cardiaco caratterizzata da un'alterazione della funzione cardiaca diastolica in presenza di una lieve riduzione di una funzione cardiaca sistolica, detta scompenso cardiaco a frazione d'iezione conservata (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – HfpEF). Questa tipologia di scompenso accompagna spesso sindromi metaboliche o malattie metaboliche, in particolare l'obesità. Al momento non vi sono farmaci specifici per questa forma di scompenso, essendo tutti i farmaci funzionanti nella forma di scompenso cardiaco con frazione d'iezione ridotta. Pertanto, il primo passo è stato quello di creare un modello sperimentale di HFpEF. Abbiamo utilizzato un modello già noto di disfunzione metabolica, il topo knockout del gene ApoE, una apolipoproteina fondamentale per la formazione ed il metabolismo delle lipoproteine. La sua assenza causa iperlipidemia ed aterosclerosi se i topi sono nutriti con una dieta ad alto contenuto di grassi (dieta occidentale). Il nostro gruppo ha prima determinato che nel topo ApoE KO con dieta grassa la funzione cardiaca diastolica era ridotta, mentre quella sistolica era mantenuta, nel corso di tutto il periodo di osservazione. In seconda istanza, sono stati valutati parametri tipici dello HFpEF come l'edema polmonare, il peso corporeo e la capacità allo sforzo, oltre ad altri parametri emodinamici. Avendo determinato che questo modello esprimeva tutte le caratteristiche tipiche dell'HFpEF, si è poi passati ad analizzare l'effetto della dieta sulla metabolomica cardiaca e sul sangue periferico. Si è determinato che vi era un accumulo di specifici acidi grassi nel cuore dei topi apoE KO con dieta occidentale rispetto ai controlli.

Sulla scia di quanto riportato in precedenza ed utilizzando la stessa piattaforma tecnologica (10X) ed informatica, abbiamo poi definito le tipologie di cellule infiammatorie presenti nel cuore di topi apoE KO con dieta grassa e quindi con HFpEF, attraverso la selezione tramite FACS di cellule singole estratte dal miocardio CD45+. I risultati hanno dimostrato che i macrofagi rappresentano circa il 60% delle cellule miocardiche CD45+ e che, come dimostrato da altri, si distinguono in 4 gruppi. Tutte le 4 popolazioni di macrofagi mostravano un'elevata espressione di geni infiammatori.

Inoltre, sono state misurate le principali citochine infiammatorie, che sono risultate molto elevate.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



I risultati di questa ricerca suggeriscono che a seguito di dieta grassa si attivano i macrofagi cardiaci attraverso metaboliti specifici. Se si possa stabilire un legame di causa-effetto tra dismetabolismo, infiammazione miocardica prevalentemente macrofagica e disfunzione cardiaca tipica del HFpEF è un evento che dovremmo verificare nei prossimi. Inoltre, verificheremo la traslazonalità dei risultati ottenuti nel topo sull'uomo, attraverso una misurazione di citochine e popolazioni cellulari nel sangue periferico di pazienti con scompenso cardiaco HFpEF associato a sindrome dismetabolica, in particolare obesità.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Prestazioni occasionali per attività specifiche sui progetti (Dario Strina, Lucia Susani, Daniele Catalucci, Elisa Di Pasquale, Leonardo Elia, Federica Riva, Pierluigi Carullo)	64,200.00	64,200.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo per biologia molecolare	4,738.55	4,738.55
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (10%)	6,893.86	6,893.86
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>75,832.41</b>	<b>75,832.41</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2017**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>:** FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA  
Codice fiscale: 97408620157  
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)  
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)  
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – [danilo.petroni@humanitas.it](mailto:danilo.petroni@humanitas.it)  
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Validazione di una Smart cutting guide a sensori inerziali per la chirurgia protesica di ginocchio

**Attività:**

L'equipe di chirurgia protesica 2 Humanitas San Pio X diretta dal Dr. Iacono e Ortopedia 3 di Humanitas Research Hospital diretta dal Prof. Marcacci ha iniziato uno studio clinico volto a valutare le possibili applicazioni di una *Smart Cutting Guide* a sensori inerziali per il corretto posizionamento della componente femorale sul piano sagittale e coronale nella chirurgia protesica di ginocchio.

L'emergenza pandemica in corso si è resa responsabile di un repentino e intenso decremento dell'attività chirurgica in elezione. I rigidi protocolli attuati dalla nostra struttura, messi in atto per arginare la diffusione del Coronavirus, sono stati causa di una riduzione degli interventi di protesica e pertanto di un rallentamento della fase chirurgica dello studio. Nonostante ciò lo studio è iniziato, e stata eseguita la randomizzazione e sono stati eseguiti i primi casi.

Attuale resta perciò il nostro interesse in questo campo di applicazione di nuove tecnologie alla chirurgia protesica di ginocchio, con l'obiettivo di apportare migliorie alla tecnica chirurgica stessa.

Se, infatti, il sistema EM dovesse dimostrarsi in grado di garantire un'uguale o superiore accuratezza nell'allineamento dell'impianto femorale, sarà verosimilmente possibile applicare questa tecnica di posizionamento basata su sensori inerziali in tutte le procedure di artroplastica totale di ginocchio, evitando l'apertura del canale midollare, quindi portando ad una minore perdita di sangue e ad un periodo inferiore di ospedalizzazione grazie ad un migliore stato clinico postoperatorio.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale d consumo (smart cutting guide)	2,013.00	2,013.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Clinical monitoring/eCRF per studio 2. Attivazione assicurazione per studio 3. Costi indiretti (10%)	15,156.30	15,156.30
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>TOTALE</b>	<b>17,169.30</b>	<b>17,169.30</b>

Rozzano, 30/07/2021

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.