

**UPO** AGINGPROJECT  
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



**Aging in progress:  
dalla ricerca di base  
all'applicazione  
sul territorio**

**ABSTRACT  
BOOK**



**3** OTTOBRE  
GIOVEDÌ

## SESSIONE DI APERTURA PLENARIA (Aula Magna) ECM

- Moderatori:**
- Mattia Bellan - Claudio Jommi
- 10.00 - 10.20 **Saluti di benvenuto e presentazione Aging Project UPO**
- 10.20 - 10.40 **La sostenibilità del sistema sociosanitario italiano: dagli scenari demografici ed epidemiologici alle possibili strategie**
- Stefano Campostrini
- 10.40 - 11.00 **Considerazioni e prospettive etico-sociali legate all'invecchiamento**
- Stefano Semplici

## SESSIONE 1A (Auditorium)

- 11.00 - 13.00 **Modelli organizzativi e assistenziali: dalla formazione alla pratica sul territorio**
- Moderatori:**
- Alberto Dal Molin - Gianfranco Zulian
- 11.00 - 11.20 **Evoluzione dei bisogni delle comunità, tra criticità assistenziali e le riforme dei modelli organizzativi**
- Tonino Aceti
- 11.20 - 11.40 **Accesso ai servizi territoriali e integrazione tra figure professionali: un'esperienza di applicazione del DM 77/2022**
- Marina Caimi
- 11.40 - 13.00 **TAVOLA ROTONDA**  
**Il punto di vista dei diversi attori del sistema**
- Moderatori:**
- Paolo Pomati - Menico Rizzi
  - Cittadinanzattiva Piemonte - Enrico Ferrario
  - Federazione Nazionale OMCeO - OMCeO Novara - Federico D'Andrea
  - Presidente FNOPI - Barbara Mangiacavalli
  - Associazione Nazionale Infermieri di Famiglia - Ginetto Menarello
  - Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie - Pierangelo Lora-Aprile
- Considerazioni finali**
- Gian Carlo Avanzi

## SESSIONE 1B (Aula Magna) ECM

- 11.00 - 13.00 **Studi di Popolazione e dati sanitari per la comprensione dell'invecchiamento e la promozione della longevità in salute**
- Moderatori:**
- Fabrizio Faggiano - Antonio Perrini
- 11.00 - 11.15 **Il ruolo degli stili di vita nell'invecchiamento in salute: risultati dallo studio EPIC**
- Giovanna Masala
- 11.15 - 11.30 **Studi di popolazione come modelli della prevenzione e salute di precisione**
- Rebecca Lundin
- 11.30 - 11.45 **Politerapia e multimorbilità negli anziani e rischio di ospedalizzazione e mortalità: lo studio Moli-sani**
- Simona Costanzo
- 11.45 - 12.00 **Un approccio lifecourse per prevenire l'invecchiamento con multimorbilità: il ruolo delle coorti di nuovi nati**
- Lorenzo Richiardi
- 12.00 - 12.15 **Disciplina del trattamento dei dati personali per finalità di ricerca medica: evoluzione normativa e criticità interpretative**
- Paola Aurucci
- 12.15 - 12.30 **Uso secondario dei dati sanitari degli oggetti IoT medicali. Un confronto tra gli strumenti, contrattuali e non, del Data Act e dello European Health Data Space**
- Francesca Gennari
- 12.30 - 13.00 **Discussione**
- 13.00 - 14.30 **Light lunch and poster viewing**

PROGRAMMA



## SESSIONE 2A (Aula Magna) ECM

- 14.30 - 16.10 **Individuare precocemente e monitorare le traiettorie d'invecchiamento accelerato: il ruolo dei biomarcatori**
- Moderatori:**
- Giuseppe Banfi - Daniela Capello
- 14.30 - 14.50 **Il ruolo dell'integrità dei telomeri nell'invecchiamento e nelle patologie relate all'età**
- Fabrizio d'Adda di Fagagna
- 14.50 - 15.10 **Ruolo dei mitocondri e della proteostasi come centro di regolazione dell'invecchiamento cellulare e tissutale**
- Marco Sandri
- 15.10 - 15.30 **Multimorbilità, fragilità e invecchiamento accelerato: il ruolo dei biomarcatori e della medicina traslazionale**
- Elisa Fabbri
- 15.30 - 15.50 **Marcatori di invecchiamento biologico basati su machine learning: l'esperienza della coorte Moli-sani**
- Alessandro Gialluisi
- 15.50 - 16.10 **Marcatori di nuova generazione per la diagnosi e il monitoraggio delle patologie neurodegenerative**
- Davide Chiasserini

## SESSIONE 2B (Auditorium)

- 14.30 - 16.10 **Malattie associate all'invecchiamento**
- Moderatori:**
- Daniela Ferrari - Cristina Rigamonti
- 14.30 - 14.50 **Malattie Neurodegenerative: dalla Biologia alla Clinica**
- Adriano Chiò
- 14.50 - 15.10 **Inflammaging e il ruolo dell'intestino nelle malattie legate all' invecchiamento**
- Francesco Neri
- 15.10 - 15.30 **Patogenesi dell'artrite reumatoide. Ruolo dell'invecchiamento sinoviale**
- Elena Pontarini
- 15.30 - 15.50 **Quando la dieta invecchia: il consumo di "Western diet" induce danno muscolare, predisponendo ad un precoce invecchiamento**
- Laura Salvadori
- 15.50 - 16.10 **Fibrosi epatica: effetti dell'invecchiamento sui meccanismi di progressione e regressione**
- Fabio Marra
- 16.10 - 16.30 **Coffee break**
- 16.30 - 18.00 **Relazioni dagli abstract**
- Moderatori:**
- Alessandra Gennari - Mario Pirisi



4 OTTOBRE  
VENERDÌ

### SESSIONE 3A (Auditorium)

9.00 - 11.00

#### Age-it - NODES



**Moderatori:**

- Gianluca Aimaretti - Marco Invernizzi

9.00 - 9.25

#### Come allineare le nuove politiche sanitarie e sociali ai bisogni emergenti

- Laura Formenti

9.25 - 9.50

#### La prevenzione personalizzata per promuovere il benessere degli anziani: lo studio EPIC-Torino

- Fulvio Ricceri

9.50 - 10.15

#### Innovazione digitale e teleriabilitazione in sanità: risultati del progetto NODES

- Lorenzo Lippi

10.15 - 10.40

#### Sviluppo di Approcci Innovativi per la Diagnostica e la Terapia al Servizio della Qualità della Vita nelle Persone Anziane: risultati del progetto NODES

- Elena Canciani

10.40 - 11.00

#### Discussione finale

### SESSIONE 3B (Aula Magna) ECM

09.00 - 11.00

#### Meccanismi biologici alla base dell'invecchiamento e nuovi interventi farmacologici

**Moderatori:**

- Marco De Andrea - Nicoletta Filigheddu

9.00 - 9.20

#### Virus e senescenza cellulare: cosa succede nel caso di infezione da citomegalovirus umano

- Marco De Andrea

9.20 - 9.40

#### Ruolo dei fosfoinositidi nell'invecchiamento e cancro

- Emilio Hirsch

9.40 - 10.00

#### Inibizione delle CDK4/6 nel cancro: dalla senescenza cellulare all'immunomodulazione

- Fabrizio Antonangeli

10.00 - 10.20

#### Estratti botanici per contrastare la senescenza cellulare e promuovere la longevità

- Monica Montopoli

10.20 - 10.40

#### Immune Imbalance during Ageing: Lessons from the Mouse Models

- Ivana Munitic

10.40 - 11.00

#### Impiego di piante officinali per il mantenimento del benessere dell'apparato muscolo-scheletrico nell'invecchiamento

- Francesca Riuzzi

11.00 - 11.30

#### Coffee break

### SESSIONE 4A (Aula Magna) ECM

11.30 - 13.00

#### Malattie associate all'invecchiamento

**Moderatori:**

- Matteo Grezzana - Giuseppe Patti

11.30 - 11.50

#### Epatopatie autoimmuni nell'età anziana

- Annarosa Floreani

11.50 - 12.10

#### Artrite e malattie autoimmuni: cosa sappiamo e quali effetti sull'invecchiamento

- Mattia Bellan

12.10 - 12.30

#### La Malattia Renale Cronica (CKD) come modello di aging prematuro

- Vincenzo Cantaluppi

12.30 - 13.00

#### Criticità nel trattamento della fibrillazione atriale nell'anziano

- Mario Bo

PROGRAMMA



**4** OTTOBRE  
VENERDÌ

## SESSIONE 4B (Auditorium)

- 11.30 - 13.00 **Le differenze di genere nell'invecchiamento**
- Moderatori:**
- Barbara Gagliardi - Carla Gramaglia
- 11.30 - 11.50 **Età e genere: come invecchiano donne e uomini**
- Edit Shahi
- 11.50 - 12.10 **Differenze di genere in ambito di cure neurologiche**
- Domizia Vecchio
- 12.10 - 12.30 **Bioetica e genere nell'invecchiamento: quali connessioni**
- Paola Mosconi
- 12.30 - 13.00 **Invecchiamento e diritti in una prospettiva di genere**
- Bianca Gardella Tedeschi
- 13.00 - 14.30 **Light lunch and poster viewing**

## SESSIONE 5 PLENARIA (Aula Magna) ECM

- 14.30 - 16.30 **Innovazione tecnologica e stili di vita: novità e sfide per l'invecchiamento**
- Moderatori:**
- Davide Colombo - Massimiliano Panella
- 14.30 - 15.00 **Simulazione, stili di vita e invecchiamento: formazione innovativa**
- Francesco Della Corte
- 15.00 - 15.30 **Telemedicina: opportunità e rischi per l'operatore sanitario e l'assistito**
- Alessandro Stecco
- 15.30 - 16.00 **Depressione e lifestyle: le età della vita**
- Patrizia Zeppegno
- 16.00 - 16.30 **Stimolazione cognitiva e nuove tecnologie: una sfida per migliorare la qualità di vita nell'invecchiamento**
- Luca Binaschi
- 16.30 - 17.00 **Coffee break**
- 17.00 - 18.00 **Relazioni dagli abstract**
- Moderatori:**
- Mario Malerba - Letizia Mazzini
- 18.00 - 18.30 **Take-Home Message**

**PROGRAMMA**



**5** OTTOBRE  
SABATO

**PROGRAMMA**

- 9.00 - 10.00      **Saluti e Introduzione**
- Moderatore:** • Luca Savarino
- 9.00 - 9.15      **Saluti istituzionali**
- 9.15 - 9.30      **Introduzione al progetto Aging UPO**
- Gianluca Aimaretti
  - Mattia Bellan
- 9.30 - 10.00      **Invecchiare in salute, una testimonianza**
- Silvio Garattini
- 10.00 - 11.15      **Invecchiare collegati al futuro**
- Moderatore:** • Mattia Bellan
- 10.00 - 10.25      **Prospettive dell'Intelligenza artificiale sulla salute**
- Tiziana Pincioli
- 10.25 - 10.50      **Cibo del Futuro: sostenibilità e sicurezza**
- Franca Braga
- 10.50 - 11.15      **Dispositivi tecnologici per tenere la propria salute sotto controllo: utili per tutti o solo per sportivi?**
- Claudio Molinari
- 11.15 - 11.45      **Coffee break**
- 11.45 - 12.45      **Il progetto Aging UPO e i cittadini**
- 11.45 - 12.05      **Sito aging sessione cittadini**
- Carmela Rinaldi
  - Giulia Candiani
- 12.05 - 12.30      **Il Novara Cohort Study e la Biobanca UPO**
- Daniela Capello
- 12.30 - 12.45      **Conclusioni**
- Mattia Bellan

## INIBIZIONE DELLE CDK4/6 NEL CANCRO: DALLA SENESCENZA CELLULARE ALL'IMMUNOMODULAZIONE

**Gabriele Favaretto<sup>1</sup>, Marianna Nicoletta Rossi<sup>2</sup>, Lorenzo Cuollo<sup>3</sup>, Mattia Laffranchi<sup>3</sup>, Manuela Cervelli<sup>2</sup>, Alessandra Soriani<sup>3</sup>, Silvano Sozzani<sup>3,4,5</sup>, Angela Santoni<sup>3,4,5</sup>, Fabrizio Antonangeli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Istituto di Biologia e Patologia Molecolari, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Roma, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze, Università degli Studi Roma Tre, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, Italia

<sup>4</sup> Istituto Pasteur Italia-Fondazione Cenci Bolognetti, Roma, Italia

<sup>5</sup> IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italia

Gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) di terza generazione sono attualmente impiegati per il trattamento del tumore metastatico alla mammella responsivo agli estrogeni. Il palbociclib (Ibrance, Pfizer Inc.), il primo farmaco della sua classe ad essere stato approvato, presenta effetti addizionali oltre all'azione antiproliferativa. Scopo del presente studio è stato quello di investigare come possibile effetto ulteriore del trattamento farmacologico l'induzione della senescenza cellulare nelle cellule cancerose.

La senescenza è un programma cellulare caratterizzato da arresto proliferativo che si instaura in risposta ad insulti di varia origine quali accorciamento dei telomeri, stress oncogenico e farmaci genotossici. Le cellule senescenti si accumulano nei tessuti durante l'invecchiamento e promuovono infiammazione cronica (inflammaging). Nei tessuti tumorali la senescenza svolge un ruolo ambivalente. Da una parte agisce da barriera alla tumorigenesi, in quanto impedisce la continua proliferazione delle cellule, ma dall'altra può promuovere la crescita tumorale, fornendo fattori infiammatori e di rimodellamento tissutale. Infatti, le cellule senescenti sono caratterizzate dalla produzione di un vasto secretoma contenente citochine e fattori angiogenici. Le citochine e chemochine rilasciate sono inoltre responsabile del reclutamento di cellule del sistema immunitario che possono contribuire all'eliminazione delle cellule tumorali oppure alla promozione di un microambiente infiammatorio cronico. Resta quindi di grande interesse caratterizzare come la senescenza promuova l'attivazione del sistema immunitario, quali tipi di cellule immunitarie siano reclutate e a che tipo di attivazione vadano incontro. In particolare, nel presente lavoro, ci si è concentrati sugli effetti immunomodulatori delle cellule senescenti a carico dei granulociti neutrofili. È stato infatti possibile dimostrare che il palbociclib induce una forma reversibile di senescenza cellulare associata ad un secretoma infiammatorio capace di reclutare ed attivare i neutrofili, in parte attraverso l'azione dell'interleuchina-8 (IL-8) e della proteina di fase acuta amiloide sierica A1 (SAA1). L'attivazione dei neutrofili è accompagnata dalla produzione di ROS (reactive oxygene species) e dal rilascio di NET (neutrophil extracellular trap).

Tali risultati sono rilevanti dal punto di vista terapeutico in quanto l'infiammazione mediata dai neutrofili influisce profondamente sulla progressione tumorale. Lo studio evidenzia inoltre che i neutrofili, come già osservato per i macrofagi e le cellule natural killer (NK), sono ingaggiati dalle cellule senescenti nel sito tumorale e potrebbero contribuire all'immunosorveglianza delle cellule tumorali senescenti. La scoperta dell'induzione di senescenza cellulare da parte degli inibitori farmacologici delle CDK4/6 apre la strada a strategie combinate con immunoterapie quali quelle che impiegano cellule CAR-T o CAR-NK rivolte contro le cellule senescenti oppure con trattamenti che prevedano l'uso di composti senolitici, agenti che selettivamente colpiscono le cellule senescenti, fornendo così nuovi strumenti per la lotta ai tumori.

## DISCIPLINA DEL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI PER FINALITÀ DI RICERCA MEDICA: EVOLUZIONE NORMATIVA E CRITICITÀ INTERPRETATIVE

**Paola Aurucci**

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Dati genetici, biometrici e relativi alla salute non solo identificano l'individuo, ma concorrono indefettibilmente alla costruzione della sua identità fisica. Per questo motivo il GDPR prevede un regime più restrittivo per il trattamento di questi dati che un tempo venivano indicati come "sensibili" e oggi rientrano nella categoria dei dati personali "particolari". Essi sono fondamentali per il progresso della ricerca medica, le cui principali attività di indagine ne richiedono in misura crescente la raccolta, il trattamento, la condivisione, la conservazione e il trasferimento. Di conseguenza il legislatore europeo ha cercato un nuovo equilibrio tra esigenze individuali di tutela dei dati personali e istanze fondamentali di matrice generale, come, appunto, il progresso della ricerca scientifica, indispensabile per garantire la salute generale della popolazione. Un obiettivo che è stato per lungo tempo difficile da raggiungere dato che gli Stati Membri, tra cui anche l'Italia, hanno sfruttato il notevole margine di discrezionalità a loro concesso per introdurre una disciplina restrittiva spesso incompatibile con i tempi necessari e il budget a disposizione per l'avvio e lo svolgimento dei progetti di ricerca più innovativi.

Un'ulteriore conseguenza di questo atteggiamento è che a livello più generale permangono all'interno dell'Unione frammentazioni e modelli di governance per l'accesso ai dati diversificati, poco compatibili con lo spirito europeo espresso nella Strategia per i dati, orientato a sfruttare i vantaggi di un migliore utilizzo degli stessi in materia di salute e benessere.

Dopo una breve introduzione sulla normativa europea e italiana applicabile al trattamento di dati sensibili per finalità di ricerca, l'analisi si estende alla recente riforma dell'art. 110 del Codice della Privacy che, sebbene sembri soddisfare le esigenze attuali di un riutilizzo sicuro dei dati, semplificando l'*iter* di progettazione e conduzione di studi sanitari retrospettivi, è inserita in un quadro giuridico che manca ancora di coerenza.

A partire da un'analisi dei più recenti provvedimenti dell'autorità di controllo italiana su studi retrospettivi, verranno evidenziate le criticità etico-giuridiche, metodologiche e operative relative allo sforzo richiesto ai titolari per dimostrare i motivi di impossibilità etica e organizzativa di informare gli interessati da arruolare nello studio, così come alla corretta identificazione delle basi giuridiche "normative" per il trattamento dei dati. In attesa delle nuove Regole deontologiche per trattamenti di dati personali a fini statistici e di ricerca scientifica, di, si spera prossima pubblicazione, l'obiettivo della presentazione è anche quello di fornire possibili soluzioni in linea con le esigenze di tutela del paziente, di libera e sicura circolazione dei dati per il progresso della conoscenza.

## STIMOLAZIONE COGNITIVA E NUOVE TECNOLOGIE: UNA SFIDA PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA NELL'INVECCHIAMENTO

**Luca Binaschi, Marta Sacchetti**

SSD Psicologia Clinica, AOU Maggiore della Carità, Novara

Il progressivo invecchiamento della popolazione è tema reale, crescente ed il mantenimento delle capacità cognitive è cruciale nel garantire una buona qualità di vita.

Se le neuroscienze, storicamente, suggeriscono come l'allenamento cognitivo possa migliorare le funzioni esecutive, riducendo il rischio di sviluppare patologie come la demenza, più recentemente l'impiego della tecnologia traccia un futuro promettente nel fornire stimolazione cognitiva personalizzata ed accessibile, sia in termini riabilitativi sia in termini "preventivi", con significative ricadute sul piano della qualità di vita.

In ambito puramente riabilitativo, un progetto sviluppato dalla SSD Psicologia Clinica dell'AOU Maggiore della Carità di Novara all'interno del Piano Triennale Demenze della Regione Piemonte, ha mostrato come, in pazienti affetti da MCI e disturbo soggettivo di memoria, l'impiego della Realtà Virtuale in programmi di stimolazione cognitiva personalizzati, contribuisca a determinare notevoli miglioramenti nella memoria, nell'attenzione e nelle capacità visuospatiali.

Tali dati, insieme a tanti altri reperibili in letteratura, suggeriscono come la stimolazione cognitiva attraverso la Realtà virtuale rappresenti ad oggi un'opzione di trattamento innovativa e promettente in grado di contribuire a rallentare il deterioramento cognitivo associato alla malattia.

L'impiego della tecnologia non si limita, tuttavia, all'ambito strettamente sanitario, bensì trova numerose possibili applicazioni nella stimolazione cognitiva del quotidiano, -fattore chiave in un processo di invecchiamento attivo.

In tale ambito, attualmente, esistono una vasta gamma di strumenti come applicazioni mobili, giochi digitali, piattaforme basate sull'Intelligenza Digitale.

Le app cognitive sono tra gli strumenti più diffusi per stimolare la memoria e l'attenzione. Alcuni studi suggeriscono come esercizi cognitivi regolari possano rallentare il declino cognitivo.

Allo stesso modo Realtà Virtuale e Realtà aumentata offrono esperienze che combinano stimolazione cognitiva e fisica, permettendo di esercitarsi in attività che richiedono sia abilità attentive che motorie.

La più recente frontiera tecnologica è rappresentata dall'Intelligenza Artificiale, le cui potenzialità ed applicazioni non sono ancora state del tutto identificate. La possibilità di personalizzare i programmi di allenamento cognitivo adattandoli al livello di abilità dell'utilizzatore, così come l'impiego di assistenti virtuali basati sull'Intelligenza Artificiale, possono aiutare a mantenere una routine di stimolazione cognitiva anche in caso di isolamento sociale.

L'uso della tecnologia per la stimolazione cognitiva non si limita a migliorare le funzioni mentali, ma si collega strettamente a uno stile di vita sano. La combinazione di attività fisica e stimolazione cognitiva è una delle strategie più efficaci per rallentare il declino cognitivo.

La tecnologia facilita l'integrazione attraverso dispositivi indossabili, come smartwatch, che monitorano i livelli di attività fisica e suggeriscono esercizi cognitivi.

L'ultimo aspetto, ma non certo per importanza, riguarda l'interazione sociale, determinante per il benessere mentale degli anziani.

L'isolamento sociale è un fattore di rischio per il declino cognitivo, ma piattaforme di comunicazione digitale aiutano a mantenere i contatti con amici e familiari, riducendo la solitudine.

Nonostante i benefici, esistono barriere nell'adozione di queste tecnologie da parte degli anziani. Il "digital divide" è uno dei principali: molti anziani non possiedono le competenze necessarie per utilizzare gli strumenti digitali. È quindi importante sviluppare soluzioni più intuitive e fornire formazione specifica per facilitare l'accesso agli strumenti digitali.

## CRITICITA' E INCERTEZZE NEL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELL'ANZIANO

### Mario Bo

SCU Geriatria, Dipartimento Scienze Mediche, Università di Torino, Città della Salute e della Scienza, Molinette, Torino

Negli anziani la fibrillazione atriale (FA) rappresenta una patologia estremamente comune, la cui prevalenza e incidenza sono in costante aumento nella maggior parte dei Paesi occidentali. La FA si associa ad un maggior rischio di ictus ischemico cardioembolico e di altri outcomes clinici sfavorevoli, come insufficienza cardiaca, ospedalizzazioni, demenza e peggior qualità della vita. Il caposaldo della terapia è rappresentato dall'impiego della terapia anticoagulante orale (TAO), e l'introduzione dei nuovi anticoagulanti diretti (DOACs) ha dato un notevole impulso ad una maggior prescrizione della TAO, testimoniato da una riduzione dell'incidenza di ictus in anni recenti in molti Paesi. Tuttavia, la cura della FA dovrebbe essere finalizzata non solo alla prevenzione dell'ictus, bensì ad un trattamento globale del rischio cardiovascolare e delle concomitanti patologie, incluso un trattamento aggressivo dei fattori predisponenti e l'impiego di terapie volte a migliorare la qualità e speranza di vita, come il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione o con le procedure di ablazione. A dispetto di questi progressi rimangono tuttavia molte criticità ed incertezze nel trattamento della FA nei pazienti anziani, in particolare di quelli fragili e/o con declino cognitivo. Le principali problematiche sono rappresentate dal perdurare di un insoddisfacente impiego dei DOACs, dall'uso frequente di basse dosi inappropriate di questi farmaci, da uno scarso ricorso al tentativo di ripristino del ritmo sinusale (che può determinare notevoli benefici nella prevenzione del declino cognitivo e delle demenze) e dalle incertezze decisionali terapeutiche di fronte alle cosiddette fibrillazioni atriali "sub-cliniche", ovvero quelle documentate da devices esterni o impiantati (dall'Apple Watch ai Loop recorders) per le quali non esistono univoche indicazioni di trattamento.

## CIBO DEL FUTURO: SOSTENIBILITÀ E SICUREZZA

### Franca Braga

Fondazione ITS Agrorisorse

La sfida dei prossimi anni è quella di sfamare in modo sano e sostenibile la popolazione mondiale rispondendo agli obiettivi fissati dall'Agenda 2030. Sconfiggere la fame nel mondo è il secondo dei 17 obiettivi dell'Agenda 2030 delle Nazioni unite.

Ma lo dobbiamo fare in modo sano e sostenibile. Non dimentichiamo che i sistemi alimentari contribuiscono per oltre un terzo alle emissioni mondiali di gas a effetto serra.

In questo contesto è importante analizzare i nuovi cibi, le innovazioni che guardano al futuro alimentare analizzando pro e contro.

Uno dei protagonisti dei dibattiti sul cibo del futuro è la carne coltivata. L'idea viene da lontano. «Sfuggiremo all'assurdità di far crescere un pollo intero, solo per mangiarne il petto o l'ala, facendo crescere queste parti separatamente in un ambiente adatto.» parole di Winston Churchill pronunciate durante un'intervista nel 1931. Nel 2013 viene creato il primo hamburger coltivato nel laboratorio di Mark Post, docente di fisiologia dei tessuti all'Università di Maastricht. Da allora sono stati fatti molti progressi, ma siamo ancora lontani dalla realizzazione di un processo produttivo su larga scala e molti sono gli interrogativi a cui rispondere e le questioni tecniche ancora da risolvere.

Gli insetti, al contrario, sono una fonte di proteine alternative già presenti sul mercato. Abitualmente parte della dieta di 2 miliardi di persone in 113 paesi, sono in Europa regolamentati come Novel Foods. Interessante il loro valore nutrizionale, l'impatto ambientale è contenuto e la sicurezza non comporta particolari problemi. Unica attenzione è quella per le possibili allergie. La cross-reattività/co-sensibilizzazione tra insetti commestibili e crostacei sembra essere clinicamente rilevante.

I prodotti plant-based sono alimenti a base vegetale che si propongono quale alternativa sana e sostenibile ad alimenti proteici di origine animale come la carne, il latte, il pesce. Sono un gruppo molto ampio ed eterogeneo che sta riscuotendo rilevanti successi sul mercato. Piacciono a vegetariani, ai vegani e a tutti coloro che cercano un'alimentazione sana e attenta all'ambiente. Attenzione però ai plant-based ultra-processati. Indubbiamente è positiva una dieta a base di alimenti di origine vegetale, ma un conto è portare a tavola pomodori o ceci, un conto polpette ultra-processate con una lunghissima lista degli ingredienti.

Le alghe sono un altro cibo del futuro decisamente interessante e promettente. Ottimo il valore nutrizionale, molto basso l'impatto ambientale. Le alghe possono fornire alimenti e mangimi sostenibili, prodotti farmaceutici e nutraceutici, biostimolanti vegetali, imballaggi di origine biologica, cosmetici e altri prodotti non alimentari.

Idroponica, aeroponica, acquaponica, Vertical farm: le colture del futuro non hanno bisogno di suolo, utilizzano in maniera controllata acqua, elementi nutritivi e Sali minerali. È una tecnica utilizzata e diffusa in tutto il mondo e la NASA sta progettando un orto per una futuristica base su Marte, un orto marziano senza suolo, idroponico e a circolo chiuso.

Infine, un cenno alle nuove biotecnologie, le Tea. Siamo ancora in fase sperimentale, ma i risultati sono decisamente interessanti.

## LA DIPENDENZA DA OPIACEI: DA PROBLEMA A RISORSA

### Marina Caimi

Ente di appartenenza: ASST NORDMILANO – Distretto Parco Nord

Presentiamo la storia di una paziente affetta da dolore cronico a componente neuropatica post operatorio in pregressa neoplasia del rachide toracico che, per abuso involontario di oppiacei, è divenuta dipendente da fentanyl con conseguente perdita di autonomia, comparsa di segni depressivi con perdita della cura di sé, e necessità di ripetuti accessi al Pronto soccorso.

I colleghi terapisti del dolore, che da mesi assistevano al progressivo peggioramento del quadro clinico, hanno reso partecipe il Direttore del Distretto, della preoccupazione per la mancanza di risorse adeguate al caso. Si è pensato quindi di coinvolgere tutte le strutture presenti per trovare un nuovo progetto di cura maggiormente inclusivo.

La paziente è stata valutata congiuntamente dal SERD e dal Servizio di terapia del dolore che hanno confermato il quadro di dipendenza da fentanyl, necessitante terapia sostitutiva con metadone; la distanza dalla sede di dispensazione del farmaco, l'assenza di un caregiver e le condizioni di parziale perdita di autonomia della paziente costituivano un grave impedimento al progetto.

Sono stati quindi coinvolti i colleghi psichiatri coi quali si è predisposto un breve ricovero allo scopo di introdurre metadone a lunga durata diminuendo progressivamente i dosaggi di fentanyl.

Durante il ricovero è stato creato un percorso ad hoc per il quale gli Ifec del PUA si sono interfacciati con il coordinatore del SERD per il ritiro delle dosi settimanali di metadone affinché dopo il rientro al domicilio, la paziente, potesse ritirare il farmaco in CdC.

La paziente, una volta dimessa dall'ospedale, aiutata dall'utilizzo di un deambulatore fornito dal Servizio di Protesica, ha potuto quotidianamente raggiungere la CdC, dove gli Ifec non si sono limitati alla consegna del farmaco, ma hanno quotidianamente valutato la paziente accogliendone i bisogni emergenti. Contemporaneamente l'assistente sociale ha costruito un percorso domiciliare in collaborazione col Comune ed è stato mantenuto un contatto continuo tra il PUA e i figli residenti in altre regioni.

Nei mesi seguenti l'avvio del percorso di presa in carico, la paziente ha nettamente ridotto l'utilizzo del fentanyl a favore di Metadone, Levometadone ed adiuvanti senza effetti collaterali, ha ripreso autonomia di vita quotidiana ed ha accettato l'utilizzo di un corsetto necessario per crolli vertebrali, mai tollerato fisicamente e psicologicamente nel passato. Da ultimo, ma non di minor importanza per la paziente, da ricordare che sono stati presi accordi con gli ambulatori di odontoiatria per trattamenti specialistici utili al miglioramento della masticazione e della nutrizione

Ogni qualvolta si siano presentati problemi clinici od organizzativi, il PUA ha prontamente affrontato le criticità attivando la rete, ottenendo risposta immediata ed esauriente.

Questa esperienza ha richiesto il coinvolgimento di tutte le seguenti strutture

- Servizio Cure palliative e terapia del dolore
- SERD
- Salute Mentale
- Cure Primarie: attivazione di MMG
- DAPSS: Ifec ed assistenti sociali
- Psicologo casa di comunità
- Servizio protesica ed integrativa
- Servizi odontoiatria territoriale
- Distretto sociosanitario
- Direzione sociosanitaria

## LA SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA SOCIOSANITARIO ITALIANO: DAGLI SCENARI DEMOGRAFICI ED EPIDEMIOLOGICI ALLE POSSIBILI STRATEGIE

### Stefano Campostrini e il team SoSta

Università Ca' Foscari Venezia

Il sistema socio-sanitario italiano si trova ad affrontare un momento congiunturale da "tempesta perfetta" che potenzialmente mette a rischio la sostenibilità del sistema e conseguentemente la salute degli italiani. Alle grandi transizioni demografiche ed epidemiologiche che portano ad un invecchiamento della popolazione e una maggiore presenza di malattie croniche si aggiungono diverse fragilità sia lato domanda che lato offerta. Su quest'ultimo pesano soprattutto le fragilità delle reti primarie (famiglie in primis) e gli effetti dei cambiamenti climatici, mentre sul lato della domanda si sta assistendo a problemi di reclutamento del personale sanitario (e la demografia non aiuta) e di un sottofinanziamento che sta diventando cronico.

Proprio partendo dai numeri di questa "tempesta perfetta" e dai meccanismi che la stanno creando si possono comprendere le strategie per affrontarla, sia per moderarne gli effetti sia per adattarsi ai cambiamenti che non è possibile evitare.

Diversi studi hanno mostrato come, parallelamente alla longevità si assista ad una compressione della morbilità, ovvero ad un ritardo nell'inizio della cronicità e dunque ad una minor prevalenza nelle età anziane e pre-anziane. I nostri studi (si veda Pastore *et al.*, 2022, Andreella *et al.*, 2024) mostrerebbero effettivamente una compressione della morbilità in Italia nelle età pre-anziane, ma il dato non è omogeneo tra sotto-popolazioni. Certamente le disuguaglianze ancora molto presenti nel nostro paese (le "cause delle cause") giocano un ruolo molto importante, ma, guardando in prospettiva questi studi rafforzano l'importanza degli investimenti nella promozione della salute: la compressione diventerà un fattore rilevante di allievo dei sistemi sanitari quanto si avrà successo nel promuovere comportamenti sani, che portino verso quell'invecchiamento attivo, primo fattore di protezione verso le cronicità.

Parallelamente bisogna lavorare sul fronte delle cure, per rendere più efficace ed efficiente la risposta alla domanda crescente davanti ad un personale sanitario che sta diventando "risorsa scarsa". Le tecnologie possono aiutare, soprattutto sul fronte del gestire a distanza molteplici necessità di cura di soggetti cronici, fino ad arrivare a sviluppare "ospedali virtuali" (si veda Bidoli *et al.*, 2023). Su questo fronte però va evidenziato come il problema non sia tanto della disponibilità di tecnologie (in gran parte già presenti) quanto quello di affrontare e risolvere l'aspetto organizzativo, applicando nuovi modelli e un necessario *change management*.

Le sfide sono alte ed urgenti, la risposta su questi due fronti deve essere altrettanto forte in termini di investimenti e tempismo.

Andreella, A., Monasta, L., & Campostrini, S. (2023). A novel comorbidity index in Italy based on diseases detected by the surveillance system PASSI and the Global Burden of Diseases disability weights. *Population Health Metrics*, 21(1), 18.  
Pastore, A., Tonellato, S. F., Aliverti, E., & Campostrini, S. (2023). When does morbidity start? An analysis of changes in morbidity between 2013 and 2019 in Italy. *Statistical Methods & Applications*, 32(2), 577-591.  
Bidoli, C., Pegoraro, V., Dal Mas, F., Bagnoli, C., Bert, F., Bonin, M., ... & Campostrini, S. (2023). Virtual hospitals: The future of the healthcare system? An expert consensus. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 1357633X231173006.

## SVILUPPO DI APPROCCI INNOVATIVI PER LA DIAGNOSTICA E LA TERAPIA AL SERVIZIO DELLA QUALITÀ DELLA VITA NELLE PERSONE ANZIANE: RISULTATI DEL PROGETTO NODES

**Elena Canciani** (presentatore)

**Francesca Boccafoschi** (Leader Group di INNDIANA)

Laboratorio di Anatomia Umana, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Il progetto bandiera **INNDIANA** mira a migliorare la qualità della vita delle persone anziane e della popolazione fragile attraverso approcci innovativi nella diagnostica e nella terapia. Organizzato in nove moduli di ricerca, il progetto si articola attorno a tre temi principali, che affrontano aspetti fondamentali della medicina rigenerativa e della salute.

Il primo tema riguarda lo **sviluppo di tecnologie di nuova generazione per terapie innovative**, con l'obiettivo di rendere i trattamenti più efficaci e personalizzati, riducendo gli effetti collaterali. Tra le soluzioni proposte figurano: idrogeli iniettabili per rigenerare la cartilagine nei pazienti con osteoartrosi; articolazioni-su-chip che simulano l'articolazione del paziente in laboratorio consentendo di testare farmaci per malattie osteoarticolari e autoimmuni in modo preciso ed efficace; nano-spugne per il rilascio controllato di farmaci, particolarmente utili per trattare disturbi del movimento e del sonno.

Il secondo tema è focalizzato su **cure multidisciplinari e programmi dedicati alla perdita di peso e l'esercizio fisico**, fondamentali per prevenire e trattare condizioni di perdita di massa muscolare legata all'invecchiamento (sarcopenia), nonché patologie come il diabete mellito, le malattie cardiovascolari e la cachessia. Questi interventi mirano a promuovere la salute muscolare e a preservare l'autonomia delle persone anziane, migliorando la loro qualità di vita e prevenendo complicanze quali fratture e cadute accidentali. Particolare attenzione viene data all'utilizzo di programmi di monitoraggio multidimensionale della salute e del benessere psicologico, contribuendo a prevenire l'isolamento sociale e a promuovere un invecchiamento sano, attraverso strategie integrate che sostengono l'esercizio fisico e uno stile di vita equilibrato.

Infine, il terzo tema riguarda lo **sviluppo di nuove sonde e farmaci**, utilizzati sia a scopo diagnostico che terapeutico, con un focus sulle malattie legate all'invecchiamento, come l'osteoartrosi e le patologie muscolari. L'attenzione a progettare molecole e sonde più sicure e sostenibili ha l'obiettivo di migliorare la qualità dei trattamenti, riducendo i rischi e ottimizzando i risultati clinici. Questo approccio apre la strada a una diagnostica precoce e a trattamenti mirati ed efficaci, migliorando significativamente le prospettive di salute degli anziani.

Il **progetto bandiera INNDIANA** rappresenta un'iniziativa di grande impatto sociale, volta a promuovere un invecchiamento sano attraverso tecnologie avanzate e cure personalizzate. I risultati ottenuti finora aprono nuove prospettive per la salute pubblica, con un notevole potenziale per migliorare l'assistenza agli anziani e la loro qualità di vita.

## MARCATORI DI NUOVA GENERAZIONE PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

**Davide Chiasserini, Giovanni Bellomo,  
Lorenzo Gaetani, Lucilla Parnetti**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, sezione di Fisiologia e Biochimica, Università degli studi di Perugia

I biomarcatori rilevati nel fluido cerebrospinale sono ormai da anni uno strumento indispensabile per il supporto diagnostico nelle patologie neurodegenerative, in particolar modo nella malattia di Alzheimer. Marcatori quali i peptidi amiloidei e le diverse forme fosforilate della proteina tau permettono di caratterizzare la presenza di amiloidosi e di tauopatia associate alla patologia a livello centrale e sono ormai essenziali per la diagnosi e il monitoraggio dei trattamenti nei trial clinici.

Negli ultimi anni, lo sviluppo di tecnologie innovative ha permesso l'ampliamento del pannello di marcatori disponibili per caratterizzare altri processi patologici quali infiammazione/attivazione gliale, sinucleinopatia e degenerazione assonale. Inoltre, le tecnologie di nuova generazione consentono la misurazione ultrasensibile dei marcatori, ed hanno accelerato la transizione verso matrici più accessibili, come il sangue.

L'insieme di questi fattori sta contribuendo ad una rivoluzione nell'approccio ai biomarcatori nella neurodegenerazione. In questa presentazione, tratteremo una panoramica quanto più completa possibile dei marcatori di nuova generazione non solo per la malattia di Alzheimer ma anche altre patologie quali la malattia di Parkinson, la demenza a corpi di Lewy, la demenza frontotemporale e la sclerosi laterale amiotrofica. Ci concentreremo inoltre, sul futuro ruolo dei marcatori plasmatici, i loro vantaggi e sulle possibilità che potrebbero aprire nella diagnostica clinica e nella gestione del paziente.

L'utilizzo dei marcatori di nuova generazione, insieme al contemporaneo sviluppo di tecnologie innovative faciliteranno ulteriormente il passaggio da una diagnosi basata esclusivamente su criteri clinici a una caratterizzazione molecolare delle patologie neurodegenerative, aprendo la strada alla diagnosi precoce, alla caratterizzazione delle co-patologie e al monitoraggio dei futuri trattamenti farmacologici.

## POLITERAPIA E MULTIMORBIDITÀ NEGLI ANZIANI E RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE E MORTALITÀ: LO STUDIO MOLI-SANI

**Simona Costanzo, Moli-sani Investigators**

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Neuromed, Pozzilli, IS

Nella seconda metà del secolo scorso, i paesi industrializzati hanno vissuto una significativa trasformazione demografica, passando da alti tassi di natalità e mortalità a una situazione inversa. Grazie al miglioramento delle condizioni di vita, ai progressi scientifici e ai farmaci più efficaci, la mortalità è diminuita, specialmente tra i giovani, portando a un aumento dell'aspettativa di vita e a una maggiore longevità della popolazione. Contemporaneamente, i tassi di natalità si sono ridotti, contribuendo a un progressivo invecchiamento della popolazione.

La gestione delle malattie croniche negli anziani rappresenta una sfida crescente per la salute pubblica. Questo richiede un approccio multidisciplinare, con particolare attenzione alla gestione farmaco-terapeutica. Molti anziani soffrono di più patologie croniche, rendendo necessario il ricorso alla politerapia, ossia l'uso contemporaneo di più farmaci. Tuttavia, la politerapia comporta anche rischi significativi, tra cui interazioni farmacologiche ed effetti collaterali, che possono aumentare sia la mortalità sia il numero di ospedalizzazioni.

Riportiamo qui uno studio sull'impatto della politerapia negli anziani, nell'ambito del Progetto Moli-sani, un ampio studio di coorte che tra il 2005 e il 2010 ha reclutato oltre 24.000 residenti (52% donne, età  $\geq 35$  anni) nella regione Molise. Il campione includeva 5.631 adulti di età  $\geq 65$  anni. Attraverso il *record linkage* con il registro farmaceutico regionale (anni 2006-2020), è stato identificato chi era in regime di politerapia cronica ( $\geq 5$  gruppi terapeutici,  $> 2$  dosi definite giornaliere). I risultati principali dello studio hanno riguardato la mortalità e l'ospedalizzazione sia per tutte le cause che per malattie cardiovascolari, con un follow-up concluso al 31/12/2020. Durante 12,6 anni di osservazione, sono stati registrati 2.001 decessi (41% per malattie cardiovascolari) e 4.342 ospedalizzazioni (57% per malattie vascolari).

Rispetto al gruppo di controllo di anziani non in politerapia, coloro che erano in regime di politerapia cronica presentavano un rischio più elevato di mortalità [30%, (95%IC 16-46%)] e di ospedalizzazione per tutte le cause [61%, (49-75%)]. Risultati simili sono stati riscontrati anche per le malattie cardiovascolari e confermati anche considerando i cambiamenti nei regimi politerapeutici durante il follow-up.

In particolare, le associazioni tra politerapia e mortalità o ospedalizzazioni sono apparse mediate in parte dalla prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati, con effetti di mediazione variabili dal 13,6% al 6,0%. È importante segnalare che anche gli individui che al momento del reclutamento non presentavano multimorbidity mostravano a lungo termine gli stessi rischi rispetto a coloro con due o più comorbidity. Questo suggerisce che i rischi associati all'uso di più farmaci non sono limitati a chi soffre di patologie multiple, ma riguardano anche coloro che assumono farmaci in modo inappropriato e spesso non necessario.

In conclusione, gli anziani in politerapia presentano un rischio più elevato di mortalità e di ospedalizzazione, in particolare per malattie cardiovascolari. Lo studio evidenzia come, in una popolazione anziana, le prescrizioni potenzialmente inappropriate rappresentino un importante mediatore nell'associazione tra politerapia ed eventi avversi di salute. Di conseguenza, la principale sfida nel garantire una "terapia senza danni" dovrebbe concentrarsi con particolare attenzione sulla valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni e sull'attento monitoraggio degli effetti avversi legati all'uso di più farmaci.

## IL RUOLO DELL'INTEGRITÀ DEI TELOMERI NELL'INVECCHIAMENTO E NELLE PATOLOGIE RELATE ALL'ETÀ

**Fabrizio d'Adda di Fagagna<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> IFOM – the FIRC Institute for Molecular Oncology Foundation, Milan, Italy

<sup>2</sup> IGM-CNR – Istituto di Genetica Molecolare-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pavia, Italy

We previously reported that DNA double-strand breaks (DSBs) trigger the synthesis by RNA polymerase II of damage-induced long non-coding RNA (dilncRNA) that can be processed into shorter DNA damage response RNAs (DDRNs). Such transcripts are essential for full DDR activation and their inhibition by antisense oligonucleotides (ASO) allows site-specific inhibition of DNA damage signalling and repair (Francia et al Nature 2012, Micheli et al Nature Cell Biology 2017, D'Alessandro et al Nature Communications 2018). We recently discovered that such transcriptional events depend on the assembly of seemingly fully functional transcriptional promoters that include a complete RNA polymerase II preinitiation complex (PIC). Absence or inactivation of any of these factors causes a reduction in the activation of the DNA damage response (DDR) both in cells and in an in vitro system that reconstitutes DDR activation events on nucleosomes. Importantly, dilncRNAs drive molecular crowding of DDR proteins, such as 53BP1, into globular structures that exhibit liquid-liquid phase-separation condensate properties (Pessina et al Nature Cell Biology 2019).

Telomeres, the ends of linear chromosomes, progressively accumulate DNA damage during physiological and pathological aging. We recapitulated the above-described events at damaged telomeres (Rossiello et al. Nature Communications 2017) and demonstrated that, in independent animal models of accelerated aging, specific DDR inhibition at telomeres by ASO improves aging's detrimental phenotypes and extends lifespan (Aguado et al. Nature Communications 2019). We are now extending these observations in a number of models of age-related human diseases

More recently we demonstrated that a subset of cancer types is selectively sensitive to the treatment with this ASO-mediated approach.

## SIMULAZIONE, STILI DI VITA E INVECCHIAMENTO, LA FORMAZIONE INNOVATIVA: IL PROGETTO "CARE GIVER"

**Giovanna Rodella, Antonio Scalogna, Francesco Della Corte**

Centro di Simulazione SIMNOVA, UPO, Novara

In questo progetto ci proponiamo di istituire un centro di formazione permanente per caregiver che avrà sede presso il Centro di Simulazione UPO (SIMNOVA). L'intento è quello di garantire un supporto stabile ai caregiver di pazienti fragili, che possano trovare lì un punto fermo a cui fare riferimento per acquisizione di competenze e risoluzione di problemi gestionali che non richiedano ricovero ospedaliero.

In una prima fase, ci proponiamo di avviare un progetto pilota, che preveda di offrire un supporto formativo ai caregiver di soggetti dimessi da due reparti medici e chirurgia. Durante la degenza, i medici e gli infermieri di reparto dovranno valutare, in relazione al quadro clinico del paziente e al setting domiciliare, quali soggetti possano beneficiare di un'implementazione della presa in carico attraverso la formazione dei rispettivi caregiver. Questi, durante il ricovero, verranno riferiti a SIMNOVA, dove si prevede di fornire un supporto attraverso:

1. Diffusione di moduli formativi su alcuni temi chiave della gestione del paziente fragile:
  - a. Mobilizzazione e igiene del paziente
  - b. Prevenzione dei decubiti
  - c. Gestione dell'alimentazione
  - d. Gestione dell'ossigenoterapia
  - e. Gestione dell'insulinoterapia
  - f. Gestione della terapia sottocutanea (EBPM)
  - g. Gestione della terapia anticoagulante orale
  - h. Gestione alla dimissione dal reparto di chirurgia: medicazione della ferita chirurgica e gestione dei drenaggi
  - i. Gestione di devices: catetere vescicale, PICC, midline, PEG/nutrizione enterale, tracheostomia, stomie: elementi di base e identificazione complicanze
  - j. Prevenzione dei colpi di calore e mantenimento di adeguato stato di idratazione
  - k. Prevenzione delle cadute con bonifica dell'ambiente domestico
2. La formazione "a distanza" sarà, inoltre supportata dallo sviluppo di "serious game" che possano contribuire alla acquisizione di competenze nell'ambito della realtà virtuale.
3. Formazione in presenza: personale dedicato (infermieri e medici in formazione opportunamente formati) sarà disponibile quotidianamente, ad orari concordati, al fine di introdurre i caregiver alla consultazione del materiale "a distanza" e al fine di garantire una formazione "in presenza" individualizzata. I clinici che avranno in cura il paziente di cui il caregiver si farà carico a domicilio, avranno la possibilità di indicare quali specifiche competenze il caregiver stesso dovrà acquisire, in relazione alle necessità dell'assistito. Il personale presente in SIMNOVA, potrà pertanto offrire opportuna consulenza, utilizzando il materiale disponibile presso il Centro.
4. Il personale infermieristico dei reparti pilota parteciperà al processo formativo, rendendosi disponibile a completare la formazione del caregiver direttamente al letto del paziente, dove il caregiver stesso potrà "testare" direttamente le conoscenze acquisite presso SIMNOVA.

### Fase 2

Valuteremo i costi e i benefici dello stesso e analizzeremo le eventuali criticità che si presenteranno attraverso

- Implementazione di un servizio di counselling per i caregiver
- Implementazione di un servizio di supporto "culturale", che permetta l'integrazione e l'ottimizzazione del rapporto tra paziente e caregiver di altre nazionalità
- L'estensione dell'attività formativa a caregiver di pazienti dimessi da altri reparti dell'AOU
- Estensione del modello ad altre realtà del quadrante e/o su cui incida UPO
- La creazione di una linea telefonica attiva quotidianamente che possa supportare anche da remoto il caregiver nella gestione del paziente fragile
- Sviluppo di un software che permetta di identificare precocemente il caregiver necessitante di formazione, in maniera quanto più possibile oggettiva, al fine di evitare sovrastima o sottostima.

## MULTIMORBIDITÀ, FRAGILITÀ E INVECCHIAMENTO ACCELERATO: IL RUOLO DEI BIOMARCATORI E DELLA MEDICINA TRASLAZIONALE

**Elisa Fabbri**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italia

L'invecchiamento è il risultato del rapporto dinamico tra accumulo di danno a livello molecolare e cellulare e meccanismi di resilienza deputati a prevenire o riparare tale danno. Con l'aumentare dell'età, il progressivo accumulo di danno, associato alla perdita di resilienza che dovrebbe contrastarlo, determina progressive alterazioni morfologiche e funzionali a carico di multipli organi ed apparati, che si associano a riduzione delle riserve fisiologiche dell'organismo, aumentata vulnerabilità agli stress, fragilità e aumentato rischio di eventi avversi. La multimorbilità, definita come la contemporanea presenza di multiple patologie croniche nello stesso individuo, è pertanto considerata la manifestazione clinica dell'effetto multi-sistemico dell'invecchiamento stesso. Tuttavia, esiste una grande variabilità individuale nella velocità di invecchiamento, che può essere rappresentata come un ampio spettro di traiettorie diverse comprese tra due estremi: invecchiamento di successo ed invecchiamento accelerato. E' oramai consolidato che l'età cronologica da sola non è sufficiente ad identificare i soggetti più fragili e a maggior rischio di eventi avversi. Negli ultimi decenni lo studio delle basi biologiche dell'invecchiamento ha portato alla identificazione dei cosiddetti "Hallmarks of Aging", ossia i meccanismi biologici che sono alla base dell'invecchiamento accelerato e che sono risultati essere alla base anche dell'insorgenza della fragilità e delle principali malattie croniche nell'anziano. Un esempio eclatante è l'associazione tra infiammazione e invecchiamento accelerato, fragilità e multimorbilità. Un'importante conseguenza di queste osservazioni è l'ipotesi, sostenuta da Geroscience, che, rallentando la velocità di invecchiamento, possa essere possibile prevenire o ritardare l'insorgenza di numerose malattie croniche e promuovere ed estendere quindi l'aspettativa di vita in salute o healthspan. La ricerca gerontologica è andata quindi focalizzandosi sulla identificazione di strumenti in grado di misurare la velocità di invecchiamento. Sono stati quindi sviluppati diversi "orologi biologici", che sono risultati fortemente correlati con l'età cronologica e la cui deviazione dall'età cronologica è risultato un importante fattore predittivo di fragilità, insorgenza di malattie croniche e multimorbilità e mortalità. Indubbiamente, è fondamentale avere a disposizione biomarkers capaci di individuare in una fase precoce e pre-clinica i soggetti che si trovano su una traiettoria di invecchiamento accelerato e che andranno incontro ad insorgenza più precoce e rilevante di fragilità, multimorbilità e disabilità, al fine di mettere in atto delle strategie per prevenire o ritardare l'insorgenza di eventi avversi. Nonostante, oggi abbiamo in studio numerose promettenti molecole, l'applicazione di tali innovative scoperte nella pratica clinica è ancora lontana. E' dunque importante intensificare la collaborazione tra Gerontologi e Geriatri e promuovere un nuovo approccio al paziente, che, in un'ottica di medicina traslazionale, già dalle fasi precoci della vita in salute sia orientato alla prevenzione dell'insorgenza di malattie croniche e disabilità, mentre nei pazienti anziani già affetti da vario grado di multimorbilità e disabilità sia finalizzato ad una gestione personalizzata del paziente e al miglioramento della qualità di vita.

## TAVOLA ROTONDA CITTADINANZATTIVA PIEMONTE: AZIONI SUL TERRITORIO

### Enrico Ferrario

Partecipo a questo convegno in rappresentanza di Mara Scagni, Segretaria Regionale di Cittadinanzattiva APS e di Maddalena Galizio, coordinatrice della nostra Assmblea di Novara, impossibilitate ad essere presenti.

Cittadinanzattiva è un'organizzazione, fondata nel 1978, che promuove l'attivismo dei cittadini per la tutela dei diritti, la cura dei beni comuni, il sostegno alle persone in condizioni di debolezza. La parola d'ordine di Cittadinanzattiva è "perché non accada ad altri": il nostro ruolo è denunciare carenze, soprusi, inadempienze, e agire per prevenirne il ripetersi mediante il cambiamento della realtà, dei comportamenti, la promozione di nuove politiche, l'applicazione delle leggi e del diritto. Siamo convinti che "fare i cittadini sia il modo migliore di esserlo", cioè che l'azione dei cittadini consapevoli dei propri poteri e delle proprie responsabilità sia un modo per far crescere la nostra democrazia, tutelare i diritti e promuovere la cura quotidiana dei beni comuni.

Per quanto riguarda il tema dell'Invecchiamento attivo, vi presento alcune attività che portiamo avanti come Assemblea di Vinovo Nichelino Moncalieri, di cui sono Coordinatore Locale.

La parola d'ordine è "collaborazione", con le istituzioni locali (Comune e ASL To5) e Associazioni di Volontariato (SOMS di Vinovo, UTIM di Nichelino) e socio culturali (Associazione Anziani di Vinovo, Circolo Nicola Grosa di Nichelino, Bottega Limone di Moncalieri) per diffondere tra i nostri iscritti e tra i Cittadini dei nostri Comuni le iniziative che vogliono favorire la Socialità, i corretti stili di Vita, le attività culturali e formative che favoriscano il mantenimento di una buona salute psicofisica anche nell'età avanzata.

Attraverso i nostri sportelli di Tutela (il Tribunale per i Diritti del Malato, il Punto Ascolto Caregiver, lo Sportello Consumatori, Lo sportello per i Diritti) siamo poi attenti a tutelare i diritti dei più fragili e tra essi sicuramente gli anziani e i malati cronici.

## EPATOPATIE AUTOIMMUNI NELL'ETÀ ANZIANA

### Annarosa Floreani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Studiosa senior Università di Padova

<sup>2</sup> Consulente Scientifico IRCSS Negrar, Verona

Con l'avanzare dell'età si assiste ad una riduzione progressiva del volume epatico nonché ad alterazioni che riguardano i singoli gruppi cellulari. Gli epatociti si riducono di numero e parimenti si riduce il diametro mitocondriale ed il reticolo endoplasmico. Non vi sono invece alterazioni dei parametri biochimici, ad eccezione dell'aumentata sintesi di colesterolo e della ridotta sintesi di sali biliari. Nell'età geriatrica gli epatociti assumono un aspetto poliploide e accumulano lipofusina, ma l'evento più importante è la ridotta fenestrazione delle cellule endoteliali. Si osserva di conseguenza un ispessimento della membrana basale e una ridotta sintesi di vasodilatatori per difetto di signaling. Le cellule stellate aumentano il loro contenuto lipidico con conseguente accumulo di matrice extracellulare ed aumento di proliferazione cellulare. I colangiociti assumono un fenotipo secretorio e a causa di ridotta differenziazione diventano senescenti. Aumenta nella bile la saturazione e conseguentemente il rischio di formazione di calcoli.

Queste alterazioni comportano alcune implicazioni per le malattie autoimmuni del fegato: l'epatite autoimmune (AIH), la colangite biliare primitiva (CBP) e la colangite sclerosante primitiva (CSP). L'AIH interessa tutte le fasce d'età con un andamento bimodale e con una significativa proporzione di pazienti oltre i 65 anni. Può avere un esordio "acuto" nel 25% dei casi e le donne sono interessate con una frequenza maggiore rispetto agli uomini (3:1). Il tipo I (con positività per anticorpi antinucleo e/o anti-muscolo liscio) è il più frequente. I soggetti oltre i 65 anni hanno un rischio più elevato di esordio "acuto" con citolisi elevata e con ittero e hanno un rischio più elevato di fibrosi istologica. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con l'epatite da farmaci AIH-like che è a decorso più benigno e con scarsa possibilità di ricorrenza dopo la sospensione della terapia steroidea. La CBP si presenta in un terzo dei casi in età geriatrica. Interessa maggiormente le donne con un rapporto di 9:1 rispetto ai maschi. Negli anziani ha un decorso mediamente meno aggressivo e risponde bene alla prima linea di trattamento con ac. Ursodesossilico. Nella coorte di Padova i pazienti con CBP >65 anni avevano piastrine ed albumina significativamente più basse rispetto agli adulti e rischio di progressione di malattia. La CSP è una condizione eterogenea, che interessa prevalentemente le vie biliari di grosso calibro ed è presente soprattutto in giovani maschi. C'è un'eccezione nell'epidemiologia della CSP rappresentata da una coorte nipponica dove viene descritto un picco di esordio a 70 anni. I livelli sierici di IgG4 erano significativamente più elevati nella colangite IgG4-correlata rispetto alla CSP sia dei giovani che degli anziani. Va ricordato infine che la colangite IgG4-correlata è tipica degli anziani, si presenta prevalentemente con ittero colestatico e richiede la diagnosi differenziale con le forme neoplastiche.

## COME ALLINEARE LE NUOVE POLITICHE SANITARIE E SOCIALI AI BISOGNI EMERGENTI

**Laura Formenti**

Università degli Studi di Milano Bicocca

Le politiche sanitarie e sociali agiscono su sistemi complessi (Plsek & Greenhalgh, 2001), caratterizzati da capacità di adattamento, interdipendenza, auto-organizzazione e co-evoluzione. Quando si implementa una riforma, bisogna tenere conto della circolarità e dell'imprevedibilità a livello locale. Gli approcci tradizionali cercano la prevedibilità, la standardizzazione e il problem solving. Rinforzano strategie top-down nell'illusione di tenere la situazione sotto controllo, ma non riescono a garantire la qualità della vita, la giustizia sociale e spesso nemmeno l'adozione coerente delle nuove regole (Braithwaite et al., 2017). Lo sguardo pedagogico, centrato sul ruolo dell'apprendimento e della formazione, aiuta a ricomporre il movimento top-down con un corrispettivo movimento bottom-up. L'allineamento delle politiche nasce dall'appropriazione delle riforme da parte dei cittadini, attraverso la partecipazione attiva, l'apprendimento permanente e la collaborazione tra diversi portatori d'interesse.

Persone di tutte le età, caregivers formali e informali, decisori locali sono coloro che concretamente danno corpo e significato alle riforme. Apprendono attraverso un fare che non è sempre intenzionale, né consapevole. Adattano la propria identità agli eventi (apprendimento transizionale), modificano le loro relazioni (relazioni transizionali) e realizzano quel tipo di cura o intervento possibile qui e ora. Come dice la Greenhalgh, le evidenze vanno abitate, messe in relazione alle biografie, alle voci, alle esperienze. E anche ai territori.

A livello micro, le persone non si limitano ad adeguarsi alle nuove prescrizioni: le interpretano, le adattano, interagiscono in modi più o meno coerenti con le intenzioni del politico. Costruiscono un mondo fatto di significati e identità (Formenti, 2018).

A livello meso, queste persone dipendono le une dalle altre, in particolare nei sistemi prosimali: ogni azione genera effetti diretti e indiretti nel sistema e altre azioni che vanno viste, comprese e interpretate. I comportamenti individuali sono rinforzati o interrotti dal meso-sistema attraverso copioni e narrative che plasmano le vite e le identità, creando nuove organizzazioni e aspettative normative. Possiamo leggerla come una microcultura locale, più comprensibile se la inseriamo sullo sfondo di un territorio. I sistemi complessi sono sempre in movimento e in trasformazione; le strutture emergono da questa dinamica, non come risultato di regole imposte, ma dell'auto-organizzazione che le ingloba, si adatta, si trasforma. Ogni parte del sistema agisce sulla base di regole tacite, semplicemente vivendo insieme. Se c'è un potere, una gerarchia, c'è sempre anche un'eterarchia informale, che "salva la vita" del sistema. Le conseguenze non volute di strategie e politiche lineari nascono dalla natura dinamica dei sistemi complessi, dalla loro imprevedibilità e interdipendenza. Adottare un paradigma complesso significa portare attenzione sui contesti nei quali le politiche vanno a impattare. Il contesto è l'insieme di tutte le parti in movimento dentro una riforma o dentro un intervento sociale (May, Johnson and Finch, 2016). Azioni e discorsi creati dalla circolarità: un'azione crea un contesto, che a sua volta sostiene, rinforza od ostacola quell'azione (entanglement, garbuglio): "Contextual factors that might constitute barriers to implementation in one place may facilitate it in others" (May, Johnson and Finch 2016, p. 2).

## INVECCHIARE IN SALUTE, UNA TESTIMONIANZA

### Silvio Garattini

Presidente Fonfatore - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

La durata di vita della popolazione italiana è particolarmente lunga (81 anni per i maschi e 85 per le femmine), fra le più lunghe del mondo, ma se ci occupiamo invece della durata di vita sana scendiamo molto nella classifica internazionale e tendiamo a diminuire considerevolmente la differenza fra maschi e femmine. Come mai questa differenza fra durata di vita totale e durata di vita sana? La risposta che può sembrare paradossale indica questa differenza nella eccessiva attenzione alle cure. La medicina ha fatto certamente grandi progressi, ma occupandosi solo delle cure, ha anche creato un grande mercato. Il mercato per sua natura non può che aumentare e perciò è in conflitto di interessi con la prevenzione che attraverso le buone abitudini di vita diminuisce le malattie e la necessità di terapie. E' importante perciò cambiare il paradigma della medicina e realizzare una grande rivoluzione culturale.

## INVECCHIAMENTO E DIRITTI IN UNA PROSPETTIVA DI GENERE: IL DIVARIO PENSIONISTICO

**Bianca Gardella Tedeschi**

Università del Piemonte Orientale

bianca.gardella@uniupo.it

Come sappiamo, le donne sono generalmente pagate meno degli uomini, anche quando lavorano a tempo pieno nella stessa posizione lavorativa. La disparità salariale riguarda tutte le posizioni lavorative. Ancora oggi, una parte sostanziale del divario salariale tra i sessi rimane inspiegabile, anche dopo aver tenuto conto di fattori quali la storia lavorativa, il settore, l'occupazione e l'istruzione. Inoltre, man mano che la percentuale di donne aumenta in un determinato settore lavorativo, generalmente la retribuzione dell'intero settore diminuisce, indipendentemente dal livello di istruzione richiesto, dalle competenze necessarie e dall'esperienza acquisita. Infine, il divario salariale tra i sessi aumenta generalmente con l'età.

La discriminazione sul lavoro aggrava queste disparità e può avere effetti significativi sulla sua sicurezza economica e sulle prestazioni pensionistiche. Ad esempio, le decisioni discriminatorie di assunzione e promozione basate sul sesso e/o sull'età, le interruzioni di lavoro dovute a discriminazioni per gravidanza o a un ambiente di lavoro ostile e la disparità di retribuzione comportano anche un impatto economico che si aggrava nel tempo. Negli Stati Uniti, è accertato che le donne anziane di colore possono subire discriminazioni intersezionali basate su sesso, età, razza e/o origine nazionale. Con l'avanzare dell'età, il pensionamento forzato, gli stereotipi sulle donne anziane e le pratiche discriminatorie di assunzione danneggiano le loro carriere e privano le imprese e l'economia del loro talento. Gli effetti nel tempo del gender pay gap comportano, quindi, il pension pay gap, o divario pensionistico di genere. Per divario pensionistico di genere si intende la differenza di reddito pensionistico o di ricchezza pensionistica tra uomini e donne. Oltre alle preoccupazioni per l'impatto sull'uguaglianza, il divario pensionistico di genere interagisce con le diverse aspettative di vita tra uomini e donne e con i cambiamenti delle politiche nel corso della vita. In media, le donne vivono più a lungo degli uomini e quindi hanno bisogno di un patrimonio pensionistico maggiore per avere lo stesso importo di reddito annuo durante la pensione. Il divario pensionistico è determinato da diversi fattori. Il gender pay gap è uno dei fattori più rilevanti. Questo non è determinato unicamente dalle differenze di retribuzione a parità di posizione lavorativa. Il divario pensionistico di genere è fortemente influenzato da scelte che le donne si trovano a fare nel corso della vita lavorativa; in particolare, rilevano la scelta soprattutto delle donne di avvalersi del part time o di prendere congedi per la responsabilità di cura.

Gli studi economici e sociologici mostrano che il divario pensionistico, che è un riflesso a lungo termine delle discriminazioni che le donne incontrano sul luogo di lavoro o all'interno della famiglia, costituisce per le donne oltre 65 un vero e proprio rischio di trascorrere la propria età anziana in uno stato di povertà o di pre-povertà. È quindi necessario continuare a rivedere le politiche sociali perché le discriminazioni subite dalle donne vengano fermate al più presto, prima che riverberino i loro effetti negativi sull'età della pensione ed il connesso rischio di povertà.

## USO SECONDARIO DEI DATI SANITARI DEGLI OGGETTI IOT MEDICALI. UN CONFRONTO TRA GLI STRUMENTI, CONTRATTUALI E NON, DEL DATA ACT E DELLO EUROPEAN HEALTH DATA SPACE

### Federica Casarosa

Part time professor EUI - Tecnologa di ricerca, Scuola Superiore Sant'Anna;

### Francesca Gennari

Tecnologa di ricerca, Scuola Superiore Sant'Anna

I sistemi sanitari stanno sfruttando sempre più i vantaggi delle tecnologie dell'Internet of Things: i dispositivi connessi al cloud e dotati di sensori percettivi possono raccogliere dati sanitari molto accurati dalle persone anche se non si recano in ospedale o in cliniche private. Per i potenziali innovatori di nuovi dispositivi medici IoT, il quadro giuridico applicabile era finora limitato all'applicazione del regolamento generale sulla protezione dei dati e del regolamento sui dispositivi medici. Questa relazione analizzerà cosa accadrà quando i dati medici generati dall'IoT saranno condivisi per creare nuovi prodotti o servizi secondo il quadro ora delineato dal Data Act e dallo Spazio europeo dei dati sanitari. Dato che l'EHDS e il Data Act mirano entrambi a facilitare l'uso secondario dei dati (sanitari), il contributo confronterà i due processi messi in atto per stabilire una roadmap per risolvere i quesiti teorici e pratici sulla condivisione dei dati sanitari.

## MARCATORI DI INVECCHIAMENTO BIOLOGICO BASATI SU MACHINE LEARNING: L'ESPERIENZA DELLA COORTE MOLI-SANI

### Alessandro Gialluisi, Moli-sani Investigators

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS);

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Libera Università Mediterranea, Casamassima (BA)

L'età biologica misura l'effettiva età dell'organismo e ha rappresentato una svolta nel campo della biogerontologia, con l'aumento esponenziale dalla disponibilità di fonti di dati molecolari, biometrici e biomedici in genere. Infatti, nelle ultime due decadi, svariati marcatori di età biologica (meglio noti come aging clocks) sono stati sviluppati, per misurare l'effettivo grado di invecchiamento biologico di un organismo. Infatti, un invecchiamento biologico decelerato è solitamente caratterizzato dall'insorgere tardivo di patologie legate all'età ed un declino fisiologico più lento, mentre individui con un invecchiamento biologico accelerato mostrano un declino più veloce ed un maggior rischio incidente di mortalità e patologie correlate. Questo rende gli "orologi di età biologica" dei marcatori efficaci per monitorare lo stato di invecchiamento in salute della popolazione, persino più precisi dell'età cronologica (anagrafica) di un organismo, soprattutto laddove sia possibile stimarli da fonti di dati routinariamente disponibili nella comune pratica clinica.

In occasione del Congresso presenteremo l'esperienza nell'ambito del Progetto Moli-sani, un ampio studio di coorte prospettica di 24.325 cittadini residenti nella regione Molise, reclutati tra il 2005 e il 2010 (52% donne, età al reclutamento  $\geq 35$  anni) e da allora seguiti nel tempo attraverso il record linkage con il registri regionali delle cause di morte (ReN-CaM), delle ospedalizzazioni basate sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prescrizioni farmaceutiche.

In particolare, ci focalizzeremo sullo sviluppo di aging clocks basati sull'applicazione di modelli di machine learning a marcatori circolanti e i) di predire il rischio di mortalità e ospedalizzazioni per tutte le cause e per cause specifiche ii) di predire il rischio di patologie legate all'invecchiamento; iii) sulla relazione con stili di vita quali alimentazione e fumo e iv) con altri determinanti di malattia quali lo status socioeconomico.

Mostreremo come questo possa avvenire sia con approcci di statistica classica che di machine learning, nonché con l'utilizzo di approcci bioinformatici, che hanno rivelato in maniera concorde e a più livelli una influenza importante dell'alimentazione sul rallentamento del processo di invecchiamento biologico.

Questi dati forniranno lo spunto per poter mostrare la frontiera nello sviluppo di aging clocks e per stilare una serie di linee guida da seguire per un invecchiamento in salute.

## RUOLO DEI FOSFOINOSITIDI NELL'INVECCHIAMENTO E CANCRO.

### Emilio Hirsch

Professore di Biologia Cellulare, Dipartimento di Biologia Molecolare e Scienze della Salute  
Direttore Centro Interdipartimentale Biotecnologie Molecolari "Guido Tarone" Università di Torino

La scissione della membrana citochinetica è un processo regolato nello spazio e nel tempo, che per il rimodellamento della membrana al "midbody", un organello subcellulare che definisce il sito di scissione, richiede l'intervento delle proteine ESCRT. L'alterazione della funzione di queste proteine ESCRT può portare a senescenza cellulare ed alla formazione di cataratta tipicamente osservata nell'anziano. Tuttavia, il meccanismo sottostante e la sua relazione con la citochinesi rimangono poco chiari. Recentemente, abbiamo descritto un processo citochinetico specifico del cristallino che richiede PI3K-C2 $\alpha$ , il suo prodotto lipidico PI(3,4)P2 e la subunità ESCRT-II VPS36, che si lega a PI(3,4)P2. La perdita di ciascuno di questi componenti ha portato al fallimento della citochinesi, scatenando così una senescenza precoce nel cristallino di pesci, topi e pazienti. Inoltre, i nostri recenti risultati non ancora pubblicati indicano che anche la perdita del substrato PI4P di PI3K-C2 $\alpha$  causa il fallimento della citochinesi. Tuttavia, la mancanza di PI4P prodotto da PI4KA ha innescato un effetto più complesso, influenzando l'organizzazione del ponte intercellulare. Quando PI4KA viene inibito, si verifica una rifusione delle cellule che provoca aneuploidia e instabilità cromosomica. Questo ha chiaramente un impatto sulla progressione del cancro, ma apre anche la strada a nuove strategie terapeutiche anticancro.

## INNOVAZIONE DIGITALE E TELERIABILITAZIONE IN SANITÀ: RISULTATI DEL PROGETTO NODES

### Lorenzo Lippi

SC Medicina Fisica e Riabilitazione - AOU di Alessandria

Il progetto NODES (Nord Ovest Digitale e Sostenibile) è una delle iniziative più significative nel campo della sanità digitale e della sostenibilità riguardante i territori dell'Italia Nord-occidentale. Il progetto si concentra sull'applicazione di tecnologie digitali avanzate per migliorare i servizi sanitari, con particolare attenzione alla telemedicina e alla teleriabilitazione. Questi approcci sono fondamentali per affrontare sfide globali come l'invecchiamento della popolazione e la crescente domanda di soluzioni sanitarie accessibili, efficaci e sostenibili, soprattutto in contesti con risorse limitate.

La telemedicina gioca un ruolo chiave nel ridurre le barriere fisiche e facilitare l'accesso alle cure sanitarie. Utilizzando le nuove tecnologie, la telemedicina permette ai pazienti di ricevere assistenza da remoto, riducendo la necessità di spostamento o interazioni in presenza. Questo risulta particolarmente utile per pazienti anziani o persone con disabilità motorie. Il termine "Telehealth" identifica un'area più ampia della telemedicina, che integra aspetti di prevenzione e monitoraggio continuo, permettendo una visione globale della salute pubblica. Questi strumenti digitali migliorano l'efficacia dei programmi di prevenzione e formazione per operatori sanitari e pazienti.

La teleriabilitazione rappresenta una risorsa innovativa, consentendo ai pazienti di proseguire il loro percorso riabilitativo direttamente da casa. Questo riduce i costi e migliora l'aderenza alle terapie, permettendo di monitorare in tempo reale i progressi. I vantaggi includono anche la possibilità di adattare la frequenza e l'intensità degli interventi riabilitativi, migliorando così la qualità delle cure.

Il progetto NODES si distingue per l'integrazione di tecnologie emergenti come intelligenza artificiale (AI) e machine learning (ML). Queste tecnologie analizzano i dati provenienti da dispositivi medici e sensori, offrendo supporto alle decisioni cliniche e migliorando la personalizzazione delle terapie. Ad esempio, il sistema Step-App®, utilizzato per il telemonitoraggio di pazienti anziani sottoposti ad artroplastica di ginocchio o anca, ha dimostrato di essere un metodo valido per valutare le performance fisiche, supportando medici e fisioterapisti nel monitoraggio da remoto.

Un altro aspetto centrale del progetto riguarda la Silver Economy, che si concentra sullo sviluppo di soluzioni innovative per migliorare la qualità della vita dei soggetti anziani. Questo tipo di innovazione permette di affrontare in modo proattivo le problematiche legate all'invecchiamento e alla gestione delle malattie croniche.

In sintesi, il progetto NODES dimostra come l'innovazione digitale possa implementare in maniera significativa l'erogazione dei trattamenti riabilitativi. Le tecnologie di telemedicina e teleriabilitazione permettono di fornire cure personalizzate a distanza, riducendo i costi, aumentando l'efficienza e promuovendo una sanità più inclusiva, sostenibile e accessibile a tutti, con particolare attenzione ai soggetti fragili e anziani.

## QUALE FORMAZIONE PER I MEDICI DI MEDICINA GENERALE PER RISPONDERE AI BISOGNI COMPLESSI DEI CITTADINI ASSISTITI A LIVELLO TERRITORIALE?

### Pierangelo Lora Aprile

Medico di Medicina Generale

Segretario Scientifico Società Italiana dei Medici di Medicina Generale (SIMG)

Le transizioni demografica, epidemiologica, sociale stanno già ora determinando una incapacità del Servizio Sanitario Nazionale di far fronte ai bisogni di salute dei cittadini.

E' sempre più evidente che esiste una "medicina della complessità" che necessita di un nuovo approccio attraverso la medicina di iniziativa. Ci si deve "prendere cura" dei pazienti anticipando le cure, prevenendo le complicanze. Questo processo tenderà a contenere i costi riducendo gli accessi ai Dipartimenti di Emergenza e ai Ricoveri in Ospedale rendendo il SSN più sostenibile.

SIMG ha delineato quattro macroaree fondamentali di intervento del Medico di Famiglia (prevenzione, disturbi non differibili, cronicità, fragilità compresa la delicata fase del fine vita). Per rispondere in modo appropriato alla medicina della complessità, e affrontare i problemi delle persone anziane con multi morbidità e fragilità, il comparto delle cure primarie ha bisogno di una revisione globale in termini di struttura, personale, processi di cura, strumenti diagnostici di base (fondamentale è la Valutazione Multidimensionale - VMD), digitalizzazione, risorse certe per la formazione specifica e continua, Dipartimenti istituzionali per il coordinamento delle attività assistenziali, implementazione di buone pratiche e governo clinico.

Il processo irrinunciabile che può determinare il cambiamento è la formazione dei Medici di Famiglia centrata sui nuovi bisogni e i nuovi saperi.

SIMG ha promosso insieme a SIGOT (Società Italiana di Geriatria Ospedale Territorio) l'elaborazione delle Linee Guida sulla Valutazione Multidimensionale della persona anziana, sottoscritta da 25 Società Scientifiche e pubblicata dopo oltre due anni di lavoro dall'Istituto Superiore di Sanità. La Linea Guida permette di uniformare l'approccio del prendersi cura della persona anziana e fragile. Nel setting delle Cure Primarie, ad esempio, si suggerisce di utilizzare la VMD per ridurre il tasso di ospedalizzazione attraverso strumenti validati (MPI-Multi Prognostic Index, RAI-HC -Resident Assessment Instrument for Home Care).

Tuttavia, affinché la VMD diventi il "nuovo sguardo" con il quale il MMG vede il paziente anziano/fragile è necessario che questo processo diventi routine, che gli strumenti siano implementati nelle schede gestionali di ogni medico di famiglia e che ogni medico acquisisca le competenze necessarie.

SIMG, a tal fine, ha dato avvio ad un ampio progetto formativo (RADAR: ComoRbidity, FrAgilità, Valutazione Multidimensionale, PiAno Individuale di CuRa) che ha consentito di implementare uno strumento validato dotato di eccellente sensibilità e specificità verso MPI (Brief-MPI) nelle schede gestionali dei Medici e costruire un percorso di presa in cura attraverso un approccio multidisciplinare alla Medicina della Complessità.

Il percorso porta alle certificazioni delle nuove competenze da parte di Ente Accreditato dal Ministero competente (MMG Esperto in Medicina della Complessità). I MMG Esperti in Medicina della Complessità hanno quattro compiti da svolgere nel loro ambito territoriale: la consulenza ai Colleghi MMG nell'ambito delle AFT, la formazione nel Corso Specifico per MMG e in altri corsi, la disponibilità alla ricerca e, la più rilevante, la facilitazione tra Territorio e Reti Specialistiche avviando progetti di Audit e di Clinical Governance. Innescare nel territorio il ciclo dell'audit su alcuni indicatori sintetici di performances è ad oggi la metodologia formativa più efficace.

## STUDI DI POPOLAZIONE COME MODELLI DELLA PREVENZIONE E SALUTE DI PRECISIONE

### Rebecca Lundin

Eurac Research Institute for Biomedicine

Cosa significa la prevenzione e salute di precisione? Pensiamo alla definizione della parola *preciso* – un aggettivo che sottolinea il riferimento a una cosa specifico ed esatto. La salute di precisione cerca di migliorare la prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie tramite approcci mirati per persone con caratteristici specifici. L'approccio giusto per ogni persona in base del loro esatto profilo di rischio, piuttosto di un approccio 'one size fits all'. Mentre la medicina di precisione è focalizzata sulla diagnosi e terapia mirata, la prevenzione di precisione è concentrata sugli approcci mirati per evitare o ritardare lo sviluppo o progresso delle malattie.

Perché la salute di precisione è importante adesso? Stiamo vivendo un momento di grandi cambiamenti – popolazioni che stanno invecchiando, un'aspettativa di vita più lunga ma anche più complessa, malattie infettive emergente a fianco alla crescita di prevalenza delle malattie croniche. Nello stesso momento, si aumenta sempre di più la velocità delle scoperte tecnologici e scientifici applicabile a queste sfide. In questo contesto, è critico facilitare l'implementazione di questi tanti avanzamenti della scienza per meglio diagnosticare e trattare malattie, e in modo particolare, prevenirle. Se no, rischiamo di sprecare le opportunità fornite da questi avanzamenti scientifici e di sovraccaricare i nostri sistemi sanitarie. La salute di precisione presente un modo di avvalersi dei big data, nuove capacità computazionali, metodi sempre più raffinati, e nuovi risultati della ricerca per sviluppare, verificare, e implementare strategie mirate e più efficace per prevenire, identificare, e trattare le malattie.

Che ruolo possono avere gli studi di popolazione nella salute di precisione? Dal loro concepimento, studi ambientati nella popolazione generale con un percorso longitudinale hanno generato dati indispensabile per identificare fattori di rischio e protettivi per tante malattie. Questi studi continuano ad avere un ruolo fondamentale nella valutazione e predizione di rischio, specialmente con l'avvento di dati -omici e la possibilità di creare legami con dati amministrativi. Raccolgono dati approfonditi su tante persone che permettono l'identificazione di sottogruppi a più o meno rischio quando sono esposti allo stesso fattore, sottogruppi per cui possono essere sviluppati interventi di prevenzione mirati alle loro specifici caratteristici. Studi di popolazione hanno permesso anche l'identificazione di persone elegibile per ulteriori studi osservazionale, come gli studi recall-by-phenotype e recall-by-genotype nello Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS) study. Considerando la ricchezza di dati e la possibilità di ricontattare partecipanti, esploriamo altre possibilità per gli studi di popolazione di dare un contributo alla salute e, in particolare, la prevenzione di precisione.

## IL RUOLO DEGLI STILI DI VITA NELL'INVECCHIAMENTO IN SALUTE: RISULTATI DALLO STUDIO EPIC

### Giovanna Masala

Istituto per lo studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

Il progetto EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) è un ampio studio prospettico collaborativo europeo, coordinato dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione, iniziato negli anni 90 e ancora attivo. EPIC ha coinvolto oltre 500.000 soggetti sani (70% donne) di età compresa tra 35 e 70 anni residenti in 10 paesi europei tra cui l'Italia, che ha contribuito con oltre 47.000 partecipanti arruolati dai centri EPIC di Torino, Milano, Firenze, Napoli e Ragusa. Per ogni partecipante sono stati raccolti, tramite questionari, dati sulle abitudini alimentari, lo stile di vita, incluse l'abitudine al fumo e l'attività fisica, sono state ottenute misure antropometriche e un campione di sangue per la banca biologica del progetto ed è stato avviato un follow-up standardizzato per la identificazione periodica di nuovi casi di tumore e altre patologie croniche e l'aggiornamento dello stato in vita. Questo grande progetto collaborativo ha coinvolto popolazioni europee con grande variabilità nelle abitudini alimentari e nello stile di vita favorendo lo studio della relazione tra questi aspetti e lo stato di salute nella popolazione adulta e, grazie alla disponibilità dei campioni biologici, l'indagine dei meccanismi biologici coinvolti. Più recentemente, con l'aggiornamento delle informazioni sullo stile di vita e l'antropometria fornite al baseline, è stato possibile cominciare a studiare l'influenza sulla salute dei cambiamenti di stile di vita che intervengono in età adulta avanzata. Le analisi condotte ad oggi mostrano che un cambiamento in senso favorevole di un indice complessivo che tiene conto dell'Indice di Massa Corporea, dell'abitudine al fumo, del consumo di bevande alcoliche e del livello di attività fisica ha un impatto favorevole sul rischio successivo di tumore e sulla mortalità generale e per tumore mentre il suo peggioramento è associato ad un aumento di questi rischi.

## EXPLORING THE ANTI-AGING BENEFITS OF SALVIA HAENKEI: A PRECLINICAL STUDY

**Isabella Giacomini<sup>1,2</sup>, Sara Zumerle<sup>2</sup>, Miles Sarill<sup>1,2</sup>,  
Veronica Cocetta<sup>1</sup>, Mattia Tinazzi<sup>1</sup>, Andrea Alimonti<sup>2,3</sup>,  
Andrea Maria Giori<sup>4</sup>, Monica Montopoli<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova, Padova, Italy;

<sup>2</sup> Veneto Institute of Molecular Medicine, Padova, Italy

<sup>3</sup> Institute of Oncology Research (IOR), Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; Università della Svizzera Italiana, Faculty of Biomedical Sciences, Lugano, Switzerland; Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy; Veneto Institute of Molecular Medicine, Padova, Italy

<sup>4</sup> Ibsa Farmaceutici Italia

Aging is a gradual and complex process characterized by the decline of key bodily functions, which increases the risk of diseases like cancer, diabetes, cardiovascular, and neurodegenerative disorders. One contributing factor to aging is the accumulation of senescent cells, which leads to the senescence-associated secretory phenotype (SASP), affecting tissue health. To address cellular senescence and promote healthy tissue environments, the search for longevity-promoting compounds has yielded promising botanical discoveries.

Previous studies from our laboratory demonstrated the anti-senescence effects of a standardized *Salvia haenkei* (SH) extract on human epidermis and lung fibroblasts *in vitro*. The objective of this research was to evaluate the potential anti-aging effects of the SH extract in an *in vivo* model. The findings revealed that a low dose of SH extract prolonged the lifespan and improved health in naturally aged mice, by reducing cellular senescence, improving systemic inflammation, and decreasing fibrosis markers in multiple tissues, including skin, muscle, cartilage, and kidney. Additionally, mice treated with SH showed enhanced muscle strength, vitality, and fur thickness compared to age-matched controls. Overall, these results demonstrated that low-dose SH treatment is safe both *in vitro* and *in vivo* and effectively improves aging-related parameters. This research lays the groundwork for future clinical trials in humans.

## IMMUNE IMBALANCE DURING AGING: LESSONS FROM THE MOUSE MODELS

### Ivana Munitic

Faculty of Biotechnology and Drug Development, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

Adult-onset neurodegenerative diseases like amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) are marked by proteinopathy, neuronal loss, and chronic inflammation in the central nervous system and systemically. Aging of the immune system has been proposed as one of the main triggers for the process of neurodegeneration in ALS and FTD. Aging affects the immune system at numerous levels. In the adaptive immune system, the most prominent changes comprise decreased numbers and lower diversity of naive T and B cells, with an increase in effector and memory populations. In the innate immune system, aging is linked to functional defects in phagocytosis, which lead to a lower capacity to cope with various exogenous and endogenous stressors, ultimately leading to higher inflammatory responses and low-grade chronic inflammation (termed inflammaging). Here I will discuss the mouse models used to analyse the effect of aging on (neuro)immune functions in ALS and FTD.

## INFLAMMAGING E IL RUOLO DELL'INTESTINO NELLE MALATTIE LEGATE ALL' INVECCHIAMENTO

**Francesco Neri<sup>1,2,3</sup>, Anna Krepelova<sup>1,2,3</sup>, Omid Omrani<sup>1</sup>, Mahdi Rasa<sup>1</sup>, Francesco Annunziata<sup>1</sup>, Jing Lu<sup>1</sup>, Lisa Adam<sup>1</sup>, Chiara Giannuzzi<sup>2,3</sup>, Lorenzo Frilli<sup>2,3</sup>, Ilenia Caracciolo<sup>2,3</sup>, Dovydas Sirvinskas<sup>1</sup>, Linda Bellucci, Karl Lenhard Rudolph<sup>1</sup>, Alessandro Ori<sup>1,4</sup>, Zhao-Qi Wang<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Leibniz Institute on Aging – Fritz Lipmann Institute (FLI), Jena, Germany

<sup>2</sup> Department of Life Sciences and Systems Biology, University of Turin, Torino, Italy

<sup>3</sup> Molecular Biotechnology Center, University of Turin, Torino, Italy

<sup>4</sup> Genentech, South San Francisco, CA, USA

L'invecchiamento è associato a un'infiammazione cronica di basso grado, nota come "inflammaging", che rappresenta un fattore di rischio per diverse malattie legate all'età. La restrizione calorica è il miglior approccio non invasivo per migliorare i processi di invecchiamento in vari organismi, ma i meccanismi molecolari e le vie di segnalazione coinvolti non sono ancora completamente compresi. Le nostre recenti ricerche hanno identificato un network di geni che regola l'inflammaging, incluso un aumento della espressione dei recettori del sistema immunitario innato. Inoltre, è stata osservata l'attivazione della segnalazione dell'interferone gamma (IFN $\gamma$ ), mediata da fattori regolatori, citochine infiammatorie e fattori trascrizionali della famiglia Stat. La restrizione calorica è in grado di migliorare le alterazioni legate all'infiammazione indotte dall'invecchiamento, ma non riesce a correggere queste alterazioni su tutto il genoma, suggerendo un'azione specifica sulla rete infiammatoria.

Uno dei principali focus dello studio è l'impatto dell'invecchiamento sulle cellule staminali intestinali e sulla loro nicchia. L'invecchiamento altera la funzionalità di queste cellule, riducendo il potere rigenerativo dell'intestino. Attraverso approcci trascrittomici, è emerso che le cellule staminali intestinali invecchiate mostrano una upregolazione significativa di geni coinvolti nella via di presentazione degli antigeni (MHC di classe II), associato ad un aumento di produzione di cellule secretorie intestinali. Meccanicamente, è stato identificato un aumento delle cellule pro-infiammatorie nella lamina propria dell'intestino, che contribuisce a elevati livelli proprio di IFN $\gamma$  negli individui anziani. Questo aumento dell'IFN $\gamma$  induce l'attività di Stat1 nelle cellule staminali intestinali, causando un differenziamento anomalo e una iperpresentazione di antigeni nelle cellule epiteliali. Importante notare che inibendo l'azione di IFN $\gamma$ , abbiamo dimostrato di invertire completamente questi fenotipi di invecchiamento, ripristinando così la capacità rigenerativa dell'epitelio intestinale.

Questi risultati offrono una comprensione più profonda della rete molecolare che regola l'infiammazione nell'invecchiamento e suggeriscono possibili obiettivi terapeutici per contrastare i fenomeni infiammatori legati all'età, contribuendo a promuovere la salute durante il processo di invecchiamento.

## PROSPETTIVE DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE SULLA SALUTE

### Tiziana Pincioli

SIAM (Società Italiana Intelligenza Artificiale in Medicina)

L'intelligenza artificiale (IA) si riferisce alla teoria ed allo sviluppo di sistemi digitali in grado di eseguire attività tipicamente umane.

Nata negli anni 50, ha attraversato nel corso del tempo fasi alternate di sviluppo più o meno fervide, fino ad arrivare al periodo successivo al 2010, definito "la primavera dell'Intelligenza Artificiale", grazie a numerosi avanzamenti e scoperte, in particolare nell'area dei modelli generativi, il più noto dei quali è ChatGPT.

Attualmente l'IA, in particolare con le sue branche del Machine Learning e del Deep Learning, sta avendo un impatto significativo in numerosi ambiti delle attività umane, inclusa la medicina.

L'IA viene usata, in modi differenti, da clinici ed esperti in ambito sanitario, pazienti e cittadini.

Gli ambiti d'uso dell'IA per gli operatori sanitari sono molti, comprendono la ricerca scientifica, l'attività amministrativa, la diagnosi e l'assistenza clinica (ad esempio come supporto nella diagnostica per immagini, in oncologia e nelle decisioni cliniche), l'analisi dei dati e la formazione in ambito medico.

Un ambito d'uso interessante dell'IA da parte dei cittadini e pazienti riguarda l'utilizzo di chatbot avanzati per ottenere informazioni sanitarie personalizzate, diagnosi e assistenza nella gestione della propria salute.

Tuttavia, l'uso dell'IA comporta rischi significativi. Tra questi, vi è la possibilità che le informazioni fornite siano inaccurate o incomplete, con conseguenze pericolose soprattutto per coloro che sono sprovvisti di competenze mediche. Per quanto riguarda la privacy, i dati sanitari condivisi con i modelli linguistici potrebbero essere utilizzati impropriamente. Inoltre, esiste il rischio che i pazienti si affidino eccessivamente all'IA per diagnosi e trattamenti, riducendo l'interazione umana con i medici. Un altro rischio è legato ai pregiudizi nei dati utilizzati per addestrare gli algoritmi, che potrebbero portare a discriminazioni verso gruppi vulnerabili o meno rappresentati.

Per mitigare questi rischi, è essenziale adottare principi etici per l'uso dell'IA in sanità. Questi principi includono l'autonomia, per garantire che il controllo delle decisioni mediche resti nelle mani degli esseri umani, e la trasparenza, per rendere l'IA comprensibile e spiegabile. È necessario promuovere l'inclusività, evitando pregiudizi, e la responsabilità, con un uso appropriato delle tecnologie da parte di personale qualificato. Inoltre, va considerata la sostenibilità dell'IA, anche dal punto di vista ambientale, dato l'elevato consumo idrico ed energetico dei sistemi IA.

In conclusione, l'IA ha un enorme potenziale per migliorare la salute, ma deve essere utilizzata in modo etico e consapevole per evitare rischi e garantire benefici per i pazienti.

## VIRUS E SENESCENZA CELLULARE: COSA SUCCEDDE NEL CASO DI INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS UMANO

### THE INTERPLAY BETWEEN CYTOMEGALOVIRUS-INDUCED SENESCENCE, PARACRINE SIGNALING, AND MICROENVIRONMENT DYNAMICS IN ORGAN-SPECIFIC CONTEXTS

**S. Raviola<sup>a,b</sup>, S. Garagnani<sup>a,b</sup>, V. Caneparo<sup>a</sup>, F. Castiglioni<sup>a</sup>,  
F. Pezzoni<sup>a</sup>, S. Pasquero<sup>c</sup>, M. Gariglio<sup>a,b</sup>, M. De Andrea<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup> Intrinsic Immunity Unit, CAAD - Center for Translational Research on Autoimmune and Allergic Disease, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy

<sup>b</sup> Molecular Virology Unit, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy

<sup>c</sup> Viral Pathogenesis Unit, Department of Public Health and Pediatric Sciences, Turin, Italy

Human cytomegalovirus (HCMV) is an opportunistic pathogen causing severe diseases in immunosuppressed individuals, such as transplant recipients and AIDS patients. To enable replication of its long double-stranded DNA genome, HCMV induces profound changes in cellular homeostasis that may resemble senescence. Senescent cells produce and secrete a complex combination of factors, collectively referred to as the senescence-associated secretory phenotype (SASP), that mediate most of their immune-modulatory effects along with the induction of paracrine senescence. Here, by using renal proximal tubular epithelial cells (RPTECs), a natural setting of HCMV infection and disease, we have experimentally demonstrated that RPTECs fully support HCMV replication and undergo a senescence program upon infection that triggers a harmful secretory phenotype with the ensuing induction of paracrine senescence in uninfected surrounding cells, mainly driven by IL-6. Consistently, our transcriptome analysis showed a specific enrichment of the IL-6/JAK-STAT3 signaling pathway only in HCMV-infected RPTECs. When the IL-6R inhibitor tocilizumab (TCZ) was added in the course of infection, a dramatic decrease in the total number of cells expressing nuclear NF-κB and the DNA-damage marker gamma-H2AX was observed, mainly in the bystander uninfected cells. Of note, this paracrine senescence is not observed in fibroblasts and other non-renal epithelial cells (e.g., retina-derived), suggesting that its specific impact varies by cellular context.

Emerging evidence also indicates that CMV infection of endothelial cells (ECs) contributes to hyperinflammation and vascular diseases. In this context, we have infected human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) to assess whether virus-induced senescence (VIS) or paracrine senescence could be observed. The results so far obtained indicate that some markers of VIS, e.g. EdU incorporation, SA-β-gal activity, and p16<sup>INK4a</sup> protein expression are significantly increased upon infection. A remarkable increase of the IL-6 levels released in the culture supernatants has also been observed starting from 3 dpi that peaked at 7 dpi, along with the well-known marker of senescence IL-8. As observed with RPTECs, when fresh HUVECs were treated with HCMV or mock UVB-treated supernatants, EdU incorporation significantly dropped in cells treated with HCMV UVB-treated medium when compared to cells treated with the conditioned medium from mock-infected cells, suggesting the occurrence of a senescent paracrine phenotype.

In addition, we are also performing CMV infection in the murine model. Immunohistochemistry analysis on paraffin-embedded infected tissues is ongoing to assess the expression of senescence and stress markers. These acquired and ongoing *in vitro* and *in vivo* data are instrumental to verify our hypothesis that VIS and paracrine senescence upon CMV infection differ among cell types, shaping disease progression and organ-specific outcomes.

## LA PREVENZIONE PERSONALIZZATA PER PROMUOVERE IL BENESSERE DEGLI ANZIANI: LO STUDIO EPIC-TORINO

**Fulvio Ricceri<sup>1,2</sup>, Carlotta Sacerdote<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienza della Salute, Università del Piemonte Orientale

Nel corso degli ultimi decenni la speranza di vita delle persone nei paesi ad alto reddito è aumentata costantemente, grazie anche alla maggior consapevolezza dei fattori di rischio prevenibili e agli avanzamenti terapeutici. Tuttavia, a questo aumento della speranza di vita, non sempre è corrisposto un aumento di speranza di vita in buona salute. Gli ultimi dati del Global Burden of Diseases mostrano infatti che nel 2019 vi è stato un aumento di anni vissuti in cattiva salute, soprattutto nei paesi ad alto reddito. Per questo motivo è importante sviluppare strategie di prevenzione che promuovano stili di vita e attività atte a favorire l'invecchiamento in salute. La medicina personalizzata ha recentemente evidenziato come sia importante differenziare gli interventi di salute sulla base dei rischi individuali. Pertanto è auspicabile implementare strategie preventive che siano basate sui rischi individuali di invecchiamento non in salute.

Lo spoke 10 del Partenariato Esteso 8 (Age.it – Ageing Well in an Ageing Society – per lo studio del fenomeno dell'invecchiamento) è dedicato allo sviluppo delle politiche per l'invecchiamento in salute e, al suo interno, il work-package 3 è specificatamente dedicato alle strategie di prevenzione personalizzata. In particolare, è prevista l'identificazione di politiche di invecchiamento attivo stratificate sulla base del rischio di invecchiamento non in salute, che verranno sperimentate nello studio EPIC Torino.

Lo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) è uno dei più grandi studi di coorte europei. Negli anni '90 ha reclutato in 10 nazioni europee oltre 500.000 persone sane di età compresa tra i 35 e i 70 anni, di cui 10.604 sono state reclutate nel centro di Torino. Tutti i soggetti hanno risposto ad un questionario sullo stile di vita e sulle abitudini dietetiche ed hanno donato un campione di sangue che è stato conservato in azoto liquido per analisi successive. Negli anni è stata portata avanti una strategia di follow-up passivo per lo stato in vita e le malattie oncologiche, metaboliche e cardiovascolari.

Grazie al progetto Age.it, sarà possibile richiamare oltre 2.000 soggetti della coorte EPIC Torino a quasi 30 anni di distanza (prima coorte europea così ampia ad avere dati di richiamo e campioni biologici con un follow up trentennale) per poter valutare i cambiamenti dello stile di vita anche in relazione agli avvenimenti di salute e sociali accaduti negli anni. Il progetto prevede successivamente una stratificazione bio-psico-sociale del rischio di invecchiamento in salute. In particolare, verranno considerati gli aspetti metabolici, infiammatori e legati ai profili di senescenza, così come gli aspetti legati alla rete sociale e agli ambiti psicologici. Successivamente al processo di stratificazione, ai soggetti verranno proposte strategie preventive differenti, per validare le strategie preventive personalizzate che emergono dalla valutazione della letteratura.

I risultati di questo progetto renderanno possibile un avanzamento concreto nella possibilità di prevenire in maniera efficace l'invecchiamento in cattiva salute.

## UN APPROCCIO LIFECOURSE PER PREVENIRE L'INVECCHIAMENTO CON MULTIMORBIDITÀ: IL RUOLO DELLE COORTI DI NUOVI NATI

**Lorenzo Richiardi**

Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e CPO-Piemonte

La possibilità che ciascuna persona ha di crescere e invecchiare in assenza o con limitate multimorbidity non dipende solo dall'età cronologica, ma è il risultato della combinazione di fattori biologici, ambientali e sociali che agiscono durante tutto il corso della vita e influenzano le capacità intrinseche delle persone e la loro abilità funzionale. Lo studio dell'invecchiamento senza multimorbidity al fine di attuare interventi di prevenzione necessita quindi di un'ottica longitudinale che riesca a valutare le diverse fasi della vita tramite l'acquisizione di dati diversificati che vanno dal contesto sociale e ambientale alle caratteristiche molecolari. L'obiettivo è di studiare le traiettorie e identificare opportunità per la prevenzione. In questo contesto, possono fornire un importante contributo di ricerca le coorti di nuovi nati, iniziate in molti paesi europei negli anni novanta e duemila e unite in network attraverso diversi progetti europei. La coorte italiana NINFEA partecipa al network contribuendo con circa 7000 bambini seguiti dalla vita fetale fino all'età adulta (entro il 2024 sarà attivato il follow-up dei 18-19 anni) e le loro madri. Un recente progetto europeo, STAGE (STay healthy through AGEing), ha messo insieme biobanche di grandi dimensione e coorti di nuovi nati (Generazione 1: i bambini; Generazione 0: le madri) per affrontare la questione dell'invecchiamento senza multimorbidity attraverso le lenti della life-course epidemiology, che prevede un approccio multidisciplinare, l'analisi dei fattori biologici e ambientali, la possibilità di osservare la popolazione nelle diverse fasi della vita iniziando in fase precoce e lo studio delle traiettorie. La sfida sarà di tradurre l'approccio lifecourse in raccomandazioni e interventi per una prevenzione efficace e accessibile a tutta la popolazione.

## IMPIEGO DI PIANTE OFFICINALI PER IL MANTENIMENTO DEL BENESSERE DELL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO NELL'INVECCHIAMENTO

**Francesca Riuzzi<sup>1,2</sup>, L. Salvadori<sup>2,3</sup>, M. Paiella<sup>2,3</sup>,  
B. Castiglioni<sup>4</sup>, T. Manenti<sup>5</sup>, M. Bosetti<sup>4</sup>,  
M.L. Belladonna<sup>1</sup>, G. Sorci<sup>1,2</sup>, N. Filigheddu<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Dip. Medicina e Chirurgia, Univ. Perugia, Perugia

<sup>2</sup> Istituto Interuniversitario di Miologia (IIM), Perugia

<sup>3</sup> Dip. Medicina Traslazionale, Univ. Piemonte Orientale, Novara

<sup>4</sup> Dip. Scienze Farmaceutiche, Univ. Piemonte Orientale, Novara

<sup>5</sup> Laboratori Biokyma srl, Anghiari

L'invecchiamento dell'apparato muscolo-scheletrico, che inizia dopo i 40 anni, è caratterizzato dalla progressiva e cronica riduzione di massa e funzionalità del tessuto osseo (osteoporosi) e muscolare (sarcopenia). Muscoli e ossa non interagiscono solo da un punto di vista meccanico, ma anche tramite un'articolata e ben definita comunicazione molecolare. Infatti, fattori rilasciati da entrambi i tessuti, che cambiano in tipologia e quantità durante l'invecchiamento, influenzano il corretto rimodellamento osseo che se alterato causa osteoporosi, e l'equilibrio tra sintesi e degradazione delle proteine muscolari, che se sbilanciato causa atrofia muscolare. I fattori di rischio che predispongono al deterioramento osseo e muscolare sono comuni, includendo la riduzione in circolo di ormoni anabolizzanti, l'utilizzo prolungato di farmaci, la presenza di uno stato pro-infiammatorio silente cronico di basso grado, lo stress ossidativo dovuto ad un aumento di produzione di radicali liberi da parte dei mitocondri invecchiati e scorretti stili di vita, rinforzando il concetto di unità funzionale osso-muscolo. Data la diffusa coesistenza di sarcopenia e osteoporosi negli anziani, è nato recentemente il termine "osteosarcopenia" ad indicare la sindrome geriatrica più rilevante del secolo, destinata ad incrementare considerando il continuo aumento dell'aspettativa di vita nei paesi industrializzati. La presenza di osteosarcopenia innesca un inevitabile circolo vizioso, che predispone i soggetti anziani a fratture ossee, immobilità, perdita di autosufficienza e insorgenza di altre patologie croniche (diabete, patologie cardio-vascolari, obesità e cancro). Per tale motivo identificare strategie di intervento per rallentare l'invecchiamento dell'apparato muscolo-scheletrico è una urgenza e una priorità per la salute pubblica, nonché un argomento di grande interesse scientifico. Negli ultimi anni estratti di piante officinali o principi attivi in esse contenuti si sono mostrati in grado di regolare i processi cellulari e molecolari alla base del mantenimento della massa muscolare e ossea. In tale ambito, la nostra attività di ricerca ha portato alla identificazione di un prodotto erboristico contenente gli estratti di *W. somnifera*, *S. marianum* e *T. foenum-graecum* in grado di proteggere in maniera sorprendente i miotubi, i precursori delle cellule muscolari adulte coltivati *in vitro*, da stimoli atrofici che mimano la condizione di sarcopenia e di ripristinare il trofismo di miotubi derivati da muscoli di soggetti sarcopenici a livelli simili a quelli giovani. La stessa formulazione si è anche dimostrata in grado di limitare l'attività degli osteoclasti, responsabili della demolizione della matrice ossea, e incrementare l'attività degli osteoblasti, che producono nuovo tessuto osseo, anche quando isolati da soggetti anziani con osteoporosi. Inoltre, abbiamo dimostrato che il consumo di un estratto standardizzato di *E. arvense* in topi pre-geriatrici si traduce nel mantenimento della massa e funzionalità muscolare e nel rallentamento delle modifiche indotte dall'invecchiamento nel tessuto osseo, insieme a una riduzione dell'infiammazione a livello del muscolo e della milza. Quindi i nostri risultati hanno portato all'identificazione di composti naturali potenzialmente efficaci nel trattamento dell'osteosarcopenia in quanto in grado di preservare, attraverso meccanismi molecolari anch'essi individuati, sia la funzionalità muscolare che il rimodellamento osseo durante l'invecchiamento.

## QUANDO LA DIETA INVECCHIA: IL CONSUMO DI "WESTERN DIET" INDUCE DANNO MUSCOLARE, PREDISPONENDO AD UN PRECOCE INVECCHIAMENTO

**Laura Salvadori<sup>1,2</sup>, M. Paiella<sup>1,2</sup>, T. Raitieri<sup>2,3</sup>, A. Antonioli<sup>2,4</sup>,  
T. Manenti<sup>5</sup>, C. Ercolani<sup>5</sup>, L. Cornioli<sup>5</sup>, G. Gentili<sup>2,3</sup>,  
S. Chiappalupi<sup>2,3</sup>, F. Prodam<sup>4</sup>, G. Sorci<sup>2,3</sup>, N. Filigheddu<sup>1,2,\*</sup>,  
F. Riuzzi<sup>2,3,\*</sup>**

<sup>1</sup> Dip. Medicina Traslazionale, Univ. Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup> Istituto Interuniversitario di Miologia (IIM), Perugia

<sup>3</sup> Dip. Medicina e Chirurgia, Univ. Perugia, Perugia

<sup>4</sup> Dip. Scienze della Salute, Univ. Piemonte Orientale, Novara

<sup>5</sup> Laboratori Biokyma srl, Anghiari

\* Senior authorship

La dieta occidentale (WD) è un diffuso stile di vita caratterizzato da un elevato consumo di cibi grassi, zuccherati e ultra-processati, ampiamente correlata allo sviluppo di disturbi metabolici quali insulino-resistenza e obesità. La WD è inoltre associata alla perdita di massa e funzionalità muscolare (atrofia), una condizione tipica dei soggetti anziani e nota come sarcopenia. Infatti, il consumo di WD, promuovendo accumulo di tessuto adiposo e inducendo infiammazione sistemica, causa uno sbilanciamento tra sintesi e degradazione proteica associato a un maggiore rischio di sviluppare sarcopenia. I cibi della WD contengono, anche sottoforma di precursori altamente reattivi, grandi quantità di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), un gruppo di addotti non enzimatici che oltre ad essere introdotti con la dieta (dAGE) possono formarsi in maniera endogena durante l'invecchiamento e/o in condizioni di iperglicemia. Gli AGE inducono danno tissutale alterando direttamente la funzione delle proteine alle quali si legano o sostenendo infiammazione locale e sistemica e stress ossidativo, tramite il loro recettore RAGE. Infatti, l'asse AGE/RAGE è coinvolto nello sviluppo e nella progressione di varie patologie come diabete, obesità, malattie cardiovascolari e renali croniche. Elevati livelli di AGE sono stati ritrovati nei muscoli, nella pelle e nel sangue di pazienti sarcopenici e diabetici, ed è noto che RAGE sostiene il danno muscolare associato a varie condizioni patologiche. Inoltre, gli elevati grassi e zuccheri contenuti nella WD inducono un aumento dei livelli di glucosio circolante che, a sua volta, porta a una maggiore produzione di AGE endogeni nell'organismo. Noi abbiamo ipotizzato che i dAGE possano essere responsabili degli effetti negativi indotti dall'eccessivo consumo di WD predisponendo il muscolo a un precoce invecchiamento. I dati finora ottenuti dimostrano che sia gli AGE endogeni che vari tipi di AGE tipicamente introdotti con la dieta inducono atrofia in miotubi murini sostenendo, attraverso meccanismi parzialmente sovrapponibili, una degradazione eccessiva della proteina muscolare più abbondante, la catena pesante della miosina. Inoltre, topi adulti alimentati per 20 settimane con una dieta ricca di dAGE, rispetto a una dieta standard, hanno mostrato un aumentato peso corporeo e deposito di grasso, e un accumulo di AGE nei muscoli in concomitanza con la perdita di massa e forza muscolare. Il trattamento con un estratto vegetale di *Vaccinium macrocarpon* in presenza di WD si è rivelato in grado di ridurre l'accumulo di dAGE e i loro effetti dannosi a livello muscolare, sia *in vitro* che *in vivo*. Complessivamente, i nostri dati suggeriscono che l'accumulo/attività degli AGE conseguente al consumo di una WD predisponga a danno muscolare, che potrebbe essere limitato dall'uso di un integratore fitoterapico a base di *Vaccinium macrocarpon*.

## **RUOLO DEI MITOCONDRI E DELLA PROTEOSTASI COME CENTRO DI REGOLAZIONE DELL'INVECCHIAMENTO CELLULARE E TISSUTALE**

**Marco Sandri**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Padova, Italy

<sup>2</sup> Veneto Institute of Molecular Medicine, Padova, Italy

marco.sandri@unipd.it

La capacità di attivare meccanismi compensatori in risposta allo stress ambientale è un fattore importante per la sopravvivenza e il mantenimento delle funzioni cellulari. I sistemi che vengono attivati in presenza di situazioni che perturbano l'omeostasi cellulare controllano il turnover proteico e la qualità degli organelli, tra i quali spiccano i mitocondri. L'autofagia è necessaria per ripulire la cellula da organelli disfunzionali e proteine alterate e la sua alterata attivazione contribuisce alla insorgenza della sarcopenia e all'invecchiamento prematuro delle cellule. Inoltre, la presenza di mitocondri disfunzionanti è la principale causa di stress metabolico, danno cellulare e nucleare che causano la senescenza cellulare. Si presenteranno le ultime scoperte su nuovi geni e vie di segnalazione che controllano l'autofagia e la funzionalità mitocondriale ed il loro coinvolgimento nel prevenire l'insorgenza di una precoce senescenza cellulare e tissutale per un invecchiamento in salute.

## CONSIDERAZIONI E PROSPETTIVE ETICO-SOCIALI LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO

### Stefano Semplici

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

La Commissione per la riforma della assistenza sanitaria e sociosanitaria per la popolazione anziana, istituita dall'allora ministro Speranza nel settembre del 2020, ha messo a punto, richiamando le indicazioni contenute in alcuni documenti internazionali, una *Carta per i diritti delle persone anziane e i doveri della comunità*. I titoli delle tre sezioni includono termini che rappresentano l'intelaiatura normativa di convenzioni e dichiarazioni: rispetto della dignità, che richiama l'idea dell'uguaglianza di valore di tutti gli esseri umani; responsabilità declinata nell'assistenza socio-sanitaria, che rinvia ai principi di solidarietà, equità, giustizia; relazione come presupposto e motore di una vita attiva, nella quale si esprimono libertà e autonomia.

A ciascuno di questi termini corrispondono problemi concreti. Il rispetto della uguale dignità viene eroso dalle diverse forme di ageism indicate nel *Global Report* dell'OMS del 2021: *institutional* (le norme e le pratiche che discriminano le persone in base all'età, per esempio nell'assistenza sanitaria e nel lavoro); *interpersonal* (l'atteggiamento nei confronti degli anziani, a partire dal linguaggio); *self-directed* (che si ha quando gli stereotipi sulla fragilità, il declino cognitivo, l'inutilità sociale vengono incorporati nell'autocomprensione di sé). Un tema particolarmente delicato è quello dell'intreccio fra dignità, autonomia e autodeterminazione. Non c'è rispetto delle persone senza il rispetto della loro libertà, ma ci sono condizioni (che non riguardano solo gli anziani, ma diventano sempre più frequenti con l'avanzare dell'età) nelle quali la libertà non può più esprimersi o può farlo solo parzialmente, mentre restano le altre dimensioni dell'umanità che devono essere appunto rispettate, a partire dal benessere, dagli affetti, dalle emozioni.

L'assistenza responsabile è parte integrante del dovere di rispetto della dignità: la persona anziana, per usare le parole della *Carta* che ho citato all'inizio, "ha diritto a cure di alta qualità e a trattamenti adatti ai suoi personali bisogni e desideri" ed è "dovere delle istituzioni contrastare ogni forma di sanità e assistenza selettiva in base all'età". Ci sono, tuttavia, circostanze e domande "difficili". L'assistenza alle persone colpite da demenza, come ho appena ricordato, pone problemi complessi rispetto all'adattamento a "bisogni e desideri", anche guardando a strumenti come le disposizioni anticipate di trattamento. L'esperienza del triage in emergenza pandemica ha riaperto il confronto sul rapporto fra età e distribuzione di risorse almeno in situazioni eccezionali, fra rischi di discriminazione e argomenti di equità.

Il diritto degli anziani a una vita attiva, infine, richiede una pluralità di interventi negli ambiti indicati nel *Decreto legislativo attuativo della Legge Delega n. 33 del 23 marzo 2023*, approvato in via definitiva dal governo l'11 marzo 2024: attività di utilità sociale e volontariato; promozione della mobilità; turismo del benessere e turismo lento; incontro e dialogo intergenerazionale; attività fisica e sportiva; relazione con animali da affezione; servizio civile a favore delle persone anziane; *senior cohousing* e *cohousing intergenerazionale*; alfabetizzazione informatica e facilitazione digitale. Le risorse economiche sono ovviamente importanti. Serve, prima di tutto, prendere definitivamente congedo dallo stereotipo che vede in quella degli anziani una condizione fatalmente ed esclusivamente destinata a malattie e declino.

## ETÀ E GENERE: COME INVECCHIANO DONNE E UOMINI

### Edit Shahi

Direzione Medica dei Presidi Ospedalieri, AOU Maggiore della Carità di Novara

La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplice assenza di malattia o infermità (OMS).

La salute risente di determinanti modificabili e non modificabili della salute. L'età e il sesso di un individuo costituiscono i determinanti non modificabili della salute di un individuo, il genere, invece, che risente dell'interazione di ormoni, genetica e cultura, insieme al reddito, all'istruzione, al lavoro, al gruppo etnico, costituisce un fattore indispensabile per definire la posizione socio-economica di un individuo.

Maschi e femmine sono diversi sia dal punto di vista biologico sia dal punto di vista di determinanti comportamentali e sociali.

Maschi e femmine invecchiano in modo diverso.

Demografi, sociologi, politici tendono a considerare gli anziani come un insieme omogeneo portatore di bisogni, aspettative, capacità simili. In realtà nel corso della loro esistenza, le donne sopportano il peso di molteplici forme di discriminazioni e l'accumulo di questi svantaggi dati dal doppio standard di sessismo e ageismo portano a situazioni di marginalità e difficoltà. Gli ambiti in cui le donne subiscono discriminazioni sono molteplici.

Queste differenze e disuguaglianze di genere accompagnano le donne per tutta la loro vita con inevitabili ripercussioni sulla salute: esse sono a rischio di isolamento sociale, vivono per lo più sole e possono essere colpite da povertà in età avanzata e nonostante abbiano una sopravvivenza maggiore, fungono da caregivers in famiglia, la qualità della loro vita e l'aspettativa di vita in buona salute, (cioè vivere senza disabilità) è minore.

Oggi il 12% della popolazione mondiale ha più di 60 anni, diventerà il 21% nel 2050. Per quell'epoca ci saranno più ultra-sessantenni che ragazzi sotto i 16 anni e sarà la prima volta nella storia dell'umanità. Un fenomeno di questa portata non può non avere importanti ripercussioni sociali. L'agenda dei Sustainable Development Goal (SDG) per gli anni oltre il 2015 ha per la prima volta riconosciuto gli anziani come parte integrante del processo di sviluppo; occuparsi dei diritti e delle necessità degli anziani è infatti imprescindibile se si vuole perseguire l'obiettivo del 'non lasciare nessuno indietro'.

## DIFFERENZE DI GENERE IN AMBITO DI CURE NEUROLOGICHE

### Domizia Vecchio

Clinica Neurologica - AOU Maggiore della Carità di Novara

Molte patologie neurologiche colpiscono in maniera differente donne e uomini, variando con l'età. Non si tratta solo di incidenza, ma anche delle caratteristiche della malattia in termini di andamento e prognosi. Approfondire queste conoscenze è fondamentale per sviluppare approcci diagnostici e terapeutici personalizzati, a differenza dei trial clinici che non fanno emergere queste differenze.

**UPO** AGINGPROJECT  
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



**ORAL  
COMMUNICATION**

## IMPAIRED cAMP/CREB1 SIGNALING DRIVES MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN SKELETAL MUSCLE DURING CACHEXIA

**Angelino E.<sup>a,b</sup>; Bodo L.<sup>a</sup>; Sartori R.<sup>c,d</sup>; Formaggio N.<sup>e</sup>; Lauria A.<sup>f</sup>; Malacarne V.<sup>a,b</sup>; Suvham B.<sup>a,b</sup>; Reano, S.<sup>g,h</sup>; Murabito A.<sup>a</sup>; Nicolau N.<sup>a</sup>; Ferrero F.<sup>a</sup>; Pezzini C.<sup>c,d</sup>; Rossino G.<sup>a,b</sup>; Favero F.<sup>g,h</sup>; Filigheddu N.<sup>b</sup>; Menga A.<sup>a,n</sup>; Corà D.<sup>g,h</sup>; Sartorelli V.<sup>k</sup>; Ghigo A.<sup>a</sup>; Porporato P.E.<sup>a</sup>; Talarico D.<sup>l</sup>; Proserpio V.<sup>f,i,j</sup>; Oliviero S.<sup>f,i,j</sup>; Sandri M.<sup>c,d</sup>; Caretti G.<sup>m</sup>; Graziani A.<sup>a,b</sup>**

- <sup>a</sup> Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center (MBC), University of Turin, Turin, Italy  
<sup>b</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy  
<sup>c</sup> Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Padova, Italy  
<sup>d</sup> Veneto Institute of Molecular Medicine, Padova, Italy. <sup>e</sup> Institute of Oncology Research, Università della Svizzera italiana, Lugano, Switzerland  
<sup>f</sup> Department of Life Sciences and System Biology, University of Torino, Turin, Italy  
<sup>g</sup> Center on Autoimmune and Allergic Diseases (CAAD), UPO, Novara, Italy  
<sup>h</sup> Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100, Novara, Italy  
<sup>i</sup> Molecular Biotechnology Center 'Guido Tarone', University of Turin, Torino, Italy  
<sup>j</sup> Italian Institute for Genomic Medicine, Candiolo (TO), Italy  
<sup>k</sup> Laboratory of Muscle Stem Cells & Gene Regulation, NIAMS, NIH, Bethesda, MD, USA  
<sup>l</sup> Division of Experimental Oncology, IRCCS Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy  
<sup>m</sup> Department of Biosciences, University of Milano, Milan, Italy  
<sup>n</sup> Current affiliation: Department of Health Sciences – Center for Translational Research on Autoimmune & Allergic Diseases – CAAD, C.so Trieste 15/A, 28100 Novara, Italy

elia.angelino@uniupo.it

Skeletal muscle wasting occurs in a wide range of diseases and severely affects patient's quality of life, reducing mobility and increasing the risk of falls and injury. Hallmarks of such condition are often common between cancer-induced muscle wasting (cancer cachexia) and aging-associated muscle wasting (sarcopenia) and comprise several interconnected features, including chronic systemic inflammation, unbalance in muscle proteostasis, neuromuscular junction disruption, decreased muscle plasticity, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction.

Mitochondria produce most of the ATP within the cell and regulate the intracellular redox balance, representing a central hub for muscle homeostasis and functionality. Dysregulation of the biogenesis and dynamic processes of this organelle lead to metabolic dysfunction and increase reactive oxygen species production, which further contribute to muscle wasting progression. Emerging evidence indicates that at early stages of sarcopenia/cachexia a large transcriptional network of genes involved in mitochondrial biogenesis, dynamics, and function is downregulated in skeletal muscle. However, the driving mechanisms of such coordinated transcriptional changes are unknown so far.

Here, by exploiting *in vivo* and *in vitro* cachexia models, we report that cachectic muscles displayed reduced cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling together with impaired DNA binding of the cAMP transcriptional effector CREB1 to mitochondrial-related gene promoters. Notably, impairment of cAMP/CREB1 signaling in the cachectic skeletal muscle contributes to the downregulation of the transcriptional network sustaining mitochondrial function. We identified the cAMP-hydrolyzing phosphodiesterase 4D (PDE4D), whose transcript variants were deregulated in cachectic muscle, as an important mediator of tumor-induced cAMP signaling impairment *in vitro*.

Consistently with these results, boosting cAMP signaling by targeting PDE4 *in vivo* rescues mitochondrial-related gene expression, mitochondrial dysfunction, and mitigates muscle wasting. Collectively, we identified a novel mechanism driving mitochondrial dysfunction in skeletal muscle during cachexia.

## ASSESSMENT OF SENESENCE MARKERS ACROSS RHEUMATOID ARTHRITIS PATHOTYPES

**Apostolo D.<sup>a,b</sup>; Pontarini E.<sup>b</sup>; Ghirardi G.M.<sup>b</sup>; Boutet M.A.<sup>b,c</sup>; Nerviani A.<sup>b</sup>; Pitzalis C.<sup>b</sup>; Bellan M.<sup>a,d</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100, Novara, Italy

<sup>b</sup> Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, NIHR Barts Biomedical Research Centre, Queen Mary University of London, London, UK

<sup>c</sup> Nantes Université, Oniris, INSERM, Regenerative Medicine and Skeleton, RMeS, UMR 1229, 44000 Nantes, France

<sup>d</sup> "AOU Maggiore della Carità" Hospital, 28100, Novara, Italy

daria.apostolo@uniupo.it

**Introduction and aim:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease marked by persistent inflammation of the synovial joints, leading to joint destruction and disability. Cellular senescence is emerging as a key driver of this chronic inflammation through the senescence-associated secretory phenotype (SASP), which exacerbates inflammation and tissue damage. This study investigates the interplay between inflammation and cellular senescence in RA by analyzing the expression of senescence markers across different synovial pathotypes.

**Methods:** the study includes RA patients from three different cohorts: i) PEAC, consisting of early and untreated inflammatory arthritis patients; ii) STRAP, including RA patients who had not responded to first-line conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; iii) R4RA, focusing on RA patients with an inadequate response to TNF inhibitors. RA synovial biopsies were categorized into three distinct pathotypes based on specific criteria: i) Lympho-myeloid characterized by grade 2-3 CD20+ aggregates ( $CD20 \geq 2$ ) and/or  $CD138 > 2$ ; ii) Diffuse-Myeloid defined by  $CD68SL \geq 2$ ,  $CD20 \leq 1$ , and/or  $CD3 \geq 1$ ,  $CD138 \leq 2$ ; and iii) pauci-immune Fibroid where  $CD68SL < 2$  and  $CD3$ ,  $CD20$ ,  $CD138 < 1$ .

Firstly, we evaluated the transcript levels of senescence markers (CDKN2A p16, CDKN1A p21, RELA NF-kB p65) in whole synovial tissue (RNA seq) and then we investigated the differential expression of these markers within inflammatory aggregates, lining, and sub-lining areas through the spatial transcriptomics (GeoMx). Lastly, immunofluorescence staining of formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) sections was performed to analyze the co-localization of senescence markers with immune cell markers (CD3, CD20, CD138, CD68, CD90, and CD55).

**Results:** In the PEAC and STRAP cohorts these preliminary results suggest that CDKN1A (p21) and CDKN2A (p16) are upregulated when synovial inflammatory aggregates are present, unlikely to RELA (NF-kB p65), which is upregulated in the absence of immune inflammatory synovial cells. Conversely, in R4RA cohort, the pattern of the expression of the senescence markers shows an opposite trend compared to PEAC and STRAP cohorts. Immunofluorescence staining reveals that all three markers are present in RA-derived tissues. Specifically, in the lympho-myeloid pathotype, p21 is predominantly expressed in the lining and co-localizes with CD68, CD90, and CD55; p16 is found in the B cells area and co-localizes with CD20 and CD138; p65 is present in both the lining and aggregates, co-localizing with CD90, CD55 and CD68. In the diffuse-myeloid and pauci-immune pathotypes, all three markers are expressed at lower levels throughout the tissues.

**Conclusion:** The transcript levels of RELA (NF-kB p65) suggest a potential link with stromal cell-driven pathogenic mechanisms rather than synovial immune inflammation. In contrast, CDKN1A (p21) and CDKN2A (p16) are upregulated in synovial inflammatory aggregates. Histologically, all three senescence markers have a preferential expression for the lympho-myeloid pathotype.

## DIACYLGLYCEROL KINASES AS MOLECULAR TARGETS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

**Centonze S.** <sup>a,b</sup>; **Gravina T.** <sup>a,b</sup>; **Racca L.** <sup>a,b</sup>; **Gorla E.** <sup>a,b</sup>; **Boggio C.M.T.** <sup>a,b</sup>; **Polidoro S.** <sup>a,b</sup>; **Ferrante D.** <sup>a,b</sup>; **Lunghi. M.** <sup>c</sup>; **Graziani A.** <sup>a,d</sup>; **Corà D.** <sup>a,b</sup>; **and Baldanzi, G.** <sup>a,b</sup>

- <sup>a</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy
- <sup>b</sup> Center for Translational Research on Allergic and Autoimmune Diseases (CAAD), University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy
- <sup>c</sup> Division of Hematology Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28110 Novara Italy
- <sup>d</sup> University of Turin, Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center (MBC), Turin, Italy

Gianluca.baldanzi@uniupo.it

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous malignancy of the stem cell precursors of the myeloid lineage, occurring in approximately 1.2% of all cancers. AML represents one of the most common types of leukemia in adults, and its incidence increases with age. Despite the current therapeutical strategies, including chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies, AML chemoresistance and its high relapse rates underscore the need for the identification of new druggable targets. In this context, the lipid enzymes belonging to the diacylglycerol kinases (DGKs) family, involved in both cell transformation and immunosurveillance processes, could be suitable candidates.

In this study, we performed a detailed bioinformatic analysis of the various DGKs expression levels, exploring their correlation with AML patients' survival across different databases, including TCGA, BeatAML, and TARGET. We found that DGKA, DGKD, and DGKG were overexpressed in AML patients and that high DGKH expression was consistently associated with shorter survival. Moreover, the analysis also examined DGK co-expressed genes using a query on the BeatAML database from CBioPortal, revealing isoform-specific functions and some shared ones related to cell signaling, differentiation, and vesicular trafficking. In vitro assays on different leukemia cell lines demonstrated the therapeutic efficacy of DGKs targeting, with broad-spectrum inhibitors causing increased cell mortality <sup>[1]</sup>.

We are now investigating the contribution of each DGK isoform to AML phenotype to define the appropriate molecular targets. Our preliminary data suggest that DGKZ and DGKA could play a relevant role in this context, as their silencing impairs cell growth and promotes apoptosis. Moreover, we are working to develop new DGK inhibitors by two approaches: 1) repurposing ritanserine, a DGKA inhibitor previously used in clinical trials as an antidepressant, 2) developing novel DGKZ inhibitors by structural bioinformatics and molecular dynamics.

Overall, our results suggest that DGKs play a relevant role in AML pathogenesis, providing a promising signaling pathway to identify new therapeutic targets. The specific isoforms involved are still debated and may depend on the patient's genetic background or the disease classification, requiring a personalized medicine approach.

Our studies are financed by Fondazione Veronesi (to Racca L.) and PRIN-PNRR-2022 (European Union - next generation EU).

References:

- 1 Gravina T, Boggio CMT, Gorla E, Racca L, Polidoro S, Centonze S, Ferrante D, Lunghi M, Graziani A, Corà D, Baldanzi G. Role of Diacylglycerol Kinases in Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*. 2023 Jul 1;11(7):1877. doi: 10.3390/biomedicines11071877. PMID: 37509516; PMCID: PMC10377028.

## L'IMPATTO DEGLI INTERVENTI DI MIGLIORAMENTO SULLE OSPEDALIZZAZIONI DEI RESIDENTI DELLE RSA: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

**Basso I.<sup>a</sup>; Gonella S.<sup>b</sup>; Caristia S.<sup>c</sup>; Bassi E.<sup>a</sup>; Campagna S.<sup>d</sup>; Dal Molin A.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100 Novara, Italia

<sup>b</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso bramante 88, 10126 Torino

<sup>c</sup> Dipartimento per lo Sviluppo Sostenibile e la Transizione Ecologica, Università del Piemonte Orientale, Via G. Ferraris, 13100 Vercelli, Italia

<sup>d</sup> Dipartimento di Scienze della Sanità Pubbliche e Pediatriche, Università di Torino, via Santena 5bis; 10126

**Introduzione:** Negli ultimi decenni, nel tentativo di ridurre le ospedalizzazioni degli anziani che vivono nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA), sono state investite notevoli risorse in iniziative di miglioramento della qualità<sup>1,2</sup>. Infatti, in una popolazione così fragile, le ospedalizzazioni possono causare eventi avversi, come errori di terapia e infezioni. Inoltre, molte delle cause che più frequentemente comportano il ricorso ai servizi ospedalieri potrebbero essere gestite efficacemente il loco o prevenute, quando riconosciute e trattate precocemente<sup>3</sup>.

**Obiettivo:** Sintetizzare le evidenze volte a valutare l'efficacia delle iniziative di miglioramento della qualità nel ridurre il ricorso ai servizi ospedalieri da parte dei residenti delle RSA.

**Metodi:** E' stata condotta una revisione sistematica di studi sperimentali e quasi-sperimentali sui seguenti databases: Medline, CINAHL, The Cochrane Library, Embase e Web of Science (PROSPERO: CRD42022364195). La revisione ha incluso tutti gli studi che si focalizzavano su residenti lungodegenti (>30 giorni) e che testavano un'iniziativa di miglioramento della qualità, definita come l'approccio di pianificazione e sperimentazione continuo, guidato dalle misurazioni dell'impatto dei cambiamenti<sup>4</sup>. Le misure di cambiamento introdotte e le strategie di implementazione sono state classificate secondo la tassonomia EPOC<sup>5</sup>. Il rischio di bias degli studi inclusi è stato valutato utilizzando gli strumenti del Joanna Briggs Institute (JBI)<sup>6</sup>.

**Risultati:** Dopo aver valutato 14.076 records, sono stati inclusi 22 studi. Tali studi analizzavano l'impatto di 29 iniziative di miglioramento, che impiegavano 32 bundle di strategie di implementazione. Ventisei/29 interventi di miglioramento hanno utilizzato un programma di cambiamento multicomponente (mediana 6 interventi; IQR 2-8), che prevedeva misure relative al "coordinamento dell'assistenza e alla gestione dei processi assistenziali" come uniche strategie o in associazione a cambiamenti rispetto a "come, quando, dove e da parte di chi l'assistenza veniva erogata". Gli interventi di miglioramento utilizzavano una mediana di 5 strategie di implementazione (IQR 4-7), tra le quali la più utilizzata era la formazione degli operatori. La meta-analisi (11 studi) ha documentato una significativa riduzione dei "ricoveri ospedalieri per tutte le cause" per le RSA che avevano implementato un'iniziativa di miglioramento rispetto all'assistenza standard (Rate Ratio 0,60; 95% CI 0,41-0,87; I2 = 99,3%). L'elevata eterogeneità riconosce cause metodologiche (i.e., differente disegno di studio) e cliniche (i.e., durata dell'intervento, tipologia di strategie di cambiamento, numero di strategie di implementazione). Non sono stati riscontrati effetti significativi rispetto agli accessi presso il Dipartimento di Emergenza o ai ricoveri considerati potenzialmente evitabili.

**Conclusioni e implicazioni:** Prevenire le ospedalizzazioni non necessarie tra i residenti delle RSA è fondamentale per garantire la continuità di cura e assicurare che gli anziani ricevano un'assistenza coerente con gli obiettivi di cura e le loro preferenze. Lo studio fornisce prove preliminari a sostegno dell'implementazione di interventi di miglioramento della qualità volti a ridurre i ricoveri ospedalieri da parte delle RSA.

1) Ouslander JG, Lamb G, Tappen R, Herndon L, Diaz S, Roos BA, Grabowski DC, Bonner A. Interventions to reduce hospitalizations from nursing homes: evaluation of the INTERACT II collaborative quality improvement project. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Apr;59(4):745-53. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03333.x.

2) Kane RL, Huckfeldt P, Tappen R, Engstrom G, Rojido C, Newman D, Yang Z, Ouslander JG. Effects of an Intervention to Reduce Hospitalizations From Nursing Homes: A Randomized Implementation Trial of the INTERACT Program. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep 1;177(9):1257-1264. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.2657.

3) Lemoyne SE, Herbots HH, De Blich D, Remmen R, Monsieurs KG, Van Bogaert P. Appropriateness of transferring nursing home residents to emergency departments: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2019 Jan 21;19(1):17. doi: 10.1186/s12877-019-1028-z.

4) Backhouse A, Ogunlayi F. Quality improvement into practice. *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m865. doi: 10.1136/bmj.m865.

5) Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Taxonomy; 2015. <https://epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy>

6) Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020.

## VARIATION IN DRUG PRESCRIPTION OF ANTIBIOTICS IN LONG-TERM CARE FACILITIES AMONG THE ELDERLY: A SYSTEMATIC REVIEW

**Bibi R.<sup>a</sup>; Payedimarri A.B.<sup>a</sup>; Masini A.<sup>a</sup>; Conti A.<sup>a</sup>; Rusotto S.<sup>a</sup>;  
Panella M.<sup>a</sup>; Barone-Adesi F.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, via Solaroli- 17, 28100, Novara (NO), Italy

20036124@studenti.uniupo.it

### Introduction

The global elderly population is predicted to double by 2050, posing major challenges for long-term care facilities (LTCFs). Residents of LTCFs are highly susceptible to infections, leading to frequent use of antibiotics. However, 50-75% of these antibiotic prescriptions are unnecessary, particularly for urinary tract infections and respiratory tract infections, contributing to antibiotic resistance and *Clostridium difficile* infections. Considering this, we aim to identify the factors associated with the variation in the antibiotic prescription in LTCFs.

### Methods

Following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, we searched PubMed, Scopus, CINAHL, and the Cochrane Library for articles from 2013 to 2023. Eligible studies focused on LTCF residents aged 60 years or older who were prescribed antibiotics. We included studies on factors influencing variability in antibiotic prescribing. The study's quality was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) and Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklists. Two independent reviewers performed data extraction and quality assessment and resolved disagreements with a third reviewer.

### Results

Of 6,168 studies, 6,050 records were screened, and 30 studies were included in the final analysis. Among these, 26 studies were of medium quality, 2 were high quality, and 2 were low quality. Factors such as urinary tract infections, infectious diseases, use of catheters, and proximity to other residents were associated with increased antibiotic use. Various facility factors also influenced antibiotic prescribing. Antibiotic stewardship and resistance control programs were effective in reducing antibiotic use but were not uniformly implemented.

### Conclusion

The inappropriate and unnecessary use of antibiotics in LTCFs is a multifactorial phenomenon that includes resident health status and facility practices. Effective antibiotic stewardship programs can significantly reduce inappropriate antibiotic use, but their inconsistent implementation remains a challenge. Standardizing clinical practice guidelines and improving education about antibiotic use are critical steps to improve the quality of care and reduce antibiotic resistance in LTCFs.

## PROLONGED CALORIE RESTRICTION AND ENDURANCE EXERCISE TRAINING ARE ASSOCIATED WITH MULTI-OMIC BIOMARKERS OF BIOLOGICAL AGING IN HUMANS

**Giovanni Fiorito<sup>a</sup>, Valeria Tosti<sup>b,c</sup>, Silvia Polidoro<sup>d</sup>, Beatrice Bertozzi<sup>b</sup>, Nicola Veronese<sup>e</sup>, Edda Cava<sup>b,f</sup>, Francesco Spelta<sup>b,g</sup>, Laura Piccio<sup>c,h</sup>, Dayna S. Early<sup>b</sup>, Daniel Raftery<sup>i</sup>, Paolo Vineis<sup>l</sup>, Luigi Fontana<sup>m,n,o</sup>**

<sup>a</sup> Clinical Bioinformatics Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

<sup>b</sup> Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

<sup>c</sup> Department of Neurology, Washington University, St. Louis, MO, USA

<sup>d</sup> Department of Translational Medicine (DiMET) CAAD - Center for translational research on Autoimmune and Allergic Disease, University of Eastern Piedmont "Amedeo Avogadro", Novara, Italy

<sup>e</sup> Geriatric Unit, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, Palermo, Italy

<sup>f</sup> Dietetic and Clinical Nutrition, University Hospital "Maggiore della Carità", Novara, Italy

<sup>g</sup> Geriatric Unit, AULSS 9 Scaligera, "Mater Salutis" Hospital, Legnago, Verona, Italy

<sup>h</sup> Brain and Mind Centre, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>i</sup> Northwest Metabolomics Research Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, United States

<sup>l</sup> MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK

<sup>m</sup> Charles Perkins Center, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>n</sup> Department of Endocrinology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

<sup>o</sup> Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Italy

[giovanni.fiorito@gaslini.org](mailto:giovanni.fiorito@gaslini.org)

Calorie restriction (CR) and physical exercise (EX) are effective strategies for preventing chronic diseases and extending lifespan in various organisms, including humans. In animal models, these interventions delay aging-related complications and improve cognitive and functional performance. However, the effects of CR and EX on biological aging in humans remain unclear.

We performed a pilot study investigating the association between long-term CR and EX and a set of multi-omic biomarkers of biological aging using a cross-sectional design. The study included 41 lean individuals practicing CR for an average of 7 years (range: 3-15 years), 41 age- and sex-matched endurance runners (EX) consuming a high-calorie diet, and 35 age- and sex-matched sedentary controls on a Western diet (WD). Six young, non-obese individuals consuming WD (aged 21-27) served as a reference for calculating BioAge measures.

Blood-based biomarkers comprising the PhenoAge by Levine et al. were measured across the entire sample. A subset of 12 CR, 11 EX, 12 WD individuals, and 6 young WD individuals underwent comprehensive multi-omic analysis, including gut microbiome (16S rRNA), blood metabolomics (targeted LC-MS/MS), hormonal profiling (ELISA), and colon mucosa DNA methylation and transcriptomics (Illumina 450K BeadChip and RNAseq), leading to six distinct omic BioAge biomarkers.

PhenoAge, a biomarker of longevity, was lower in CR participants than in WD controls but did not differ significantly between EX and WD groups. In contrast, multi-omic BioAge measures, indicative of healthy aging, were significantly lower in both CR and EX participants compared to WD, with no notable differences between CR and EX. Interestingly, master athletes exhibited a younger phenotype for colon mucosa-based measures, compared to CR participants, whereas CR individuals showed younger microbiome- and blood-based BioAge markers.

These findings suggest that CR and EX may exert anti-aging effects through distinct yet potentially complementary molecular mechanisms, with CR primarily influencing gut microbiome and blood biomarkers, while EX has a stronger impact on colon-based markers. Comprehensive pathway analyses further identified different biomolecular mechanisms through which CR and EX may slow BioAge, paving the way for future studies to explore these processes in greater depth.

## LA GESTIONE CLINICO-ASSISTENZIALE E FORENSE DELLA PERSONA ANZIANA ABUSATA: IL PERSONALE SANITARIO COME "FINESTRA DI OPPORTUNITÀ".

**Gino S.**<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, via Solaroli 17, 28100 Novara, Italia

<sup>b</sup> Direzione Medica dei Presidi Ospedalieri, AOU Maggiore della Carità di Novara, corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italia

sarah.gino@uniupo.it

Quando si parla di violenza, immediatamente il pensiero va agli abusi nei confronti delle donne e dei bambini, difficilmente si associa la violenza agli anziani. Gli anziani, tuttavia, a causa della loro fragilità sono molto frequentemente sottoposti a diverse forme di abuso, alcune più evidenti come i maltrattamenti fisici, altre più subdole e difficili da individuare come la violenza psicologica o l'abuso finanziario.

Con l'invecchiamento della popolazione stiamo assistendo all'aumento del maltrattamento anche in questa fascia d'età. La percentuale di anziani abusati è stimata essere a livello mondiale tra l'1% e il 30%<sup>1</sup>. Nel nostro Paese si aggira intorno al 10-12,7%<sup>2</sup>. Nonostante la sua prevalenza e le gravi conseguenze negative, e nonostante il suo recente riconoscimento come problema sociale e sanitario, la violenza contro gli anziani rimane spesso misconosciuta. Essa rappresenta un grave problema sanitario che ha ripercussioni sia sulla salute della vittima, con un aumento del tasso di ospedalizzazione e di mortalità, che sulla spesa sanitaria necessaria per affrontare le conseguenze a breve, medio e lungo termine. Urgono dunque azioni volte a proteggere la popolazione a rischio e a ridurre la prevalenza del fenomeno, misure che comprendono maggiori investimenti nella prevenzione e nella formazione degli operatori sanitari, che possono rappresentare una finestra di opportunità per il riscatto degli anziani abusati. L'abuso nei confronti degli anziani, infatti, può determinare importanti e persistenti conseguenze sulla salute. Se i segni fisici sono più facilmente riconoscibili e si hanno strumenti per la diagnosi differenziale rispetto a patologie che possono mimare segni e sintomi, più difficile risulta la diagnosi della violenza psicologica, che spesso dà effetti visibili solo a lungo termine. La violenza rappresenta inoltre un'importante causa di ricovero ospedaliero della persona anziana ed è correlato con un incremento della mortalità, dovuto non solo alla fragilità intrinseca di questa popolazione, ma anche alle patologie coesistenti che possono essere ulteriormente aggravate da una loro gestione non corretta.

Nel corso dell'intervento saranno illustrati alcuni dei requisiti fondamentali per un corretto screening in ambito clinico-assistenziale degli abusi nei confronti degli anziani che, se applicati, trasformano realmente il personale sanitario in una finestra di opportunità<sup>3</sup>. Tutti i professionisti sanitari, dunque, devono formati sulla violenza di genere, devono essere in grado di affrontare tale fenomeno qualunque sia l'età della persona assistita, tenendo sempre bene in mente che la violenza non ha preferenze di sesso, età, classe sociale, etnia, grado di istruzione.

Per una migliore contestualizzazione del fenomeno in Piemonte, saranno inoltre presentati i dati preliminari di una ricerca sulla diffusione della violenza tra le donne anziane sulla base dell'esperienza dei Pronto Soccorsi e dei centri dedicati alla gestione clinico-assistenziale presenti nel nostro territorio.

<sup>1</sup> Yon Y, Mikton CR, Gassoumis ZD, Wilber KH. Elder abuse prevalence in community settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e147-e156

<sup>2</sup> Salsi G, Mazzotti MC, Carosielli G, Ingravallo F, Pelotti S. Elder abuse awareness in Italy: analysis of reports to the Prosecutor Office of Bologna. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27(3): 359-363.

<sup>3</sup> Tozzo P, Politi C, Gabbin A, Gino S, Caenazzo L. Improving assistance to elderly victims of violence: healthcare personnel as a window for opportunity. *Acta Medica Mediterranea*, 2021, 37: 783. DOI: 10.19193/0393-6384\_2021\_2\_118

## CHARACTERIZATION OF CIRCULATING VESICLES AND THEIR PATHOPHYSIOLOGIC ROLE IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMPLICATED AND UNCOMPLICATED SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

**Grossini E.<sup>a</sup>; Bellan M.<sup>b</sup>; Giacalone M.<sup>a</sup>; Venkatesan S.<sup>a</sup>; Ola Pour M.M.<sup>a</sup>;  
Capello D.<sup>c</sup>; D'Amario D.<sup>d</sup>; Mennuni M.<sup>d</sup>; Sainaghi P.<sup>b</sup>; Pirisi M.<sup>b</sup> and Patti G.<sup>d</sup>**

<sup>a</sup> Laboratory of Physiology, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>b</sup> Chair of Internal medicine, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>c</sup> UPO Biobank, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>d</sup> Cardiology Unit, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

elena.grossini@med.uniupo.it

**Objective.** Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease whose pathophysiology is not well understood. Although evidence shows that endothelial dysfunction plays a central role and extracellular vesicles (EVs) could be involved as well<sup>1,2</sup>, data about this issue are scarce and contradictory. Here, we aimed to characterize circulating EVs isolated from SSc patients with and without complications and to evaluate their effects on human vascular endothelial cells (HUVEC) and smooth muscle cells.

**Methods.** Plasma EVs from 13 patients with complicated SSc, 27 patients with uncomplicated SSc, and 5 healthy controls (HC) were characterized and used to stimulate HUVECs, where cell viability, mitochondrial membrane potential, nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS) release were evaluated. In smooth muscle cells, the effects of EVs on calcium movements were also examined. Experiments were performed in the presence or absence of inhibitors of protein kinase B (Akt), extracellular signal-regulated-kinase1/2 (ERK1/2), and adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase (AMPK).

**Results.** The results showed that EVs of SSc patients expressed markers of T-lymphocytes/platelets/endothelial cell origin and were larger and more concentrated than those from HC. In addition, EVs of SSc patients reduced cell viability and mitochondrial membrane potential and increased NO and ROS release in HUVEC, through pathways related to Akt, AMPK and ERK1/2; they also caused transient increases of intracellular calcium in smooth muscle cells.

**Conclusions.** The results we obtained highlighted a specific pattern for plasma EVs isolated from SSc patients, which could play a role in the pathogenesis of the disease, particularly in pulmonary hypertension, through direct actions on endothelial cells. Possible clinical implications are conceivable in relation to their use as diagnostic and prognostic markers in SSc.

1. Patnaik E, Lyons M, Tran K, Pattanaik D. doi: 10.3390/ijms241814385.

2. Xiao Y, Huang Z, Wang Y, Yang J, Wan W, Zou H, Yang X. doi: 10.1007/s10238-023-01136-8.

## VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE E RELATIVI PERCORSI PREVENTIVI RIVOLTI ALL'HEALTHY AGING: PROGETTO PNRR AGE-IT

**Masini A.<sup>1</sup>; Risi F.<sup>1</sup>; Conti A.<sup>1,2</sup>; Taddi V.<sup>1</sup>; Pighini I.<sup>1</sup>; Cherasco N.<sup>1</sup>; Rescinito R.<sup>1</sup>; Panella M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, via Solaroli 17 28100, Italia

<sup>2</sup> Doctoral Program in Food, Health, and Longevity, Università del Piemonte Orientale, Novara, via Solaroli 17 28100, Italia

alice.masini@uniupo.it

**Introduzione:** L'invecchiamento in salute e attivo ha acquisito al giorno d'oggi notevole importanza, orientando la nostra società verso stili di vita sani. Il programma Age-It (finanziato dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza 2021-2027), basandosi sulla visione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, mira a promuovere politiche e strategie basate sul concetto di "invecchiamento attivo e sano". L'Università del Piemonte Orientale fa parte, come membro del partenariato Age-It, dello Spoke 10 (sviluppo di un percorso preventivo di healthy ageing rivolto alla popolazione).

**Metodi:** È stato sviluppato uno strumento ad hoc al fine di valutare gli stili di vita della popolazione adulta, basato su questionari validati che indagano lo status cardio-vascolare attraverso il questionario dell'Istituto Superiore di Sanità, i livelli di attività fisica (AF) con l'International Physical Activity Questionnaire, l'aderenza alla dieta mediterranea tramite il Mediterranean Diet Adherence Screener, il livello di stress percepito con la Scala di Sheldon Cohen Perceived Stress Scale e il livello di motivazione al cambiamento attraverso i due questionari MAC-2 AL e MAC-2 AF.

**Risultati:** Lo strumento realizzato permette di identificare 48 possibili scenari di salute. Questi sono stati raggruppati in 6 differenti macro-profilo, differenziati in base allo score cardio-vascolare con relativi percorsi preventivi. Ogni profilo contiene una descrizione dello stile di vita del soggetto e un'analisi dello stato motivazionale verso il cambiamento. Ciascun profilo è stato quindi identificato da uno specifico "codice colore":

**PROFILO ROSSO:** Deve lavorare su attività fisica, alimentazione e gestione dello stress ma si trova in stato motivazionale di pre-azione quindi non disposto a intervenire attivamente per modificare il proprio profilo di salute.

**PROFILO ARANCIO:** deve lavorare su attività fisica, alimentazione e gestione dello stress e presenta una motivazione in azione quindi è disposto a intraprendere delle azioni concrete.

**PROFILO AZZURRO:** deve lavorare su alimentazione e gestione stress, con motivazione in azione/mantenimento.

**PROFILO FUCSIA:** deve lavorare su attività fisica e gestione dello stress con motivazione in azione/mantenimento.

**PROFILO VIOLA:** deve lavorare unicamente sulla gestione dello stress con motivazione in azione/mantenimento.

**PROFILO VERDE:** presenta ottimo profilo di salute, deve mantenerlo con rinforzi continui e sfide al fine di evitare di cadere in comportamenti scorretti.

All'interno di ogni profilo sono inseriti interventi concreti, linee guida, programmi e suggerimenti in merito agli ambiti degli stili di vita su cui il soggetto deve migliorare. Ogni profilo creato contiene quindi un percorso preventivo specifico tailorizzato e basato su evidenza scientifica.

**Conclusioni:** Lo strumento Age-It ha permesso di identificare i profili di salute e sviluppare i relativi percorsi preventivi che saranno sperimentati e implementati in uno studio quasi-sperimentale rivolto alla popolazione adulta all'interno di una campagna di prevenzione cardio-vascolare.

## INDAGINE CONOSCITIVA SULL'APPLICAZIONE DELLA LEGGE 219/2017.

### Esigenze formative degli Operatori sanitari con riguardo ai problemi di natura etica.

**Nofiss M. <sup>a</sup>; Savarino L. <sup>b</sup>; Mazzini L. <sup>c</sup>; Pirisi M. <sup>d</sup>; Rimedio A. <sup>e</sup>**

<sup>a,b,c,d,e</sup> Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Via Solaroli, 17, 28100 Novara, Italia

mariam.nofiss@uniupo.it

La survey si inserisce nel progetto: *The vulnerability of the sick elderly: ethical aspects del Dipartimento di Eccellenza sull'AGING dell'UPO*. Tra i principali obiettivi del progetto si segnalano: 1) esplorare i fattori di vulnerabilità degli anziani malati e delle persone fragili; 2) sviluppare strategie di comunicazione, 3) attenzione alle modalità del morire, 4) informazione/formazione specifica sulle problematiche etiche del fine vita.

**Risultati preliminari** della survey rivolta a **medici** e **infermieri** dell'Ospedale Universitario di Novara:

Tabella 1: Indagine conoscitiva sull'applicazione della legge 219/2017: esigenze formative con riguardo ai problemi di natura etica [struttura]	
Sez. 1 Informativa, consenso/dissenso ai trattamenti sanitari	Sez. 4 Pianificazione condivisa delle cure
Sez. 2 Informativa e consenso per minori di età e incapaci	Sez. 5 Cure palliative e trattamenti sproporzionati
Sez. 3 Disposizioni anticipate di trattamento (DAT)	Sez. 6 Esigenze formative - Sez. 7 Spazio etico

In questa prima fase "esplorativa" ha risposto un campione di 120 operatori sanitari (di cui medici 87 e infermieri 33); in prevalenza personale giovane, nella fascia di età fino ai 35 anni (66,6% del campione processato).

➤ Aspetti della **formazione** (sez. 6):

- le preferenze riguardano i seguenti ambiti tematici; 1) informativa, consenso e volontà anticipate (DAT e PCC), 2) cure palliative, 3) trattamenti di fine vita, 4) eutanasia e suicidio med. assistito;
- modalità di formazione preferite: 1) alternanza di incontri in presenza e online, 2) focus-group con i colleghi di reparto. Emerge l'esigenza di confrontarsi con i colleghi di reparto, in relazione a problematiche comuni.

➤ Aspetti emergenti dello **"spazio etico"** (sez. 7):

- diffusa esigenza di chiarimento sulle problematiche etiche (in media 87-90% delle risposte);
- problematiche etiche emergenti: 1) problematiche di fine vita (interruzione dei trattamenti di sostegno vitale, stato di necessità, proporzionalità); 2) comunicazione, informativa e consenso (gestione del rifiuto delle cure, comunicare cattive notizie, confronto con i familiari);
- metodologie preferite per affrontare i temi etici: 1) confronto diretto con un nucleo di etica per la pratica clinica, 2) fruizione della consulenza etica, 3) incontri aperti su problemi in precedenza segnalati.

➤ Si nota corrispondenza tra le indicazioni riscontrate nelle sezz. 6-7 e le incertezze riscontrate nelle sezioni 1-5, riguardanti i temi della legge 219/2017:

- informativa/consenso: delega a familiari, consenso di persone "incapaci" e minori di età;
- sospensione dei trattamenti (prospettive deontologiche);
- cure palliative: incertezze su alcune circostanze della loro applicazione;
- disposizioni anticipate di trattamento (DAT): esigenza di chiarimenti in merito alla gestione delle DAT;
- pianificazione condivisa delle cure (PCC): il documento risulta ancora poco utilizzato.

➤ Problematiche **relative agli anziani**

Molti temi del fine vita evidenziati in questa indagine interessano il fine vita degli anziani: Risposte a domande specifiche:

- incertezze del personale sanitario su informativa e consenso delle persone "incapaci";
- problemi nella gestione dell'informativa/consenso, mancata adesione alle prescrizioni, diffidenza;
- il personale sanitario consiglia le volontà anticipate, con preferenza per la PCC;
- in ospedale si segnalano: carenze sulle cure palliative (CP) e trattamenti sproporzionati; sono generalmente garantiti trattamenti ottimali.

## FROM DATA TO DIAGNOSIS: BIOMARKER DISCOVERY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

**Raineri D.<sup>1</sup>; Vilardo V.<sup>1</sup>; Cappellano G.<sup>1</sup>; Mazzini L.<sup>2</sup>; Chiocchetti A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Health Sciences, Center for Translational Research on Autoimmune and Allergic Diseases (CAAD), University of Piemonte Orientale, Corso Trieste 15a, 28100, Novara, Italy

<sup>2</sup> ALS Center, Neurology Unit, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100 Novara, Italy

davide.raineri@uniupo.it

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and incurable neurodegenerative disorder that affects motoneurons in the brain and spinal cord. The differential diagnosis from other neurodegenerative diseases primarily relies on clinical symptoms, with a time-to-diagnosis of 2 years and treatment choices severely constrained. The identification of biomarkers for early detection, differential diagnosis, and monitoring the progression of ALS, is the main clinical unmet need. Omics technologies such as genomics, transcriptomics, and proteomics, are driving biomarker discovery in several fields, but we encounter a changeling. The novel frontier is shifting from the analysis of single omics molecules to the embrace of cytomics, which examines cellular systems comprehensively at a single-cell resolution, providing unprecedented insights into biological processes considering the cellular heterogeneity and function. This progression marks a significant advancement in biomedical research, empowering scientists to unravel the complexities of biological systems at an unprecedented level of detail. This evolution allows for a deeper understanding of biological processes by considering the intricate interactions within and between cells. Thus, our objective was to explore the impact of immunomics on biomarker discovery in ALS.

61 ALS patients and 30 healthy age-matched controls (HC) were enrolled in the study with written informed consent and the ethical committee (CE n. 184/20). We applied multiparametric flow cytometry, single cell transcriptomics/proteomics.

By applying deep multiparametric flow cytometry we found that basophils were up regulated in ALS patients compared to HC. Moreover, basophils, classical monocytes and the subset of CD4 naïve can predict the progression of the disease (slow and fast progressor). This suggests a possible role of this cells subset as a diagnostic and prognostic markers. In addition, scRNA-seq analysis revealed an increase in ALS patients of interferon-associated gene in monocytes compartment and Jun/Fos members in Th, natural killer (NK) and B cells revealing a possible signature of immune aging.

The data generated by omics technologies holds the potential to uncover clinically relevant signatures in ALS. These findings not only deepen our understanding of ALS pathophysiology but also offer promising avenues for the development of new diagnostic tools, paving the way for the dawn of the era of the system biology.

## VR-BASED COGNITIVE REHABILITATION FOR MCI PATIENTS

**Sartini D.; Pramaggiore E.; Sacchetti M; Binaschi L.**

Psicologia Clinica - A.O.U. Maggiore della Carità – Corso Mazzini 18 – 28100 – Novara -Italia

danielesartinipsy@gmail.com

**Objectives:** This study seeks to evaluate the efficacy of cognitive rehabilitation through virtual reality (VR) in enhancing cognitive functions among individuals diagnosed with mild cognitive impairment (MCI)<sup>1</sup>. The primary objective is to scrutinize VR's impact on various cognitive domains, including memory, attention, visuospatial abilities, and executive functions<sup>2</sup>.

**Materials:** The hardware employed was the Oculus Quest 2 headset, renowned for its immersive VR experience. Idego's Cerebrum applications provided a suite of cognitive training exercises specifically designed to target various cognitive faculties.

**Methods:** A cohort of MCI patients engaged in a cognitive rehabilitation regimen utilizing VR applications. Each session lasted 45 minutes, scheduled once a week for a total of 8 sessions. Standardized neuropsychological assessments were conducted both pre-intervention (T0) and post-intervention (T1) to gauge cognitive performance.

**Results:** The data analysis demonstrates a statistically significant improvement in the group of MCI patients who underwent cognitive rehabilitation using VR. Notably, the VR group exhibited more pronounced improvements compared to those undergoing conventional rehabilitation methods. Participants showed marked progress in memory, attention, and visuospatial skills, highlighting the potential of VR in addressing cognitive deficits associated with MCI.

**Discussion:** Virtual reality emerges as a promising avenue for cognitive rehabilitation in individuals with MCI, offering a novel and engaging approach to cognitive training. The findings underscore the potential of VR technology in augmenting cognitive functions and mitigating cognitive decline associated with MCI. The interactive and immersive nature of VR provides an engaging environment that traditional methods may lack, potentially leading to better adherence and more significant cognitive benefits<sup>3</sup>. However, further investigation is warranted to corroborate these findings and optimize the implementation of VR-based rehabilitation protocols. It is essential to explore the long-term effects and sustainability of VR interventions, as well as their cost-effectiveness in clinical settings. Future studies should also consider the individual variability in response to VR training and aim to establish standardized guidelines for its application in cognitive rehabilitation.

References:

- 1) Hwang J, Lee S. The effect of virtual reality program on the cognitive function and balance of the people with mild cognitive impairment. *J Phys Ther Sci.* 2017 Aug;29(8):1283-1286. doi: 10.1589/jpts.29.1283. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28878448; PMCID: PMC5574359.
- 2) Oliveira J, Gamito P, Souto T, Conde R, Ferreira M, Corotnean T, Fernandes A, Silva H, Neto T. Virtual Reality-Based Cognitive Stimulation on People with Mild to Moderate Dementia due to Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 16;18(10):5290. doi: 10.3390/ijerph18105290. PMID: 34065698; PMCID: PMC8156930.
- 3) Kim H, Jung J, Lee S. Therapeutic Application of Virtual Reality in the Rehabilitation of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vision (Basel).* 2022 Nov 18;6(4):68.

## TELEMEDICINE INTERVENTIONS ON HEART FAILURE DYAD: A SCOPING REVIEW PROTOCOL

**Vairo C.<sup>1,4</sup>; Bassi E.<sup>1</sup>; Durante A.<sup>2,3</sup>; Basso I.<sup>2</sup>; Dal Molin A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara, Italy

<sup>2</sup> Sant'Anna School of Advanced Studies, Health Science Interdisciplinary Center, Pisa, Italy

<sup>3</sup> Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa, Italy

<sup>4</sup> University Hospital of Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italy

cristian.vairo@uniupo.it

**Background:** Lo scompenso cardiaco (SC) è una condizione cronica con alta morbilità e mortalità, la quale colpisce oltre 64 milioni di persone nel mondo<sup>1</sup>. I pazienti con SC, a causa dell'aumento dell'età media e delle comorbilità, necessitano di supporto quotidiano da parte di caregiver informali (CI), che svolgono un ruolo cruciale nella loro assistenza<sup>2</sup>. La relazione paziente-caregiver, nota come diade, è significativa poiché i cambiamenti in uno dei membri influenzano entrambi<sup>3</sup>. La gestione efficace dello scompenso cardiaco dovrebbe concentrarsi sulla diade, puntando a ridurre le discrepanze nell'approccio alla malattia, migliorare la collaborazione nella gestione della stessa e migliorare la salute fisica e psichica di entrambi (Dyadic Appraisal, Dyadic Behaviours and Dyadic Health)<sup>4</sup>. Gli ultimi interventi di telemedicina progettati per la diade con SC si stanno muovendo in questa direzione, aiutando a migliorare sia la gestione del paziente, che il supporto al caregiver<sup>5</sup>.

**Obiettivo:** Mappare gli interventi di telemedicina rivolti alla diade con scompenso cardiaco.

**Criteri di inclusione:** La revisione si basa sulle diadi con SC, dove un membro è affetto da scompenso cardiaco e l'altro è un CI, indipendentemente dalle condizioni di salute del paziente o dal tipo di relazione che unisce la diade. Verranno esaminati gli studi che prevedono interventi di telemedicina con l'obiettivo di valutare i risultati in termini di approccio alla malattia, comportamenti nella gestione e salute fisica e psichica della diade. Gli studi includono interventi condotti a casa, senza limitazioni geografiche e assicurando che il professionista che eroga l'intervento non sia fisicamente presente con la diade.

**Domanda/e di revisione:** Quali caratteristiche hanno gli interventi di telemedicina rivolti alla diade con SC?

Per rispondere completamente a questa domanda generale, sono state identificate le seguenti sotto-domande: I) Quali tipi di diadi sono coinvolte nell'intervento? II) Quale tipo di intervento e per quale scopo (prevenzione, trattamento, diagnosi, riabilitazione e monitoraggio) sono forniti gli interventi di telemedicina alla diade con IC? III) Chi sono i professionisti sanitari che erogano gli interventi? IV) Quali sono i risultati misurati per gli interventi di telemedicina somministrati alla diade con IC? V) Qual è il livello di accettabilità e soddisfazione dei destinatari dell'intervento?

**Metodi:** La revisione scoping aderirà alla metodologia JBI<sup>6</sup>, e prevede di interrogare database come MEDLINE, CINAHL e JBI Evidence Synthesis, insieme alla letteratura grigia. Due revisori indipendenti esamineranno gli studi in base ai criteri stabiliti. L'estrazione dei dati utilizzerà uno strumento allineato al Sistema JBI per la Gestione Unificata, la Valutazione e la Revisione delle Informazioni.

**Parole chiave:** Caregiver; Diade; Insufficienza Cardiaca; Telemedicina.

**Funding acknowledgements:** Questo abstract è parte del progetto NODES which has received funding from the MUR – M4C2 1.5 of PNRR funded by the European Union - NextGenerationEU (Grant agreement no. ECS00000036).

**Bigliografia:**

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Vol. 118, Cardiovascular research. 2023.
2. Bennett PN, Wang W, Moore M, Nagle C. Care partner: A concept analysis. Nurs Outlook. 2017;65(2).
3. Becker H, Useem RH. Sociological Analysis of the Dyad. Am Sociol Rev. 1942;7(1).
4. Lyons KS, Lee CS. The Theory of Dyadic Illness Management. J Fam Nurs. 2018;24(1):8–28.
5. Piette JD, Striplin D, Marinec N, Chen J, Aikens JE. A Randomized Trial of Mobile Health Support for Heart Failure Patients and Their Informal Caregivers. Med Care. 2015;53(8):692–9.
6. JBI Manual for Evidence Synthesis Welcome to the new edition of the JBI Manual for Evidence Synthesis. What 's New in this Edition?

## SENESCENT VISCERAL ADIPOSE STEM CELLS (VASC) DISPLAY GLYCOLYSIS PROMOTION AND LYSOSOMAL DYSFUNCTION

**Venetucci J.<sup>1,2</sup>; Garro G.<sup>1,2</sup>; Rossato D.<sup>1</sup>; Varalda M.<sup>1,2</sup>; Antona A.<sup>1</sup>;  
Kankara C.<sup>1</sup>; Cracas S.<sup>1,2</sup>; Filigheddu N.<sup>1</sup>; Manfredi M.<sup>1,3</sup>; Gentili S.<sup>1,4,5</sup>;  
Valente G.<sup>1,6</sup>; Capello D.<sup>1,2</sup>**

- <sup>1</sup> Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy  
<sup>2</sup> UPO Biobank, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy  
<sup>3</sup> Center of Translational Research on Autoimmune and Allergic Diseases, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy; 4 General Surgery Division, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy  
<sup>5</sup> Department of Health Science, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy; 6 Pathology Unit, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli, 13100, Italy

jacopo.venetucci@uniupo.it

Cellular senescence is a molecular status that cells naturally undergo during aging that is characterized by impaired proliferation, differentiation, and expression of a chronic inflammatory profile defined as SASP<sup>1</sup>. Adipose tissue (AT) is considered a complex "organ" involved in several systemic functions, including lipid storage, energy balance, and endocrine signaling, by secreting a broad range of soluble molecules including cytokines, adipokines, growth factors, hormones, and miRNAs<sup>2</sup>. However, during aging, AT, and in particular visceral AT (VAT), results particularly prone to senescence, usually occurring due to oxidative stress and reactive oxygen species (ROS) accumulation<sup>3</sup>. Senescence establishment in VAT is characterized by reduced stem cell differentiation and function, adipocyte inflammatory hypertrophy, and immune cell infiltration, resulting in altered tissue plasticity and homeostasis<sup>4</sup>. Although it has been described the association between VAT senescence and age-associated diseases, including diabetes and insulin resistance<sup>5</sup>, the molecular mechanisms underlying it remain poorly described. Herein, our project aimed to establish a senescent *in vitro* model of visceral adipose stem cells (vASC), to investigate the molecular basis of VAT senescence. Thus, we isolated vASC from VAT biopsies and established senescence by replicative exhaustion (RS) and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (OS) administration. Firstly, senescence features were assessed, including proliferation, differentiation, morphological alterations, DNA damage induction, and SASP expression. Untargeted proteomic analysis of senescent vASC secretome revealed higher secretion of glycolytic enzymes, as well as dysregulation of several lysosomal proteins. Specifically, we observed an increased secretion of lysosomal membrane-associated protein 1 (LAMP1), as well as dysregulation of several proteases such as cathepsins (CTSB, CTSC, CTSL). To further explore proteomic results, we evaluated lactate and ATP production. Our results show that senescent vASCs display higher production of both lactate and ATP, suggesting a metabolic switch toward anaerobic glycolysis. Moreover, senescent cells displayed also increased mitochondrial mass accompanied by decreased mitochondrial membrane polarization, indicating an accumulation of unhealthy mitochondria in senescence whose function could be possibly compromised. After confirming LAMP1 accumulation and cathepsin B downregulation, Western Blot analysis showed increased autophagic markers LC3B and BECN1 expression, as well as accumulation of p62/SQSTM1 protein. Altogether, our results show that vASC senescence is characterized by altered metabolism as well as mitochondrial function, two relevant mechanisms in adipose tissue plasticity and functionality. Furthermore, CTSB and p62 dysregulation could be reflecting an induction of defective autophagy or induction of lysosomal-mediated protein secretion. These results could enlighten novel mechanisms responsible for VAT dysfunction in aging and age-related diseases. Understanding VAT physiology in aging could lead to the identification of new therapeutic targets as well as aging biomarkers that could empower age-related disease treatment.

- [1] González-Gualda, E., Baker, A.G., Fruk, L., and Muñoz-Espín, D. (2021). A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo. *FEBS J* 288, 56–80. <https://doi.org/10.1111/febs.15570>.  
[2] Scheja, L., Heeren, J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 15, 507–524 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>  
[3] Tchikonja, T., Morbeck, D.E., Von Zglinicki, T., Van Deursen, J., Lustgarten, J., Scoble, H., Khosla, S., Jensen, M.D., and Kirkland, J.L. (2010). Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 9, 667–684. [10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x).  
[4] Smith, U., Li, Q., Rydén, M., and Spalding, K.L. (2021). Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 45, 934–943. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00757-x>.  
[5] Spinelli, R., Parrillo, L., Longo, M., Florese, P., Desiderio, A., Zatterale, F., Miele, C., Raciti, G.A., and Beguinot, F. (2020). Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases. *J Endocrinol Invest* 43, 1373–1389. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01255-z>.

## PERIPHERAL IMMUNE SUBSETS AS MARKERS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA RECURRENCE

**Vincenzi F.<sup>a</sup>; Manfredi G.F.<sup>a,b,c</sup>; Minisini R.<sup>a</sup>; Pirisi M.<sup>a,c,d</sup>; Bellan M.<sup>a,c,d</sup>;  
Apostolo D.<sup>a</sup>; Vercellino N.<sup>a</sup>; Raineri D.<sup>d</sup>; Chiocchetti A.<sup>d,e</sup>; Gennari A.<sup>f,i</sup>;  
Boldorini R.<sup>g</sup>; Romito R.<sup>h</sup>; Martini V.<sup>i</sup>; Ciulli C.<sup>j</sup>; Romano F.<sup>j</sup>; Garancini M.<sup>j</sup>;  
Famularo S.<sup>j,k</sup>; Pinato D.J.<sup>a,b,l</sup>**

- <sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università Del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy
- <sup>b</sup> Department of Surgery & Cancer, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK
- <sup>c</sup> Division of Internal Medicine, "AOU Maggiore della Carità" Hospital, 28100 Novara, Italy
- <sup>d</sup> Center on Autoimmune and Allergic Diseases, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy
- <sup>e</sup> Department of Health Sciences, Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy
- <sup>f</sup> Department of Medical Oncology, "Maggiore della Carità" University Hospital, 28100 Novara, Italy
- <sup>g</sup> Division of Pathology, Department of Health Sciences, Università del Piemonte Orientale and A.O.U. Maggiore della Carità, 28100 Novara, Italy
- <sup>h</sup> Division of General Surgery II and HPB Unit, A.O.U. Maggiore della Carità, 28100 Novara, Italy
- <sup>i</sup> School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, 20900 Monza, Italy
- <sup>j</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, 20100 Milan, Italy
- <sup>k</sup> Department of Hepatobiliary and General Surgery, IRCCS Humanitas Research Hospital, 20089 Rozzano, Milan, Italy
- <sup>l</sup> Division of Oncology, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

20028271@studenti.uniupo.it

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer and third leading cause of tumour-related death worldwide<sup>1</sup>. Despite the advances in curative treatments recurrence occurs in 70% of patients at 5 years after tumour resection<sup>2</sup>. The mechanisms underlying HCC recurrence are not fully understood, but it has been reported that modifications of the immune context may play a crucial role<sup>3</sup>. In this preliminary study we evaluated the peripheral immune landscape of resected patients to identify a possible association with recurrence.

In this study, 19 HCC patients eligible for surgical resection were enrolled. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analysed at baseline (time of surgery) and at 1 year (recurrence-free group) or at time of recurrence (recurrence group), using Cytometry by Time Of Flight technique. We were able to identify 47 different immune subsets.

We found recurrence to be associated with increased baseline levels of NK cells ( $p=0.033$ ) and CD8<sup>+</sup> CM cells ( $p=0.029$ ). Additionally, NK cells  $\geq 27.5\%$  and CD8<sup>+</sup> CM  $\geq 9.2\%$  predict worse recurrence-free survival. Moreover, we found a positive correlation between baseline levels of CD8<sup>+</sup> CD279<sup>+</sup> cells with NLR ( $p=0.0009$ ,  $r=0.773$ ) and PLR ( $p=0.008$ ,  $r=0.616$ ). Finally, our results show a difference in CD8<sup>+</sup> activated ( $p=0.002$ ), CD8<sup>+</sup> CD186<sup>+</sup> ( $p=0.004$ ), CD8<sup>+</sup> CD199<sup>+</sup> ( $p=0.009$ ), CD8<sup>+</sup> CX3CR1<sup>+</sup> ( $p=0.009$ ), CLEC4D<sup>+</sup> ( $p=0.039$ ), NK CD199<sup>+</sup> ( $p=0.006$ ), CD4<sup>+</sup> CD186<sup>+</sup> ( $p=0.004$ ), CD4<sup>+</sup> CD199<sup>+</sup> ( $p=0.014$ ), CD4<sup>+</sup> CX3CR1<sup>+</sup> ( $p=0.002$ ), CD4<sup>+</sup> TEMRA ( $p=0.031$ ) at the time of recurrence compared to baseline.

In conclusion, our results show that elevated NK cells and CD8<sup>+</sup> CM cells values at baseline may be predictive of tumour recurrence. Moreover, we evidenced a relationship between exhausted phenotype, NLR and PLR. Finally, the heterogeneous immune landscape at time of recurrence, suggests the presence of an active immune response. These findings may influence the selection of the therapeutic approach at the time of recurrence.

1. Sung, H., et al., (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

2. Roayaie, S., et al., (2013). Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: Results from two Western centers. *Hepatology* 57, 1426–1435. <https://doi.org/10.1002/hep.25832>.

3. Devan, A.R., et al., (2023). Decoding Immune Signature to Detect the Risk for Early-Stage HCC Recurrence. *Cancers (Basel)* 15, 2729. <https://doi.org/10.3390/cancers15102729>.

**UPO** AGINGPROJECT  
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



**POSTER**

## A NOVEL COCULTURE SYSTEM REVEALS THE ONSET OF PRO-TUMORIGENIC CROSSTALK BETWEEN ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS (AD-MSCS) AND ENDOMETRIAL CANCER CELLS

**Antona A.<sup>a</sup>; Garro G.<sup>a</sup>; Cracas S.V.<sup>a</sup>; Varalda M.<sup>a</sup>; Venetucci J.<sup>a</sup>;  
Tortorelli M.F.<sup>a</sup>; Sseguya P.<sup>a</sup>; Surico D.<sup>a,b</sup>, Valente, G.<sup>a,c</sup>; Capello D.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy

<sup>b</sup> Gynecology and Obstetrics, Maggiore della Carità Hospital, Novara, Italy

<sup>c</sup> Pathology Unit, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli, Italy

annamaria.antona@uniupo.it

Obesity prevalence has increased significantly among women of all ages, particularly in those under 45, correlating with a rising incidence of endometrial cancer (EC), the most common gynecologic cancer in developed countries<sup>1</sup>. This trend is more pronounced in women aged 45 and older, highlighting the need to understand the interactions between obesity, aging, and EC progression<sup>2</sup>.

The molecular and metabolic interactions between adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs), adipocytes, and EC cells remain poorly investigated. Herein, we characterized AD-MSCs from patients undergoing surgical procedures and we set up a new co-culture system enabling the characterization of the paracrine interaction between AD-MSCs and EC cells.

Estrogen-dependent (Ishikawa) and -independent (HEC1A) EC cells were cocultured (CoC) with AD-MSCs for 14 days. Notably, CoC EC cells displayed a 1.5-fold increase in cell number compared to control cells highlighting the role of AD-MSCs in supporting EC cells proliferation. Spheroids formation and migration assay disclosed enhanced 3D growth and migration potential in CoC EC cells. Also, CoC HEC1A cells displayed a 3-fold increase in chemoresistance (20 hours of exposure to 17 nmol/L paclitaxel) over a timeframe of 7 days. In CoC AD-MSCs and EC cells, the morphological analysis revealed a significant accumulation of vesicular structures, identified as lipid droplets by Nile red staining, suggesting adipogenic differentiation of AD-MSCs. HEC1A displayed increased expression of two genes involved in lipid metabolism, which were reported as adverse EC prognostic markers: diacylglycerol O-acyltransferase 2 (DGAT2) and CD36.

Lastly, increased gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) and increased mitochondrial membrane potential suggested a link between lipid metabolism and mitochondrial function in EC cancer progression.

Overall, our data confirm that AD-MSCs significantly contribute to EC progression, validating the efficacy of our coculture system. With obesity and EC incidence rising with age, further research should explore how aging influences the crosstalk between AD-MSCs and EC cells.

Future studies will aim to identify novel therapeutic targets addressing both obesity- and age-related factors for the prevention and treatment of EC.

1. W.J. Van Weelden, K.E. Fasmer, I.L. Tangen, J. Inthout, K. Abbink, A.E. Van Herwaarden, C. Krakstad, L.F.A.G. Massuger, I.S. Haldorsen, J.M.A. Pijnenborg, Impact of body mass index and fat distribution on sex steroid levels in endometrial carcinoma: A retrospective study, *BMC Cancer* 19 (2019) 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5770-6>.

2. S.A. Smrz, C. Calo, J.L. Fisher, R. Salani, An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 224 (2021) 506.e1-506.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.042>.

## LOWER CIRCULATING GAS6 LEVELS ARE ASSOCIATED WITH BULBAR PHENOTYPE AND FASTER DISEASE PROGRESSION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS

**Apostolo D.<sup>a</sup>; Ferreira L.L.<sup>a</sup>; D'Onghia D.<sup>a</sup>; Vincenzi F.<sup>a</sup>; Vercellino N.<sup>a</sup>;  
Perazzi M.<sup>a,b</sup>; Pirisi M.<sup>a,b</sup>; Cantello R.<sup>a,b</sup>; Minisini R.<sup>a</sup>; Mazzini L.<sup>a,b</sup>; Bellan M.<sup>a,b</sup>;  
De Marchi F.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100, Novara, Italy

<sup>b</sup> "AOU Maggiore della Carità" Hospital, 28100, Novara, Italy

daria.apostolo@uniupo.it

**Introduction and aim:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder that primarily affects the motor neurons in the brain and spinal cord. While the exact cause of ALS is not fully understood, a combination of genetic and environmental factors is believed to contribute to its development. Growth Arrest-Specific 6 (Gas6), a vitamin K-dependent protein, has been recognized to enhance survival of oligodendrocytes and neurons and it has been associated with different kinds of (neuro)inflammatory conditions [1]. Therefore, our aim was to determine a possible implication of Gas6 in ALS by evaluating the prognostic value of circulating Gas6 and its soluble receptors (sAxl, sMer, sTyro-3) in ALS patients.

**Methods:** We conducted a prospective observational study including 65 ALS patients and measured the circulating serum levels of Gas6, sAxl, sMer, sTyro-3 and neurofilaments (NfLs). Serum levels of Gas6, sAxl, sMer and sTyro-3 were determined in duplicate by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit. Serum neurofilaments (NfLs) concentration was measured in duplicate using the Simple Plex™ cartridge-based assay on the Ella™ platform. As controls, 27 subjects were included, matched for age and sex and without clinical evidence of any neurological disease.

**Results:** In our ALS cohort, lower serum levels of Gas6, and concomitantly higher levels of NfLs, were associated with a more aggressive disease, expressed with bulbar phenotype (p-value for Gas6=0.03) and faster progression (p-value for Gas6=0.03). Also, serum Gas6 was able to distinguish (area under the curve, cut-off 13.70 ng/mL, sensitivity 69.57%, specificity 72.72%) between fast and slow progressors.

**Conclusion:** Our data uncover Gas6 as a new player in ALS. Higher Gas6 levels are associated with the spinal phenotype and with a slower disease progression, suggesting a possible role of this protein as a protective molecule in ALS patients. Lastly, although this was not the main outcome of the study, the clear difference between NfL levels in ALS patients compared to healthy controls, and in patients with faster disease progression, supports the fundamental role of this molecule in detecting an active neurodegenerative process.

#### Reference

1. Shankar, S.L.; et al., The Growth Arrest-Specific Gene Product Gas6 Promotes the Survival of Human Oligodendrocytes via a Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Pathway. *Journal of Neuroscience* 2003, 23, doi:10.1523/jneurosci.23-10-04208.2003.

## DELAYED SKELETAL MUSCLE REGENERATION IN AN ACCELERATED AGEING MOUSE MODEL

**Baura S.<sup>a,b</sup>; Bodo L.<sup>b</sup>; Menga A.<sup>b,d</sup>; Talarico D.<sup>c</sup>;  
Graziani A.\*<sup>a,b</sup>; Angelino E.\*<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

<sup>b</sup> Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center (MBC), University of Turin, Turin, Italy

<sup>c</sup> Division of Genetics and Cell Biology, IRCCS, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>d</sup> Current affiliation: Department of Health Sciences – Center for Translational Research on Autoimmune & Allergic Diseases – CAAD, C.so Trieste 15/A, 28100 Novara, Italy

\* These authors contributed equally to this work

suvham.barua@uniupo.it

Skeletal muscle loss of mass and function (i.e. sarcopenia) is a hallmark of ageing and has a major impact on quality of life, reducing mobility and increasing the risk of falls and injury. Defective muscle regeneration has a crucial impact on the development of sarcopenia and is due to an aberrant regenerating capacity of muscle stem cells (satellite cells), as a consequence of both cell autonomous and non-cell autonomous factors. Accumulation of mitochondrial DNA mutation and mitochondrial dysfunction throughout life has been linked to the overall muscle wasting phenotype during ageing, however, their specific impact on muscle regeneration is not clear so far.

PolgD257A constitutive knock-in mice carry a mutation that specifically impairs the DNA-proofreading activity of Polymerase  $\gamma$  (Polg), a mitochondrial DNA-specific polymerase. This leads to an accumulation of mitochondrial DNA mutations throughout lifetime, eventually causing primary mitochondrial myopathy and premature ageing. These mice, indeed, exhibit anemia, kyphosis, alopecia, lipodystrophy, and sarcopenia in a premature context, between 8 to 11 months of age. In this model, we aimed to investigate the impact of mitochondrial DNA mutation on age-related dysfunctional muscle regeneration.

Our results indicate that PolgD257A mice exhibit delayed muscle regeneration at 3 months of age, when no other sign of ageing has been characterized so far. This phenotype is severely worsened at 11 months of age. At both 3 and 11 months of age, PolgD257A mice showed a reduction in satellite cells (SCs) and proliferating myoblasts in basal and regenerating muscles, respectively, when compared to age-matched wild-type mice. Curiously, primary SCs from PolgD257A mice cultured *ex vivo* did not display any defects in proliferation or differentiation ability, suggesting that extrinsic factors, rather than satellite cell-intrinsic ones, drives defective regeneration in this model.

To dissect the contribution of SC-independent factors, we transplanted GFP-positive SCs from a common donor into the regenerating muscle of PolgD257A and wild type mice. Histological analysis of muscles after one month from transplant revealed that PolgD257A recipient mice have less and smaller GFP-positive differentiated myofibers, indicating that SC-independent factors mainly contributes to the delayed muscle regeneration. Consistently, PolgD257A mice had increased M2-macrophage infiltration and higher levels of senescence in regenerating muscles compared to wild-type mice.

Collectively, we characterized both satellite cell (SC) autonomous and non-cell autonomous factors in age-related defective skeletal muscle regeneration using a model of accelerated aging driven by mitochondrial dysfunction. Our findings indicate that non-cell autonomous factors play a significant role in the impaired muscle regeneration observed in PolgD257A mice.

## VALUTAZIONE DELL'ACCETTABILITÀ DI DISPOSITIVI TECNOLOGICI INDOSSABILI PER LA RILEVAZIONE DELL'ATTIVITÀ MOTORIA DA PARTE DEGLI OSPITI DI UNA RESIDENZA SANITARIA ASSISTENZIALE: PROTOCOLLO DI STUDIO MIXED-METHOD

**Bassi E.<sup>a,b</sup>; Garzola E.<sup>c</sup>; Canonico M.<sup>d</sup>; Desimoni F.<sup>d</sup>; Panella M.<sup>a</sup>; Dal Molin A.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100, Novara

<sup>b</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Corso Mazzini 18, 28100, Novara

<sup>c</sup> Residenza Sanitaria Assistenziale San Domenico, Via Valsesia 5, Agognate, 28100, Novara; Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale, Viale Michel 11, 15121, Alessandria

erika.bassi@uniupo.it

L'invecchiamento della popolazione globale pone sfide significative ai sistemi sanitari, richiedendo un approccio integrato che comprenda l'assistenza personalizzata sia a domicilio che in contesti di vita assistita<sup>1</sup>. In questo scenario, i dispositivi indossabili (wearable devices) stanno emergendo come strumenti cruciali per migliorare la qualità delle cure e la sicurezza degli anziani nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA)<sup>2</sup>. Tali dispositivi offrono la possibilità di monitorare parametri vitali, attività fisica o eventi avversi (fughe o cadute) fornendo dati oggettivi e interventi personalizzati in tempo reale; non sempre però risulta esplorata la loro accettabilità nei contesti di RSA<sup>3</sup>.

Il presente protocollo di studio propone una ricerca di tipo mixed-method con l'obiettivo principale di valutare l'accettabilità dei dispositivi indossabili da parte degli ospiti delle RSA. L'obiettivo secondario consiste nel descrivere il grado di mobilità e sedentarietà, nonché il pattern del passo che precede eventuali cadute nel medesimo setting assistenziale. Nello specifico lo studio verrà condotto presso l'RSA "Belletti Bona" di Biella e coinvolgerà tutti gli ospiti deambulanti di entrambi i generi, indipendentemente dalle loro comorbidità o caratteristiche antropometriche, purché in grado di deambulare autonomamente e previo consenso.

Il protocollo prevede l'utilizzo di un dispositivo indossabile specifico, lo smartbadge del sistema TED, dotato di sensori avanzati come accelerometri e giroscopi, capaci di rilevare e trasmettere dati in tempo reale a un sistema cloud, dove saranno analizzati mediante tecniche di Machine Learning. Il dispositivo è stato scelto per la sua capacità di fornire misurazioni dettagliate e continue senza interferire con le attività quotidiane degli ospiti. Il device verrà indossato tramite una cintura in modo da essere coerente con i movimenti del tronco degli ospiti coinvolti.

I dati verranno raccolti attraverso due approcci complementari: quantitativo e qualitativo, seguendo una modalità parallela convergente. Il dataset quantitativo includerà informazioni sull'uso del dispositivo (es. ore di utilizzo giornaliero, rifiuto del dispositivo) e dati relativi alla mobilità degli ospiti (es. velocità di camminata, entropia del passo, eventuali cadute). Il dataset qualitativo si baserà invece su interviste semi-strutturate con gli ospiti, mirate a esplorare la loro percezione di usabilità, comfort e utilità del dispositivo. Le interviste saranno condotte al termine del periodo di utilizzo del dispositivo, consentendo ai ricercatori di raccogliere impressioni sull'esperienza degli utenti. I dati quantitativi saranno analizzati con tecniche statistiche descrittive e modelli per misure ripetute mentre l'analisi dei dati qualitativi sarà condotta attraverso la tecnica di content analysis.

I risultati attesi da questo studio forniranno indicazioni preziose sull'accettabilità dei dispositivi indossabili nelle RSA, contribuendo a ottimizzare il loro impiego e a migliorare la qualità dell'assistenza agli anziani. Inoltre, i dati raccolti permetteranno di comprendere meglio i livelli di sedentarietà e mobilità degli ospiti, informazioni cruciali per prevenire cadute e migliorare l'autonomia degli anziani.

1. World Social Report 2023: Leaving No One Behind In An Ageing World, 20/01/2023

<https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-onebehind-ageing-world>

2. Auerswald T, Meyer J, von Holdt K, Voelcker-Rehage C. Application of activity trackers among nursing home residents—a pilot and feasibility study on physical activity behavior, usage behavior, acceptance, usability and motivational impact. Int J Environ Res Public Health 2020;17(18):1–21.

3. Keogh A, Alcock L, Brown P, Buckley E, Brozgol M, Gazit E, et al. Acceptability of wearable devices for measuring mobility remotely: observations from the Mobilise-D technical validation study. Digit Health 2023;9:1–15.

## USO DELLA TECNOLOGIA INDOSSABILE NELLE RESIDENZE ASSISTENZIALI A LUNGO TERMINE PER ANZIANI: UN PROTOCOLLO DI SCOPING REVIEW

**Bassi E.<sup>a,b</sup> ; Santomauro I.<sup>a</sup>; Basso I.a ; Busca E.<sup>a,b</sup> ; Maoret R.<sup>c</sup> ; Fersini F.<sup>d,e</sup>; Vercellino N.<sup>a</sup>; Bellan M.<sup>a,b</sup>; Dal Molin A.<sup>a,b</sup>**

- <sup>a</sup> Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100, Novara  
<sup>b</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Corso Mazzini 18, 28100, Novara  
<sup>c</sup> Fondazione Biblioteca Biomedica Biellese 3BI, Via dei Ponderanesi 2, 13875, Ponderano, Biella  
<sup>d</sup> Presidio Ospedaliero di Ciriè, Azienda Sanitaria Locale TO4, Via Battitore 7/9, 10073, Ciriè, Torino  
<sup>e</sup> Polo Formativo Officina H, Via Montenavale, 10015, Ivrea, Torino

erika.bassi@uniupo.it

L'uso delle tecnologie digitali al fine di supportare l'erogazione delle cure nelle strutture di assistenza a lungo termine per anziani è cresciuto significativamente negli ultimi anni, specialmente dall'avvento della pandemia da COVID-19-3. La tecnologia indossabile si riferisce a dispositivi indossati o attaccati al corpo che possono monitorare una varietà di dati relativi alla salute, come i parametri vitali, le cadute o il ciclo sonno-veglia<sup>4</sup>. Nonostante le evidenze che i dispositivi indossabili stiano giocando un ruolo crescente nella cura delle persone anziane<sup>5,6</sup>, non è stata condotta alcuna revisione di letteratura su come la tecnologia indossabile venga utilizzata nelle strutture di assistenza a lungo termine. Alla luce di queste premesse, l'obiettivo di questa scoping review è esplorare come la tecnologia indossabile sia utilizzata per assistere gli anziani in tali strutture mappando, ad esempio, il tipo di tecnologia usata, per quale condizione di salute/malattia è stata adottata, il tipo di dati raccolti o il livello di accettabilità da parte degli anziani. Questa revisione considererà studi che includono persone di età superiore ai 65 anni, con qualsiasi condizione di salute o livello di disabilità, che vivono in strutture di assistenza a lungo termine ovvero strutture che ospitano anziani che non sono più nelle condizioni di vivere in autonomia al proprio domicilio. Saranno inclusi studi primari e secondari che utilizzano disegni di studio quantitativi, qualitativi o misti. Saranno presi in esame anche tesi, opinioni di esperti e documenti di policy. La ricerca verrà effettuata attraverso la consultazione banche dati elettroniche sia biomediche che generaliste (MEDLINE, Embase, CINAHL e Scopus), banche dati di letteratura grigia (ProQuest Dissertation) e la scansione dei riferimenti bibliografici degli studi pertinenti. Due revisori indipendenti esamineranno titoli, abstract e testi completi degli studi selezionati. L'estrazione dei dati sarà eseguita utilizzando uno strumento ad hoc sviluppato dai ricercatori. I dati saranno analizzati usando sia la descrizione delle frequenze che la content analysis, al fine di fornire una mappatura dei risultati che risponda agli obiettivi della revisione.

1. World Health Organization. Framework for countries to achieve an integrated continuum of long-term care [internet]. WHO; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038844>
2. Bail K, Merrick E, Gibson D, Hind A, Strickland K, Redley B. A co-designed health information system implementation into residential aged care: a mixed-method evaluation. *J Nurs Scholarsh* 2022;55(2):521-35.
3. Harris DA, Archbald-Pannone L, Kaur J, Cattell-Gordon D, Rheuban KS, Ombres RL, et al. Rapid telehealth-centered response to COVID-19 outbreaks in postacute and long-term care facilities. *Telemed e-Health* 2021;27(1):102-6.
4. O'Neill B, McDonough S, Wilson J, Bradbury I, Hayes K, Kirk A, et al. Comparing accelerometer, pedometer and a questionnaire for measuring physical activity in bronchiectasis: a validity and feasibility study. *Respir Res* 2017;18(1):1-10.
5. Concheiro-Moscoso P, Groba B, Martínez-Martínez FJ, Miranda-Duro MdC, Nieto-Riveiro L, Pousada T, et al. Use of the Xiaomi Mi Band for sleep monitoring and its influence on the daily life of older people living in a nursing home. *Digit Health* 2022;8:20552076221121162.
6. Dierick F, Stoffel PL, Schütz G, Buisseret F. High specificity of single inertial sensor-supplemented timed up and go test for assessing fall risk in elderly nursing home residents. *Sensors (Basel)* 2022;22(6):2339.

## AREE DI IPOMETABOLISMO CEREBRALE ED ERRORI AL TEST DELL'OROLOGIO: DUE PREDITTORI DELLA CONVERSIONE DA DISTURBO COGNITIVO LIEVE A MALATTIA DI ALZHEIMER

**Bonardi F.<sup>a</sup>; Menegon F.<sup>a</sup>; Tondo G.<sup>a</sup>; De Marchi F.<sup>a</sup>; Comi C.<sup>a</sup>; Mazzini L.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale, Corso Giuseppe Mazzini 18, Novara, Italia

20051713@studenti.uniupo.it

Il Disturbo Cognitivo Lieve (Mild Cognitive Impairment - MCI) è associato ad un aumentato rischio di sviluppare demenza, in particolare malattia di Alzheimer (AD). Diversi marcatori sono stati studiati come predittori della conversione da MCI ad AD. Il Test dell'Orologio (Clock Drawing Test - CDT) è uno strumento di screening che rivela i deficit delle funzioni esecutive, delle abilità visuo-spaziali e della memoria di lavoro. La PET cerebrale con 18F-FDG (FDG-PET) è una tecnica di neuroimaging che mostra specifici pattern di ipometabolismo cerebrale, che riflettono la disfunzione neuronale. Nel nostro studio abbiamo incluso 65 soggetti con MCI<sup>1</sup>, sottoposti a CDT e a FDG-PET. Gli errori al CDT sono stati qualitativamente classificati in errori legati allo stimolo (STIMULUS), concettuali (CONCEPTUAL), visuo-spaziali (VISUO-SPATIAL) e di perseverazione (PERSEVERATION)<sup>2</sup>. I soggetti con MCI sono stati valutati longitudinalmente e suddivisi in base alla diagnosi al follow-up in quattro gruppi: MCI stabile, AD, demenza frontotemporale e demenza a corpi di Lewy. I soggetti con MCI che hanno eseguito correttamente il CDT hanno mostrato un metabolismo cerebrale normale alla FDG-PET (NORMAL). I gruppi di errore PERSEVERATION e VISUO-SPATIAL hanno mostrato un ipometabolismo a livello dei lobi temporale e parietale, della corteccia cingolata posteriore e del precuneo (corrispondenti al tipico modello di AD). Il gruppo di errore STIMULUS ha mostrato un ipometabolismo a livello della corteccia frontotemporale. Il gruppo di errore CONCEPTUAL ha evidenziato un diffuso ipometabolismo a livello delle cortecce frontotemporale, parietale ed occipitale. Al follow-up, nessuno dei soggetti NORMAL ha sviluppato demenza. Invece, nel gruppo di errore PERSEVERATION, l'85% dei soggetti con MCI ha sviluppato demenza. Il pattern di ipometabolismo tipico dell'AD nel gruppo di errore PERSEVERATION ha predetto la conversione in AD con elevata precisione (AUC = 85%). Possiamo dunque concludere che la combinazione di errori qualitativi nel CDT e l'analisi semi-quantitativa della FDG-PET predice con precisione la conversione in AD o in altra demenza, aiutando a classificare clinicamente i soggetti con MCI.

<sup>1</sup>Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):183-94.

<sup>2</sup>Parsey CM, Schmitter-Edgecombe M. Quantitative and qualitative analyses of the clock drawing test in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: evaluation of a modified scoring system. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2011 Jun;24(2):108-18.

## IL PROCESSO DI IMPLEMENTAZIONE DELL'INFERMIERISTICA DI FAMIGLIA E COMUNITÀ: PROTOCOLLO DI UNO STUDIO QUALITATIVO

**Busca E.<sup>a,b</sup>; Bassi E.<sup>a,b</sup>; Buttà R.<sup>c</sup>; Croso. A.<sup>c</sup>; Di Massimo D.S.<sup>c</sup>; Durante A.<sup>d,e</sup>; Grubich S.<sup>c</sup>; Miotto M.<sup>c</sup>; Santomauro I.<sup>a</sup>; Zampelli L.<sup>c</sup> e Dal Molin A.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100 Novara, Italia

<sup>b</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Via Mazzini 18, 28100 Novara, Italia

<sup>c</sup> Azienda Sanitaria Locale di Biella, Via dei Ponderanesi 2, 13875 Ponderano, Italia

<sup>d</sup> Centro Interdisciplinare di Scienze della Salute, Scuola Superiore Sant'Anna, Piazza Martiri della Libertà 33, 56127 Pisa, Italia

<sup>e</sup> Fondazione Toscana "G. Monasterio", Via Giuseppe Moruzzi 1, 56124 Pisa, Italia

erica.busca@uniupo.it

**Introduzione:** In Italia, a seguito dell'approvazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e del DM 77/2022, si sta assistendo allo sviluppo dell'assistenza territoriale e all'introduzione capillare della figura dell'Infermiere di Famiglia e Comunità (IFeC). Sebbene siano state pubblicate da Age.na.s le linee di indirizzo che contestualizzano il ruolo dell'IFeC nel territorio Italiano, l'implementazione di questa figura in Italia è ancora disomogenea e non completamente sistematizzata, rendendo il contesto orfano di descrizioni esperienziali legate all'implementazione di questo professionista. L'obiettivo dello studio è duplice: 1. descrivere come è stata adottata, implementata ed erogata l'infermieristica di famiglia e comunità in uno specifico contesto (ASL Biella) e 2. descrivere gli aspetti che caratterizzano la mutualità nella relazione IFeC- persona assistita e il suo *caregiver*.

**Materiali e Metodi:** Lo studio prevede due fasi. Nella prima fase verrà condotto uno *single case study embedded*<sup>1</sup>, dove il "caso" coincide con il processo di implementazione dell'infermieristica di famiglia e comunità, definito come il passaggio critico tra la decisione di un'organizzazione di adottare un intervento e l'uso consolidato di tale intervento. Lo studio coinvolgerà gli IFeC, i coordinatori infermieristici del distretto e il Responsabile Assistenziale Area Territoriale, agenti attivi del cambiamento, a cui verrà chiesto di partecipare a interviste individuali. La traccia dell'intervista è stata strutturata partendo dai costrutti del *Consolidated Framework for Implementation Research*<sup>1</sup>. La seconda fase dello studio sarà finalizzata a rispondere al secondo obiettivo di ricerca, utilizzando un approccio qualitativo descritto e coinvolgendo sia il personale infermieristico sia gli utenti (persone assistite e loro caregiver). Anche in questa fase è stato adottato un framework concettuale<sup>3</sup> che guida e supporta la fase di raccolta dati e analisi. I dati saranno analizzati utilizzando una *Framework Analysis*<sup>4,5</sup>.

**Conclusioni:** Studiare il contesto in cui l'Infermieristica di Famiglia e Comunità è inserita è fondamentale per individuare i fattori facilitanti e ostacolanti le modalità con cui il ruolo viene agito. La peculiarità dell'ASL di Biella risiede nell'aver scelto di convertire l'assistenza infermieristica domiciliare di natura prestazionale a un'assistenza infermieristica rivolta alla famiglia e alla comunità. Inoltre, in virtù dei cambiamenti del modello assistenziale, particolarmente rilevante è il concetto di mutualità nella relazione IFeC-persone assistite e suo caregiver. Spostando il focus verso la famiglia e la comunità la relazione ha modo di svilupparsi e continuare nel tempo.

**Sviluppi:** Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico (CE 104/2024) e si è conclusa nel mese di luglio 2024 la raccolta dati.

### Referenze:

1. bYin RK. Case Study Research and Applications: Design and Methods. Sage publications. 2018
2. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009;4:50. Published 2009 Aug 7. doi:10.1186/1748-5908-4-50
3. Cilluffo S, Bassola B, Pucciarelli G, Vellone E, Lusignani M. Mutuality in nursing: A conceptual framework on the relationship between patient and nurse. *J Adv Nurs*. 2022;78(6):1718-1730. doi:10.1111/jan.15129
4. Gale NK, Heath G, Cameron E, Rashid S, Redwood S. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:117. Published 2013 Sep 18. doi:10.1186/1471-2288-13-117
5. Ritchie J, Lewis J. Qualitative research practice: a guide for social science students and researchers. Sage. 2003.

## ROLE OF ALTERNATIVE SPLICING IN A MOUSE MODEL OF CANCER CACHEXIA: IMPLICATIONS FOR CANCER PROGRESSION AND AGING PROCESS

**Centonze S.<sup>1</sup>; Favero F.<sup>1</sup>; Bodo L.<sup>2</sup>; Gravina T.<sup>1</sup>; Barua S.<sup>1,2</sup>;  
Malacarne V.<sup>1,2</sup>; Graziani A.<sup>1,2</sup>; Baldanzi G.<sup>1</sup>; Angelino E.<sup>1,2</sup> and Corà D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Università del Piemonte Orientale, Department of Translational Medicine, Center for Translational Research on Allergic and Autoimmune Diseases (CAAD), c.so Trieste 15/A 28100 Novara (NO), Italy

<sup>2</sup> Università degli Studi di Torino, Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center MBC, via Nizza 52 10126 Turin (TO), Italy

sara.centonze@uniupo.it

**Introduction:** Aging and numerous diseases involving chronic inflammation, including cancer, are often associated with skeletal muscle wasting, i.e. loss of skeletal muscle mass and strength, preceded by mitochondrial dysfunction. Both sarcopenia and cachexia severely affect patients quality of life and are major determinants of their death. As both ageing-associated sarcopenia and cachexia are driven by a pro-inflammatory status driven respectively throughout the individual life or by chronic inflammatory diseases, including cancer, we may consider cancer cachectic muscle a model for ageing-associated sarcopenia. On the cellular and molecular level both sarcopenic and cachectic muscles are characterised by energetic stress driven by mitochondrial dysfunction. Emerging evidence indicates in ageing energetic stress triggers an alternative pre-mRNA splicing program, which modifies post-transcriptionally the structure and the function of the proteins expressed in the muscle, and also increases nonsense-mediated mRNA decay. However, both the molecular mechanisms driving aberrant splicing and its biological role in sarcopenic and cachectic muscle is poorly understood. Thus, the present work aims to identify alternatively spliced genes differentially expressed in murine models of cancer cachexia at two different timepoints and investigate possible implications also in aging condition.

**Materials and methods:** mRNA was isolated using RNazol agent on snap-frozen gastrocnemius muscle from mice at 10 days and 13 days post C26 adenocarcinoma inoculation (n=7 mice per each group). mRNA quality was assayed with a BioAnalyzer 2100, and mRNA sequencing was performed with NovaSeq 6000 Illumina machine, obtaining 30 million single end reads per sample on average (enter for Omics Sciences, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan). Quantification and analysis of transcript isoforms from RNA-seq data was performed using the RSEM computational pipeline, with the STAR program used to align reads to the mm10 mouse reference genome. The Ensembl database v100 was used as source for transcripts annotation. DESeq2 was used to calculate differential expressed isoforms in cachectic versus control mice using  $|\log_2FC| > 2$  and  $FDR < 0.05$  as statistical thresholds.

**Results:** A total of 873 differentially expressed isoforms was found in cachectic mice at 10 days post C26 adenocarcinoma inoculation with respect to control group. Instead, a total of 2,089 differentially expressed isoforms was found in cachectic mice at 13 days post C26 adenocarcinoma inoculation when compared to controls. Among these isoforms, 412 were uniquely differentially expressed at 10 days, while 1628 were uniquely differentially expressed at 13 days. Moreover, both the mice groups at 10 and 13 days shared 461 differentially expressed gene isoforms. Of these, 264 were upregulated while 197 were downregulated. Interestingly, we observed that these common differentially expressed isoforms maintain the same modulation (up or down) in both the two considered timepoints.

**Conclusions:** These data demonstrate that mRNA splicing of a group of proteins is altered in both pre-cachectic and cachectic muscle, and that a subset of these proteins is also differentially expressed in both groups. Interestingly, as the appearance of these differentially spliced isoforms correlates with mitochondrial dysfunction and energetic stress, these data suggest that cachectic muscle is a suitable model to investigate the molecular mechanism and the biological role of ageing-associated aberrant mRNA splicing in skeletal muscle. A better understanding of how mRNA splicing machinery and its related downstream targets are involved in aging process and cancer cachexia represents a promising research area with key implications for both the identification of potential biomarkers and signatures and for development of novel therapeutic options.

## MULTIDIMENSIONAL-BASED APPROACHES TO IDENTIFY BIOLOGICAL AND CLINICAL DETERMINANTS OF FRAILTY: INSIGHTS FROM THE NOVARA COHORT STUDY

**Cracas S.V.<sup>1,2,3</sup>; Garro G.<sup>2,3</sup>; Antona A.<sup>2</sup>; Venetucci J.<sup>2,3</sup>; Bettio V.<sup>3</sup>; Valarda M.<sup>2,3</sup>; Rolla R.<sup>4</sup>; Martorana M.<sup>1</sup>; Pighini I.<sup>2</sup>; Briacca L.<sup>2</sup>; Gallizia E.<sup>2</sup>; Oriolo A.<sup>2</sup>; Faggiano F.<sup>1</sup>; Capello D.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Sustainable Development and Ecologic Transition, University of Piemonte Orientale, Vercelli, 13100, Italy

<sup>2</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy

<sup>3</sup> UPO Biobank, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy

<sup>4</sup> Clinical Chemistry Laboratory, Department of Health Sciences, University of Piemonte Orientale, Maggiore della Carità University Hospital, Novara, 28100, Italy

silvia.cracas@uniupo.it

Aging represents a major 21st-century challenge, with individuals over 60 projected to constitute 22% of the global population by 2050. This demographic shift often leads to declining health, increased frailty, and a rise in age-related conditions, which burden healthcare systems. Biological age, which reflects physiological function, often diverges from chronological age due to genetic and extrinsic factors influencing the aging process. However, lifestyle changes and interventions can mitigate health decline and help maintain optimal physiological function. Although cohort studies are essential for understanding longevity, few in Italy explore the aging mechanisms. Frailty, a state of vulnerability associated with aging, poses a significant risk, but current assessments lack precision to capture the complexity of aging. Thus, more comprehensive predictive tools are needed to identify at-risk individuals and guide interventions. In this context, the AGING Project, led by the University of Eastern Piedmont, supports the Novara Cohort Study (NCS), the first longitudinal study in Northern Italy using multidisciplinary approaches to investigate aging. Preliminary findings from 123 participants in the NCS pilot suggest significant correlations between blood biomarkers, health status, and age, underscoring the need for an integrated approach.

Frailty assessment, combining clinical evaluation and blood tests, is crucial for reducing healthcare costs and improving diagnosis and treatment. The study aims to bridge the gap between traditional frailty assessments and comprehensive evaluation frameworks. By developing a set of frailty and aging biomarkers, either individually or as a composite, the study seeks to enable early detection of accelerated aging. The final goal is to identify blood markers that can signal subclinical deficits contributing to early signs of decline, thereby enhancing frailty assessments. A multi-dimensional approach that combines frailty and aging biomarkers with clinical and physical assessments could offer improved predictive power for frailty and health outcomes. To achieve this, we introduced a comprehensive clinical frailty assessment to be used in conjunction with laboratory evaluations. Specifically, we employed the Clinical Frailty Scale (CFS), the Clinical Frailty Index questionnaire based on 40 items (FI-40), and the Short Physical Performance Battery (SPPB) to assess health status<sup>1,2</sup>. After identifying the frailest participants using these three indicators, we investigated the most deregulated parameters that distinguish healthy individuals from frail ones to develop a biological panel of frailty biomarkers. This panel was then tested in the NCS cohort, representing the general population, to assess its efficacy in recognizing frailty. A Frailty Index based on laboratory tests (FI-Lab) was calculated to quantify participants' frailty status biologically, offering a tool that could be integrated with clinical assessments<sup>3</sup>. Further analyses were conducted to explore participants' health characteristics and validate the relationships between biomarkers, age, and health status. These findings could contribute to establishing an integrated clinical and biological approach for the early identification of individuals at higher risk of poor health outcomes. Overall, this research will enhance the understanding of frailty and aging and help identify predictive targets for intervention.

1. Deng, Y., & Sato, N. (2024). Global frailty screening tools: Review and application of frailty screening tools from 2001 to 2023. *Intractable & rare diseases research*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01113>.

2. Perracini, M. et al. (2020). Diagnostic Accuracy of the Short Physical Performance Battery for Detecting Frailty in Older People. *Physical therapy*, 100(1), 90–98. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz154>.

3. Sapp, D. G., et al. (2023). The frailty index based on laboratory test data as a tool to investigate the impact of frailty on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 52(1), afac309. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac309>.

## SHOTGUN METAGENOMIC PROFILING OF GUT MICROBIOTA CHANGES IN A MOUSE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

**Dason M.S.<sup>a,\*</sup>, Favero F.<sup>b,\*</sup>; Gravina T.<sup>b</sup>; Gagliardi M.<sup>c</sup>; Mellai M.<sup>c</sup>; Re A.<sup>a,#</sup>;  
Corazzari M.<sup>c,#</sup>; Corà D.<sup>b,#</sup>**

a Politecnico di Torino, Department of Applied Science and Technology, C.so Duca degli Abruzzi, 24, 10129 Torino, Italy

b Università del Piemonte Orientale, Department of Translational Medicine and Translational Research Centre for Autoimmune and Allergic Disease (CAAD), C.so Trieste, 15/A - 28100 Novara

c Università del Piemonte Orientale, Department of Health Science, and Translational Research Centre for Autoimmune and Allergic Disease (CAAD), C.so Trieste, 15/A - 28100 Novara

\* = co-first authors

# = co-last authors

francesco.favero@med.uniupo.it; mohammed.dason@polito.it

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and the leading cause of dementia worldwide with age constituting the strongest risk factor. Emerging evidence suggests an association between the gut microbiota and the progression of neurodegenerative diseases, including AD, via the two-way biochemical-signaling pathway known as the gut-brain axis.

In a previous work of our group, we performed a metabolo-genomics analysis of stool samples from the 3xTg-AD mouse model of AD. By using a 16S genomic profiling, we identified significant changes in the microbiota composition of AD mice compared to control mice, suggesting a potential role for gut dysbiosis in the disease onset and progression [1]. In this study, we collected fecal samples from transgenic 3xTg-AD mouse models at 2, 6, and 12 months of age and we profiled the gut microbiota composition at each sampling stage by shotgun sequencing of the corresponding DNA, together with age-matched wild type (WT) littermates. We then established a computational shotgun metagenomics ab-initio reconstruction data pipeline to investigate age-related changes in the gut microbiome of the WT and 3xTg-AD mouse models at 2 months (T = 1), 6 months (T = 2) and 12 months (T = 3). Our pipeline employs several bioinformatics tools and statistical methods to produce microbial community profiles of the gut, calculate the differential species abundance as well as alpha diversity (species richness) and beta diversity (species evenness) metrics at different disease temporal stages. Notably, the ab-initio shotgun pipeline proposed allows us to reconstruct and investigate both known and un-known bacterial genomes.

Results from our study showed statistically significant differential species richness and diversity in the gut microbiota composition of AD mouse models compared to their WT counterparts. Analysis of differential species abundance between pairs of AD samples at different sampling time points (T1 versus T2; T2 versus T3; T1 versus T3) revealed statistically significant differences in species diversity, with the most statistically significant differences observed in our pairwise comparison of T1 versus T3 timepoints. Overall, we successfully recovered a total of 261 non-redundant known bacterial genomes and 61 non-redundant unknown bacterial genomes from all our samples. A web-based database was also implemented allowing a graphical exploration of the results.

Our findings highlight the importance of further studies into the nature and functional diversity of the differentially abundant known and unknown gut bacteria, and investigation of the mechanisms by which the gut microbiota potentially influences AD progression and other degenerative diseases.

References: [1] Favero, F. et al. "A Metabologenomic approach reveals alterations in the gut microbiota of a mouse model of Alzheimer's disease." *Plos one* 17.8 (2022): e0273036.

## AI-DRIVEN INTEGRATIVE ANALYSIS OF CROSS-SECTIONAL BIOLOGICAL DATA TO PREDICT AGING TRAJECTORIES AND AGE-RELATED DISEASES IN THE NOVARA COHORT STUDY

**Garro G.<sup>1,2</sup>; Cracas S.<sup>1,2,3</sup>; Antona A.<sup>1</sup>; Venetucci J.<sup>1,2</sup>; Varalda M.<sup>1,2</sup>; Aleni C.<sup>3</sup>; Martorana M.<sup>3</sup>; Pighini I.<sup>1</sup>; Briacca L.<sup>2</sup>; Faggiano F.<sup>3</sup>; Capello D.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup> UPO Biobank, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>3</sup> Department for Sustainable Development and Ecological Transition, Novara

giulia.garro@uniupo.it

Aging represents a significant challenge of the 21st century that is characterized by increased incidence of pathologies such as cancer, metabolic disorders, neurodegenerative, cardiovascular, and autoimmune diseases. The aging process is influenced by a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors, that, if investigated, could predict and preserve the health of the elderly. Indeed, identifying predictive markers of healthy and/or pathological aging to build different profiles could lead to a better understanding of the high aging individual variability, aiming at personalized aging. Despite the identification of numerous aging biomarkers, their potential applications are still limited due to their lack of reliability caused by individual variability, variation in study design and data collection as well as heterogeneity in results present in the literature. Indeed, currently are missing gold standard criteria or established methods for establishing a proper aging biomarkers discovery pipeline<sup>1</sup>. Novel multi-omics techniques have gained more importance in this field. The data generated from these methodologies can provide an overview of the aging process, particularly when associated with clinical and exposome data. However, effectively analyzing these data requires advanced computational approaches such as machine learning (ML) and deep learning (DL), which are foundational to modern artificial intelligence (AI) methodologies<sup>1</sup>. For these reasons, this study aims to identify biomarkers predictive of aging and age-associated diseases by integrating the cross-sectional biological and clinical data of the Novara Cohort Study (NCS), an aging longitudinal cohort of the Novara area, using already established AI pipelines.

Firstly, descriptive statistics and heatmap correlations of biological data were assessed, followed by PLS-DA analysis of the main conditions characterizing our cohort (i.e. cardiovascular disease, diabetes, metabolic disorder, and age) to identify the most significantly dysregulated markers in age-associated conditions. Then, we moved to run the machine learning algorithm LASSO for variable selection and to enhance the prediction accuracy of our variables<sup>2</sup>. After the establishment of the best variables that most characterize and predict the outcome, we implemented other models, such as decision trees, logistic regression (elastic net), and k-nearest neighbors to empower the predictive capacity of our identified biomarkers<sup>3</sup>.

Given the cross-sectional nature of our data, the implementation of already established algorithms could still lead to a first insight into the identification of both healthy and pathological aging profiles, though lacking longitudinal data, which are usually required for a proper predictive efficacy.

In conclusion, this research proposes AI to enhance the understanding of the biological processes underlying aging and age-related diseases in a new aging cohort, contributing to personalized aging profiles and the development of early disease detection strategies.

1. Moqri, M., Herzog, C., Poganik, J.R. et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat Med* 30, 360–372 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02784-9>

2. Lin S, Ling M, Chen C, Cai X, Yang F, Fan Y. Screening Potential Diagnostic Biomarkers for Age-Related Sarcopenia in the Elderly Population by WGCNA and LASSO. *Biomed Res Int.* 2022 Sep 13;2022:7483911. doi: 10.1155/2022/7483911. PMID: 36147639; PMCID: PMC9489359.

3. Sun, TH., Wang, CC., Wu, YL. et al. Machine learning approaches for biomarker discovery to predict large-artery atherosclerosis. *Sci Rep* 13, 15139 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42338-0>

## GLYCEROPHOSPHOLIPID SIGNALING AT THE INTERFACE BETWEEN OSTEOCLAST AND T CELLS

**Gorla E.<sup>1,2</sup>; Gravina, T.<sup>1,2</sup>; Racca, L.<sup>1,2</sup>; Manfredi, M.<sup>1,2</sup>; Massarotti, A.<sup>3</sup>; Corà D.<sup>1,2</sup>; Mariggiò, S.<sup>4</sup>; Baldanzi, G.<sup>1,2</sup>**

- <sup>1</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy  
<sup>2</sup> Center for Translational Research on Allergic and Autoimmune Diseases (CAAD), University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy  
<sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Science, University of Piemonte Orientale, 28100, Novara, Italy  
<sup>4</sup> Institute of Biochemistry and Cell Biology, National Research Council, Via Pietro Castellino 111, 80131 Naples, Italy

20033110@studenti.uniupo.it

As a primary cause for chronic pain and disability in elderly individuals, osteoarthritis (OA) is one of the fastest-growing diseases due to the aging world population<sup>1</sup>. This syndrome is associated with joint damage consequent to an imbalance between repair and destruction of joint tissues<sup>2</sup>. In this process, inflammation is increasingly recognized as an essential feature, with a relevant role played by T-cell infiltration in the synovial fluid and by the interplay between these cells and the osteoclasts (OCs)<sup>3</sup>. OCs are professional bone resorbing cells that retain antigen presentation ability and immunomodulatory functions by cytokines secretion, resulting in T-cell recruitment<sup>4</sup>. Reciprocally, T cells promote osteoclast differentiation and activation, thus regulating bone destruction<sup>3</sup>. Diacylglycerol kinases (DGKs) modulate T-cell response by metabolizing diacylglycerol, a second messenger driving cell activation and fate determination<sup>5</sup>. Similarly, OC differentiation and functions are regulated by the glycerophospholipid metabolism upon secreted phospholipases A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>)<sup>6</sup>. The possibility to control the bidirectional communication between T cells and OCs by modulating glycerophospholipid signaling is the focus of this project. After exploring existing OA gene expression databases for identification of relevant DGK and sPLA<sub>2</sub> enzymes, we established OC-T-cell co-culture systems that could mimic what occurs in OA patient joints. Indeed, we succeeded to promote immune synapse formation between these two cell types, using superantigens, as monitored by flow cytometry and live cell imaging. In addition, indirect co-cultures can be established growing OCs and T cells in distinct compartments of a transwell system, to verify the reciprocal signaling delivered by soluble mediators. Under these assay conditions we plan to follow DGK and sPLA<sub>2</sub> activity as well as the downstream glycerophospholipids pool, and to manipulate DGK and sPLA<sub>2</sub> function through specific inhibitors or siRNA technology. In conclusion, we are studying the role of DGKs and sPLA<sub>2</sub> in OA and we predict the possibility to target these enzymes to modify the outcome of the disease.

*This project is funded by the MIUR Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) - Bando 2022 PNRR Prot. P2022CWSTY from Unione europea – Next Generation EU.*

1. Shen, S., Liang, Y., Zhao, Y., Hu, Z., Huang, Y., Wu, Y., Liu, Y., Fan, S., Wang, Q., and Xiao, P. (2024). Dietary supplementation of vitamin B1 prevents the pathogenesis of osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 121, e2408160121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2408160121>  
2. Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A.R., Wu, X., Crawford, R., and Prasad, I. (2022). Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol* 13, 907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>  
3. Li, H., Hong, S., Qian, J., Zheng, Y., Yang, J., and Yi, Q. (2010). Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+ and CD8+ T cells. *Blood* 116, 210–217. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-255026>  
4. Kiesel, J.R., Buchwald, Z.S., and Aurora, R. (2009). Cross-presentation by osteoclasts induces FoxP3 in CD8+ T cells. *J Immunol* 182, 5477–5487. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803897>  
5. Baldanzi, G., Ragnoli, B., and Malerba, M. (2020). Potential role of diacylglycerol kinases in immune-mediated diseases. *Clin Sci (Lond)* 134, 1637–1658. <https://doi.org/10.1042/CS20200389>  
6. Mangini, M., D'Angelo, R., Vinciguerra, C., Payré, C., Lambeau, G., Balestrieri, B., Charles, J.F., and Mariggiò, S. (2022). Multimodal regulation of the osteoclastogenesis process by secreted group IIA phospholipase A2. *Front Cell Dev Biol* 10, 966950. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.966950>

## COMPARATIVE ANALYSIS OF AGING AND SENESCENCE-RELATED MOLECULAR SIGNATURES IN YOUNG AND ELDERLY GLIOBLASTOMA PATIENTS

**Gravina T.<sup>1,2</sup>; Favero F.<sup>1,2</sup>; Centonze S.<sup>1,2</sup>; Orso F.<sup>1</sup>; Pelicci G.<sup>1,3</sup> and Corà D.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>2</sup> Center for Translational Research on Allergic and Autoimmune Diseases (CAAD), University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>3</sup> Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology (IEO), IRCCS, Milan 20139, Italy

teresa.gravina@uniupo.it

Glioblastoma (GBM) is a highly malignant and fatal type of adult diffuse glioma that originates from neuroglial progenitor cells, and it has a remarkable ability to infiltrate normal brain parenchyma. Despite being a rare tumor, with an incidence of 3.23 cases per 100,000 population, it is the most common Central Nervous System (CNS) malignancy. The median age at diagnosis is 65 years, indicating that GBM predominantly affects older adults, although rare cases also occur in younger individuals.

Comprehensive genomic characterizations by The Cancer Genome Atlas (TCGA) and multi-omics analyses from Wang et al. (2021) revealed significant molecular heterogeneity within GBM, identifying three main pathways involved: PI3K/MAPK/AKT, p53, and Rb. Given the predominance of GBM in older adults, our study aims to explore whether young patients (under 40 years) with GBM exhibit biological similarities to elderly patients (over 65 years). To this purpose, we developed a bioinformatics pipeline to define differences among young group with respect to the old one downloading RNA-Seq data and the metadata obtained from Wang et al. (2021) work.

Firstly, we explored the Wang et al. metadata, comprising a total number of 99 samples obtained from GBM patients. We considered only the two following different groups: young (< 40 years, 10 samples) and old (> 65 years, 28 samples). We performed a differential expression analysis between young and old patients using edgeR with  $|\log_2FC| > 1.5$  and  $FDR < 0.05$ , thus allowing the identification of 126 differentially expressed genes (121 up-regulated and 5 downregulated). The hierarchical clustering analysis reveals a different expression pattern among young and old samples.

Additionally, Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) employing aging and senescence-related signatures revealed significant enrichment in the young cohort compared to the elderly ( $NES > 1$ ,  $FDR < 0.05$ ).

These findings imply that young GBM patients might experience accelerated cellular aging, which could contribute to tumor development and progression similarly to older patients. Our findings suggest that young GBM patients exhibit distinct molecular signatures associated with aging and senescence when compared to their elderly counterparts. This insight into the biological underpinnings of GBM across different age groups could inform tailored therapeutic approaches and improve our understanding of the disease's progression and heterogeneity. Future research should further investigate these age-related molecular differences to develop more effective, age-specific treatment strategies for GBM.

### REFERENCE:

Wang, L. B., Karpova, A., Gritsenko, M. A., Kyle, J. E., Cao, S., Li, Y., Rykunov, D., Colaprico, A., Rothstein, J. H., Hong, R., Stathias, V., Cornwell, M., Petralia, F., Wu, Y., Reva, B., Krug, K., Pugliese, P., Kawaler, E., Olsen, L. K., Liang, W. W., ... Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (2021). Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma. *Cancer cell*, 39(4), 509–528.e20. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.006>

## BENEFICIAL EFFECTS OF A COMBINED LIFESTYLE INTERVENTION FOR OLDER PEOPLE IN A LONG-TERM-CARE FACILITY ON REDOX BALANCE AND ENDOTHELIAL FUNCTION

**Grossini E.<sup>a,\*</sup>; Venkatesan S.<sup>a</sup>; Ola Pour M.M.<sup>a</sup>; Conti A.<sup>b</sup>; Concina D.<sup>b,d</sup>; Opizzi A.<sup>b,d</sup>; Sanguedolce A.<sup>b</sup>; Rinaldi C.<sup>d</sup>; Russotto S.<sup>e,f</sup>; Gramaglia C.M.<sup>f</sup>; Zeppego P.<sup>f</sup> and Panella M.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Laboratory of Physiology, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, via Solaroli 17, 28100 Novara, Italy

<sup>b</sup> Doctoral Program in Food, Health, and Longevity, Department of Health Sciences, Università del Piemonte Orientale, via Solaroli 17, 28100 Novara, Italy

<sup>c</sup> Anteo Impresa Sociale, via Piacenza 11, 13900 Biella, Italy

<sup>d</sup> Education and Research area, Health Professions' Direction, Maggiore Della Carità Hospital, Corso Mazzini 36, 28100 Novara, Italy

<sup>e</sup> Doctoral Program in Sports and Health - Patient Safety line, Universitas Miguel Hernandez, Alicante, Spain

<sup>f</sup> Psychiatry Unit, Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, via Solaroli 17, 28100 Novara, Italy

elena.grossini@med.uniupo.it

**Objective.** Although it is known that life-style medicine-based interventions can exert anti-aging effects through the modulation of oxidative stress, the mechanisms underlying the aforementioned effects have not been clarified, yet<sup>1,2</sup>. For this reason, we examined markers of oxidative stress and immunosenescence in plasma of older people admitted to a long-term care facility, before and after a 3 months life-style program (LSP), and the effects of plasma on endothelial cells.

**Methods.** Fifty-four older people were divided into subjects either undergoing (LSP group) or not (control) LSP (n=27 each group). The LSP consisted of a combination of caloric restriction, physical activity, and psychological intervention. Plasma samples were taken before (T0) and after LSP (T1) and were used to measure thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8OHdG), 8-Isoprostanes (IsoP), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) activity and Tymosin  $\beta$  (T $\beta$ 4). In addition, in human vascular endothelial cells (HUVEC), we evaluated the effect of plasma on viability, mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial ROS (MitoROS) release.

**Results.** At T1, in LSP group, we did not detect the increase of plasma TBARS and IsoP, which was observed in control and plasma levels of 8OHdG were lower than control. In addition, in LSP group only we found an increase of plasma GSH and SOD activity and plasma levels of T $\beta$ 4 were more preserved. Finally, in HUVEC treated with plasma from LSP group only we found an increase of the mitochondrial membrane potential and a reduction of oxidants release in comparison with T0.

**Conclusions.** A short LSP in older people exerts antiaging effects by modulating oxidative stress also at cellular levels. Implications of those findings could be related to both prognostic and therapeutic strategies, which could be pursued as antiaging methods.

1. Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, Solari A. doi: 10.3390/antiox12030651.

2. Militello R, Luti S, Gamberi T, Pellegrino A, Modesti A, Modesti PA. doi: 10.3390/antiox13050557.

## SEX DIFFERENCES IN NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE AND BRAIN HYPOMETABOLISM IN BEHAVIOURAL FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

**Madonia N.<sup>a</sup>; Menegon F.<sup>a</sup>; De Marchi F.<sup>a</sup>; Sacchetti M.<sup>a</sup>; Decaroli G.<sup>a</sup>; Comi C.<sup>a</sup>; Tondo G.<sup>a</sup>; Mazzini L.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Neurology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara, Italy

20019682@studenti.uniupo.it

### Introduction and aim.

Behavioral variant (bvFTD) is the most common form of frontotemporal dementia (FTD), presenting with executive deficits and behavioral changes. Sex differences in prevalence, clinical characteristics, and biomarkers, have been described in several neurodegenerative diseases, including FTD <sup>(1)</sup>. A previous study reported worse executive and language performances in FTD females than males <sup>(2)</sup>, but these findings are still sparse and need further characterization. Our study aimed to investigate differences in neuropsychological profile and brain hypometabolism pattern, evaluated with FDG-PET.

### Materials and methods.

We included 20 patients (12 females, 8 males, age-matched) diagnosed with bvFTD <sup>(3)</sup> at the Memory Clinics of Novara and Vercelli, Piedmont, Italy. All patients underwent a neurological and neuropsychological evaluation at baseline, to characterize the clinical presentation; a brain MRI and a lumbar puncture were performed to support clinical diagnosis. All patients also underwent a brain FDG-PET scan, analyzed with a validated SPM method <sup>(4)</sup> to obtain single-subject brain hypometabolism maps using a large dataset of controls for comparison <sup>(5)</sup>. In familial cases, mutations in genes frequently associated with FTD were investigated.

### Results.

In our cohort, sex did not influence global cognition, evaluated with the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment (MOCA). When considering specific cognitive domains, we observed better performance in females than males in working memory (i.e., corrected Reverse Digit Span,  $p=0.0198$ ), and language (i.e., MOCA denomination subscore,  $p=0.03$ ). FDG-PET showed a predominant frontotemporal hypometabolism in both groups, but in males, it also involved the insula and orbitofrontal cortex; these structures were relatively spared in females.

### Conclusion and discussion.

From our preliminary data, sex might have a role in determining the type of neuropsychological impairment and the brain hypometabolism pattern in bvFTD, with males performing worse than females in language and working memory tests and with a broader hypometabolism pattern. These results confirm that sex may play a role in influencing clinical phenotype in bvFTD, supporting the hypothesis of sex as a pivotal variable for biological and clinical differences in neurodegenerative diseases.

### Bibliography

- (1) Bianco A., 2023, Sex and Gender Differences in Neurodegenerative Disease: Challenges for Therapeutic Opportunities. IJMS.
- (2) Pengo M., 2022, Sex influences clinical phenotype in frontotemporal dementia, *Neurol Sci*.
- (3) Rascovsky K. et al., 2011, Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain*.
- (4) Perani D. et al., 2014, Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin*.
- (5) Caminiti S.P. et al., 2021, Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.

## DELETION OF DIACYLGLYCEROL KINASE ALPHA AMELIORATES CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL DYSFUNCTION BY REDUCING RECEPTOR DOWNMODULATION

**Malacarne V.<sup>a,b</sup>; Mula S.<sup>b</sup>; Rossino G.<sup>a,b</sup>; Labate A.<sup>b</sup>; Minea R.<sup>c,b</sup>; Angelino E.<sup>a,b</sup>; Greco B.<sup>d</sup>; Casucci M.<sup>d</sup>; Graziani A.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

<sup>b</sup> Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center (MBC), University of Turin, Turin, Italy

<sup>c</sup> Department of Statistics, Computer Science, Applications (DISIA), University of Florence, Florence, Italy

<sup>d</sup> Innovative Immunotherapies Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 20132 Milan, Italy

valeria.malacarne@uniupo.it

T cell exhaustion and senescence represent two functionally similar, yet molecularly distinct, state of T cell dysfunction, that together contribute to the failure of long term Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) immunotherapy. Upon repeated exposure to the cognate antigen, CAR-T cells lose their ability to persist over time and to kill tumor target cells, due to the loss of chimeric antigen receptor (CAR) surface expression. However, the underlying mechanisms directing CAR trafficking remain largely unknown.

Current approaches designed to ameliorate CAR-T cells fitness involve targeting of inhibitory receptors (such as PD-1 or CTLA-4) or established negative regulators of T cell signaling (such as diacylglycerol kinases (DGKs), phosphatases and E3 ubiquitin ligases). Notably, CRISPR/Cas9 mediated deletion of DGK $\alpha$ , whose expression is increased in exhausted tumor infiltrating T lymphocytes, potentiates CAR-T effector functions in xenograft mouse models of solid tumors possibly through an increase of the TCR distal signaling driven by the DGK $\alpha$  substrate, diacylglycerol (DAG). However, DGK $\zeta$  rather than DGK $\alpha$  is known to control the majority of DAG within the cell, suggesting that the alpha isoform of DGK may have an additional role in promoting CAR-T cell dysfunction. Therefore, we knocked out DGK $\alpha$  in CD19-directed Jurkat CAR-T cells (19.28 $\zeta$ ). We showed that in DGK $\alpha$  depleted CAR-T cells, CAR is saved from antigen-induced lysosomal degradation and rather recycled back to the plasma membrane once internalized. This results in a reduced loss of CARs from the cell surface upon antigen recognition on target cells. Reconstitution with both DGK $\alpha$  WT or kinase dead (KD) mutant reduced the amount of the receptor at the cell surface, suggesting that DGK $\alpha$  regulates CAR trafficking in a kinase independent manner. Interestingly, overexpression of both DGK $\alpha$  WT or kinase dead (KD) mutant per se accelerate CAR loss from the cell surface compared to control CAR-T cells upon antigen encounter, indicating that the levels of DGK $\alpha$  are crucial for the regulation of CAR downmodulation. Mechanistically, DGK $\alpha$  recruits the E3 ubiquitin ligase Cbl to the receptor, thus increasing CAR ubiquitination, degradation and ultimately reducing the amount of the CAR at the cell surface.

Together, these data contribute to the understanding of CAR-T cell functioning, providing a novel rationale to target DGK $\alpha$  in order to ameliorate CAR-T response rate.

POSTER

## TRATTI DI PERSONALITÀ E FUNZIONI COGNITIVE: IL RUOLO DEL NEVROTICISMO

**Martorana M.<sup>a,b</sup>; Garro G.<sup>c</sup>; Cracas S.V.<sup>c</sup>; Venetucci J.<sup>c</sup>; Pighini I.<sup>c</sup>; Briacca L.<sup>c</sup>; Antona A.<sup>c</sup>; Capello D.<sup>c</sup>; Faggiano F.<sup>a</sup>**

- <sup>a</sup> Dipartimento per lo Sviluppo Sostenibile e la Transizione Ecologica, Università del Piemonte Orientale, Piazza Sant'Eusebio, 5, 13100, Vercelli (VC), Italia  
<sup>b</sup> Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazione, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni, 59, 50134, Firenze (FI), Italia  
<sup>c</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli, 17, 28100, Novara (NO), Italia

marco.martorana@uniupo.it

Le demenze e il decadimento cognitivo rappresentano le principali causa di disabilità negli anziani<sup>1</sup>; l'eziologia di queste condizioni è multifattoriale, determinata dall'interazione di diversi fattori di rischio di tipo genetico, sociodemografico, ambientale e psicologico. In ambito psicologico è stato dimostrato come la personalità rappresenti un fattore di rischio per la comparsa di declino cognitivo<sup>2</sup>. Uno dei modelli teorici più noti nello studio della personalità è il modello a cinque fattori (Big Five) che concettualizza la personalità in cinque tratti<sup>3</sup>. Il presente lavoro si è proposto di studiare la possibile associazione tra i tratti di personalità del modello a cinque fattori e il funzionamento cognitivo generale. La popolazione in studio è stata rappresentata da soggetti partecipanti allo studio di Coorte Novara Cohort Study; i tratti di personalità sono stati misurati con la Big Five Inventory 10 (BFI-10), mentre le funzioni cognitive sono state misurate con il test neuropsicologico Montreal Cognitive Assessment (MoCA). I partecipanti sono 164 soggetti, 51.2% di sesso maschile, di età compresa tra i 21 e gli 87 anni, età media: 61.2 anni. L'81.7% ha 13 o più anni di scolarizzazione, il 58.5% è in pensione e il 61% è coniugato/a. Per verificare l'associazione tra tratti di personalità e funzionamento cognitivo è stata eseguita una regressione logistica multipla utilizzando come variabili indipendenti i 5 tratti di personalità e come variabile dipendente i punteggi sopra o sotto il cutoff del MoCA. Dai risultati è emerso che solo il nevroticismo risulta associato a un maggior rischio di avere un punteggio deficitario al MoCA: OR 1.243, IC 95%: 1.024 - 1.508. Questa associazione può essere spiegata dal fatto che il tratto del nevroticismo è caratterizzato da un'alta suscettibilità allo stress e all'instaurarsi di uno stress cronico che, nel tempo, può compromettere la performance cognitiva<sup>4,5</sup>. Questo studio permette di sottolineare l'importanza dei tratti di personalità, in particolare il nevroticismo, come potenziale fattore di rischio per il declino cognitivo. Studi futuri potranno approfondire il ruolo dei tratti di personalità nella eziopatogenesi delle demenze per poter fornire degli strumenti di prevenzione e promozione della salute personalizzati al soggetto a rischio.

1. Alzheimer's Association (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 13, 325–373.
2. Aschwanden, D., Strickhouser, J. E., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2021). Is personality associated with dementia risk? A meta-analytic investigation. *Ageing Research Reviews*, 67, 101269.
3. Costa, P.T., McCrae, R.R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personal. Individ. Differ.* 13, 653–665.
4. James, K. A., Stromin, J. I., Steenkamp, N., & Combrinck, M. I. (2023). Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1085950.
5. Martin, K., McLeod, E., Périard, J., Rattray, B., Keegan, R., & Pyne, D. B. (2019). The Impact of Environmental Stress on Cognitive Performance: A Systematic Review. *Human factors*, 61(8), 1205–1246.

## EFFECT OF ANTI-CGRP MONOCLONAL ANTIBODIES ON ANXIETY AND MOOD DISORDERS IN MIGRAINEURS

**Meo A.<sup>a</sup>; Padelli S.<sup>a</sup>; Valente M.<sup>a</sup>; Mele A.<sup>a</sup>; Bolamperti L.<sup>a</sup>; De Marchi F.<sup>a</sup>; Mazzini L.<sup>a</sup>; Comi C.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> SCU Neurologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale e Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità. Corso Mazzini 18 – 28100 Novara

a.meo@outlook.it

**Objectives:** Migraine is frequently associated with psychiatric comorbidities, such as anxiety and mood disorders, most prominently in subjects with chronic and refractory headache. Anti-Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) medications are known to be safe and effective in reducing monthly migraine days (MMDs) and disability in these patients<sup>1</sup>. Aim of this study is to assess the effect of such therapy on anxiety and mood disorders.

**Methods:** 58 patients were consecutively enrolled. A set of neuropsychological tests (BDI-II, HADS, Zung) was administered before the start of anti-CGRP therapy, after six months (t6) and after 12 months (t12). 24 subjects dropped out of the study; the remaining 34 completed the scheduled testing. Of these, 11 patients were on antidepressant medications due to known mood disorders; that treatment was not modified during the study. No other interventions were performed on that matter (such as psychotherapy or psychological support). Psychological scales were correlated with MMDs and disability score (MIDAS). Statistical analysis was then performed using non-parametric tests.

**Results:** Our data showed that anti-CGRP therapy reduces anxiety and depressive symptoms in migraineurs. The BDI-II scale was the most consistent with the improvement reported by the patients and showed a statistically significant reduction after 12 months of treatment (14.9 vs 9.2,  $p < 0.01$ ). The HADS scale was more accurate in detecting an improvement in anxiety symptoms (8.3 vs 6.3,  $p < 0.01$ ), while it failed at reaching statistical significance on depressive symptoms. The Zung scale showed a coherent trend that did not reach statistical significance. Tests at t6 did not show statistically significant differences. No linear correlation was found between psychological scales and MMDs or MIDAS.

**Discussion:** Our data suggests that anti-CGRP therapy improves both disability and psychiatric symptoms associated with migraine. Reduction in disability and psychological scores does not correlate linearly with MMDs. BDI-II seems to be a good scale to assess mood disorders in migraineurs, while HADS might be better at assessing anxiety symptoms. More research is needed to confirm these findings.

#### References

1. Quintana, S., Russo, M., Manzoni, G.C. *et al.* Comparison study between erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in the preventive treatment of high frequency episodic migraine and chronic migraine. *Neuro/Sci* 43, 5757–5758 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06254-x>

## NUTRITION UNDER NONINVASIVE VENTILATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RETROSPECTIVE MONOCENTRIC ANALYSIS

**Esposito T.<sup>a,b</sup>; Moretto F.<sup>a,b</sup>; Verdina F.<sup>a,b</sup>; Fracazzini M.<sup>a</sup>; Bertali L.<sup>a</sup>;  
Donnarumma M.L.<sup>a</sup>; Magli A.<sup>a</sup>; Minelli F.<sup>b</sup>; Noale D.<sup>b</sup>; Zuliani M.<sup>a</sup>; Barone B.<sup>a</sup>;  
Mesiano L.<sup>a</sup>; Riccardi E.<sup>a</sup>; Scotti L.<sup>a</sup>; Riso S.<sup>c</sup>; Cammarota G.<sup>a</sup>;  
Della Corte F.<sup>a,b</sup>; Vaschetto R.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, via Solaroli 17, 28100 Novara, Italia

<sup>b</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Anestesia e Rianimazione, corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italia

<sup>c</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Scienza dell'alimentazione e dietetica, corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italia

expoterry@gmail.com

**Background:** Frailty is a multidimensional syndrome characterized by the loss of physical and cognitive reserve, which predisposes to the accumulation of deficits and increased vulnerability to adverse events.<sup>1</sup> While frailty is strongly associated with age, it is not limited to older populations. Whether due to chronic disease, malnutrition, sarcopenia depleting functional reserves, or acute events overwhelming these reserves, such as acute respiratory failure (ARF), older patients are particularly vulnerable to adverse clinical outcomes.<sup>1</sup> Critically ill patients in Intensive Care Unit (ICU) are frequently malnourished. Noninvasive ventilation (NIV) often poses the necessity to start artificial nutrition, but data and recommendations regarding the appropriate nutritional support during NIV are still very limited.<sup>2</sup> We aimed at describing the characteristics and nutritional management of elderly patients undergoing NIV in ICU, and to assess potential associations with patient outcomes.

**Methods:** We reviewed the electronic records of adults aged 65 years or more undergoing NIV in our ICU for ARF for more than 48 hours, from March 2020 to January 2023. Population characteristics and nutritional management were described, as well as NIV settings, complications, need for tracheal intubation (ETI), ICU length of stay, and mortality.

**Results:** A total of 60 patients were included (41 males/19 females), with a median age of 74 [70-80] years and a median body mass index (BMI) of 27.76 [25.95-32.29] Kg/m<sup>2</sup>, with 21 obese subjects. Main ICU admission diagnoses were ARF (57%), septic (12%) and hypovolemic (12%) shock, while major comorbidities were hypertension (69%), cardiopathy (48%) and respiratory disease (37%). NIV was used in 51 cases for hypoxemic ARF and in 9 cases for hypoxemic-hypercapnic ARF, with a median treatment duration of 60 [42-91] hours over 3 [2-5] days. Patients received nutritional support for 4 [2-9] days during ICU stay with no time lag between NIV initiation and the start of nutrition (median 0 [0-2] days). Enteral nutrition (EN) was administered in 11 patients, parenteral (PN) in 25, while both routes (EN+PN) were used in 11 patients. Thirteen patients received no nutrition or oral nutritional support. Median caloric intake was 9.83 [3.71-13.02] KCal/Kg/die, with a total protein amount of 0.39 [0.12-0.57] g/Kg/die. Patients on PN and those on both routes received a higher caloric and protein intake ( $p < 0.001$ ), while only those on EN+PN had a longer duration of NIV treatment ( $p = 0.001$ ). The maximal caloric intake reached was 13.23 [8.05-17.98] KCal/Kg, and it was administered for a median of 1 [1-3] day, with a time lag of 1 [0-3] day from minimal to maximal caloric intake. Infection occurrence was 25%, while ETI was necessary in 17 (28%) patients. Pressure sores were observed in 8 cases. Lastly, ICU length of stay was 6 [4-9] days on average, and ICU mortality was 23%.

**Conclusions:** Elderly patients treated with NIV in ICU were given early nutritional support, but median caloric and protein intakes resulted globally low. Further prospective studies are necessary to determine the appropriate nutritional support for elderly critically ill patients undergoing NIV.

References:

1. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. Crit Care Lond Engl. 2011;15(1):301.
2. Viner Smith E, Ridley EJ, Rayner CK, Chapple L, Anne S. Nutrition Management for Critically Ill Adult Patients Requiring Non-Invasive Ventilation: A Scoping Review. Nutrients. 2022 Mar 30;14(7):1446.

## IMMUNOMODULATION AS A TOOL TO FIGHT CANCER CACHEXIA AND SARCOPENIA IN THE ELDERLY

**Chiara Noviello\*<sup>1-2</sup>, Noemi Iaia\*<sup>1-2</sup>, Benedetta Genta\*<sup>2</sup>, Giacomo Rubini<sup>2</sup>, Fabio Penna<sup>2</sup> and Paola Costelli<sup>2</sup>**

\* equally contributed

<sup>1</sup> Department of translational medicine, University of Eastern Piedmont, Italy

<sup>2</sup> Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Italy

The average age of the global population is enormously growing. Age-related diseases have increased in tandem with longer life expectancies and concurrently, certain pathological disorders become more challenging to treat. Cancer can be considered the perfect example of what has just been stated.

One of the worst outcomes of cancer is cachexia, a multifactorial condition characterized by anorexia, body wasting, muscle and adipose tissue loss and inflammation. Of interest, aging as well is associated with loss of muscle mass, which is generally referred to as sarcopenia. Along this line, the onset of cachexia significantly lowers the likelihood of successfully managing older cancer patients, in which the skeletal muscle mass and function are affected by both aging and cancer.

The identification of the relationship between inflammation and altered energy homeostasis in cancer cachexia paved the way for proposing anti-inflammatory/immunomodulating strategies as tools useful to ameliorate cachexia by improving muscle-specific and energy metabolism.

The present study was aimed to investigate whether interleukin (IL)13 administration is relevant for muscle homeostasis during experimental cancer cachexia.

We performed *in vivo* experiments using 10 weeks old BALB/c mice subcutaneously inoculated or not with C26 tumor cells. Five days after subcutaneous inoculation we started IL13 treatment. In particular 1,5 µg of IL13 was intraperitoneally administered every day. The control received intraperitoneal injection of physiological solution. Fifteen days after tumoral cells inoculation all animal groups were euthanized and the samples were collected.

The results show that upon IL13 administration, the reduction of body weight in the C26 hosts was lower than expected and a slight but significant improvement of *Tibialis Anterior* muscle mass was observed. Spleen and liver size increased in tumour-bearing mice after IL13 supplementation, the former becoming larger than observed in untreated C26 hosts. Spleen increase could suggest a more intense contribution to haematopoiesis in order to resolve the inflammatory state, as an adaptive response to chronic inflammation, while liver enlargement could result from the activation of an acute phase response trying to fight and resolve systemic inflammation.

These preliminary data suggest that anti-inflammatory molecules such as IL13 could be useful to improve the loss of muscle mass occurring in tumour-bearing mice. Such observation also paves the way to suggest that IL13 could be a suitable tool to manage also other pathological conditions associated with skeletal muscle wasting and inflammation, such as aging-related sarcopenia.

## AMBULATORIO INTEGRATO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELL'ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO: CREAZIONE DI UNA RETE TRA OSPEDALE E TERRITORIO

**Pavan C.<sup>a</sup>, Lobba A.<sup>a</sup>, Grezzana M.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> UOC Geriatria Distretto 4 Ovest Veronese Ulss 9 Scaligera- Ospedale "Magalini" Via Ospedale, 2- 37069 Villafranca di Verona (VR)

chiara.pavan@aulss9.veneto.it

L'anemia nei pazienti anziani (definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità come un' emoglobina inferiore a 13 g/dl nei maschi ed inferiore a 12 g/dl nelle femmine) presenta una prevalenza significativa: in una revisione sistematica della letteratura si riscontra nel 12% degli anziani che vivono a domicilio, nel 47% degli anziani ospiti in strutture residenziali e nel 40% degli anziani ospedalizzati<sup>1</sup>. Si stima che nell' Unione Europea vi siano circa 15 milioni di anziani affetti da anemia con conseguenze avverse in termini di peggioramento della fragilità e diminuita performance fisica, aumento del rischio di cadute, deterioramento cognitivo, aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità<sup>2</sup>.

Da dicembre 2022 l'UOC Geriatria dell'Ospedale di Villafranca (VR) ha attivato, in collaborazione con l'UOC di Medicina Trasfusionale, un ambulatorio integrato per la presa in carico dei pazienti anziani affetti da anemia in condizioni di stabilità emodinamica. L'accesso al servizio avviene tramite invio della documentazione clinica ad un indirizzo email dedicato: gli assistiti vengono segnalati dai Medici di Medicina Generale, dai Medici del Dipartimento di Emergenza Urgenza, dagli specialisti ospedalieri ed ambulatoriali. I medici dell' UOC Geriatria si occupano personalmente di prendere in carico le richieste dando appuntamento in base all' urgenza clinica. Il servizio si articola in 3 mattine/settimana con accesso medio di 8 assistiti al giorno. I pazienti che necessitano di emotrasfusioni eseguono un controllo urgente dell' emocromo mentre per i pazienti candidati a terapia marziale endovenosa si procede direttamente con la visita medica e la successiva somministrazione della terapia. In accordo con i dati della letteratura gli assistiti risultano prevalentemente affetti da disturbi oncoematologici, anemie carenziali (in particolare sideropenica), anemia associata all'infiammazione cronica, anemia in corso di insufficienza renale cronica<sup>3</sup>.

La peculiarità del servizio risiede nel coinvolgimento di molteplici specialisti (MMG, Nefrologo, Ematologo, Gastroenterologo, Medico di Laboratorio, Medico di Emergenza) che si interfacciano con il Medico Geriatra per permettere la gestione diagnostico/terapeutica degli assistiti in assenza di ricovero ospedaliero (figura 1). Tale approccio integrato ha permesso di prendere in carico complessivamente ad oggi 497 assistiti comprensivi anche di pazienti direttamente indirizzati all'ambulatorio dal triage avanzato del Pronto Soccorso. La precoce definizione del percorso diagnostico, la contestuale effettuazione della visita e della terapia, la risposta entro 48 ore alle richieste di presa in carico ed il follow-up tramite email/contatto telefonico con il caregiver rappresentano i punti di forza di questo ambulatorio integrato.



Figura 1- Figure specialistiche coinvolte nella presa in carico ambulatoriale del paziente anziano affetto da anemia

#### Riferimenti bibliografici

1. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr 2008; 8:1
2. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. HemaSphere, 2018;2:3. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000040>
3. Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I treat anemia in older adults. Blood. 2024 Jan 18;143(3):20213. doi: 10.1182/blood.2022017626

## "METABOTYPING" OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS: SOD1 AND TARDBP MUTATED FIBROBLASTS DISPLAY ENHANCED METABOLISM AND GLYCOLYTIC STATE

**Perciballi E.<sup>1,2</sup>; Bovio F.<sup>1</sup>; Ferro S.<sup>1</sup>; Carletti R.<sup>2</sup>; Rosati J.<sup>2</sup>; Vescovi A.L.<sup>2</sup>; Fusi P.<sup>1</sup> and Ferrari D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milano-Bicocca, Italy

<sup>2</sup> Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Italy

e.perciballi@campus.unimib.it

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the loss of upper and lower motor neurons. More than 150 distinct genes have been found to be associated with ALS, among which *TARDBP* and *SOD1* play an important role.

Mutant *SOD1* protein induce toxicity through a gain-of-function mediated by the adoption of misfolded conformations and loose of correct metal binding coordination that leads to instability and formation of protein aggregates <sup>[1]</sup>. While mutant TDP-43 protein is mis-localized from the nucleus and aggregates in the cytoplasm, thus losing its RNA metabolism-related activity <sup>[2]</sup>.

Interplay between oxidative stress and metabolic dysfunctions has been associated with ALS development. Indeed, *SOD1* and TDP-43 mutations affect the electron transport chain (ETC) complexes activity, thus initiating a "vicious-cycle" that sustain metabolic stress <sup>[3]</sup>. In this study we included cell samples from two patients bearing the p.L145F and the p.S135N missense variants in *SOD1* <sup>[4]</sup> and symptomatic and asymptomatic members of a family with the p.G376D mutation in TDP-43 (manuscript in preparation). This cohort gave us the unprecedented opportunity to investigate alterations in the energy metabolism of ALS associated genes mutant cells, to better understand their role in disease progression.

Our preliminary data suggested that patients' fibroblasts have an imbalance in the oxidative stress versus antioxidant defence, while asymptomatic mutation carriers and healthy volunteers still rely on glutathione as protective mechanisms against ROS production.

We exploited the Agilent Seahorse technology to assess mitochondrial (dis)functionality and we observed an enhanced metabolic activity (higher production of ATP) with increased mitochondrial oxidative stress load and switch toward a more glycolytic state in patients vs asymptomatic and healthy fibroblasts. Of note, the most aggressive phenotype at cellular level also corresponded to the most aggressive form of ALS in the patients and to the late versus early stage of disease.

Our results are in accordance with the "hypermetabolism" theory of ALS <sup>[5]</sup> but, to find a correlation between genetic background, metabolic alterations and disease progression ("metabotyping"), these rearrangements must be corroborated in primarily disease affected cells (motor neurons, astrocytes and microglia) in light of their high energy demanding phenotype and continuous crosstalk for metabolites exchange. For this reason, we are exploiting reprogramming <sup>[6,7]</sup> and differentiation technology to design complex in vitro models to study pathological mechanisms within the unique background of each patient.

### References

1. Huai, J.; Zhang, Z. Structural properties and interaction partners of familial ALS-associated *SOD1* mutants. *Front. Neurol.* 2019,10, 527.
2. Prasad, A., et al. Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2019, 12.
3. Carrera-Julía, S., et al. Antioxidant Alternatives in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Review. *Frontiers in Physiology* 2020, 11.
4. Perciballi E., et al. Characterization of the p.L145F and p.S135N Mutations in *SOD1*: Impact on the Metabolism of Fibroblasts Derived from Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Antioxidants* (Basel) 2022, 11, 815.
5. Bouloup, C., et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009, 256, 1236–1242.
6. D'Anzi, A., Perciballi, E., et al. Production of CSSi013-A (9360) iPSC line from an asymptomatic subject carrying an heterozygous mutation in TDP-43 protein. *Stem Cell Research* 2022, 63, 102835.

## COGNITIVE STIMULATION: DOES VIRTUAL REALITY ENHANCE PATIENTS' ENGAGEMENT DURING SESSIONS?

**Pramaggiore E.<sup>a</sup>; Sartini D.<sup>a</sup>; Sacchetti M.<sup>a</sup>; Binaschi L.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Psicologia Clinica – A.O.U. Maggiore della Carità – Corso Mazzini, 18 – 28100 – Novara- Italia

pramaggioreelena@gmail.com

**Introduction:** Virtual Reality (VR) has emerged as a promising tool for cognitive stimulation in patients with cognitive impairment, including those with Mild Cognitive Impairment (MCI) and dementia; the same applies to traditional cognitive stimulation platforms<sup>(1)</sup>. However, the literature reveals certain issues regarding the acceptance of VR in terms of tolerability among patients, as some may experience dizziness, visual disturbances, nausea or disorientation<sup>(2)(3)</sup>.

**Objectives:** The aim of this study is to compare a VR-based cognitive stimulation intervention with that of a traditional cognitive stimulation platform, both in terms of (emotional) involvement and acceptability and tolerability from the patients' perspective.

**Methods:** A randomized clinical trial was conducted involving patients diagnosed with MCI or mild dementia, randomly assigned to two groups: one group participated in VR-based cognitive stimulation sessions (45 minutes, once a week for 8 weeks), while the other group used a traditional cognitive stimulation platform. Cognitive assessments were conducted using standardized scales, and quality of life was measured through validated questionnaires.

**Results:** Patients using VR demonstrated increased concentration, motivation and engagement, with higher scores on quality of life questionnaires. In contrast, the traditional group exhibited more modest and less significant improvements. Specifically, all patients who underwent cognitive stimulation through VR expressed satisfaction and motivation and they successfully accepted the intervention; moreover, none of them exhibited any side effects.

**Conclusions:** As we know, an increasing number of studies demonstrate that VR cognitive stimulation intervention is more effective in enhancing cognitive functions and quality of life in patients with MCI and dementia compared to traditional cognitive stimulation<sup>(4)</sup>. Our pilot study wants also to shed light on the aspects of tolerability and involvement in patients undergoing VR-based rehabilitation. The sample did not reveal any significant side effects associated with the use of VR. Furthermore, patients demonstrated greater engagement and appeared more enthusiastic during the VR sessions. In conclusion, integrating VR into therapeutic practices represents a promising alternative for managing cognitive issues, however, this is not the only data point to consider. Firstly, through VR it is possible to create sessions in which patients are fully immersed in a nearly ecological environment, which leads to increased enthusiasm and participation. Secondly, certainly further research must be conducted to determine if the use of VR is more appropriate for specific patient populations compared to others. In other words, we have to consider the individual variability in response to VR training and create standardized guidelines for its application in clinical practice.

### Riferimenti

- 1) Hee Tae Shin, Dae Yul Kim, Cho Rong Bae (et al.). Immersive virtual reality instrumental activities daily living training for mild dementia: a feasibility study. *Annals of Palliative Medicine* 2023; 12(2): 280-290.
- 2) Hwang J., Lee S. The effect of virtual reality program on the cognitive function and balance of the people with mild cognitive impairment. *J Phys Ther Sci.* 2017 Aug; 29(8):1283-1286.
- 3) Ling-Chun Huang, Yuan-Han Yang. The Long-term Effects of Immersive Virtual Reality Reminiscence in People With Dementia: Longitudinal Observational Study. *JMIR Serious Games* 2022; 10(3):e36720.
- 4) Kim H., Jung J., Lee S. Application of Virtual Reality in the Rehabilitation of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vision (Basel).* 2022 Nov 18; 6(4).

## L'INCIDENZA DELLE LESIONI DA PRESSIONE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA IPERCAPNICA TRATTATI CON VENTILAZIONE NON-INVASIVA PER PIÙ DI 24 ORE CONSECUTIVE

**Rocca E.<sup>a</sup>; De Vita N.<sup>a</sup>; Verdina F.<sup>a</sup>; Moretto F.<sup>a</sup>; Minelli F.<sup>a</sup>; Cammarota G.<sup>a,b</sup>;  
Bellan M.<sup>a</sup>; Pirisi M.<sup>a</sup>; Campanini M.<sup>a,c</sup>; Gavelli F.<sup>a,d</sup>; Grillenzoni L.<sup>e</sup>;  
Dal Molin A.<sup>a</sup>; Olivieri C.<sup>f</sup>; Crimi C.<sup>g</sup>; Crisafulli E.<sup>h</sup>; Vianello A.<sup>i</sup>; Noale D.<sup>a</sup>;  
Carpagnano E.<sup>j</sup>; Longhini F.<sup>m</sup>; Scotti L.<sup>a</sup>; Navalesi P.<sup>n</sup>; Vaschetto R.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Dipartimento Di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli, 17, 28100, Novara, Italia

<sup>b</sup> Dipartimento di Anestesia e Terapia intensiva, AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

<sup>c</sup> Dipartimento di medicina interna, Ospedale "Maggiore della Carità," Novara, Italia

<sup>d</sup> Dipartimento di Medicina d'urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità di Novara", Novara, Italia

<sup>e</sup> Ospedale degli Infermi, Medicina D'Urgenza, Ponderano, Biella, Italia

<sup>f</sup> Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Sant'Andrea, ASL VC, 13100 Vercelli, Italia

<sup>g</sup> Unità di Medicina respiratoria, Policlinico "G. Rodolico-San Marco" Ospedale Universitario, Catania, Italia

<sup>h</sup> Dipartimento di medicina respiratoria, Università di Verona e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia

<sup>i</sup> Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, Università di Padova, Italia

<sup>j</sup> Sezione di malattie dell'apparato respiratorio - Dipartimento di Scienze mediche di base, neuroscienze e organi di senso (DSMBNOS) - Policlinico di Bari, Italia

<sup>m</sup> Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università Magna Grecia, Catanzaro, Italia

<sup>n</sup> Dipartimento di Medicina - DIMED - Università di Padova, UOC Istituto di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia

eduardo.rocca@uniupo.it

**Introduzione:** L'uso della ventilazione non invasiva (NIV) per i pazienti ipercapnici e iposiemici in terapia intensiva (TI) e al di fuori della TI è cresciuto progressivamente negli ultimi due decenni. Il comfort del paziente è un fattore importante per il successo della NIV e dipende strettamente dalla scelta della corretta interfaccia. Se la pressione applicata tra l'interfaccia e la cute supera la pressione capillare, si possono presentare delle lesioni cutanee a causa del danno ischemico e la NIV deve essere interrotta. In letteratura l'incidenza delle ulcere facciali da pressione associate alle maschere da NIV varia dal 2% al 31% a seconda della durata del trattamento, delle impostazioni del ventilatore, dell'umidificazione e delle misure preventive adottate.

**Obiettivi:** Abbiamo valutato l'incidenza delle lesioni da pressione in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica trattati con NIV per un periodo di tempo superiore a 24 ore.

**Metodi:** Uno studio multicentrico osservazionale prospettico è stato condotto per quantificare l'incidenza delle lesioni da pressione in questo pattern di pazienti, ricoverati in reparti ordinari, di media intensità o in terapia intensiva. A 36 ore dall'inizio del trattamento NIV è stato effettuato un assessment dei pazienti con indicazione clinica a continuare il trattamento per valutare la presenza, il numero e la sede delle lesioni da pressione.

**Risultati:** Sono stati inclusi nello studio 108 pazienti (di cui 52 di sesso maschile) tra 8 centri ospedalieri italiani. Di questi, la maggior parte (60.7%) era ricoverato in un reparto a media intensità, mentre gli altri erano ricoverati in reparti di medicina interna (23.4%), di terapia intensiva (14%) o di pneumologia (1.9%). L'età mediana era di 77 (76-80) anni, il BMI di 27(25-28) kg/m<sup>2</sup>. Il Braden index è stato scelto per valutare il rischio di insorgenza di lesioni da pressione, e nella nostra coorte di pazienti era di 18 (18-19). La pressione positiva in fase espiratoria era 7 (6-8) cmH<sub>2</sub>O e in fase inspiratoria 17(16-18) cmH<sub>2</sub>O. Solamente il 60.4% delle NIV avevano un'umidificazione, di cui il 46.2% passiva (filtro HME), e il 14.2% attiva. Nella gran parte dei casi veniva seguito un protocollo di igiene della cute (85.7%) e frequentemente (67.9%) erano presenti medicazioni per la prevenzione delle lesioni da pressione sul viso associate al contatto con l'interfaccia. Al momento dell'assessment il 37% dei pazienti aveva un livello di discomfort moderato, intenso o insopportabile legato alla maschera per il trattamento NIV. L'incidenza delle lesioni da pressione individuata nella popolazione di pazienti presa in considerazione nel nostro studio è del 23%. Tra questi il 91% ha una lesione da pressione sul ponte nasale, il resto ha anche lesioni in una delle altre sedi esaminate nel nostro studio.

**Conclusioni:** L'incidenza delle lesioni da pressione in pazienti ipercapnici ventilati in NIV per periodi prolungati è ancora elevata al giorno d'oggi, e il livello di discomfort osservato nella nostra popolazione non è trascurabile.

# DIETARY PATTERN, FOOD GROUPS AND RISK OF FRAILITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS

**Ruzza S.<sup>a</sup>, Scotti L.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Università degli studi di Milano-Bicocca, piazza dell'Ateneo Nuovo 1, 20100 Milano

<sup>b</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli studi del Piemonte Orientale, Via Solaroli, 17, 28100 Novara

ste.ruzza@gmail.com

## Introduction

Frailty is a state of increased vulnerability resulting from age-associated declines in reserve and functions such that an adult no longer has the ability to react to daily events, challenges or more stressful events<sup>1</sup>. The quality of life of a frail adult could significantly decrease<sup>2</sup>: the risk of adverse outcomes such as falls, worsening disability, hospitalization, care home admission and mortality is higher in frail adults<sup>3</sup>. Furthermore, frailty is also associated with increased healthcare costs<sup>1</sup>.

Nutrition aspect seems to be strictly linked to frailty: a poor nutritional status is in fact potentially linked to all five criteria which determine frailty according to the Fried phenotype<sup>4</sup>. With this work we aim at exploring the association between a wide range of different food groups and dietary pattern and frailty, regardless the index used to define it.

## Methods

We performed a systematic search on Pubmed and Web of Science (WOS) databases from inception up to February 2024 to retrieve the published articles regarding the association between diet and frailty. The following terms were included in the search strategy: Mediterranean diet, Vegetarian/Vegan diet, DASH/Dietary approach to stop Hypertension, plant-based diet, frail/FI index.

Observational studies (cohort study and cross-sectional study), evaluating the relationship between any kind of dietary pattern/food group as exposure and frailty as outcome were included in the meta-analysis and the association measures as well as 95% confidence intervals (CI) extracted (odds ratio (OR), hazard ratio (HR) or relative risk (RR)) Random effect pooled estimates were calculated to pool the association measures retrieved from each study considering the highest food consumption or highest adherence to diet compared to lowest. Hartung Knapp adjustment was used when required.

## Results

Findings from the present meta-analysis showed that higher consumption of fruit, vegetables and fruit and vegetables results in a lower probability of frailty respectively of 15%,35% and 27% while higher consumption of meat seem to increase the probability of frailty although the association estimate is not statistically significant, considering all study designs jointly.

Regarding healthy dietary pattern such as mediterranean diet and plant-based diet, the analysis of cohort studies showed that the higher adherence to this pattern could decrease the risk of frailty of 32% and 23% respectively.

## Conclusion

Our findings suggest that higher consumption of healthy food such as fruit, vegetables or an higher adherence to healthy dietary pattern such as mediterranean could be beneficial regarding the development of frailty among older adults.

1 Doody P, Lord JM, Greig CA, Whittaker AC, Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition(s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically Developed and Ageing World. *Gerontology* 2023; 69: 927-945

2 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikker MO, Rockwood K, Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62;

3 Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R, et al. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med.* 2018;56:3-10;

4 Ni Lochlainn, M.; Cox, N.J.; Wilson, T.; Hayhoe, R.P.G.; Ramsay, S.E.; Granic, A.; Isanejad, M.; Roberts, H.C.; Wilson, D.; Welch, C.; et al. Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment. *Nutrients* 2021, 13, 2349. <https://doi.org/10.3390/nu13072349>

# SHAPING THE CONTEXT AROUND THE EXERCISE TO IMPROVE ITS ADHERENCE AMONG OLDER ADULTS

**Sanguedolce A.<sup>a</sup>, Rossetti G.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Azienda AUSL della Valle d'Aosta, Via Guido Rey 1, 11100 Aosta, Italy

<sup>b</sup> Department of Physiotherapy, Faculty of Sport Sciences, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Spain

a.sanguedolce@gmail.com

Nella lotta contro le malattie croniche non trasmissibili, l'attività fisica e l'esercizio fisico svolgono un ruolo fondamentale nella popolazione anziana, potendo influenzare positivamente altri stili di vita virtuosi connessi al movimento, come la vita sociale e la corretta alimentazione.

L'aderenza alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sull'attività fisica è però molto bassa, soprattutto in età avanzata, un periodo in cui l'indipendenza funzionale deve essere mantenuta.

Le prove attuali suggeriscono che la partecipazione a programmi di attività fisica può anche essere collegata al modo in cui gli operatori sanitari comunicano con i loro pazienti, attraverso strategie e competenze professionali appropriate. L'OMS ha suggerito da tempo che le persone dovrebbero essere supportate ad assumersi la responsabilità di controllare attivamente i propri determinanti di salute, intesi come stili di vita, promuovendo la riduzione delle barriere ed incentivando la ricerca dei facilitatori e della motivazione.

Esistono diverse strategie comunicative e modalità per favorire il cambiamento del comportamento, ma poche sono quelle utilizzate dagli operatori sanitari che dovrebbero promuovere maggiormente il movimento, poiché queste tradizionalmente appaiono prerogativa della psicologia clinica o a volte sono il risultato di formazioni non approfondite.

Per evitare enormi futuri costi sociali ed economici connessi alla scarsa attività fisica, i professionisti sanitari, specializzati in esercizio fisico e movimento attivo, dovrebbero anche essere adeguatamente formati nei metodi di comunicazione e tecniche di modifica del comportamento di comprovata efficacia. Tutto ciò, al fine di promuovere e mantenere l'attività fisica e l'esercizio, soprattutto nelle fasce più svantaggiate, creando un contesto favorevole, all'interno dell'alleanza terapeutica, utile all'accettazione di uno stile di vita attivo e globalmente sano.

Un approccio comunicativo professionale potrebbe essere il collante tra la medicina basata sulle prove di evidenza (EBM), l'esperienza clinica del professionista e i valori e le aspettative del paziente, in linea con il significato di "Evidence Based Practice".

Futuri studi dovrebbero valutare l'efficacia di metodologie e tecniche nel contesto specifico degli anziani, onde fornire indicazioni precise nei contesti clinici in cui si può cogliere ogni occasione per promuovere il movimento attivo.

In questo articolo discuteremo delle attuali prove di evidenza e proveremo a fornire alcuni suggerimenti per la pratica clinica, al fine di offrire strumenti pratici ai professionisti che si occupano di attività fisica ed esercizio.

## Bibliografia essenziale

1. Global Action Plan of Physical activity WHO 2018-2023
2. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour 2020
3. BJSM 2022 Nov Adherence to aerobic and muscle-strengthening activities guidelines: a systematic review and meta-analysis of 3.3 million participants across 32 countries
4. Gerontol Geriatr Med 2019 Jan. Adherence to Exercise Programs in Older Adults: Informative Report
5. Come trovare la motivazione per fare attività fisica Aging Project Uniupo <https://www.agingproject.uniupo.it/come-trovare-la-motivazione-per-fare-attivita-fisica/>
6. Understanding health behavior change by motivation and reward mechanisms: a review of the literature 2023
7. Interventions to Improve Long-Term Adherence to Physical Rehabilitation: A Systematic Review 2024
8. BMJ Open - 2023 AprUK physiotherapists delivering physical activity advice: what are the challenges and possible solutions? A qualitative study
9. Phys Ther Sport 2021 May Many physiotherapists lack preparedness to prescribe physical activity and exercise to people with musculoskeletal pain: A multi-national survey
10. Int J Environ Res Public Health 2023 Nov Physiotherapy-Led Health Promotion Strategies for People with or at Risk of Cardiovascular Diseases: A Scoping Review
11. BJSM, March 2024 Consensus statement What should all health professionals know about movement behaviour change? An international Delphi-based consensus statement
12. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11th edition
13. Health Promotion Glossary Terms WHO 2021
14. Review J Sci Med Sport 2018 Jun; Physiotherapists use a small number of behaviour change techniques when promoting physical activity: A systematic review comparing experimental and observational studies
15. Syst Rev 2024 May 21 Efficacy of interventions and techniques on adherence to physiotherapy in adults: an overview of systematic reviews and panoramic meta-analysis
16. Age Ageing 2024 Apr Barriers and motivators to undertaking physical activity in adults over 70-a systematic review of the quantitative literature
17. From expert to coach: health coaching to support behavior change within physical therapist practice, 2021
18. Michie, S. & Johnson, M. (2013). Behaviour Change Techniques. In MD Gellman & J Rick Turner, Encyclopaedia of Behavioral Medicine (pp 182-187). New York: Springer. The Behavior Change Technique Taxonomy (v1) of 93 Hierarchically Clustered Techniques: Building an International Consensus for the Reporting of Behavior Change Interventions, 2013
19. Santos, A. C., Willumsen, J., Meheus, F., Ilbawi, A., & Bull, F. C. (2023). The cost of inaction on physical inactivity to public health-care systems: a population-attributable fraction analysis. The Lancet Global Health, 11(1), e32-e39.
20. Ann Behav Med. 2024 Mar; 58(3): 216-226. Use of behavior change techniques in physical activity programs and services for older adults: findings from a rapid review Heidi Gilchrist et Al.
21. [https://www.physio-pedia.com/Evidence\\_Based\\_Practice\\_\(EBP\)](https://www.physio-pedia.com/Evidence_Based_Practice_(EBP))
22. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(24\)00150-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(24)00150-5/fulltext)
23. <https://www.who.int/europe/news/item/17-02-2023-new-who-oecd-report-increasing-physical-activity-could-save-the-eu-billions-annually>
24. Int J Environ Res Public Health 2021 Feb 19;18(4):2023. doi: 10.3390/ijerph18042023. Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review

## THE ROLE OF FAMILY AND COMMUNITY NURSE IN EUROPE: PRELIMINARY RESULTS OF INTERNATIONAL SURVEY (SURVEIFEC)

**Santomauro I.<sup>a</sup>; Bassi E.<sup>a</sup>; Durante A.<sup>b,c</sup>; Busca E.<sup>a,d</sup>; Basso I.<sup>a</sup>; Caristia S.<sup>e</sup> e Dal Molin A.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, 28100 Novara, Italia

<sup>b</sup> Fondazione Toscana "G. Monasterio", Via Giuseppe Moruzzi 1, 56124 Pisa, Italia

<sup>c</sup> Centro Interdisciplinare di Scienze della Salute, Scuola Superiore Sant'Anna, Piazza Martiri della Libertà 33, 56127 Pisa, Italia

<sup>d</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Via Mazzini 18, 28100 Novara, Italia

<sup>e</sup> Dipartimento per lo Sviluppo Sostenibile e la Transizione Ecologica, Via G. Ferraris, 13100 Vercelli, Italia

isabella.santomauro@uniupo.it

**Introduzione:** L'invecchiamento della popolazione e le malattie cronico-degenerative rappresentano sfide significative del XXI secolo<sup>1</sup>. La pandemia da Covid-19 ha messo in evidenza la necessità di rivedere la riorganizzazione sanitaria e l'integrazione ospedale-territorio<sup>2</sup>. Già dal 2000 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e successivamente il DM 77/2022 ha delineato una figura infermieristica in grado di prendersi in carico i bisogni dei cittadini e della comunità denominata: Infermiere di Famiglia e Comunità (IFeC)<sup>3</sup>. Tuttavia, l'implementazione degli IFeC in Europa risulta non uniforme a causa di diverse barriere normative, organizzative e talvolta culturali<sup>4,5</sup>. Alla luce di queste considerazioni, emerge l'importanza di condurre studi in questo ambito.

**Obiettivo:** Mappare il ruolo, *scope of practice*, e la formazione degli infermieri nei contesti di cure primarie in Europa; Esplorare le esperienze e le competenze agite dai professionisti che lavorano direttamente nei contesti di cure primarie in Europa.

**Materiali e Metodi:** È in corso uno studio con un duplice approccio: una survey europea attraverso un questionario strutturato tramite RedCap (fase quantitativa) e un qualitativo-descrittivo attraverso interviste semi-strutturate (fase qualitativa). Per la prima fase dello studio sono stati considerati arruolabili 91 soggetti che potessero fornire informazioni circa l'assistenza di cure primarie nel proprio Paese. È prevista un'analisi quantitativa descrittiva, nella prima fase e un'analisi qualitativa, utilizzando la *Content Analysis*<sup>6</sup> nella seconda fase.

**Risultati preliminari:** Si presentano i risultati preliminari derivante un'iniziale analisi della prima fase dello studio. Lo studio è iniziato il 15 marzo ed è attualmente ancora in corso. Al 25 luglio, 16 soggetti hanno partecipato alla survey (n=12 donne e n=4 uomini) con un'età media di 42 anni (DS±8). I 16 partecipanti provengono da 10 paesi europei: Italia, Spagna, Grecia, Svizzera, Germania, Norvegia, Finlandia, Gran Bretagna, Olanda e Turchia. In 14 di questi Paesi è presente la figura dell'IFeC. In Norvegia, al posto dell'IFeC, esiste la figura dell'*Home Health Nurse*, in Grecia non è presente né l'IFeC né un ruolo professionale simile secondo la definizione dell'OMS del 2000 e infine, in Germania è presente anche la figura dell'*Advanced Practice Nurse* che lavora nei contesti di cura privati. Il livello di formazione minimo richiesto è differente, infatti, in Italia per esercitare il ruolo da IFeC bisogna essere in possesso della laurea triennale e del master di I livello in Infermieristica di Famiglia e Comunità, contrariamente in Germania, Finlandia, Norvegia, è sufficiente la laurea triennale.

**Conclusioni:** Questi risultati preliminari offrono una panoramica dell'IFeC in diversi paesi europei, mettendo in risalto le diversità rispetto al contesto italiano. Queste informazioni sono fondamentali per la fase successiva dello studio, che prevederà un approfondimento diretto delle competenze dei partecipanti, permettendo una comprensione più approfondita delle esperienze e delle sfide incontrate nei diversi contesti europei.

### Referenze:

- World Health Organization. World Health Day 2012: ageing and health: toolkit for event organizers [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70840>
- WHO. Global Health Estimates [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>
- Aimaretti G, Bidone S, Campagna S, Dal Molin A, Dimonte V, Faggiano F, et al. [Position Paper Infermiere di famiglia e di comunità. I Luoghi della Cura 2019]. 2019 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.luoghicura.it/operatori/professionisti/2019/12/position-paper-infermiere-di-famiglia-e-di-comunita/>
- Torrens C, Campbell P, Hoskins G, Strachan H, Wells M, Cunningham M, et al. Barriers and facilitators to the implementation of the advanced nurse practitioner role in primary care settings: A scoping review. *Int J Nurs Stud*. 2020; 104:103443. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103443>
- Busca E, Savatteri A, Calafato TL, Mazzolini B, Barisone M, Dal Molin A. Barriers and facilitators to the implementation of nurse's role in primary care settings: an integrative review. *BMC Nurs*. 2021; 20(1):171.
- Mayring P. Qualitative content analysis. Vol. 1, A companion to qualitative research. Frankfurt: SAGE; 2004. 159–176 p.

## UN INTERVENTO DI COACHING INFERMIERISTICO CON TELE-MONITORAGGIO DOMICILIARE: PROTOCOLLO DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO DI FATTIBILITÀ

**Basso I.<sup>1</sup>; Bassi E.<sup>1</sup>; Durante A.<sup>2,3</sup>; Vairo C.<sup>1,4</sup>; Campanini M.<sup>4</sup>;  
Patti Giuseppe Rocco Salvatore<sup>1</sup>; Pirisi Mario<sup>1</sup>;  
Bellan Mattia<sup>1</sup> & Alberto Dal Molin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara, Italy

<sup>2</sup> Sant'Anna School of Advanced Studies, Health Science Interdisciplinary Center, Pisa, Italy

<sup>3</sup> Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa, Italy; <sup>4</sup>University Hospital of Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italy

cristian.vairo@uniupo.it

**Introduzione:** La gestione domiciliare dello scompenso cardiaco è complessa, soprattutto dopo un episodio di esacerbazione di malattia. I pazienti possono avere difficoltà ad adattare il loro stile di vita alle indicazioni ricevute alla dimissione e possono provare ansia riguardo alla transizione ospedale-domicilio.<sup>1,2</sup>

L'obiettivo dello studio è quello di valutare la fattibilità e l'accettazione di un intervento di coaching telefonico infermieristico con tele-monitoraggio domiciliare dei parametri vitali.

**Metodo:** Verrà condotto uno studio pilota randomizzato controllato. Quarantacinque persone di età pari o superiore a 65 anni con scompenso cardiaco acuto, in dimissione da tre servizi medici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Novara, saranno invitate a partecipare. I partecipanti saranno assegnati casualmente (1:2) al gruppo di intervento o al gruppo di controllo. Il gruppo di intervento riceverà un programma di supporto che prevede un 1) incontro educativo pre-dimissione; 2) sessioni di coaching telefonico per 6 mesi; 3) un programma di tele-monitoraggio domiciliare di peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e saturazione. Anche i caregivers dei pazienti saranno invitati a partecipare. Il sistema di tele-monitoraggio invierà automaticamente i parametri all'infermiere, che in base alla presenza di sintomi di congestione deciderà se rafforzare il monitoraggio fornendo raccomandazioni per l'autogestione della salute, richiedere una consulenza medica specialistica o fare riferimento ai servizi di emergenza.

Gli esiti della fattibilità saranno valutati utilizzando un approccio multimetodo. I dati quantitativi saranno raccolti per indagare le informazioni sul processo (e.g., tasso di reclutamento), sull'approvvigionamento di risorse (e.g., tasso di ritenzione), l'aderenza dei pazienti all'intervento, nonché rispetto agli esiti clinici come riammissioni per qualsiasi causa riammissione correlate a scompenso cardiaco e capacità di self-care. Inoltre, i partecipanti assegnati al gruppo di intervento saranno intervistati per esplorare la soddisfazione e la percezione riguardo alla partecipazione.

**Conclusioni:** In linea con le raccomandazioni del Medical Research Council<sup>3</sup>, condurre uno studio di fattibilità è un passo cruciale nella progettazione di un trial definitivo, allo scopo di massimizzare i benefici dell'intervento. Il coinvolgimento dei pazienti in questo processo è fondamentale per garantire la rilevanza e la validità del progetto di ricerca.

Questo abstract è realizzato nell'ambito del progetto NODES, finanziato dal MUR sui fondi M4C2 - Investimento 1.5 Avviso "Ecosistemi dell'Innovazione", nell'ambito del PNRR finanziato dall'Unione europea - NextGenerationEU (Grant agreement Cod. n.ECS00000036).

References:

- 1) Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, Jaskowiak A, Gallagher T, Goldberg LR, Kangovi S, Alexander M, Riegel B, Barg FK, Kimmel SE. Heart Failure Home Management Challenges and Reasons for Readmission: a Qualitative Study to Understand the Patient's Perspective. *J Gen Intern Med.* 2018 Oct;33(10):1700-1707. doi: 10.1007/s11606-018-4542-3. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992429; PMCID: PMC6153210.
- 2) Sedlar N, Lainscak M, Farkas J. Self-care perception and behaviour in patients with heart failure: A qualitative and quantitative study. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):2079-2088. doi: 10.1002/ehf2.13287. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33719209; PMCID: PMC8120357.
- 3) Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, Boyd KA, Craig N, French DP, McIntosh E, Petticrew M, Rycroft-Malone J, White M, Moore L. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2021 Sep 30;374:n2061. doi: 10.1136/bmj.n2061. PMID: 34593508; PMCID: PMC8482308.

## COLORECTAL CANCER CELLS INDUCE METABOLIC REPROGRAMMING IN ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS BY IMPAIRING MITOCHONDRIAL FUNCTION

**Varalda M.<sup>1</sup>; Cracas S.<sup>1</sup>; Volpe I.<sup>1</sup>; Antona A.<sup>1</sup>; Venetucci J.<sup>1</sup>; Nikaj H.<sup>3</sup>; Bettio V.<sup>1,2</sup>; Valente G.<sup>1,4</sup>, Gentili S.<sup>1,3,5</sup> e Capello D.<sup>1,2</sup>**

- <sup>1</sup> Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy
- <sup>2</sup> UPO Biobank, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy
- <sup>3</sup> General Surgery Division, University of Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italy
- <sup>4</sup> Pathology Unity, Ospedale "Sant'Andrea", Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Vercelli, Italy
- <sup>5</sup> Department of Health Sciences University of Piemonte Orientale, Novara, Italy

marco.varalda@uniupo.it

Obesity is a well-known risk factor for cancer, however, the molecular mechanisms underlying this crosstalk are only partially known<sup>1-2</sup>. During aging, adipose tissue undergo a series of metabolic and cellular alterations, including fat mass increases, low grade chronic inflammation, insulin resistance and senescence, that exacerbate pathological conditions such obesity and cancer. White adipose tissue (WAT) and AT-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) represent an important component of the tumor microenvironment and may contribute to cancer progression<sup>3-6</sup>.

The role of ADSCs in tumorigenesis is still debated. Evidence shows that cancer can induce tumor-like metabolic reprogramming in MSCs and a pro-tumorigenic phenotype<sup>7</sup>. Conversely, other studies report an anti-tumorigenic activity of MSCs<sup>8</sup>.

Here, we investigated the interplay between two colorectal cancer (CRC) cell lines and human ADSCs to validate the hypothesis of metabolic reprogramming of ADSCs by cancer cells and characterize the molecular mechanisms underlying this process. Our data showed that treating CRC cells with ADSCs conditioned medium (CM) did not increase tumor growth. On the contrary, cancer cells cocultured with ADSCs displayed a significant increase in cell viability, while ADSCs displayed a significant accumulation of lipid droplets and mitochondrial depolarization. ADSCs treated with CRC-CM showed upregulation of adipocytes and fibroblast markers, as well as increase in lipid droplets accumulation, mitochondrial network degradation, mitochondrial depolarization, mitophagy and glycolysis upregulation. Western blot analyses showed downmodulation of AMPK and PGC1- $\alpha$ , suggesting mitochondrial biogenesis inhibition.

Altogether, our results evidence a strong interplay between ADSCs and cancer cells. Whereas naïve ADSC-CM showed no tumorigenic activity, ADSCs co-cultured with cancer cells sustain tumor growth, and ADSCs exposed to cancer cell secretome undergo metabolic reprogramming, with lipid droplets accumulation, mitochondrial dysfunction, and mitophagy. Our data contribute to understanding the role of AT in tumor development and progression and will help to identify new druggable pathways and anti-cancer therapeutic strategies.

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization Accessed February 24, 2021. [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
2. Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y. et al. (2013) Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 8, e53916
3. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eur J Clin Invest*. 2015 Nov;45(11):1209-17. doi: 10.1111/eci.12519. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26291691; PMCID: PMC5049481.
4. Baptista LS. Adipose stromal/stem cells in regenerative medicine: Potentials and limitations. *World J Stem Cells*. 2020 Jan 26;12(1):1-7. doi: 10.4252/wjsc.v12.i1.1. PMID: 32110271; PMCID: PMC7031762.
5. Spees, J. L. et al. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res. Ther.* 7, 125 (2016).
6. Cozzo, A., Fuller, A. M. & Makowski, L. Contribution of adipose tissue to development of cancer. *Compr. Physiol.* 8, 237-282 (2017).
7. Yang E, Wang X, Gong Z, Yu M, Wu H, Zhang D. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Oct 19;5(1):242. doi: 10.1038/s41392-020-00359-5.
8. Klopp AH, Gupta A, Spaeth E, Andreef M, Marini F. Concise review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? *Stem Cells*. 2011;29(1):11-9.

## AGING IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A COMPARISON OF YOUNGER-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS AND LATE-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS

**Vercellino N.<sup>a</sup>; Apostolo D.<sup>a</sup>; Bassi E.<sup>a,b</sup>; Minisini R.<sup>a</sup>;  
Dal Molin A.<sup>a,b</sup>; Bellan M.<sup>a,b,c,d</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>b</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità di Novara, 28100 Novara, Italy

<sup>c</sup> Center for Autoimmune and Allergic Disease (CAAD), Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine and Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Maggiore della Carità, 28100 Novara, Italy

nicole.vercellino@uniupo.it

**Introduction and aim of the study:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a multifactorial autoimmune disorder characterized by a chronic inflammation mainly affecting synovial joints. RA is estimated to be prevalent in up to 1-2% of the global population and it most likely occurs in individuals aged 30-50, however there is a current tendency of the disease onset to occur later in life, around the age of 60, with growing incidence. This later disease form, known as late-onset rheumatoid arthritis (LORA), is becoming prevalent due to the growing elderly population worldwide. On the other hand, younger-onset rheumatoid arthritis (YORA) is diagnosed in individuals under the age of 60<sup>1</sup>. In this review, we discuss RA and its features in the context of aging, distinguishing biological and clinical aspects characterizing YORA and LORA.

**Method:** We performed a literature search for reviews and original articles evaluating the characteristics, clinical features, pathogenesis and onset of RA. Furthermore, we searched the PubMed, Medline, and Cochrane libraries using the following search strategy: (Rheumatoid Arthritis OR younger onset rheumatoid arthritis OR late onset rheumatoid arthritis) AND (aging OR immunosenescence).

**Results:** Our results reveal significant interactions among several cell subsets including macrophages, synovial fibroblasts, T and B lymphocytes as well as senescent B and T cells in both YORA and LORA. However, each group exhibits a distinct synovial microenvironment. This aspect is highlighted by some key molecular markers, that under specific stimuli, influence the migration of some particular cell types towards the synovium reducing their presence in the circulation and ultimately contributing to progressive inflammation at the affected site. In addition, age-related features such as genomic instability, reduced telomerase activity and markers of immunosenescence are more prominent in LORA; this group also shows higher levels of pro-inflammatory cytokines linked to inflammaging compared to YORA. LORA affects genders more evenly compared to YORA. Regarding genetic factors, allele variants play a crucial role in the different onset of the disease in the two groups. Moreover, clinical scores, involvement of different types of joints, the bone erosive status and laboratory parameters such as autoantibodies, acute phase markers, suggest differences in the inflammatory process between YORA and LORA. Some data discrepancies among the different cohorts and ethnicities underline the complexity of RA pathogenesis at different ages.

**Conclusion:** These findings highlight that a better understanding of the pathogenetic molecular pathways and clinical differences involved in YORA and LORA groups will drive to novel and more defined guidelines and medical decision strategy in this age-related disease.

### References

1. Li, X., Cesta, A., Movahedi, M., and Bombardier, C. (2022). Late-onset rheumatoid arthritis has a similar time to remission as younger-onset rheumatoid arthritis: results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Arthritis Res Ther* 24. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02952-1>.

## EVALUATION OF THE INFLUENCE OF 17, $\beta$ -ESTRADIOL AND 1,25 $\alpha$ DIHYDROXYVITAMIN D3 ON SARS-CoV-2 INFECTION *IN VITRO*

**Vercellino N.<sup>a</sup>; Minisini R.<sup>a</sup>; Apostolo D.<sup>a</sup>; Ferrari A.<sup>b</sup>; Sammartino J.C.<sup>c</sup>;  
Lilleri D.<sup>b</sup>; Bellan M.<sup>a,d,e</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy;

<sup>b</sup> Microbiology and Virology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 27100 Pavia, Italy

<sup>c</sup> Department of Clinical- Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Università degli Studi di Pavia, 27100 Pavia, Italy

<sup>d</sup> Center for Autoimmune and Allergic Disease (CAAD), Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine and Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Maggiore della Carità, 28100 Novara, Italy

nicole.vercellino@uniupo.it

**Introduction and aim of the study:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a single stranded positive virus causing Coronavirus Disease (COVID-19) that has been identified for the first time in Wuhan, China, in November 2019. Men are more prone to develop severe manifestations than women; indeed, the interaction among genetic, hormonal and environmental factors seems to influence the outcome of the disease, which may indicate a role of the sex hormone 17, $\beta$ -Estradiol (E2) and 1,25  $\alpha$  dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3/calcitriol) in this context. Indeed, E2 and vitamin D3 act upon key gene pathways as important immunomodulatory players and supporting molecules in several infectious respiratory diseases<sup>1</sup>. In this study, we aimed to evaluate the influence of E2 and vitamin D3 on VSV-SARS-CoV-2-S $\Delta$ 21 and SARS-CoV-2 infection *in vitro*.

**Materials and methods:** To perform the experiments we used the recombinant VSV-SARS-CoV-2-S $\Delta$ 21 and the SARS-CoV-2 virus on the Vero E6 cells, the infection was set in presence of the different treatments following pre-treatment and pre-post-treatment models. VSV-SARS-CoV-2-S $\Delta$ 21 and SARS-CoV-2 infections were evaluated through FFU (Focus Forming Units) assay in immunofluorescence and 50% Tissue Culture Infectious Dose (TCID<sub>50</sub>) after 12 hours and 24 hours respectively. Bio-Plex Multiplex System allowed to detect the cytokines, chemokines and growth factors present in the supernatants of infected and not infected Vero E6 cells. Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), Vitamin D Receptor (VDR) and Programmed Death- Ligand 1 (PD-L1) gene expression were evaluated through the Real Time qPCR.

**Results:** ACE2 and VDR receptors gene expression did not change during the time with the different treatments. Infection with VSV-SARS-CoV-2-S $\Delta$ 21 showed a significant decrease in FFU count in presence of E2, vitamin D3 and in combination in pre-treatment model, while in pre-post-treatment model there was an inhibition only in presence of E2. Infection with SARS-CoV-2 pointed out a decrease in viral titre in presence of E2 and vitamin D3 alone in pre-post-treatment model, while there was an increase of viral production when used in combination. Measurement of cytokines in the supernatants of infected and non-infected cells revealed an increase only for the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). The Real Time qPCR showed an increase of the PD-L1 gene expression in the infected cells in both models.

**Conclusion:** The treatment with 17, $\beta$ -Estradiol and 1,25 $\alpha$  dihydroxyvitamin D3 is able to exploit an inhibitory effect on SARS-CoV-2 infection demonstrating their protective role against viral infection.

### Reference

1.Peruzzu, D., Pagano, M.T., Pierdominici, M., Ruggieri, A., Antinori, A., D'Offizi, G., Petrosillo, N., Palmieri, F., Piselli, P., Boumis, E., et al. (2021). Synergy Between Vitamin D and Sex Hormones in Respiratory Functionality of Patients Affected by COVID-19. *Front Pharmacol* 12, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683529>.

## EVALUATION OF THE MODULATION OF GAS6/TAM SYSTEM IN FIBROSIS *IN VITRO*

**Ferreira L.L.<sup>a</sup>; Vercellino N.<sup>a</sup>; Apostolo D.<sup>a</sup>; Minisini R.<sup>a</sup>; Patrucco F.<sup>a,b</sup>; Bellan M.<sup>a,c,d</sup>**

<sup>a</sup> Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>b</sup> Unit of Respiratory Diseases, Department of Specialty Medicine, Maggiore della Carità University Hospital, 28100 Novara, Italy

<sup>c</sup> Center for Autoimmune and Allergic Disease (CAAD), Università del Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine and Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Maggiore della Carità, 28100 Novara, Italy

nicole.vercellino@uniupo.it

**Introduction and aim of the study:** TAM receptors - Tyro3, Axl and Mer - and their main ligand Growth Arrest- Specific 6 (Gas6) represent a highly pleiotropic system implicated in the regulation of inflammation and development of fibrosis. Recently, it has been reported increased expression of Gas6 and Axl in lung samples and in fibroblasts culture from Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) patients compared with normal subjects<sup>1</sup>. Based on this, the aim of this study was to explore the involvement of Gas6/TAM in the fibrotic signaling and to evaluate the inhibition of this system in the modulation of fibroblast activity.

**Material and methods:** IPF fibroblasts (IPF FB, CCL-134) and control human pulmonary fibroblasts (HPF, C12360) were cultured and treated with R428 (Axl-specific inhibitor), LDC1267 (TAM inhibitor) or Nintedanib (IPF approved drug), in order to evaluate the impact of these drugs on cell proliferation, cell migration and gene expression of pro-fibrotic and pro-inflammatory genes. TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  were used as inducers of pro-inflammatory milieu and fibroblast-to-myofibroblast differentiation, respectively. ELISA assay was performed to measure soluble Axl (sAxl) levels in the conditioned medium. To investigate the impact of IPF FB and HPF on macrophage polarization, we indirectly co-cultured the fibroblasts with monocyte-derived macrophages and analysed the expression of specific M1 and M2 markers.

**Results:** Cell proliferation was monitored in fibroblasts treated with TGF- $\beta$ , the drugs and the combination of both. While in the presence of LDC1267 and Nintedanib only minor differences in cell confluence were detected between IPF FB and HPF, R428 at higher concentration (1  $\mu$ M) seemed to have a higher inhibitory impact on IPF FB. Regarding cell migration, the fibroblasts treated with LDC1267 exhibited slower wound closure. IPF FB were, in general, more affected by the different treatments and showed lower cell migration than HPF. In particular, R428 (1  $\mu$ M) treatment led to a relative wound closure of 76% in HPF, but only 56% in IPF FB, by the end of 60 hours. The pre-treatment of the fibroblasts with R428 prior to the TNF- $\alpha$  treatment had a cumulative effect in the upregulation of IL-6, but induced the reduction of TGF- $\beta$  expression. In this same experiment, while Axl mRNA showed no significant differences among conditions and cell types, sAxl was elevated by the TNF- $\alpha$  treatment and these levels were moderately diminished by the pre-treatment with R428. The co-culture of HPF and IPF FB with monocyte-derived macrophages from healthy donors led to a significantly increased expression of MRC1 (M2 marker), while the expression of FN1 (M2 marker) and TNF- $\alpha$ , CXCL10 (M1 markers) was moderately increased.

**Conclusion:** Collectively, these results suggest that R428 and LDC1267 impact the proliferation and migration of activated fibroblasts, and may influence the fibrotic process through the modulation of TAM signaling. Moreover, these preliminary findings underline the influence of fibroblasts on macrophage polarization, which confirms the importance of cell cross-talk during fibrotic pathologies.

### References

1. Espindola, M.S., Habel, D.M., Narayanan, R., Jones, I., Coelho, A.L., Murray, L.A., Jiang, D., Noble, P.W., and Hogaboam, C.M. (2018). Targeting of TAM receptors ameliorates fibrotic mechanisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1519OC>.

## PRELIMINARY DATA OF ICV DELIVERY OF HUMAN NEURAL STEM CELLS IN A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

**Vulcano E.<sup>1</sup>, Lombardi I.<sup>1</sup>, Rasà D.<sup>2,3</sup>, Ferrero C.<sup>2,3</sup>, Perciballi E.<sup>4</sup>, Ferro S.<sup>1</sup>, Carletti R.M.<sup>4</sup>, Gelati M.<sup>4</sup>, Profico D.<sup>4</sup>, Mazzini L.<sup>5</sup>, Vercelli A.<sup>2,3</sup>, Vescovi A.L.<sup>6,7</sup>, Boido M.<sup>2,3</sup>, Ferrari D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milano-Bicocca, Italy

<sup>2</sup> N.I.C.O., University of Turin, Italy

<sup>3</sup> Department of Neuroscience "Rita Levi Montalcini", University of Turin, Italy

<sup>4</sup> Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Production Unit of Advanced Therapies (UPTA), Institute for Stem-Cell Biology, Regenerative Medicine and Innovative Therapies (ISBReMIT), San Giovanni Rotondo, Italy

<sup>5</sup> Azienda Ospedaliera-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara, Italy

<sup>6</sup> Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy

<sup>7</sup> Link Campus University, Rome, Italy

e.vulcano@campus.unimib.it

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a relentlessly fatal neurodegenerative disease leading to a rapid paralysis and death<sup>1</sup>. To date, the precise *primum movens* and an effective therapy are still lacking.

However, Neural Stem Cells (NSCs) transplant is under evaluation as a promising strategy to tackle this devastating disease. In accordance, intra-spinal cord transplantation of hNSCs showed beneficial effects during several pre-clinical studies<sup>2,3,4</sup>. These encouraging results led to phase I Clinical Trials on ALS patients which demonstrated that this approach could transiently decrease the progression of the disease<sup>5,6</sup>. Nevertheless, several limits of this procedure have been highlighted.

Concerning this, we are investigating the use of intracerebroventricular (ICV) transplantation of hNSCs as a less-invasive method for cell delivery in the nervous system using athymic and SOD1G93A mice. Our initial data show that the ICV transplant is well tolerated. The behavioral and histopathological analysis performed on cervical and lumbar parts of the spinal cord suggest a slight positive trend in the hNSCs transplanted group compared with the controls. Overall, the so far collected data might suggest that the hNSCs ICV transplant could represent an effective strategy to delay the decline of motor performances and maximize the spread of the hNSCs putative healing factors in an experimental model of ALS. In parallel, we are elucidating the metabolic profile of ALS cells derived from human induced Neural Stem Cells (hiNSCs) aiming to provide a platform to unravel the pathological mechanisms underpinning ALS and to test insightful therapeutic strategies. Nevertheless, further studies are necessary to confirm these hypotheses.

1. Brown et al., (2017). The New England Journal of Medicine, doi.org/10.1056/NEJMra1603471

3. Thomsen et al., (2018). Stem Cells Transl Med., doi: 10.1002/stem.2825

4. Zalfa et al., (2019) doi: 10.1038/s41419-019-1582-5.

5. Mazzini et al., (2015). Bio Med Central (BMC) Translational Medicine, doi: 10.1186/s12967-014-0371-2

6. Mazzini et al., (2019). Stem Cells Transl Med., doi: 10.1002/sctm.18-0154.

**UPO** AGING PROJECT  
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



**Aging in progress:  
dalla ricerca di base  
all'applicazione  
sul territorio**

**3 | 4** Ottobre  
Congresso Scientifico

**5** Ottobre 2024  
Congresso per Cittadini

NOVARA | Via E. Perrone 18  
**Aula Magna e Auditorium Gaudenzio Cattaneo  
Campus Perrone**

Segreteria Organizzativa  
**New Aurameeting**  
[newaurameeting.it](http://newaurameeting.it)

Segreteria Scientifica  
**Aging Project**  
[agingproject.uniupo.it](http://agingproject.uniupo.it)