



**Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in Sanità**

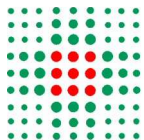
Contributo 5 per 1000 anno 2020 (redditi anno 2019) pari ad Euro 938.259,51 - Elenco Progetti da realizzare CUP N.: D35F21002140001

Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE\*: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI - BOLOGNA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Inizio indicativo progetto	Durata prevista
1	Sviluppo di strumenti per la modellazione e progettazione di trattamenti personalizzati in ortopedia - PI Ing. Alberto Leardini	€ 167.493,00	€ 167.493,00	01/02/2022	24 mesi
2	Valutazione del trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica con la tecnica Vertebral body Tethering - PI Dott. Konstantinos Martikos	€ 16.749,30	€ 16.749,30		24 mesi
3	Lesioni del legamento crociato anteriore: sequenziamento di nuova generazione, registro e biobanca per l'identificazione di fattori predittivi di rischio - PI Dott.a Elena Pedrini	€ 25.965,94	€ 25.965,94		24 mesi
4	Approcci di radiologia diagnostica ed interventistica nuovi e a basso costo per identificare nuovi targets nel trattamento delle lesioni muscolo-scheletriche - PI Dott. Alessandro Di Martino	€ 23.666,85	€ 23.666,85		24 mesi
5	"Documentare Archiviare Conoscere (DAC)": Analisi retrospettiva di documenti sanitari (digitali) allo scopo di sviluppare un algoritmo predittivo di supporto decisionale clinico in chirurgia vertebrale, attraverso tecniche di Intelligenza Artificiale - PI Dott. Giovanni Barbanti Brodano	€ 58.622,55	€ 58.622,55		24 mesi
6	Metodica di estrazione di collagene umano per protocolli di medicina rigenerativa - Human Re-Coll - PI Dott. Marco Govoni	€ 25.123,95	€ 25.123,95		24 mesi
7	Fattori legati al paziente e ruolo del microambiente patologico nel potenziale rigenerativo/riparativo di terapie cellulari ed acellulari in medicina rigenerativa muscoloscheletrica - PI Dott.a Milena Fini	€ 142.369,05	€ 142.369,05		24 mesi
8	Prevenzione, diagnosi e trattamento della fragilità ossea - PI Prof. Nicola Baldini	€ 52.383,44	€ 52.383,44		24 mesi
9	Analisi ultrastrutturale delle interazioni fra cellule e biomateriali - PI Dott.a Marta Columbaro	€ 33.499,27	€ 33.499,27		24 mesi
10	Strategie diagnostico-terapeutiche innovative nelle patologie muscoloscheletriche - PI Prof.a Maria Grazia Benedetti	€ 38.894,56	€ 38.894,56		24 mesi
11	Utilizzo della Rete Trasversale della Ricerca Oncologica Traslazionale dello IOR (RT-ROT) per l'ottimizzazione dello studio di materiale biologico derivante da pazienti con Osteosarcoma - PI Dott. Toni Ibrahim	€ 200.991,60	€ 200.991,60		24 mesi
12	Validazione microscopio operatore in microchirurgia e supermicrochirurgia ricostruttiva dell'apparato locomotore - PI Dott. Marco Innocenti	€ 152.500,00	€ 152.500,00		24 mesi
<b>Totale valore dei progetti</b>		<b>938.259,51</b>	<b>938.259,51</b>		

\*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Sviluppo di strumenti per la modellazione e progettazione di trattamenti personalizzati in ortopedia

**Linea di Ricerca:** Chirurgia innovativa e protesica

### **Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

Clinica Ortopedica e Traumatologica I

Clinica Ortopedica e Traumatologica II

Ortopedia-Traumatologia e Chirurgia protesica e reimpianti d'anca e di ginocchio

Chirurgia Vertebrale a indirizzo Oncologico e Degenerativo

Chirurgia della spalla e del gomito

Ortopedia e Traumatologia Pediatrica

Radiologia diagnostica ed interventistica

Laboratorio di Analisi del Movimento

Laboratorio di Tecnologia Medica

Laboratorio di Scienze Chirurgiche

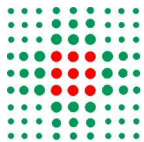
Laboratorio di Bioingegneria Computazionale

**PI di Progetto:** Alberto Leardini

**Co-PI di Progetto:** Stefano Zaffagnini

### **Riassunto:**

Per il presente progetto vogliamo coinvolgere il maggior numero di reparti ospedalieri, laboratori e servizi per affrontare e migliorare la parte modellistica e progettuale delle tecniche e degli strumenti a supporto dei trattamenti personalizzati degli impianti ortopedici. Queste pratiche hanno ormai un consolidato tecnico e clinico in molti centri Italiani, ma, a nostro parere, senza una completa comprensione e pianificazione. In particolare si nota che il progetto è spesso limitato ad aspetti puramente tecnologici e chirurgici, affrontati quindi dalla azienda manifatturiera e dal clinico senza sviluppare anche gli importanti aspetti legati alla modellazione anatomica e biomeccanica, i quali a loro volta necessitano di valutazioni in termini di imaging e di funzionalità del singolo paziente e del dispositivo specifico in via di sviluppo. Queste ultime attività sono naturalmente fondamentali per il buon successo di questi moderni trattamenti. Queste includono la scelta dell'imaging (tecnologia e sequenze), l'attenta segmentazione (dopo appropriata scelta dello strumento software più



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



opportuno), la modellazione anatomica (anche con registrazioni spaziali tra dataset da RM e TC di strutture corrispondenti), in caso la modellazione anatomico – funzionale (per la previsione dei carichi delle strutture ossee e dell’impianto), la progettazione vera e propria della sostituzione (che può includere impianti disegnati ad-hoc, anche in combinazione con componenti protesiche standard, nonché le guide di taglio specifiche per il caso). Il tutto può essere alla fine condiviso con il partner industriale per il raffinamento del progetto, e la realizzazione finale vera e propria. Ma tanto più attenta sarà la parte di progettazione anatomico-funzionale, tanto migliore sarà il risultato clinico-chirurgico.

Tutte queste attività su base personalizzata richiedono la stretta collaborazione di molti diversi professionisti, sanitari e non, anche con profili e background diversi: chirurghi, radiologi, bioingegneri e tecnologi. Tutto il processo che va dal paziente all’impianto finale del dispositivo custom deve essere testato e supportato dalle necessarie competenze professionali e da strumenti hardware e software. Questi vanno selezionati tra quelli a disposizione sul mercato, e le relative performance confrontate. Per alcuni casi di particolare complessità saranno fatte valutazioni strumentali e funzionali (Gait-analysis) pre- e post- trattamento.

#### **Razionale:**

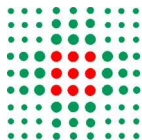
Gli enormi progressi nell’imaging biomedicale, nella digitalizzazione dei processi e dei modelli, ed infine nella cosiddetta stampa-3D, ha aperto la strada in ortopedia a pianificazioni, e poi a realizzazioni, dei trattamenti chirurgici impensabili fino a pochi anni or sono. La disciplina ne sta senz’altro beneficiando enormemente, ma i progressi sono isolati e non condivisi, gli strumenti non ottimizzati, e la relativa formazione del personale coinvolto non ancora all’altezza. La modellazione della condizione anatomica del singolo paziente, la pianificazione del trattamento, la progettazione dell’impianto, e l’atto chirurgico finale vero e proprio possono ora sfruttare appieno le nuove tecnologie, ma per fare questo è necessario sviluppare e testare con attenzione tutti i possibili nuovi strumenti. Questa è una attività di sua natura multidisciplinare e richiede il coordinamento di competenze ed esperienze diverse, nonché strumenti hardware e software all’avanguardia. Il progetto si propone di investigare esattamente questi aspetti.

#### **Parole chiave:**

Medicina personalizzata; Segmentazione anatomica; Modellazione al computer; Impianti custom-made; Progettazione Dispositivi impiantabili

#### **Obiettivi:**

I principali obiettivi del progetto sono di a) testare strumenti software per la modellazione anatomico-funzionale e progettazione di trattamenti ortopedici, b) implementare valutazioni multi-strumentali nei suddetti modelli, c) riferire e formare i giovani da varie professioni ai nuovi strumenti.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

Una più approfondita conoscenza e selezione degli strumenti per sviluppare tecniche innovative nella direzione della personalizzazione degli interventi ortopedici migliorerà senz'altro il loro risultato clinico, come già ampiamente riportato in letteratura. Queste tecniche hanno inoltre già dimostrato di essere efficaci anche per ridurre significativamente i tempi chirurgici, e la gestione e sterilizzazione degli impianti e degli strumentari, con conseguente riduzione dei costi sanitari complessivi. Ci si aspetta anche che la migliore comunicazione con il paziente, associata alla comprensione più chiara ed esaustiva del trattamento, utilizzando appunto modelli al calcolatore e magari prototipi 3D. La formazione dei medici e degli operatori sanitari tutti beneficerà dei nuovi strumenti, potendo anche andare a sviluppare archivi digitali dei casi clinici più significativi.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** SVILUPPO DI STRUMENTI PER LA MODELLAZIONE E PROGETTAZIONE DI TRATTAMENTI PERSONALIZZATI IN ORTOPEDIA.

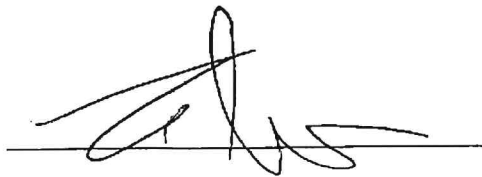
<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 167.493,00	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 167.493,00

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	129.000,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	<b>8.370,00</b>
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>4.500,00</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	<b>11.700,00</b>
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>13.923,00</b>
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>167.493,00</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Ing. Alberto Leardini



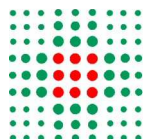
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**  
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Valutazione del trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica con la tecnica  
*Vertebral body Tethering*

**Linea di Ricerca:** Chirurgia Innovativa e Protesica

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

- Chirurgia delle Deformità del Rachide
- Laboratorio di Analisi del movimento e valutazione funzionale protesi

**PI di Progetto:** Dr. Konstantinos Martikos

**Co-PI di Progetto:** Ing Alberto Leardini

**Riassunto:**

Studio prospettico che coinvolge pazienti trattati con Vertebral body Tethering (VBT), con un follow-up di almeno 5 anni, permettendo di avere una casistica valida per valutare l'efficacia e la sicurezza a breve, medio e lungo termine.

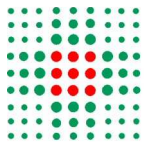
**Razionale:**

Razionale dello studio è quello di valutare gli esiti del trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica attraverso la tecnica del Vertebral body tethering (VBT).

Questa tecnica innovativa e recente (primo caso descritto in letteratura nel 2010) prevede un approccio chirurgico differente dalla classica artrodesi, evitando la fusione della colonna vertebrale e permettendo di preservarne la motilità. Il principio su cui si basa è in accordo con la legge Hueter-Volkman, per cui la capacità di accrescimento di una fisi può ridursi se sottoposta a compressione ed aumentare se sottoposta a distrazione.

La tecnica chirurgica infatti prevede in toracosopia, l'inserimento di viti all'interno dei corpi vertebrali sul lato convesso della curva scoliotica; queste viti vengono poi collegate ad una banda che, messa in tensione, accorcia il lato convesso.

Questa compressione fa sì che l'accrescimento della vertebra sia più lento dal lato convesso, mentre dal lato concavo la crescita si mantiene costante; in questo modo la colonna tende a tornare su un asse rettilineo man mano che cresce.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



I benefici di questa tecnica sono la minore invasività chirurgica grazie all'accesso toracoscopico con 4 o 5 tramiti percutanei, senza una vasta incisione cutanea, preservando tutta la muscolatura paravertebrale, minori perdite di sangue, migliore ripresa dal dolore postoperatorio e soprattutto una preservazione della motilità e flessibilità della colonna.

L'indicazione a questo intervento è riservata ai pazienti che devono ancora raggiungere la maturità scheletrica (indice di Risser da 0 a 2, indice di Sanders da 2 a 6, età pre-menarca) e i cui fattori di rischio di progressione della curva sono tali per cui il trattamento con busto non è sufficiente a contenerne l'evoluzione.

Si tratta di pazienti con scoliosi evolutive che se non sottoposti all'intervento di VBT, dovranno comunque con ogni probabilità, affrontare l'intervento di artrodesi strumentata classica.

Vista la recente nascita di questa tecnica la letteratura è priva di una grande casistica; tuttavia, l'interesse e l'utilizzo di questa tecnica nel mondo della chirurgia vertebrale sta aumentando esponenzialmente.

**Parole chiave:** Rachide, Scoliosi Idiopatica, Chirurgia vertebrale, Vertebral body Tethering, scoliosi evolutive

### **Obiettivi:**

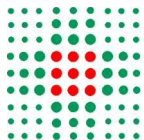
Obiettivo primario:

- Valutazione della correzione della scoliosi attraverso la comparazione radiografica dell'angolo di Cobb coronale pre- e post-operatorio

Obiettivi secondari:

- Acquisire eventi intraoperatori e post-operatori, quali sintomi e/o complicanze insorti dall'inizio dello studio. Verranno documentati e riassunti gli eventi avversi, la data di inizio, la data di fine, la gravità, la relazione con l'intervento eseguito ed il suo esito, facendo una distinzione tra quegli eventi che sono "correlati al dispositivo" e "non correlati" al dispositivo. Da questa raccolta di eventi verrà valutata l'efficacia e la sicurezza del trattamento in studio.
- Valutazione del grado di flessibilità della colonna (ROM in flesso estensione e in bending laterale) e comparazione tra il pre- e post-operatorio e a distanza di follow up.
- Comparazione del questionario clinico SRS 30 pre- e post-operatorio per valutare il grado di qualità della vita e di soddisfazione prima e dopo l'intervento
- Valutazione di parametri chirurgici e operatori quali: tempo chirurgico, perdite ematiche, giorni di ricovero ed in unità di terapia intensiva, durata del drenaggio toracico.





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**Ricaduta clinico-assistenziale:**

Minore invasività chirurgica per il trattamento della scoliosi idiopatica severa, evolutiva adolescenziale, che permette di evitare la rigidità della colonna a differenza dell'intervento di artrodesi tradizionale.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto: VALUTAZIONE DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA SCOLIOSI IDIOPATICA CON LA TECNICA VERTEBRAL BODY TETHERING.**

<b>Data di inizio progetto: 01/02/2022</b>	<b>Data di fine progetto: 31/01/2024</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 16.749,30</b>	<b>Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 16.749,30</b>

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	--

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>1.749,30</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	<b>12.000,00</b>
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>3.000,00</b>
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>16.749,30</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Konstantinos Martikos

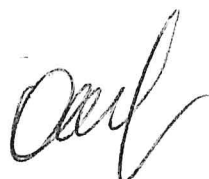


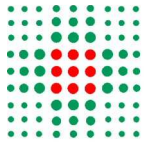
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** LESIONE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE: NUOVI APPROCCI PER L'IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO

**Linea di Ricerca:** LINEA STRATEGICA

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:** Struttura Complessa Clinica Ortopedica e Traumatologica II, Struttura Complessa Malattie Rare Scheletriche

**PI di Progetto:** Dott.ssa Elena Pedrini

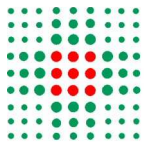
**Co-PI di Progetto:** Dott.ssa Marina Mordenti

**Riassunto:** La lesione del legamento crociato anteriore (LCA) rappresenta una delle problematiche più comuni a carico del ginocchio con importanti conseguenze cliniche per i pazienti e costi per il servizio sanitario.

Studi riportati in letteratura mettono sempre più in evidenza il ruolo della componente genetica nella determinazione della suscettibilità individuale con l'identificazione di un certo numero di polimorfismi genetici associati ad un aumentato rischio di sviluppare lesione primaria del LCA; nonostante ciò, i risultati ottenuti, conflittuali e legati dalla provenienza geografica della casistica studiata, non sono mai stati valutati sulla popolazione italiana. In aggiunta, nonostante i risultati della ricostruzione chirurgica del LCA siano generalmente buoni, alcuni gruppi di pazienti presentano eventi di ri-rottura e/o lesione del ginocchio controlaterale con rischio aumentato (3 volte maggiore) in caso di familiarità positiva per ricostruzione di LCA. Differentemente dalla lesione del LCA nativo, non esistono ad oggi studi per correlare il patrimonio genetico col rischio di sviluppare una seconda lesione, studi che permetterebbero, ad esempio, di impostare programmi riabilitativi e/o modulazione dell'attività sportiva come attività preventive, in giovani pazienti ad alto rischio.

Sfruttando il ruolo della Struttura Complessa Clinica Ortopedica e Traumatologica II (IOR) come centro di riferimento per il trattamento chirurgico della lesione al LCA, in associazione alla disponibilità della tecnologia NGS (presso la SC Malattie Rare Scheletriche) che permette di analizzare in contemporanea un certo numero di regioni geniche, il progetto ha l'obiettivo di valutare l'applicabilità alla popolazione italiana dei fattori di rischio ipotizzati essere associati ad un aumentato rischio di rottura del LCA. Per limitare l'effetto confondente di fattori di rischio intrinseci già noti verranno inoltre reclutati pazienti di età  $\leq 30$  anni con lesioni del LCA non riconducibili a traumi diretti.

Per tutti i pazienti reclutati verrà effettuato un prelievo di materiale biologico (prelievo ematico o tampone buccale), che verrà conservato in biobanca, e verranno raccolti dati demografici, antropometrici, clinici e chirurgici (tra cui età all'intervento, sesso, altezza, peso, BMI, attività sportiva, Tegner score pre- e post-operatorio, presenza di lesione meniscale/cartilaginea, data di ulteriore ricostruzione del LCA ipsilaterale o controlaterale, fallimento della ricostruzione del LCA, tempo per tornare allo sport, punteggio VAS, punteggio LYSHOLM, punteggio KOOS (Knee trauma and Osteoarthritis Outcome Score), rottura del LCA nella storia familiare). Un gruppo dei pazienti reclutati verrà genotipizzato (dopo firma del consenso informato) e valutato per i seguenti polimorfismi: COL1A1 (*rs1800012*, *rs1107946*), COL12A1 (*rs240736* - *rs970547*), COL5A1 (*rs13946*, *rs12722*), VEGFA (*rs699947*, *rs1570360*, *rs2010963*), KDR (*rs1870377*, *rs2071559*), NGFB (*rs6678788*), COL3A1 (*rs1800255*), ACAN (*rs2351491*, *rs1042631*, *rs1516797*), BGN (*rs1126499*, *rs1042103*), DCN (*rs13312816*, *rs516115*), FMOD (*rs7543148*, *rs10800912*), LUM (*rs2268578*), ELN (*rs2071307*), FBN2 (*rs331079*), MMP3 (*rs1612*, *rs679620*), COL6A1 (*rs35796750*), MMP1 (*rs1799750*), MMP10 (*rs486055*), MMP12 (*rs2276109*), HIF1A (*rs11549465*), GDF5 (*rs143383*), TGFBR3 (*rs1805113*), TGFBI (*rs1442*). La caratterizzazione genetica verrà effettuata tramite



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



sequenziamento NGS utilizzando la piattaforma S5 Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific); i dati verranno analizzati utilizzando il software dedicato Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific).

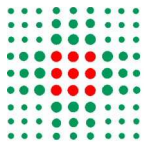
La mancanza, nello scenario italiano, di un Registro di patologia specifico per questo tipo di problematica, rende infine non ottimale la gestione delle casistiche attualmente disponibili, sia per quel che concerne l'attività assistenziale sia per la programmazione di studi di ricerca, aspetto rilevante se consideriamo l'impatto sociale e gli elevati costi a carico del sistema sanitario. Colmare tale gap tramite la raccolta ordinata dei dati volta all'istituzione del primo Registro Italiano dell'LCA (su piattaforma RedCap) che possa collezionare sistematicamente i dati sanitari ed epidemiologici mediante l'uso di standard e ontologie per caratterizzare tutti i casi di rischio per l'LCA in una popolazione definita permetterà di ottenere dei benefici, sia in termini di qualità delle cure, che di contenimento della spesa, ottimizzando al tempo stesso la definizione di un'adeguata casistica di studio. Questo tipo di approccio è da perseguire anche considerando una più ampia progettualità volta a garantire un'adeguata disponibilità di informazioni sanitarie necessaria nell'ottica di sfruttare al meglio le risorse derivanti dalla sempre più impattante produzione di Big Data.

**Razionale:** La lesione del Legamento Crociato Anteriore (LCA) è una delle più comuni lesioni del ginocchio che necessitano un intervento chirurgico, spesso accompagnata da conseguenze cliniche rilevanti tra cui un aumentato rischio di osteoartrite. La frequenza nella popolazione generale è stimata intorno a 81 casi per 100.000 persone [1], con una incidenza sino a 0.0618 lesioni ogni 1000 ore di gioco in atleti professionisti [2]. I risultati della ricostruzione chirurgica del LCA sono generalmente buoni, con un tasso di fallimento a breve-medio termine intorno al 5% [3]; nonostante ciò, alcune categorie di pazienti ad alto rischio, come i giovani atleti under-18 e il genere femminile, hanno mostrato tassi di fallimento sino al 20%, con un tasso di lesioni del ginocchio controlaterale non trascurabile. È stato stimato che una seconda lesione di LCA, omolaterale o controlaterale, può arrivare ad interessare sino al 45% di determinate sottopopolazioni di pazienti [3], dato che rappresenta un aspetto molto importante, considerando i costi, i rischi e la morbidità associati ad un nuovo intervento di ricostruzione legamentosa.

Considerata l'entità del problema, numerosi studi sono stati eseguiti per identificare le categorie a rischio di lesione del LCA, di fallimento della ricostruzione e di lesione del LCA controlaterale. Interessanti evidenze sono state trovate riguardo a fattori anatomici [4] e di lassità articolare, spostando l'interesse da fattori di rischio puramente occupazionali, come l'esposizione all'attività sportiva, a fattori innati e strutturali. Un recente studio effettuato analizzando coppie di gemelli su scala mondiale ha messo in evidenza una componente genetica del 69% nella rottura dell'LCA individuando un aumentato rischio (dal 20 al 140%) di sviluppare tale lesione in presenza di consanguinei con eventi di rottura [5]. Al tempo stesso, Bourke et al. [6] hanno suggerito infatti una familiarità nella ri-rottura del LCA, evidenziando un rischio di fallimento della ricostruzione di LCA quasi doppio in pazienti che presentavano una storia familiare di lesione di LCA. Un dato simile è stato riportato dagli stessi autori riguardo alla lesione del LCA controlaterale. Queste evidenze puramente anamnestiche fanno sospettare un ruolo del background genetico, oltre che per il rischio di lesione del LCA, anche per il rischio di ulteriori infortuni.

Per questi motivi, l'aspetto genetico è stato recentemente proposto come un campo da esplorare, con iniziali evidenze riguardo ad un aumentato rischio di lesione del LCA in pazienti che presentavano ad esempio una specifica variante polimorfica a carico del gene COL1A1, ovvero il gene dell'"alpha 1 collagen 1 chain" [7]. In letteratura sono stati individuati alcuni SNPs correlati ad un aumentato rischio di rottura dell'LCA [8]; purtroppo, la diversa origine geografica dei gruppi analizzati rende i risultati ottenuti controversi e non applicabili a tutte le popolazioni; al momento non sono disponibili informazioni relative alla popolazione italiana, mai presa in esame in questi studi. In aggiunta, diversamente rispetto alla lesione del LCA nativo, non esistono studi volti a correlare il patrimonio genetico con il rischio di lesione del LCA ricostruito o del LCA controlaterale. L'identificazione di fattori genetici associati sia all'LCA primitivo sia ad un aumentato rischio di seconda lesione, soprattutto in giovani pazienti ad alto rischio, permetterebbe di identificare gli specifici pazienti a cui applicare azioni preventive come modifiche di tecnica chirurgica, specifici programmi riabilitativi e rallentamento o divieto di ritorno ad attività sportive ad alto impatto.

1- Frobell RB, Lohmander LS, Roos HP. Acute rotational trauma to the knee: poor agreement between clinical assessment and magnetic resonance imaging findings. *Scand J Med Sci Sports*. 2007 Apr;17(2):109-14.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



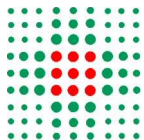
- 2- Grassi A, Macchiarola L et al. Steep posterior tibial slope, anterior tibial subluxation, deep posterior lateral femoral condyle, and meniscal deficiency are common findings in multiple anterior cruciate ligament failures: an MRI case-control study. *Am J Sports Med.* 2019;47(2):285-295.
- 3- Grassi A, Macchiarola L et al. More than a 2-fold risk of contralateral anterior cruciate ligament injuries compared with ipsilateral graft failure 10 years after primary reconstruction. *Am J Sports Med.* 2020;48(2):310-317.
- 4- Grassi A, Signorelli C et al. Patients with failed anterior cruciate ligament reconstruction have an increased posterior lateral tibial plateau slope: a case-controlled study. *Arthroscopy.* 2019 Apr;35(4):1172-1182.
- 5- Magnusson K, Turkiewicz A, Hughes V, Frobell R, Englund M. High genetic contribution to anterior cruciate ligament rupture: Heritability ~69%. *Br J Sports Med.* 2020 Dec 7; bj sports-2020-102392.
- 6- Bourke HE, Salmon LJ, Waller A, Patterson V, Pinczewski LA. Survival of the anterior cruciate ligament graft and the contralateral ACL at a minimum of 15 years. *Am J Sports Med.* 2012 Sep;40(9):1985-92.
- 7- Posthumus M, September AV, Keegan M, et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med.* 2009;43(5):352-6.
- 8- Kaynak M, Nijman F, van Meurs J, Reijman M, Meuffels DE. Genetic variants and anterior cruciate ligament rupture: a systematic review. *Sports Med.* 2017. 47:1637-1650.

**Parole chiave:** Legamento crociato anteriore (LCA), screening genetico, fattori di rischio, registri di patologia, biobancaggio

## Obiettivi:

- Valutazione della frequenza di specifici marcatori genetici associati a rottura dell'ACL in una casistica italiana: i fattori di rischio genetici ad oggi proposti in letteratura per la rottura dell'ACL non sono mai stati valutati in una casistica italiana rendendo al momento non ipotizzabile un loro impatto in ambito clinico. Per verificare l'utilità di questi marcatori per fini predittivi ci proponiamo di stimarne la frequenza in una casistica di pazienti trattati per rottura di ACL dal 2006 ad oggi presso lo IOR. Al tempo stesso, il ruolo degli stessi determinanti genetici non è mai stato valutato in relazione ad eventi di ri-rottura e/o lesione del ginocchio controlaterale; la frequenza degli stessi verrà quindi valutata in una sottopopolazione di pazienti caratterizzati da eventi multipli di rottura di ACL. Anche se non sarà possibile effettuare, nel corso dei 2 anni di progetto, un numero di analisi sufficienti per effettuare un'adeguata valutazione statistica, i risultati preliminari ottenuti faranno luce sulla potenziale utilità clinica dei marcatori genetici proposti. Ulteriori studi verranno portati avanti per confermare i risultati ottenuti ed implementare la numerosità.

- Impostazione del primo Registro Italiano relativo alla ricostruzione del legamento crociato: la definizione dei dati da raccogliere e degli standard/ontologie da usare per la loro raccolta, così da procedere in modo uniforme e standardizzato, sarà il punto di partenza per la modellizzazione del Registro e per la seguente programmazione della piattaforma di raccolta (i.e. RedCap). Per la raccolta dei dati antropometrici, clinici, genetici, chirurgici, terapeutico-riabilitativi relativi allo studio, verrà messo in opera un sistema di data entry in linea con la vigente normativa sulla privacy in grado di raccogliere e organizzare i diversi tipi di dati sopra elencati. L'impostazione di un registro di ricostruzione del LCA - ancora assente in Italia, ma già presente in ambito Europeo - risulta essenziale per consentire il monitoraggio e la sorveglianza di tutti i pazienti sottoposti a rottura del LCA con un feedback continuo sull'efficacia di interventi specifici con l'obiettivo primario di misurare, mantenere e migliorare la qualità degli interventi chirurgici ma anche con un ruolo essenziale per futuri studi collaborativi. I dati raccolti in modo standardizzato potranno essere la base per costruire progettualità future, legate anche all'incremento della casistica ed essere utilizzati per la creazione di modelli multifattoriali che possano caratterizzare meglio, nel complesso, i pazienti affetti da rottura del LCA, sviluppando tools predittivi di supporto che tengano in considerazione tutte le caratteristiche del singolo paziente.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



- Raccolta organizzata e standardizzata di campioni biologici: anche se non rappresenta un obiettivo primario dello studio, la possibilità di procedere ad una raccolta di campioni biologici di qualità, in associazione coi dati raccolti nel Registro, di una popolazione omogenea di pazienti caratterizzati da lesione del LCA rappresenta un valore aggiunto di grande rilevanza per lo IOR. Tale attività, oltre ad essere necessaria per lo svolgimento del presente studio, sarà predisponente allo svolgimento di collaborazioni e/o attività di ricerca future rendendone possibile lo svolgimento in tempi più brevi (riducendo le tempistiche necessarie per la raccolta del materiale stesso).

- Individuazione di fattori di rischio: sulla base della casistica raccolta, l'utilizzo di analisi statistiche tradizionali o di algoritmi di Machine Learning, permetterà di ipotizzare una *signature* di dati clinico-epidemiologici-genetici che possa essere associata ad eventi ripetuti di rottura dell'LCA e/o lesione del ginocchio controlaterale. A causa della complessità dei meccanismi alla base della rottura dell'LCA, la suscettibilità individuale potrebbe infatti essere influenzata dalla combinazione di varianti genetiche e di altri fattori clinico-epidemiologici. Si valuterà quindi la possibilità di costruire modelli predittivi combinando tra loro i dati genetici, clinico-terapeutici e demografici a disposizione.

**Ricaduta clinico-assistenziale**: la possibilità di disporre di un test genetico per predire il rischio di un paziente sottoposto ad intervento chirurgico per rottura del LCA di andare incontro a potenziali ri-rotture rappresenta uno strumento di fondamentale importanza per aiutare i clinici ad orientare al meglio il monitoraggio, la riabilitazione e l'assistenza al paziente limitando la possibilità che si verifichino eventuali ricadute. Nell'ottica di individuare tutti i potenziali fattori (o combinazioni di fattori) di rischio predisponenti ad eventi di rottura multipli, verrà costruita "l'infrastruttura" necessaria per la raccolta e l'elaborazione di tipologie diverse di dati con il fine ultimo (al raggiungimento di una casistica numericamente adeguata) di fornire al clinico nuovi strumenti per la definizione di percorsi riabilitativi ottimali costruiti sulle caratteristiche del paziente.

In aggiunta, l'impostazione di un Registro italiano di ricostruzione del LCA, ad oggi mancante sul panorama nazionale, fornirà uno strumento essenziale per la raccolta dei dati sugli esiti chirurgici e per il monitoraggio dell'attività assistenziale. Questa raccolta accurata e organizzata di dati sulla malattia e sulla sua evoluzione rappresenta il punto di partenza per fornire risposte a molte altre questioni epidemiologiche, inclusa l'identificazione di fallimenti terapeutici, consentendo di migliorare le pratiche cliniche ad oggi disponibili. È importante sottolineare che tale strumento sarà essenziale non solo per il progetto stesso ma anche per una serie di futuri studi collaborativi; infatti, la possibilità di organizzare e condividere i dati migliorerà fortemente la creazione di reti e collaborazioni scientifiche che coinvolgeranno altri Istituti di riferimento nazionali e internazionali.

**Durata: 24 mesi**



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** LESIONE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE: SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE, REGISTRO E BIOBANCA PER L IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 25.965,94	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 25.965,94



VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	--
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>10.965,94</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	--
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	--
Altro (indicare quali:.....)	--	--
Consulenze	--	<b>15.000,00</b>
<b>TOTALE</b>	--	<b>25.965,94</b>


Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Elena Pedrini

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna




---

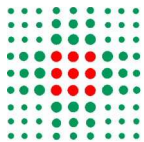



---

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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Approcci di radiologia diagnostica ed interventistica nuovi e a basso costo per identificare nuovi targets nel trattamento delle lesioni muscolo-scheletriche

**Linea di Ricerca:** Linea strategica IOR

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:** Applied and Translational Research Center, SC Radiologia diagnostica ed interventistica

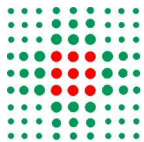
**PI di Progetto:** Dr. Alessandro Di Martino, Applied and Translational Research Center

**Co-PI di Progetto:** Dr. Giancarlo Facchini, SC Radiologia diagnostica ed interventistica

**Riassunto:** Le patologie degenerative articolari hanno un impatto sociale importante e sempre maggiore in considerazione dell'invecchiamento della popolazione e della tendenza ad adottare stili di vita attivi anche con il progredire dell'età. Una vita attiva e quindi salutare è auspicabile, ma i processi degenerativi articolari, correlati all'invecchiamento o causati dai traumi legati all'attività fisica stessa, sono un ostacolo spesso insormontabile. L'evoluzione in osteoartrite ha implicazioni critiche non solo sullo stile di vita, ma indirettamente anche su patologie cardiovascolari e metaboliche, fino ad arrivare ad una riduzione dell'aspettativa di vita. La soluzione per questi processi degenerativi è spesso la sostituzione protesica, che però ha costi significativi per il sistema sanitario e implica rischi di fallimento ed infezione, senza riuscire a garantire nella maggior parte dei casi risultati soddisfacenti dal punto di una vita attiva.

La ricerca di soluzioni alternative passa anche dal riconoscimento dei target di trattamento e dallo sviluppo di metodiche meno invasive per gestire le patologie muscoloscheletriche. Questi target possono essere individuati anche grazie alla radiologia diagnostica, mentre la radiologia interventistica è strumentale allo sviluppo di approcci terapeutici mininvasivi. Avvicinare e fare convergere gli expertise ortopedici e radiologici appare quindi di importanza strategica per identificare al meglio target di trattamento e sviluppare trattamenti che possano offrire nuove armi nella gestione delle patologie articolari. In questo progetto si intende porre la basi per questo indirizzo di ricerca, volto allo sviluppo di approcci mininvasivi e sostenibili, in termini di costi e semplicità di applicazione, da potere esportare nella normale pratica clinica nei centri superspecialistici prima e nel territorio poi.

Questo progetto ha quindi l'obiettivo strategico di esplorare le potenzialità di nuovi approcci basati sulla radiologia diagnostica ed interventistica per identificare nuovi targets e sviluppare nuovi



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

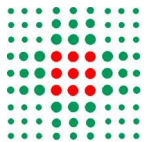


trattamenti delle lesioni muscolo-scheletriche, con un focus particolare alle patologie degenerative articolari.

Il focus principale su cui impostare l'esplorazione delle nuove potenzialità di radiologia diagnostica ed interventistica per affrontare un range trasversale di patologie ortopediche è l'osteoartrite del ginocchio, una delle patologie degenerative articolari più diffuse, classificata come una malattia sistemica cronica caratterizzata dalla progressiva degenerazione della cartilagine, accompagnata da cambiamenti patologici nell'osso sub-condrale, tessuto sinoviale, menischi, tendini/legamenti. Poiché l'osteoartrite del ginocchio è una condizione in gran parte irreversibile, l'identificazione dei fattori di rischio prima della sua insorgenza o in una fase precoce della malattia sono di grande importanza nella gestione del paziente. A tale riguardo, l'estrusione meniscale rappresenta un interessante aspetto che può identificare le fasi iniziali della patologia. Si parla di estrusione meniscale quando il menisco è parzialmente o totalmente dislocato dalla superficie della cartilagine tibiale, che comporta un cambiamento nella distribuzione del carico e quindi possibili lesioni alla superficie cartilaginea e nell'osso subcondrale. L'ecografia dinamica può essere uno strumento chiave, permettendo di evidenziare già in fase precoce questa complicazione strutturale mediante valutazione quantitativa in clinostasi (a riposo) ed in ortostasi (sotto carico) dell'estrusione meniscale. L'identificazione, la documentazione e la correlazione dell'estrusione meniscale con lo stato degli altri tessuti articolari, nonché con la sintomatologia, può offrire spunti importanti per la comprensione delle patologie stessa ed il suo trattamento. A tale fine sarà fondamentale valutare gli elementi di ecografia dinamica con la presenza o meno di edema osseo in MRI, segno di osteoartrite sintomatica e correlato ad una peggiore evoluzione della malattia.

La "semplice" ecografia è stata per anni sottovalutata per questo tipo di patologia a favore di metodiche più costose, ma nuove evidenze sottolineano sempre più con forza il potenziale di questa metodica se applicata opportunamente allo studio di queste strutture anatomiche. I menischi sono strutture fibro-cartilaginee interposte nell'articolazione femoro-tibiale, a morfologia semilunare, la cui integrità permette la corretta funzione bio-meccanica del ginocchio. Classicamente la risonanza magnetica (MRI) è stata utilizzata come strumento cardine nella diagnosi radiologica delle lesioni meniscali, ma, con il miglioramento tecnologico delle sonde, negli ultimi anni l'ecografia (US) ha dimostrato risultati progressivamente migliori nell'accuratezza diagnostica di quest'ultime, fino ad arrivare a risultati paragonabili a quelli della RM. L'ecografia presenta come vantaggi un minor costo, una più facile accessibilità, la portabilità dell'attrezzatura, la pressoché totale assenza di controindicazioni e la possibilità di svolgere, con la collaborazione del paziente, un'indagine dinamica. Movimenti dinamici di stress in varo e valgo e di flesso-estensione del ginocchio possono provocare l'apertura della lesione meniscale facilitandone l'individuazione e delineandone meglio le caratteristiche (sede, morfologia, profondità, età), talvolta meglio della RM stessa.

Il potenziale di questa convergenza dell'expertise tra ortopedico e radiologo è ancora più evidente considerando le più recenti evidenze sui nuovi approcci di radiologia interventistica. La meniscopatia degenerativa rappresenta infatti un reperto di comune riscontro che rappresenta tutt'oggi una sfida per il chirurgo ortopedico. I trattamenti a disposizione sia conservativi che non conservativi, compresa la meniscectomia artroscopica, sono spesso insoddisfacenti. È oramai assodato che la meniscectomia parziale non fornisca vantaggi rispetto al trattamento conservativo, anzi, può addirittura accelerare la



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

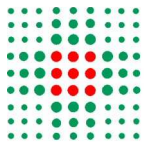


progressione del processo artrosico. Per tale motivo, da diversi anni si stanno studiando nuove strategie per il trattamento delle lesioni meniscali degenerative. In quest'ottica, si è posta una particolare attenzione sulle tecniche di stimolazione meccanica tra cui la perforazione meniscale, anche definita "needling", come procedura di stimolo nella riparazione meniscale. A tale riguardo vi è la possibilità di avvalersi di un approccio meno invasivo, che potrebbe rendere il trattamento della meniscopatia degenerativa (una delle patologie più comuni in ortopedia) una metodica di ampio utilizzo per arrestare la progressione della degenerazione meniscale. Il needling meniscale può infatti essere eseguito sotto guida ecografica. Tale procedura avrebbe il vantaggio di poter essere eseguita in semplice regime ambulatoriale, rappresentando quindi una valida opzione terapeutica mini-invasiva nel trattamento delle lesioni meniscali degenerative.

Vi sono poi altri tessuti interessati dai processi degenerativi intra e peri-articolari. Tra questi, la sindrome della plica mediale è una condizione dolorosa di tipo infiammatorio che colpisce la regione antero-mediale del ginocchio e risulta essere di difficile trattamento per l'alto tasso di recidiva in seguito ad intervento chirurgico escissionale. Lo studio ecografico e di RM potrebbe non solo aiutare a identificare questa patologia, ma l'approccio iniettivo eco-guidato potrebbe essere una valida alternativa ai protocolli terapeutici attualmente in uso, come indicazione interventistica mini-invasiva. Tale approccio fungerebbe da ponte fra le misure conservative e l'approccio chirurgico artroscopico, agendo selettivamente a livello del tessuto infiammatorio, evitando al paziente i rischi legati alla procedura chirurgica e al relativo ricovero, e riducendo al tempo stesso i costi per il sistema sanitario. Anche i tendini possono essere interessati da patologie degenerative molto dolorose e invalidanti, quali la tendinopatia rotulea. Se il trattamento fisioterapico non produce il miglioramento atteso dei sintomi, si può dovere ricorrere a trattamenti chirurgici in open o artroscopici nei pazienti in cui non siano efficaci i trattamenti conservativi. L'opzione chirurgica ha portato a risultati variabili a causa delle possibili complicazioni quali: alterazioni del ROM residuale, insorgenza di dolore nella porzione anteriore del ginocchio, oltre ai rischi associati a qualsiasi tipo di chirurgia ortopedica (infezione, trombosi, embolie). Lo studio ecografico e di RM per lo studio della patologia prima e per il targeted delivery di nuove sostanze terapeutiche poi, potrebbe ovviare alla necessità di trattamenti chirurgici. Tutte queste patologie possono poi causare ulteriori complicanze dovute all'immobilizzazione. Interventi chirurgici per trattare i tessuti interessati richiedono spesso periodi di immobilizzazione, per cui tecniche di imaging risultano nuovamente fondamentali per identificare in fase precoce eventuali complicanze dovute ai trattamenti ortopedici.

Riassumendo, la convergenza strategica di conoscenze radiologiche ed ortopediche può portare a sviluppare nuovi approcci emergenti e promettenti per il trattamento mininvasivo delle patologie degenerative articolari. Alcune tra le principali applicazioni verranno studiate in questo progetto, per identificare vantaggi e svantaggi rispetto ad altre metodiche, nonché le aree dove indirizzare la futura ricerca sul trattamento mininvasivo delle lesioni muscoloscheletriche.

**Razionale:** Sviluppare approcci a basso costo per lo studio ed il trattamento delle più comuni patologie articolari è di strategica importanza in termini di impatto sociosanitario. Recenti evidenze preliminari suggeriscono la possibilità di utilizzare nuovi approcci di radiologia diagnostica ed interventistica per nuovi targets nel trattamento delle lesioni muscolo-scheletriche. Questo tipo di approccio sfrutterà e



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



promuoverà la convergenza delle conoscenze radiologiche ed ortopediche, che trovano un terreno fertile presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, per sviluppare nuovi approcci per la comprensione delle patologie, la loro diagnosi ed il loro trattamento, permettendo una più appropriata gestione del paziente con trattamenti meno invasivi.

**Parole chiave:** Processi degenerativi articolari, nuovi target terapeutici, radiologia interventistica, ecografia dinamica, mininvasività

### **Obiettivi:**

Porre le basi per favorire la convergenza strategica di conoscenze radiologiche ed ortopediche per sviluppare nuovi approcci per il trattamento mininvasivo delle patologie degenerative articolari. Questo avverrà valutando il potenziale dell'utilizzo dell'ecografia ed in particolare dell'ecografia dinamica come approccio per l'identificazione di nuovi targets terapeutici rispetto ad altre metodiche di imaging, nonché studiando il potenziale terapeutico di nuove tecniche mini-invasive eco-guidate. Più in dettaglio:

- Valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia dinamica per le lesioni meniscali in pazienti con indicazione per l'artroscopia e confrontarla con lo studio in RM.
- Valutare la relazione tra estrusione del menisco mediale e laterale determinata attraverso lo studio ecografico dinamico e l'edema osseo valutato con lo studio in RM in pazienti affetti da OA del ginocchio, nonché valutare la correlazione dei suddetti parametri con la sintomatologia del paziente.
- Valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura di needling (perforazione) meniscale sotto guida ecografica nel trattamento della patologia meniscale degenerativa mediante rilevazione del miglioramento clinico e monitoraggio dell'incidenza di eventi avversi a seguito del trattamento.
- Valutare i risultati clinici e radiologici (ecografia e risonanza magnetica) di un trattamento per la sindrome da plica mediale, resistente alla terapia conservativa, con iniezioni intra-plica ecoguidate per via percutanea.
- Valutare i risultati clinici e radiologici di un trattamento per la tendinopatia del tendine rotuleo, resistente alla terapia conservativa, con iniezioni intra e peri tendinee ecoguidate per via percutanea.

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Il progetto permetterà di rispondere a quesiti clinici sull'identificazione di target per il trattamento di patologie degenerative articolari, nonché di sviluppare nuove tecniche mininvasive. Questo progetto porrà le prime basi per questo approccio strategico di convergenza di conoscenze ortopediche e radiologiche, coinvolgendo giovani ricercatori per lo sviluppo di nuove competenze in ambito muscolo-scheletrico.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** APPROCCI DI RADIOLOGIA DIAGNOSTICA ED INTERVENTISTICA NUOVI E A BASSO COSTO PER IDENTIFICARE NUOVI TARGETS NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE.

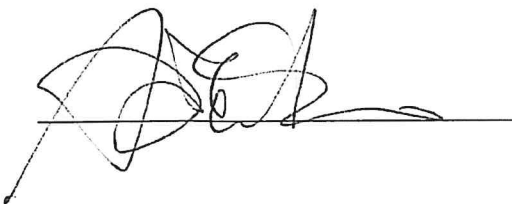
<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 23.666,85	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0,00 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 23.666,85

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	21.700,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	--
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	--
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	1.966,85
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>23.666,85</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Alessandro Di Martino

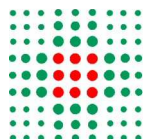
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna




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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** “Documentare Archiviare Conoscere (DAC)”: Analisi retrospettiva di documenti sanitari (digitali) allo scopo di sviluppare un algoritmo predittivo di supporto decisionale clinico in chirurgia vertebrale, attraverso tecniche di Intelligenza Artificiale

**Linea di Ricerca:** Progetto Strategico

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:** Struttura Complessa di Chirurgia Vertebrale ad indirizzo Oncologico e Degenerativo, Laboratorio di Tecnologia medica, Struttura Complessa ICT, Struttura Complessa di Scienze e tecnologie chirurgiche, Applied and Translational Research Center

**PI di Progetto:** Dr. Giovanni Barbanti Brodano

**Co-PI di Progetto:** Prof. Marco Viceconti

### **Riassunto:**

Il progetto nazionale ed europeo di «sanità elettronica» introduce soluzioni innovative per la produzione di documenti sanitari informatici, la dematerializzazione delle prescrizioni mediche, la formazione di dossier sanitari elettronici, cartelle cliniche digitali e fascicoli sanitari elettronici. Tutte queste entità sono conservate, insieme ai relativi metadati descrittivi e gestionali, in enormi depositi digitali gestiti da strutture accreditate dall’AgID in conformità allo standard ISO 14721:2012.

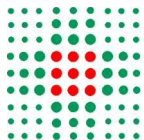
Contestualmente, negli ultimi anni l’AI e in particolare il Deep Learning (DL) hanno rivoluzionato il modo di analizzare i dati. La tecnologia digitale ha progredito in maniera significativa a supporto di sistemi sempre più innovativi nell’ambito medico grazie anche alla crescente possibilità di impiego di grandi dataset messi a disposizione della comunità scientifica. I progressi nelle tecniche di DL hanno il potenziale per dare un contributo significativo all’assistenza sanitaria.

Attraverso un’analisi retrospettiva eseguita con le tecniche di AI e DL su un dataset anonimizzato costituito da dati e documenti sanitari eterogenei, sia nativi digitali sia risultanti da processi di digitalizzazione, archiviati dall’Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) e relativi a pazienti dell’Unità operativa di Chirurgia Vertebrale, il progetto mira a individuare, con elevata accuratezza diagnostica e predittiva, pattern ed elementi di supporto decisionale clinico.

Il progetto nel suo insieme sarà suddiviso in due parti, di cui la prima si svolgerà interamente presso l’Istituto Ortopedico Rizzoli, mentre la seconda parte verrà svolta in collaborazione con l’Università di Macerata e l’Università Politecnica delle Marche, nell’ambito di un accordo di ricerca collaborativa.

La prima parte del progetto consiste nella raccolta retrospettiva di datasets clinici e radiografici nativi digitali e digitalizzati derivanti da diverse fonti e riguardanti i pazienti afferenti alla Struttura Complessa di Chirurgia vertebrale ad indirizzo oncologico e degenerativo e alla Struttura Semplice di





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Chirurgia delle Deformità del rachide dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, da settembre 2009 ad oggi. Si prevedono circa 4000 pazienti.

Questa estrazione e gestione dei dati verrà effettuata attraverso la piattaforma AlmaHealthDB (Prof. Marco Viceconti, Dr. Sabato Mellone) in collaborazione con la Struttura ICT IOR e il servizio Lepida, assicurandone la pseudo-anonimizzazione o l'anonimizzazione completa quando possibile. I dati pseudo-anonimizzati o anonimizzati verranno trasferiti in una macchina virtuale senza uscire dalla rete di sicurezza di Lepida.

Nella seconda parte del progetto i dati verranno opportunamente elaborati attraverso lo strumento del Deep Learning per realizzare un algoritmo predittivo delle complicazioni chirurgiche come supporto clinico decisionale per la chirurgia vertebrale.

Lo strumento decisionale messo a punto potrà essere:

- a. confrontato con gli algoritmi di rischio più impiegati (come NSQIP, ACS National Surgical Quality Improvement Program) e gli score di fragilità
- b. testato su un certo numero di pazienti (un sottogruppo di 500 pazienti già operati, non utilizzato per il Deep learning) per mettere alla prova la sua capacità di predire l'insorgenza di una complicazione.

#### **Razionale:**

I dati digitali e digitalizzati raccolti nei sistemi informativi ospedalieri sono una fonte incredibilmente ricca di informazioni che possono essere utilizzate per il miglioramento della pratica clinica, una volta elaborate attraverso lo strumento dell'Intelligenza Artificiale e in particolare del Deep Learning.

**Parole chiave:** chirurgia vertebrale, complicazioni chirurgiche, dati digitali e digitalizzati, Intelligenza Artificiale, Deep Learning, algoritmo predittivo.

**Obiettivi:** Questo progetto si propone di partire dall'analisi di un'ampia quantità di dati retrospettivi clinici e radiografici per elaborare, attraverso lo strumento del Deep Learning (DL), un sistema di supporto alla decisione clinica per la chirurgia della colonna vertebrale che possa predire in modo accurato la probabilità di comparsa di complicazioni nel percorso di cura del singolo paziente, in modo da mettere in atto azioni per evitarle o ridurle, aumentando la sicurezza del paziente.

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Uno strumento di supporto alla decisione clinica finalizzato alla riduzione delle complicazioni in chirurgia vertebrale e all'aumento della sicurezza del paziente può avere un notevole impatto dal punto di vista clinico-assistenziale e anche dal punto di vista economico per il sistema sanitario nazionale.

**Durata:** 24 mesi



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

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2020**  
**Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021**

**Ente della Ricerca Sanitaria**  
**Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI**  
**Codice fiscale: 0302030374**  
**Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna**  
**Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it**  
**Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W**

**Titolo del progetto: DOCUMENTARE ARCHIVIARE CONOSCERE (DAC): ANALISI RETROSPETTIVA DI DOCUMENTI SANITARI (DIGITALI) ALLO SCOPO DI SVILUPPARE UN ALGORITMO PREDITTIVO DI SUPPORTO DECISIONALE CLINICO IN CHIRURGIA VERTEBRALE, ATTRAVERSO TECNICHE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE.**

<b>Data di inizio progetto: 01/02/2022</b>	<b>Data di fine progetto: 31/01/2024</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 58.622,55</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00</b> <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 58.622,55</b>

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	28.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	--
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	--
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	3.622,55
Altro (consulenze per servizi informatici di estrazione e gestione dati clinici e radiografici)	--	27.000,00
<b>TOTALE</b>	--	<b>58.622,55</b>

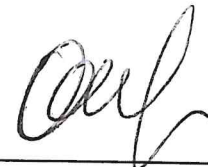
Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Giovanni Barbanti Brodano

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna




---

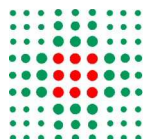



---

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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Metodica di estrazione di collagene umano per protocolli di medicina rigenerativa – Human Re-Coll

**Linea di Ricerca:** Medicina Rigenerativa e Riparativa

### **Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

- Struttura Complessa Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative - Banca del Tessuto Muscoloscheletrico – CORTI-BTM
- Laboratorio di Scienze e Tecnologie Chirurgiche – STC

**PI di Progetto:** Marco Govoni

**Co-PI di Progetto:** Leonardo Vivarelli

### **Riassunto:**

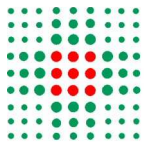
Le tendinopatie e le rotture tendinee sono lesioni muscoloscheletriche comuni che rappresentano oltre il 30% di tutte le consultazioni ortopediche specialistiche. Inoltre, in tutto il mondo ogni anno si calcola siano circa 4 milioni le nuove incidenze di tali patologie, generando un onere socio-economico particolarmente significativo. Infatti, tendini e/o legamenti danneggiati possono influenzare gravemente il normale movimento del corpo e potrebbero portare a serie complicazioni se non trattati tempestivamente e adeguatamente, gravando pesantemente sul sistema sanitario nazionale.

Tuttavia, le terapie conservative finora impiegate spesso si sono dimostrate in gran parte inefficaci. Inoltre, in caso di riparazione chirurgica della lesione, i casi di fallimento del trattamento, che sono spesso associati a diversi fattori di rischio quali ad esempio l'età avanzata del paziente, lacerazioni di grandi dimensioni, grave atrofia muscolare, infiltrazione di tessuto adiposo, malattie sistemiche e fumo, possono verificarsi in un range compreso tra il 35% e il 94%.

Di conseguenza, quando la degenerazione del tendine porta alla rottura, la guarigione della lesione difficilmente ripristina in maniera efficace la struttura e la funzione originaria del tessuto. Per tale ragione, l'intervento chirurgico di sostituzione del tendine lesionato mediante l'impiego di un innesto autologo o allogenico risulta essere, soprattutto nei pazienti di giovane età, il trattamento di scelta. Ciononostante, l'impiego di auto- o allotrapianti non è privo di rischi: morbilità del sito donatore e limitata disponibilità di tessuto sono infatti rispettivamente le maggiori problematiche in grado di inficiare il raggiungimento degli *outcome* attesi.

Appare evidente, quindi, come la necessità di ottenere biomateriali innovativi in grado di fornire una valida alternativa ai tessuti impiegati nelle terapie standard abbia generato nell'ultimo decennio un crescente interesse e una continua ricerca nel campo della medicina rigenerativa e della *tendon tissue engineering*.

Uno degli approcci più comunemente utilizzati in questo campo è rappresentato dalla fabbricazione di scaffold ingegnerizzati che forniscono un ambiente fisico in grado di modulare la riparazione e la



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



rigenerazione dei tessuti lesi. Di conseguenza, un sostituto ingegnerizzato dovrebbe avere caratteristiche simili e comparabili al tessuto nativo.

Sappiamo dalla letteratura scientifica che uno specifico biomateriale deve possedere una serie di requisiti fondamentali affinché possa essere impiegato come sostituto tissutale e possa promuovere il processo rigenerativo. Idrofilia, bagnabilità, biocompatibilità, biodegradabilità, scarsa citotossicità, forza meccanica, sono alcune tra le principali caratteristiche che un biomateriale deve possedere per potersi integrare nel tessuto dell'ospite.

Il collagene è il componente principale della struttura di sostegno – i.e., matrice extracellulare – del tessuto tendineo e legamentoso. Inoltre, è importante sottolineare come anche le strutture intra-articolari siano essenzialmente costituite da collagene e numerosi studi hanno dimostrato che iniezioni locali di collagene idrolizzato sono in grado di promuovere attivamente la riparazione, la ristrutturazione e il rinforzo della matrice cartilaginea, concorrendo al recupero e al mantenimento del suo corretto trofismo.

Tuttavia, attualmente, i prodotti disponibili sul mercato (e.g., membrane, scaffold, polveri, composti per viscosupplementazione, etc..) impiegati nella rigenerazione di questi tessuti sono costituiti principalmente da collagene di derivazione animale o da altri biomateriali naturali e/o di sintesi, quando l'impiego di collagene di derivazione umana permetterebbe di utilizzare, come materia prima nella produzione di costrutti, una proteina caratterizzata da una maggiore biocompatibilità.

I protocolli di ingegneria tissutali descritti in letteratura scientifica possono essere essenzialmente suddivisi in tre categorie principali: 1) impiego di biomateriali per la produzione di scaffold; 2) utilizzo di scaffold con cellule competenti a bordo; 3) produzione di strutture fibrose biomimetiche su nanoscala.

Nell'ottica di riprodurre finemente le caratteristiche meccaniche, morfologiche e fisiologiche di tendini e legamenti umani e del comparto articolare, la possibilità di impiegare collagene di origine umana permetterebbe quindi di ampliare notevolmente le applicazioni dei protocolli sopramenzionati non solo nell'ambito della ricerca di base, ma in futuro, anche nell'attività clinica di routine.

L'estrazione di collagene umano avverrebbe da tessuti di donatore cadavere, derivanti da scarti di lavorazione, o da quei tendini (e.g., fascia lata, tendini dell'arto superiore) che normalmente non vengono prelevati in quanto caratterizzati da minor tenuta meccanica e di conseguenza non impiegati in interventi chirurgici di sostituzione.

La procedura iniziale nell'isolamento di una proteina, un complesso proteico o un organello subcellulare risulta nella preparazione di un estratto che contiene il componente richiesto in forma solubile.

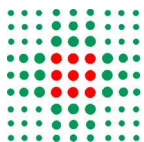
Tuttavia, proteine della matrice extracellulare come il collagene sono insolubili a causa dell'estesa reticolazione covalente tra residui di lisina. Queste proteine possono solo essere solubilizzate dopo idrolisi chimica o scissione proteolitica.

Di conseguenza, competenze nell'ambito delle tecniche proteomiche e di purificazione delle proteine risultano necessarie nella messa a punto di una metodica di estrazione riproducibile e standardizzabile.

#### **Razionale:**

Il presente progetto ha l'obiettivo di mettere a punto una metodica di estrazione di collagene di derivazione umana al fine di utilizzare tale proteina nella produzione di membrane biomimetiche e scaffold ingegnerizzati impiegabili in protocolli di medicina rigenerativa e *tissue engineering* nel trattamento delle tendinopatie, lesioni tendino-ligamentose e lesioni cartilaginee.

**Parole chiave:** Collagene umano; matrice extracellulare; allograft; tendini; legamenti; cartilagine; scaffold; membrane biomimetiche; tissue engineering; medicina rigenerativa.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## Obiettivi:

- **WP1** – Messa a punto di metodica di estrazione di collagene da tendini prelevati da donatori cadavere. In questa fase, i tendini impiegati saranno quelli considerati non idonei al trapianto. La metodica di estrazione si baserà su protocolli già impiegati nell'isolamento di collagene da tessuto tendineo di derivazione animale, come idrolisi chimica e/o proteolisi. Inoltre, verrà presa in considerazione la metodica di sonicazione per ridurre il tempo di processazione e allo stesso tempo aumentare la resa di estrazione proteica.
- **WP2** – Valutare mediante tecniche proteomiche/spettrofotometriche/spettroscopiche, la resa, la purezza e l'integrità strutturale del collagene estratto mediante le tecniche sopraelencate.

Il **WP1** si occuperà di effettuare il prelievo dei tessuti tendino-legamentosi da donatori cadavere e della messa a punto delle tecniche di estrazione di collagene di tipo I. Inoltre, **WP1** si occuperà di svolgere attività di *networking* in modo da instaurare collaborazioni attive con gruppi di ricerca nazionali e/o internazionali che si occupano di messa a punto e produzione di scaffold ingegnerizzati a base di collagene mediante tecniche di gelificazione, liofilizzazione, elettrofilatura.

Nel **WP2** si eseguiranno analisi proteomiche/spettrofotometriche/spettroscopiche sugli estratti proteici forniti da **WP1** al fine di eseguire una valutazione qualitativa e quantitativa del collagene di tipo I.

## Ricaduta clinico-assistenziale:

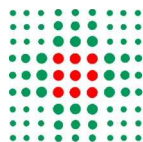
A causa del ruolo biologico che riveste, il collagene è uno dei biomateriali più interessanti e utilizzati nella fabbricazione di prodotti per l'ingegneria dei tessuti, la guarigione delle ferite e la somministrazione di farmaci. Il collagene può essere infatti utilizzato nella produzione di matrici, membrane, polveri, spugne, fibre o filamenti.

Tuttavia, attualmente, la fonte maggiore di collagene è rappresentata ancora da tessuti di origine animale (bovini, suini, equini), sebbene il collagene umano ricombinante stia assumendo un ruolo di maggiore importanza nella ricerca, nella medicina, nell'industria alimentare e cosmetica, grazie alle caratteristiche di massima biocompatibilità che possiede.

Ciononostante, limitazioni derivanti dalla sua stabilità strutturale e conformazionale sommate a problematiche regolatorie inerenti alla produzione su larga scala, comportano una sua ridotta diffusione di impiego.

Per queste ragioni, la possibilità di mettere a punto una metodica di estrazione di collagene da tessuto tendino-ligamentoso derivante da donatori cadavere avrebbe un'imponente ricaduta non solo in termini di ricerca di base, grazie ai numerosi protocolli di ingegneria tissutale che potrebbero essere implementati, ma anche nell'attività clinica di routine.

Il collagene umano potrebbe essere infatti distribuito come prodotto di Banca del Tessuto Muscoloscheletrico in diverse formulazioni da impiegare direttamente in sala operatoria o in interventi ambulatoriali, fornendo una valida alternativa ai prodotti impiegati nelle terapie convenzionali delle lesioni tendino-ligamentose e cartilaginee, riparando e rinforzando la matrice extra-cellulare danneggiata contribuendo al miglioramento della mobilità e della sintomatologia dolorosa.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**Durata: 24 mesi**

**Direzione Scientifica**  
Via di Barbiano, 1/10 40136 Bologna  
Telefono 0516366721  
Email [dirscien@ior.it](mailto:dirscien@ior.it)

**Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna - IRCCS**  
**Sede legale** Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
**Ospedale** Via G. C. Pupilli, 1 - 40136 Bologna  
**Centro di Ricerca** Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Tel. 051/6366111 - Fax 051/580453 [www.ior.it](http://www.ior.it)  
Codice Fiscale e Partita IVA 00302030374



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto: METODICA DI ESTRAZIONE DI COLLAGENE UMANO PER PROTOCOLLI DI MEDICINA RIGENERATIVA – HUMAN RE-COLL.**

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 25.123,95	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 0,00 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 25.123,95

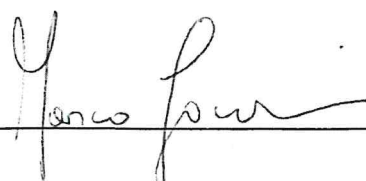
<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	17.000,00




Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>6.000,00</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	<b>623,95</b>
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>1.500,00</b>
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>25.123,95</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Marco Govoni



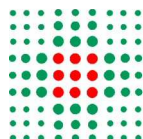
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna



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

Il Legale Rappresentante





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## ISTITUTO ORTOPELICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)

**Titolo Progetto:** FATTORI LEGATI AL PAZIENTE E RUOLO DEL MICROAMBIENTE PATOLOGICO NEL POTENZIALE RIGENERATIVO/RIPARATIVO DI TERAPIE CELLULARI ED ACELLULARI IN MEDICINA RIGENERATIVA MUSCOLOSCELETRICA

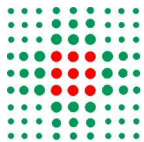
**Linea di Ricerca:** Medicina Rigenerativa e Riparativa

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:** SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche, SC Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa, SC Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative, SC Banca dei Tessuti Muscoloscheletrici, SC Clinica Ortopedica e Traumatologica II, SC Chirurgia Protesica e dei Reimpianti Anca e Ginocchio, SSD Laboratorio RAMSES, SC Scienze e Tecnologie Biomediche, SSD Laboratorio Nanobiotecnologie (NABI), SC Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Applied Translational Research Center (ATR, Direzione Scientifica).

**PI di Progetto:** Milena Fini

**Co-PI di Progetto:** Alessandro Gasbarrini

**Riassunto:** Le tecniche di medicina rigenerativa per le patologie muscoloscheletriche (ortobiologia) rappresentano una importante soluzione per numerose malattie non solo traumatiche ma, con sempre maggiore interesse, per le malattie muscolo-scheletriche degenerative. Queste rappresentano infatti la principale causa di disabilità motoria e fragilità nella popolazione e necessitano di trattamenti precoci e di prevenzione con tecniche mini-invasive per migliorare la guarigione e la funzione, ridurre il dolore e fornire un microambiente ideale per la rigenerazione tissutale. Tali tecniche si avvalgono di farmaci, cellule, biomateriali/scaffold, fattori di crescita e terapie biofisiche (Hernogou J et al. *Arthroscopy* 2021; doi <https://doi.org/10.1016/J.arthro.2021.08.032>). Negli ultimi anni, nell'ambito della riparazione/rigenerazione del tessuto muscoloscheletrico, sono state sviluppate diverse terapie basate sull'impiego di specifiche popolazioni cellulari o di loro derivati (Gómez-Barrena E et al. *J Clin Med*. 2021 doi: 10.3390/jcm10030508; Chahal J et al. *Stem Cells Transl Med*. 2019 doi: 10.1002/sctm.18-0183). Le principali sorgenti di cellule staminali mesenchimali (MSC) sono il midollo osseo da cresta iliaca o altri segmenti scheletrici (utilizzato *in toto* o dopo centrifugazione) e il tessuto adiposo autologo o omologo (Salamanna F et al. *Spine Phila Pa* 1976 2018;43(20):1401-1410; Pagani S et al. *J Cell Physiol*. 2017 Jun;232(6):1478-1488; Pagani S et al. *Cartilage* 2021;1947603521993217; Perdisa F et al. *Stem Cells Int*. 2015;2015:597652). Le MSC possono essere, inoltre, coltivate e manipolate in ambienti idonei (camere bianche) per poter poi essere infuse nei pazienti a scopo terapeutico. La piattaforma *CliniMacs Prodigy* consente la produzione automatizzata di prodotti cellulari a partire da midollo osseo e tessuto adiposo per terapie avanzate in un sistema chiuso GMP grade.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



L'obiettivo finale delle terapie di medicina rigenerativa è l'attivazione di processi riparativi, rigenerativi o di modulazione dell'omeostasi tissutale. Numerosi studi preclinici e trial clinici hanno dimostrato l'efficacia del potenziale rigenerativo e immunomodulatorio delle MSC e dei loro derivati quali il secretoma che comprende anche le vescicole extracellulari (esosomi, microvescicole e corpi apoptotici) (Williams SA et al. *Free Radical Biology and Medicine* 2021;175:80-94; Veronesi F et al. *J Cell Physiol.* 2018;233(6):4423-4442). Recentemente è stato evidenziato un potenziale ruolo del secretoma di MSC, costituito sia da fattori solubili che particelle subcellulari, nella riparazione dei tessuti (Sandona M et al. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 doi: 10.3389/fbioe.2021.652970).

**Razionale:** In clinica esistono ancora risultati controversi sulla efficacia delle terapie ortobiologiche che, in alcune situazioni cliniche e pazienti, non ottengono i risultati attesi in termini di guarigione e funzionalità. Per quanto riguarda il microambiente patologico, questo ha un ruolo sulla efficacia e sul destino di cellule e molecole segnale quando impiantate in sedi con alterato metabolismo quali articolazioni affette da osteoartrosi, dischi intervertebrali, tendini e legamenti degenerati, osteonecrosi, osteoporosi, complicanze a seguito di traumi quali pseudoartrosi. In queste sedi patologiche sono presenti concentrazioni di ossigeno non fisiologiche, enzimi catabolici e citochine infiammatorie, diversa espressione di recettori di membrana che entrano nella fisiopatologia della risposta infiammatoria e dei processi di guarigione, alterazioni della matrice extracellulare che causano modifiche della trasmissione del carico meccanico e dei segnali di *mechanotrasduction*. Importante aspetto da considerare sono anche le modifiche legate al genere che condizionano sia il microambiente patologico che la risposta delle diverse tecniche di medicina rigenerativa. Infine, fattori legati al paziente che condizionano l'estrinsecazione clinica della patologia nonché l'esito dei trattamenti ortobiologici sono ancora poco noti e non sono stati identificati parametri che possano supportare o meno l'indicazione al trattamento.

Sono stati identificati i seguenti WP:

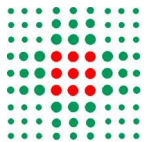
**WP 1** Efficacia di fattori rigenerativi in presenza di patologie dei tessuti muscoloscheletrici (osseo, articolare, vertebrale, tendineo-legamentoso) che presentano un microambiente alterato infiammatorio o catabolico (Responsabile Milena Fini), Partecipanti: Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative e Banca dei Tessuti Muscoloscheletrici; Clinica Ortopedica e Traumatologica II; Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale; Chirurgia Protesica e dei Reimpianti Anca e Ginocchio; Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa

**WP 2** Fattori legati al paziente (es. biomarcatori) per identificare possibili bersagli per lo sviluppo futuro di terapie ortobiologiche (Responsabile B. Grigolo) Partecipanti: ATR; Scienze e Tecnologie Chirurgiche

**WP3** Valutazione del potenziale rigenerativo di MSC e loro derivati mediante isolatore/bioreattore per colture cellulari (Responsabile: F. Perut), Partecipanti: Nanobiotecnologie (NABI)

### **Parole chiave:**

tessuti muscoloscheletrici; rigenerazione; terapie cellulari; terapie acellulari; microambiente; medicina rigenerativa; medicina riparativa; ingegneria tissutale; cellule allogene; cellule autologhe; trapianto di condrociti; condrociti; osteoblasti; osteoclasti; cellule mesenchimali, staminali; cellule totipotenti inducibili; periciti; cellule endoteliali; piastrine; fattori di crescita; coagulo; citochine; macrofagi; monociti; sistema immunitario; linfociti; tenociti; legamentociti; fibroblasti; cheratinociti;



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



caratterizzazione cellulare; fenotipo; biologia molecolare; differenziamento adipogenico, condrogenico ed osteogenico; bioreattore; nicchia cellulare; cartilagine; osso; articolazione; sinovia; menisco; legamento; tendine; muscolo; cute, tessuto nervoso, tessuto vascolare; tessuto linfatico; ferite; disco intervertebrale; infezioni; osteoporosi; osteoartrite; difetti ossei; fratture; perdite di sostanza; tessuti molli; midollo osseo; cordone ombelicale; placenta; fattori di crescita; plasma ricco di piastrine; frazione vascolare stromale; acido ialuronico; collagene; matrice extracellulare; bioprinting; one step; riparazione tissutale; modelli in vitro; modelli in vivo; modelli in silico; biomarcatori; biomateriali; polimeri; metalli; ceramici; scaffold; topografia; morfologia; rugosità; porosità; chimica; biochimica; biosensori; prototipazione; rivestimenti di superficie; bioattività; biomeccanica; biocompatibilità; nanostruttura; funzionalizzazione; biomimetismo; drug release; ingegnerizzazione; esosomi; nanovesicole; microvesicole; secretoma; GMP; GLP; dispositivi medici; osteointegrazione; osteoinduzione; bone ingrowth; osteoartrite; osteoporosi; campi magnetici; ultrasuoni; stimoli biofisici; laser; mechanotransduction; stimoli meccanici; banca dei tessuti muscolo scheletrici; decellularizzazione; matrici extracellulari; acidosi; senescenza; autofagia; infiammazione.

## Obiettivi

- identificare alterazioni fisiopatologiche dei tessuti muscoloscheletrici affetti da lesioni degenerative (osseo, articolare, vertebrale, tendineo-legamentoso, altri tessuti molli) e valutare l'efficacia di fattori rigenerativi (cellulari ed acellulari: es. MSC, fattori di crescita, secretoma, *scaffold* innovativi bioattivi, stimolazione biofisica, farmaci) in presenza del microambiente infiammatorio o catabolico.
- identificare fattori legati al paziente (es. biomarcatori) e legati alle diverse patologie muscoloscheletriche che sono attualmente il bersaglio delle terapie ortobiologiche, correlandoli con le manifestazioni cliniche degli stessi quantificate da metodiche e *score* clinico-funzionali validati.
- valutare le capacità rigenerative delle MSC e dei loro derivati isolati mediante la piattaforma *CliniMacs Prodigy* (differenziamento osteogenico e condrogenico anche su materiali 3D e strutture sferoidali, potenziale pro-angiogenico ed antiinfiammatorio del secretoma derivato dalle cellule stesse), la caratterizzazione del secretoma (mediante ELISA e test funzionali *in vitro*).

Gli obiettivi saranno raggiunti attraverso la collaborazione fra Clinici e Ricercatori dell'Istituto per l'impiego di modelli preclinici avanzati che prevedono (dopo approvazione del Comitato Etico), l'utilizzo di tessuti da pazienti (quali materiali di scarto chirurgico) e l'identificazione di biomarcatori da fluidi biologici per la caratterizzazione di fattori legati ai pazienti.

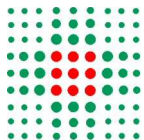
Il Progetto sarà suddiviso nei seguenti WP:

**WP 1** Efficacia di fattori rigenerativi in presenza di patologie dei tessuti muscoloscheletrici (osseo, articolare, vertebrale, tendineo-legamentoso) che presentano un microambiente alterato infiammatorio o catabolico (Responsabile Milena Fini)

Partecipanti: Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva Tecniche Innovative e Banca dei Tessuti Muscoloscheletrici; Clinica Ortopedica e Traumatologica II; Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale; Chirurgia Protesica e dei Reimpianti Anca e Ginocchio; Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa)

**WP 2** Fattori legati al paziente (es. biomarcatori) per identificare possibili bersagli per lo sviluppo futuro di terapie ortobiologiche (Responsabile B. Grigolo)

Partecipanti: ATR; Scienze e Tecnologie Chirurgiche



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**WP3** Valutazione del potenziale rigenerativo di MSC e loro derivati mediante isolatore/bioreattore per colture cellulari (Responsabile: F. Perut)

Partecipanti: Nanobiotecnologie

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Il progetto permetterà di rispondere a quesiti clinici sulla efficacia delle terapie rigenerative applicate alle patologie che non trovano soluzione con terapie tradizionali per la complessità delle alterazioni cellulari, della matrice extracellulare e del microambiente patologico. Inoltre, sarà possibile selezionare alcune caratteristiche legate al paziente che sono responsabile della risposta clinica all'impiego di terapie cellulari ed acellulari. Sarà così possibile sia sviluppare nuove metodologie di trattamento che stratificare i pazienti per predittività allo sviluppo di malattie e alla risposta terapeutica. L'impiego di un isolatore/bioreattore per le colture di MSC secondo GMP porterà alle conoscenze per le tecniche di ingegneria tissutale e sull'impiego di molecole segnale e fattori da esse prodotti.

Saranno, infine, coinvolti giovani ricercatori e clinici per lo sviluppo di conoscenze e competenze nella ricerca sulla medicina rigenerativa/riparativa.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** FATTORI LEGATI AL PAZIENTE E RUOLO DEL MICROAMBIENTE PATOLOGICO NEL POTENZIALE RIGENERATIVO/RIPARATIVO DI TERAPIE CELLULARI ED ACELLULARI IN MEDICINA RIGENERATIVA MUSCOLOSCELETRICA.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 142.369,05	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 8.896,41 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 133.472,64


VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	7.859,41	48.140,59
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	51.369,05
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	1.037,00	6.963,00
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	20.000,00
Consulenze	--	7.000,00
Altro (indicare quali: ...)		
<b>TOTALE</b>	<b>8.896,41</b>	<b>133.472,64</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Milena Fini

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

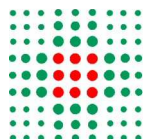
  
\_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

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

Il Legale Rappresentante





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)

**Titolo Progetto:** Prevenzione, diagnosi e trattamento della fragilità ossea

**Linea di Ricerca:** Patologie infiammatorie, infettive, degenerative e genetiche

### Reparto/i e Laboratori coinvolti:

- SC Scienze e Tecnologie Biomediche
- SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche
- SSD Laboratorio Studi Preclinici per la Medicina Rigenerativa dell'Apparato Muscoloscheletrico
- SSD Laboratorio Nanobiotecnologie
- SSD Laboratorio Bioingegneria Computazionale
- SC Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica
- SSD Medicina e Reumatologia
- SS Centro Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dell'Osso
- SC Medicina Fisica e Riabilitativa
- SC Clinica Ortopedica e Traumatologica 1
- SC Chirurgia Vertebrale a Indirizzo Oncologico e Degenerativo
- SC Ortopedia-Traumatologia e Chirurgia Protesica e dei Reimpianti d'Anca e di Ginocchio

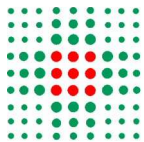
**PI di Progetto:** Nicola Baldini

**Co-PI di Progetto:** Prof. Francesco Ursini

### Riassunto:

L'**osteoporosi** è caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura scheletrica che causano un aumento della suscettibilità allo sviluppo di fratture. Nonostante la mancanza di dati epidemiologici accurati (le fratture vertebrali spesso non vengono diagnosticate e mancano registri di malattia), si stima che in Italia i soggetti colpiti da osteoporosi siano oltre 4 milioni, di cui la maggioranza donne. Il numero annuo di fratture di fragilità supera i 500.000 casi, con un costo complessivo pari a 9,4 miliardi di euro. Il rischio di subire una **frattura da fragilità** (femore prossimale, vertebre, radio distale, omero prossimale) negli individui oltre i 50 anni è del 34% nelle donne e del 16% negli uomini. Dopo una frattura, la probabilità di una rifrattura entro il primo anno è cinque volte superiore. A distanza di un anno da una frattura del femore, il 20% dei pazienti non è in grado di camminare autonomamente e la mortalità oscilla fra il 20% e il 40%. Come più volte richiamato dall'OMS, le fratture da fragilità sono una delle principali sfide per i Sistemi Sanitari dei Paesi Occidentali anche per la loro incidenza in crescita a causa andamento anagrafico.





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



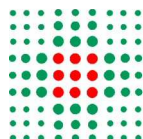
Peraltro, come nel resto d'Europa, anche nel nostro Paese la maggioranza dei pazienti (77%) non riceve un adeguato trattamento medico dopo una frattura da fragilità. Per ridurre l'impatto sanitario e sociale della fragilità scheletrica vi è la necessità di sviluppare indagini epidemiologiche, interventi preventivi, tecnologie diagnostiche e percorsi terapeutici. Solo in questo modo sarà possibile ridurre l'incidenza delle complicazioni e offrire un sostanziale contributo alla sostenibilità dei Sistemi Sanitari.

### **Razionale:**

Per la fragilità ossea sono indispensabili programmi di **prevenzione** primaria che promuovano il radicarsi fin dall'età evolutiva di stili di vita corretti, come un'alimentazione bilanciata, l'esecuzione di una regolare attività fisica, l'astensione dagli alcolici e dal fumo. A valle degli obiettivi di questo progetto, come attività di disseminazione, in collaborazione con l'Ufficio Comunicazione e Relazioni con i Media, s'intende proporre alla cittadinanza programmi di educazione sanitaria per il miglioramento degli stili di vita finalizzati alla salute dello scheletro. La prevenzione secondaria mira a una diagnosi precoce della malattia e alla stima del rischio di frattura. A tale riguardo, in collaborazione col Dipartimento di Beni Culturali dell'Università di Bologna (prof.ssa Donata Luiselli), sarà avviato uno studio sugli aspetti genetici ed epigenetici di popolazioni mirata a individuare fattori di rischio anche correlati alla pressione selettiva dell'ambiente. Inoltre, in collaborazione con la Direzione Sanitaria, ci si propone di avviare un censimento aziendale delle fratture da fragilità da proporre successivamente come modello ad altre strutture sanitarie metropolitane in vista della possibile istituzione di un Registro Regionale delle Fratture da Fragilità. Tale attività sarà svolta in collaborazione col Centro di studio e ricerca "Unità di sanità pubblica, biostatistica e ricerca sui servizi sanitari" del DIBINEM, Università di Bologna (Prof.ssa Maria Pia Fantini). Un programma di prevenzione terziaria costituirà uno dei principali obiettivi del progetto: rivolto ai pazienti che hanno già subito una frattura, sarà costituito da un programma per la prevenzione di ulteriori fratture attraverso un algoritmo di trattamento (conservativo/chirurgico, riabilitativo e medico).

La **diagnosi** della fragilità ossea, della sua più frequente comorbidità (sarcopenia) e delle sue principali complicazioni (frattura e rifrattura), si basa attualmente sullo studio della componente minerale dell'osso (densitometria) e da indagini biumorali. La complessità della malattia suggerisce tuttavia l'adozione di metodi d'indagine più adeguati a comprendere le alterazioni dell'architettura ossea, della componente proteica della matrice, della componente lipidica intraossea e del trofismo muscolare. A questo scopo saranno sviluppate e validate tecniche di elaborazione dei dati digitali da indagini TC e RM, spettroscopia RM, microTC clinica, ecografia muscolare e saranno sviluppati modelli matematici di previsione del rischio di frattura. Tali indagini saranno confrontate con lo studio morfologico e istomorfometrico da prelievi bioptici eseguiti in corso di interventi di osteosintesi, endoprotesi e vertebroblastica. L'applicazione di tecniche di intelligenza artificiale, sviluppate in collaborazione col Centro Interdipartimentale Alma Mater Research Institute for Human-centered Artificial Intelligence dell'Università di Bologna (Prof. Giuseppe Notarstefano), potrà consentire di sviluppare ulteriori strumenti in grado di perfezionare il processo diagnostico.

L'utilità di un approccio clinico multidisciplinare per individuare eventuali **comorbidità** viene suggerita da numerosi studi clinici e offre interessanti spunti per la comprensione della fisiopatologia della fragilità ossea. Pazienti con malattie reumatiche sottoposti a terapie steroidee o con farmaci



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

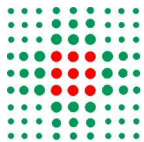


biologici, oltre a presentare un elevato rischio di necrosi ossea, subiscono costantemente un indebolimento dello scheletro. Analogamente, nei pazienti oncologici sottoposti a terapie con antimitotici e modulatori delle funzioni endocrine (anti-estrogeni, anti-androgeni), la massa ossea risulta fortemente ridotta, con ricadute croniche sulla qualità della vita. Sarà pertanto utile sviluppare percorsi di diagnosi e trattamento delle osteoporosi su base iatrogena per monitorare e correggere gli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici sul tessuto osseo. Abitudini alimentari errate e alterazioni del microbiota intestinale possono portare a un ridotto apporto di nutrienti o ad alterazioni metaboliche su base infiammatoria che devono essere identificate e possibilmente corrette. In questo senso si prevede di proseguire lo studio pilota già avviato in collaborazione con il DIMEC dell'Università di Bologna (Prof.ssa Patrizia Brigidi). Di grande interesse scientifico e clinico è il recente rilievo di una significativa associazione fra osteoporosi, aterosclerosi e calcificazioni. Modelli matematici basati sulla combinazione di indagini diagnostiche di I livello, analisi ematochimiche e indagini istomorfologiche e bioumorali potranno fornire dati utili per la diagnosi e il trattamento sia della malattia ateromasi che della fragilità ossea.

Per il **trattamento** della fragilità ossea sarà necessario identificare terapie efficaci che agiscano sui meccanismi patogenetici, ancora in gran parte sconosciuti. Nel trattamento dell'osteopenia sono stati ottenuti dati molto incoraggianti a seguito della somministrazione di integratori alimentari (citrato di potassio) e molecole nutraceutiche. Questa esperienza potrà essere vantaggiosamente estesa a una coorte di pazienti con frattura per evidenziare un'eventuale riduzione dell'incidenza di rifrattura. Informazioni sull'efficacia di nuove molecole terapeutiche potranno essere ricavate dall'utilizzo di modelli in vitro 3D e analisi di microscopia confocale, seguiti da verifica. Un obiettivo prioritario sarà la definizione di algoritmi di diagnosi e trattamento dei pazienti con frattura vertebrale e frattura degli arti, in modo da integrare le cure ortopediche (chirurgiche o conservative) con programmi farmacologici e nutraceutici per ridurre o prevenire il rischio di rifrattura. La presa in carico dei pazienti con fragilità ossea dovrà comprendere anche la messa a punto di schemi di rieducazione fisica che tenga in considerazione la concomitante riduzione della massa muscolare e la perdita del controllo propriocettivo, con aumento del rischio di caduta. Saranno inoltre sviluppati modelli di teleriabilitazione per consentire la prosecuzione del recupero funzionale anche al domicilio dei pazienti. In ambito strettamente chirurgico saranno perfezionati scaffold di fibroina addizionata con solfuro di idrogeno e saranno realizzati rivestimenti nanostrutturati per dispositivi impiantabili allo scopo di favorire l'osteointegrazione in condizioni di ridotto potenziale biologico. Analogamente, in collaborazione col Dipartimento di Chimica "G. Ciamician" dell'Università di Bologna (prof.ssa Elisa Boanini), con l'Istituto di Struttura della Materia del CNR (Prof.ssa Julietta Rau) saranno sviluppati idrogeli arricchiti di nanoparticelle e cementi bioattivi, funzionalizzati con ioni Mg e Sr, per favorire l'osteogenesi nel trattamento chirurgico anche mini-invasivo di difetti ossei.

#### **Parole chiave:**

Fragilità, osteoporosi, frattura, epidemiologia



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



### **Obiettivi e Ricaduta clinico-assistenziale:**

Nella prospettiva di proporre un **percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) integrato con attività di ricerca** preclinica dedicato alla fragilità ossea e alle sue complicazioni, questo progetto intende avviare attività di **ricerca traslazionale** rivolte a:

- Pianificare un registro aziendale delle fratture da fragilità, scalabile a livello metropolitano e regionale, per una stima dell'impatto socio-sanitario delle complicazioni della fragilità ossea;
- Definire l'associazione fra i meccanismi di acidificazione interstiziale e del metabolismo del citrato e la patogenesi della fragilità ossea mediante studi di genomica di popolazione;
- Stimare, mediante saggi biumorali e diagnostica per immagini, il rischio di fragilità ossea iatrogena;
- Stabilire, mediante saggi biumorali e diagnostica per immagini, l'associazione fra osteopenia/osteoporosi, alterazioni del metabolismo lipidico e aterosclerosi;
- Validare saggi in vitro 3D per la valutazione di nuovi farmaci con attività anti-osteoporotica;
- Confermare l'efficacia di molecole nutraceutiche nel trattamento dell'osteopenia;
- Validare nuovi strumenti di diagnostica per immagini e tecniche innovative di analisi numerica, complementari alla densitometria ossea, per un completo inquadramento del paziente con fragilità ossea e la previsione del rischio di frattura;
- Definire un algoritmo di diagnosi e trattamento delle fratture da fragilità degli arti, trattate chirurgicamente o in modo conservativo, per ridurre il rischio di rifrattura;
- Definire un algoritmo di diagnosi e trattamento delle fratture vertebrali per ridurre il rischio di rifrattura;
- Valutare il danno osseo e muscolare associato a fragilità ossea mediante indagini istomorfologiche avanzate e studio ecografico.
- Definire un protocollo riabilitativo di trattamento per il recupero della propriocezione e della massa muscolare nei pazienti con fratture da fragilità;
- Definire un programma di rieducazione fisica domiciliare mediante l'utilizzo degli strumenti di teleriabilitazione;
- Realizzare e saggiare con modelli preclinici rivestimenti nanostrutturati osteomimetici per impianti destinati a pazienti con fragilità ossea, idrogeli caricati con nanoparticelle e cementi ossei arricchiti di ioni osteotropi per la riparazione di lacune ossee.
- Pianificare un programma di disseminazione sulla salute dell'osso attraverso l'adozione di stili di vita adeguati e l'adesione a protocolli diagnostici e terapeutici.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** PREVENZIONE, DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA FRAGILITÀ OSSEA

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 52.383,44	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> € 459,49 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 51.923,95

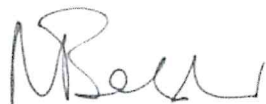
<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	16.750,00

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>23.450,00</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	<b>459,49</b>	<b>7.915,51</b>
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>3.808,44</b>
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	<b>459,49</b>	<b>51.923,95</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Prof. Nicola Baldini

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna




---

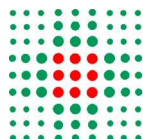



---

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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto: Analisi ultrastrutturale delle interazioni fra cellule e biomateriali**

**Linea di Ricerca: Medicina rigenerativa e riparativa**

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

**Piattaforma di Microscopia Elettronica**

**Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale**

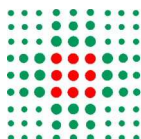
**PI di Progetto: Dr. Marta Columbaro**

**Co-PI di Progetto: Dr. Gina Lisignoli**

### **Riassunto:**

Il danneggiamento dei tessuti rappresenta ancora oggi una problematica importante della medicina, considerando il progressivo invecchiamento della popolazione e, per la sua funzione, il tessuto cartilagineo è uno di quelli più colpiti. La cartilagine è un tessuto altamente specializzato molto elastico e dotato di notevole resistenza sia alla pressione che alla trazione e ha come compito quello di favorire lo scorrimento delle componenti ossee delle articolazioni del corpo umano. In particolare, la cartilagine articolare è formata da cellule chiamate condrociti, che rendono liscia e levigata la sua superficie. Questo tessuto è spesso soggetto a danni che possono essere determinati sia da cause esterne (traumi) che da patologie (osteoartrite), determinandone la progressiva degenerazione.

La degenerazione della cartilagine rappresenta una delle cause più comuni di dolore e disabilità nelle persone non più giovanissime e negli anziani determinando un incremento dei relativi costi diretti e indiretti a carico del sistema sanitario nazionale. Quando la lesione cartilaginea è in uno stadio avanzato l'unico rimedio è l'impianto di una protesi, che comunque non è in grado di sostituire tutte le funzioni del tessuto danneggiato. Per questa ragione, la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di tecniche di ingegneria tissutale (IT) che combinano nuovi biomateriali con un grande potenziale rigenerativo con cellule mesenchimali staminali e fattori di crescita allo scopo di rigenerare le aree cartilaginee danneggiate, al fine di ritardare o evitare il classico impianto protesico.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



### **Razionale:**

La rigenerazione e il ripristino della funzionalità dei tessuti articolari rimangono sfide tuttora irrisolte. Nell'ambito dell'IT della cartilagine si stanno sviluppando scaffolds in grado di fornire un migliore ambiente di risposta biomimetica istruttiva, per guidare efficacemente la differenziazione delle cellule stromali mesenchimali (MSC). Gli idrogeli sono emersi come biomateriali promettenti per questo scopo, grazie alla loro biocompatibilità e alla capacità di imitare la matrice extracellulare dei tessuti e all'eccellente permeabilità.

La combinazione di MSC con fattori condroinducenti e biomateriali è un paradigma promettente per trattare la degenerazione della cartilagine.

In tale ambito la microscopia elettronica permette di effettuare indagini approfondite sull'interazione cellule e biomateriali durante la fase di differenziamento delle MSC in condrociti e relativa formazione di matrice extracellulare.

**Parole chiave: cartilagine, biomateriale, cellule mesenchimali, ultrastruttura, TEM**

### **Obiettivi:**

Lo scopo principale del nostro progetto è investigare come i biomateriali e le cellule interagiscano tra di loro e come la tipologia del biomateriale possa influenzare il comportamento cellulare. In particolare ci occuperemo di: a) messa a punto delle procedure standard di processazione per l'analisi ultrastrutturale per verificarne la compatibilità con il tipo di biomateriale; b) interazione MSC-biomateriale in termini di funzioni cellulari quali morfologia della cellula, attecchimento, proliferazione, citotossicità (necrosi/apoptosi/autofagia) e differenziamento cellulare; c) formazione della matrice extracellulare, le cui componenti sono secrete localmente dalle cellule e successivamente si compattano in un reticolo altamente organizzato

### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

Lo sviluppo e la comprensione delle interazioni tra cellule e biomateriali è fondamentale per conoscere in modo approfondito i processi differenziativi e le potenzialità al fine di poter ipotizzare un futuro utilizzo di tali tecnologie innovative per la rigenerazione del tessuto cartilagineo anche in ambito clinico.

**Durata: 24 mesi**



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** ANALISI ULTRASTRUTTURALE DELLE INTERAZIONI FRA CELLULE E BIOMATERIALI.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 33.499,27	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> € 0,00 <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> € 33.499,27

<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	23.508,33



Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	--
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	--
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>3.500,00</b>
Altro (service/manutenzione)	--	<b>6.490,94</b>
<b>TOTALE</b>	--	<b>33.499,27</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott.ssa Marta Columbaro

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

*Marta Columbaro*

---

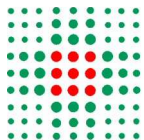
*AC*

---

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

Il Legale Rappresentante

*AC*



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Strategie diagnostico-terapeutiche innovative nelle patologie muscoloscheletriche

**Linea di Ricerca:** Patologie infiammatorie, infettive, degenerative e genetiche

### **Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

- SC Medicina Fisica e Riabilitativa
- Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale
- Laboratorio di Patologia delle Infezioni Associate all'Impianto
- SSD Medicina e Reumatologia
- S.C. Radiologia Diagnostica ed Interventistica
- S.C. Clinica Ortopedica I

**PI di Progetto:** Maria Grazia Benedetti

**Co-PI di Progetto:** Francesco Ursini

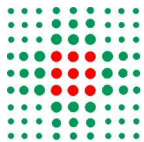
### **Riassunto:**

In ambito ortopedico numerose sono le condizioni per le quali non sono ancora noti alcuni fattori patogenetici e, di conseguenza, non sono disponibili indagini diagnostiche mirate e adeguati piani di trattamento. Lo scopo del presente progetto è quindi quello di indagare meccanismi patogenetici ancora in ipotesi di alcune patologie di tradizionale interesse come l'artrosi, le infezioni o di nuova introduzione come gli edemi ossei, con l'obiettivo di individuare indagini diagnostiche avanzate e profili di trattamento innovativi.

### **Razionale:**

Nello studio dell'osteoartrite (OA) le conoscenze accumulate negli ultimi anni confermano che questa condivide alcuni meccanismi patogenetici con altre malattie degenerative epidemiologicamente rilevanti come malattie neurodegenerative, sindrome metabolica, tumori e malattie cardiovascolari. E' opportuno affrontare queste patologie con strategie comuni e integrate, perché a tutti i livelli le malattie degenerative derivano dall'invecchiamento dei tessuti che perdono la capacità di mantenere la loro omeostasi, sotto l'effetto di loop molecolari che connettono stress ossidativo, infiammazione e senescenza. Come indicato in precedenza tra i vari determinanti dell'invecchiamento un ruolo rilevante è esercitato dalla disfunzionalità dei meccanismi di riciclo delle molecole e organelli danneggiati e in particolare dell'autofagia.

L'invecchiamento sia "anagrafico" che quello legato a condizioni sistemiche che lo anticipano (sindrome metabolica, obesità) comporta l'istaurarsi di circuiti viziosi di stress ossidativo, infiammazione, senescenza e catabolismo della matrice extracellulare della cartilagine articolare, centrali nella patogenesi dell'Osteoartrite. E' noto infatti che lo stress ossidativo legato ad una disfunzionalità dei



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



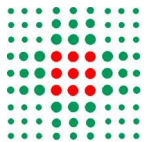
meccanismi autofagici comporta un aumento del livello del DNA damage, che di per sé è in grado di attivare la via di NF-κB (via atipica, IKK indipendente). L'invecchiamento è anche accompagnato dall'attivazione di altre vie di signaling quali NOTCH1, che sinergizza con NF-κB nel sostenere l'infiammazione e in generale la perdita della corretta architettura del tessuto articolare soprattutto per effetto dell'attivazione del catabolismo della matrice extracellulare. La via di NOTCH è anche coinvolta negli aspetti degenerativi di altri importanti distretti ortopedici, quali i dischi intervertebrali. Altri aspetti legati all'invecchiamento del tessuto cartilagineo sono relativi alla deposizione di fibrille similamiloide, in grado a loro volta di sostenere l'attivazione di NF-κB (tramite i recettori per gli advanced glycation end products) e lo stress ossidativo. La capacità di alcuni composti bioattivi presenti nella dieta mediterranea (idrossitirosolo, spermidina) di promuovere l'autofagia e di ridurre i livelli di infiammazione e di stress ossidativo sono stati evidenziati nella nostra precedente attività di ricerca. A integrazione di queste osservazioni, si intende produrre l'evidenza della capacità da parte di queste molecole di ridurre il livello di espressione di NOTCH e del livello dei depositi di amiloide, facendo luce sulla correlazione funzionale con la modulazione dell'autofagia e di conseguenza la modulazione dei livelli infiammatori.

Sempre in ambito di patologia infiammatorio-degenerativa l'ampia diffusione della risonanza magnetica nucleare (RMN) nella diagnostica del dolore muscoloscheletrico ha portato negli ultimi anni ad evidenziare un'alterazione semeiologica precedentemente sconosciuta: l'edema osseo (BME). Il BME si caratterizza come un incremento dell'intensità di segnale dell'osso midollare nelle immagini pesate in T1 e T2 con soppressione del segnale del tessuto adiposo (*"fluid sensitive"*). Tali anomalie non sono evidenziabili dalla radiologia convenzionale né dalla tomografia computerizzata (TC). A prescindere dall'eziologia, la presenza di BME si accompagna in genere a dolore muscoloscheletrico acuto e marcata impotenza funzionale con prognosi estremamente variabile che va dalla completa *restitutio ad integrum* fino a quadri refrattari ed invalidanti o all'evoluzione in esiti destruenti.

Il concetto di BME come finding strumentale di interesse clinico si è sviluppato a partire dal 1988 in seguito ad uno studio condotto su pazienti con quadro di *"osteoporosi transitoria"* di anca e ginocchio; negli anni a seguire si comprese come numerose condizioni morbose - anche molto frequenti - possono accompagnarsi al riscontro RMN di BME: tra queste l'osteoartrosi, le artropatie infiammatorie, le contusioni ossee traumatiche, l'osteonecrosi, le fratture da stress e la complex regional pain syndrome (CRPS, precedentemente nota come algodistrofia o distrofia simpatica riflessa). Esistono inoltre forme di BME che non hanno un'eziologia chiara alle quali viene genericamente attribuito l'appellativo di *primary bone marrow edema syndromes* (BMES). Va inoltre sottolineato che in molti pazienti le alterazioni di segnale si accompagnano a franche lesioni strutturali dell'osso subcorticale come microfratture, fibrosi, focolai osteocondritici o di osteonecrosi; tali lesioni sono state unificate da alcuni autori sotto il termine ombrello di *bone marrow lesions* (BML).

La classificazione delle BMES è pertanto estremamente complessa e necessita di una certosina opera di diagnosi differenziale che vada a coprire un ampio spettro di patologie con diversa prognosi e trattamento; essa si fonda non soltanto sul quadro RMN, ma soprattutto sulle caratteristiche cliniche e demografiche e sulla presenza di eventuali fattori di rischio.

Una macrocategorizzazione è quella che prevede la stratificazione in quadri post-traumatici (es. contusione ossea, frattura subcondrale/osteocondrale/condrale, frattura da insufficienza e da stress,



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



microtrauma ripetuto/sovraccarico meccanico, CRPS) e quadri atraumatici (es. primary BMES, necrosi avascolare, BME associato ad artropatia degenerativa/infiammatoria, osteocondrite dissecante). Un'altra distinzione doverosa è quella tra forme reversibili (primary BMES, osteoporosi transitoria, osteoporosi regionale migrante, CRPS) e irreversibili (necrosi avascolare, fratture intraspongiose da insufficienza/stress).

Queste ultime, in particolare, sono di estremo interesse perché la loro diagnosi precoce può condizionare enormemente l'efficacia di un eventuale trattamento conservativo in grado di evitare il ricorso alla chirurgia.

In questi casi infatti la presenza di BME è più frequentemente legata a microfratture misconosciute dell'osso sub-condrale, che generano uno stato infiammatorio ed aumento della pressione intraossea, causando la sintomatologia dolorosa. Per i peculiari meccanismi fisiopatologici, tali microfratture possono insorgere anche in soggetti giovani, spesso esposti a microtraumi ripetuti da esposizione professionale o sportiva. La RMN, pur essendo molto sensibile nell'identificazione del BME, spesso non è in grado di evidenziare la presenza di tali microfratture; il risvolto prognostico è che, in un certo numero di pazienti, il mancato riconoscimento di tali alterazioni strutturali ed il protrarsi della noxa eziologica porteranno ad un danno macroscopico risolvibile soltanto con un approccio chirurgico (prevalentemente chirurgia protesica).

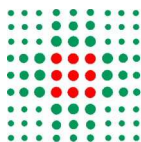
Viceversa, una diagnosi precoce consente l'implementazione tempestiva di terapie conservative (bisfosfonati, antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, magnetoterapia, astensione dal carico) che possono favorire la stabilizzazione del quadro ed arrestarne la progressione.

In buona sostanza, nonostante la crescente diffusione della diagnosi di BMES, rimangono profonde incertezze circa la classificazione eziologica, il rischio di evoluzione verso necrosi/frattura e la prognosi funzionale.

L'introduzione di nuovi strumenti diagnostico/terapeutici potrebbe offrire grandi opportunità in termini di management del paziente. Tra questi, la dual energy CT (DECT) è una tecnica di imaging che, utilizzando due sorgenti di fotoni con spettri diversi, consente di interrogare i tessuti contemporaneamente con diverse energie di attenuazione. I dati ottenuti dalle due sorgenti vengono ricostruiti con specifici algoritmi software che permettono di arricchire le classiche informazioni morfologiche della TC con dati morfo-funzionali. Tra queste, la possibilità di evidenziare con elevata sensibilità la presenza di edema osseo o di identificare accumuli di cristalli di urato o pirofosfato di calcio. Allo stesso modo, da un punto di vista terapeutico si stanno facendo strada opzioni farmacologiche innovative come il trattamento con farmaci vasodilatatori (es. endoprost) o addirittura approcci interventistici pionieristici come l'ablazione a radiofrequenza delle catene simpatiche lombari.

Infine nell'ambito della infiammazione e delle infezioni numerose terapie innovative stanno emergendo, anche come alternativa agli antibiotici tradizionali, con risultati promettenti.

Infatti, nonostante i grandi progressi nel campo dei biomateriali e delle tecniche chirurgiche, l'impianto di dispositivi medici è ancora associato ad un alto rischio di infezione. Gli interventi di sostituzione articolare sono in continuo aumento con sempre maggiori costi per il sistema sanitario. I tassi di infezione periprotesica dopo l'intervento primario variano dall'1 al 9%, a seconda delle casistiche studiate e dei diversi tipi di protesi: meno dell'1% per le protesi di anca e spalla, circa 2% per le protesi di ginocchio e circa il 9% per quelle di gomito. I tassi di infezione periprotesica raggiungono l'elevato



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



livello di circa il 40% dopo le procedure di revisione. Gli stafilococchi rappresentano la maggioranza degli agenti etiologici delle infezioni ortopediche, in modo specifico, delle infezioni associate all'impianto. In particolare, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* sono gli agenti eziologici più diffusi delle infezioni associate all'impianto. Dopo una iniziale colonizzazione dell'impianto mediata dalle adesine, *S. aureus* e *S. epidermidis* producono il biofilm, considerato il principale meccanismo patogenetico utilizzato dai batteri causativi di infezioni periprotetico per colonizzare l'impianto. La produzione del biofilm procede in quattro fasi: (1) adesione iniziale di cellule batteriche; (2) aggregazione delle cellule batteriche e loro accumulo in più strati; (3) maturazione del biofilm e (4) distacco delle cellule dal biofilm con passaggio ad una fase planctonica per avviare un nuovo ciclo di formazione del biofilm in altre sedi. La produzione del biofilm batterico costituisce una difficoltà spesso insuperabile nel trattamento dell'infezione nonché una fondamentale causa di fallimento dell'impianto. L'infezione cronica mediata dal biofilm alimenta e perpetua un processo infiammatorio osteo-destruente. L'osteomielite associata all'impianto è infatti un'infezione grave e profonda dell'osso periprotetico caratterizzata dalla continua distruzione infiammatoria dei tessuti ossei. Varie interazioni tra stafilococchi, osteoblasti e fagociti nell'ambiente periprotetico giocano un ruolo cruciale nella patogenesi dell'osteomielite associata all'impianto. Urge la ricerca di nuove molecole, nuovi biomateriali e strategie innovative per contrastare l'infezione (in particolare per inibire la formazione del biofilm o favorire la sua eradicazione), per esercitare un'azione anti-infiammatoria e per promuovere la rigenerazione tissutale.

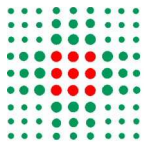
## WP1

### **RUOLO DI MOLECOLE NUTRACEUTICHE NELLA PROMOZIONE DELL'AUTOFAGIA E NEL CONTRASTO DI AGING, STRESS OSSIDATIVO E INFIAMMAZIONE NELL'OA**

**Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale: Dott.ssa Rosa Maria Borzi**

**Obiettivi:** Approfondire in vitro lo studio di approcci terapeutici innovativi, che comprendono in particolare nutraceutici in grado di 1) promuovere l'autofagia contrastando anche il cosiddetto Alzheimer della cartilagine (deposizione di aggregati di fibrille nella matrice extracellulare) e 2) contrastare i meccanismi del signaling infiammatorio, e i meccanismi di signaling che agiscono promuovendo la progressione del processo differenziativo dei condrociti. Per quanto riguarda la connessione autofagia/Alzheimer della cartilagine, verranno allestite colture di condrociti allo scopo di consolidare i dati preliminari sulla connessione funzionale tra il difetto autofagico (modulato attraverso INDUTTORI: RAPA, 2DG e INIBITORI: cloroquina - CQ, bafilomicina - BAF noti del processo) e la deposizione di aggregati proteici e anche di correlare ammontare e natura degli aggregati in vitro con i livelli di infiammazione e stress ossidativo. Successivamente si valuterà la capacità di molecole derivate dalla dieta mediterranea, quali idrossitiroso e oleuropeina, spermidina e epigallocatechina gallato di sostenere l'autofagia così riducendo la deposizione di fibrille amiloidi e l'attivazione di NF-kB e NOTCH, responsabile della modulazione della espressione genica di marcatori di OA.

**Ricaduta clinico-assistenziale:** L'approfondimento delle conoscenze in merito alla possibilità di contrastare efficacemente i principali determinanti dell'invecchiamento della cartilagine articolare consentirà l'elaborazione di strategie di integrazione alimentare per il controllo della progressione dell'osteoartrite, così come già sperimentato efficacemente per altre patologie degenerative.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



L'attenuazione del signaling infiammatorio si tradurrà anche in un miglioramento della qualità della vita del paziente, per la riduzione dei mediatori del dolore e dell'infiammazione.

**Collaborazioni (laboratorio/clinica)** Clinica Ortopedica e Traumatologica 2

## **WP2**

### **TERAPIE INNOVATIVE AD ATTIVITÀ ANTIBATTERICA, ANTINFIAMMATORIA E PRORIGENERATIVA**

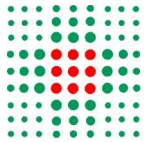
**Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale e Laboratorio di Patologia delle Infezioni Associate all'Impianto: Carla Renata Arciola**

**Obiettivi:** Numerose terapie innovative stanno emergendo nel trattamento delle infezioni e della infiammazione osteo-destruente. Esse appaiono promettenti anche come alternativa agli antibiotici tradizionali. Tra queste l'impiego di fitocomposti, di nuovi materiali antibatterici a base di zirconio fosfonato e nanoparticelle d'argento, e di cellule staminali come potenziali agenti anti-infettivi.

a) Le piante hanno una sorprendente capacità di produrre metaboliti come alcaloidi, terpenoidi, steroidi, flavonoidi, tannini, saponine, chinoni, glicosidi e cumarine. Queste biomolecole possono essere dotate di azioni antimicrobiche e antinfiammatorie. Numerosi studi hanno dimostrato che diversi tessuti vegetali, come semi, radici, foglie e fiori, possiedono proprietà inibitorie contro batteri e sono inoltre dotate di attività antinfiammatoria. Queste proprietà possono essere convenientemente utilizzate in medicina umana. Opportunamente studiati a livello molecolare nella loro composizione ed effetti, molti composti potrebbero oggi essere riformulati come alternativi agli antibiotici, soprattutto per curare infezioni croniche come l'osteomielite, un'infezione ortopedica altamente distruttiva e che spesso resiste agli antibiotici. I fitocomposti, come gli oli essenziali, hanno dimostrato di essere potenziali agenti nel trattamento delle infezioni. In questo contesto, componenti fenolici, come carvacrolo [2-metil-5-(1-metiletil)fenolo] e timolo (2-isopropil-5-metilfenolo), sono stati oggetto di diverse indagini *in vitro* e *in vivo* per il loro ampio spettro di attività antimicrobica. I fitocomposti possiedono molteplici proprietà biologiche, come attività antinfiammatoria, antiprotozoaria, antiossidante, epatoprotettiva e antitumorale. Saranno selezionati i più promettenti fitocomposti per un loro saggio nell'impiego come agenti antibatterici, anti-biofilm, anti-infiammatori, anti-ossidanti e pro-rigenerativi nelle malattie ortopediche.

b) Nuovi materiali antibatterici e anti-biofilm a base di zirconio fosfonato e nanoparticelle d'argento. Lamelle di zirconio fosfonato saranno funzionalizzate con nanoparticelle di Ag e la loro attività antimicrobica sarà testata su diversi batteri Gram-positivi e Gram-negativi isolati da infezioni protesiche ortopediche e spesso causa di infezioni nosocomiali. Si valuterà se questi composti esprimano un'attività inibitoria anche contro ceppi batterici che mostrano un profilo rilevante di resistenza agli antibiotici.

c) Chemiotassi e attività antimicrobica delle cellule mesenchimali umane (H-MSC). Le cellule mesenchimali (MSC) sono un obiettivo terapeutico per promuovere la rigenerazione dei tessuti principalmente quando nella patogenesi della malattia è coinvolto il danno mediato da stress ossidativo, come accade nell'infezione. In precedenza abbiamo studiato nanoparticelle di sericina di seta caricate con fitocomposti antiossidanti al fine di sostenere la rigenerazione tissutale da parte delle MSC residenti. Le nanoparticelle hanno mostrato una forte capacità di proteggere le MSC dallo stress ossidativo. Nel presente progetto sarà eseguita la valutazione della chemiotassi delle H-MSC in co-cultura con batteri



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



come modello di valutazione delle proprietà prorigenerative e antinfettive delle cellule staminali per un loro possibile utilizzo nel favorire la guarigione delle ferite e contrastare l'infezione.

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Di fronte al diffuso fenomeno dell'antibiotico-resistenza, l'impiego di fitocomposti e di materiali antibatterici a base di zirconio fosfonato e nanoparticelle d'argento, anche complessati su biomateriali, e di cellule staminali come potenziali agenti anti-infettivi apre la strada a trattamenti alternativi all'uso degli antibiotici e degli antinfiammatori tradizionali. Questo potrebbe rappresentare un progresso per la prevenzione e il trattamento delle infezioni associate all'impianto nonché di altre patologie ossee a patogenesi infiammatoria.

**Collaborazioni (Laboratorio/Clinica):** Clinica Ortopedica e Traumatologica II, in particolare con il Dott. Alessandro Russo. Inoltre il progetto si avvarrà della collaborazione del Dott. Enrico Lucarelli Dirigente Biologo IOR per la sperimentazione con le cellule staminali. Il progetto si avvarrà inoltre di collaborazioni universitarie esterne.

### WP3

#### **BONE MARROW EDEMA SYNDROMES (BMES): DIAGNOSI PRECOCE, OTTIMIZZAZIONE DEL MANAGEMENT ED IMPLEMENTAZIONE DI TERAPIE INNOVATIVE**

**SSD Medicina e Reumatologia: Francesco Ursini**

#### **Obiettivi:**

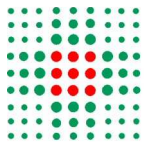
- 1) Valutare l'utilità della DECT nella diagnosi e stratificazione eziologica delle BMES;
- 2) Valutare comparativamente la performance di DECT e RMN nella diagnosi precoce di frattura intraspongiosa in pazienti con BMES;
- 3) Valutare l'efficacia delle principali opzioni terapeutiche nella real-life relativamente alle diverse forme eziologiche ed in particolare valutare i potenziali benefici di un trattamento combinato precoce farmacologico (neridronato)/riabilitativo (trattamento con campi elettromagnetici pulsati associato a crioterapia e a rinforzo muscolare isometrico ed elettrostimolazione) versus trattamento farmacologico;
- 4) Sviluppo di modelli predittivi clinico/strumentali di risposta alle terapie attualmente disponibili e di rischio di progressione in necrosi avascolare o frattura;
- 5) Sviluppo ed applicazione di approcci terapeutici innovativi mediante tecniche di radiologia interventistica personalizzate sulla base dei riscontri di imaging nei casi refrattari o nelle BMES di lungo corso.

Il progetto verrà articolato in tre fasi.

La **prima fase** sarà strutturata come uno studio osservazionale nel quale verranno reclutati tutti i pazienti con BMES degli arti inferiori (anca, ginocchio, piede/caviglia) afferenti alla SSD Medicina e Reumatologia ed alla SC Medicina Fisica e Riabilitativa dell'IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, previo ottenimento del consenso informato.

Di tali pazienti verranno raccolte le caratteristiche clinimetriche (dolore, disabilità), demografiche e laboratoristiche nonché i files DICOM di imaging RMN. Ai pazienti verrà inoltre offerto di essere sottoposti a DECT del distretto anatomico coinvolto al fine di valutare:

- a) La sensibilità della DECT nell'evidenziare l'edema osseo rispetto alla RMN;



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



b) La capacità di produrre informazioni utili relativamente all'eziologia specifica della BMES nel singolo paziente;

c) La sensibilità nell'identificare precocemente la presenza di microfratture rispetto alla RMN.

Nella **seconda fase**, sulla base di tale inquadramento, i pazienti con BMES primaria o CRPS entreranno in uno studio osservazionale volto a valutare l'efficacia real-life delle varie opzioni terapeutiche:

- Terapia medica (neridronato e.v.)
- Terapia medica (neridronato e.v.) + programma riabilitativo precoce (avviato contestualmente alla terapia medica)

Outcome primario dello studio, valutato a distanza di 12 settimane dall'inizio della terapia, sarà la riduzione del dolore misurato con strumenti clinimetrici validati come il Brief Pain Inventory (BPI). I dati ottenuti da tale fase verranno altresì utilizzati per sviluppare un modello predittivo di outcome a partire da informazioni cliniche/radiologiche baseline.

Infine, per la **terza fase**, verranno reclutati pazienti con CRPS refrattari al trattamento standard combinato (farmacologico + riabilitativo) e persistenza di segni/sintomi di malattia per oltre 6 mesi. A tali pazienti verrà proposto uno studio pilota volto a valutare la potenziale efficacia di un approccio interventistico di ablazione a radiofrequenza delle catene simpatiche lombari o intraossea.

#### WP1

1. Kennedy, B. K.; Berger, S. L.; Brunet, A.; Campisi, J.; Cuervo, A. M.; Epel, E. S.; Franceschi, C.; Lithgow, G. J.; Morimoto, R. I.; Pessin, J. E.; Rando, T. A.; Richardson, A.; Schadt, E. E.; Wyss-Coray, T.; Sierra, F., Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell 2014, 159, (4), 709-13.

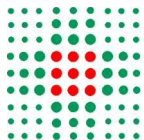
#### WP2

1. Villani M, Bertoglio F, Restivo E, Bruni G, Iervese S, Arciola CR, Carulli F, Iannace S, Bertini F, Visai L. Polyurethane-Based Coatings with Promising Antibacterial Properties. Materials (Basel). 2020 Sep 25;13(19):4296. doi: 10.3390/ma13194296. PMID: 32993029; PMCID: PMC7579457.
2. Nocchetti M, Donnadio A, Vischini E, Posati T, Ravaioli S, Arciola CR, Campoccia D, Viviani R. Zirconium Carboxyaminophosphonate Nanosheets as Support for Ag Nanoparticles. Materials (Basel). 2019 Sep 28;12(19):3185. doi: 10.3390/ma12193185. PMID: 31569365; PMCID: PMC6804208.
3. Campoccia D, Ravaioli S, Viviani R, Donnadio A, Vischini E, Russo A, Visai L, Arciola CR, Montanaro L, Nocchetti M. Antibacterial Properties of a Novel Zirconium Phosphate-Glycinediphosphonate Loaded with Either Zinc or Silver. Materials (Basel). 2019 Sep 28;12(19):3184. doi: 10.3390/ma12193184. PMID: 31569362; PMCID: PMC6804034.
4. Orlandi G, Bari E, Catenacci L, Sorrenti M, Segale L, Faragò S, Sorlini M, Arciola CR, Torre ML, Perteghella S. Polyphenols-Loaded Sericin Self-Assembling Nanoparticles: A Slow-Release for Regeneration by Tissue-Resident Mesenchymal Stem/Stromal Cells. Pharmaceutics. 2020 Apr 21;12(4):381. doi: 10.3390/pharmaceutics12040381. PMID: 32326171; PMCID: PMC7238282.
5. Ravaioli S, Campoccia D, Speciale P, Pietrocola G, Zatorska B, Maso A, Presterl E, Montanaro L, Arciola CR. Various biofilm matrices of the emerging pathogen Staphylococcus lugdunensis: exopolysaccharides, proteins, eDNA and their correlation with biofilm mass. Biofouling. 2020 Jan;36(1):86-100. doi: 10.1080/08927014.2020.1716217. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31985269.
6. Taglietti A, Dacarro G, Barbieri D, Cucca L, Grisoli P, Patrini M, Arciola CR, Pallavicini P. High Bactericidal Self-Assembled Nano-Monolayer of Silver Sulfadiazine on Hydroxylated Material Surfaces. Materials (Basel). 2019 Aug 28;12(17):2761. doi: 10.3390/ma12172761. PMID: 31466275; PMCID: PMC6748069.
7. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. Nat Rev Microbiol. 2018 Jul;16(7):397-409. doi: 10.1038/s41579-018-0019-y. PMID: 29720707.

#### WP3

1. Korompilias, A.V., et al., Bone marrow edema syndrome. Skeletal Radiol, 2009. 38(5): p. 425-36.
2. Grovle, L., et al., Primary bone marrow oedema syndrome: proposed outcome measures for pain and physical functioning. Rheumatology (Oxford), 2014. 53(10): p. 1910-1.
3. Wilson, A.J., et al., Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? Radiology, 1988. 167(3): p. 757-60.
4. Patel, S., Primary bone marrow oedema syndromes. Rheumatology (Oxford), 2014. 53(5): p. 785-92.
5. Bonadio, M.B., et al., Bone Marrow Lesion: Image, Clinical Presentation, and Treatment. Magn Reson Insights, 2017. 10: p. 1178623X17703382.
6. Szaro, P., M. Geijer, and N. Solidakis, Traumatic and non-traumatic bone marrow edema in ankle MRI: a pictorial essay. Insights Imaging, 2020. 11(1): p. 97.
7. Bahk, Y.W., et al., Precise differential diagnosis of acute bone marrow edema and hemorrhage and trabecular microfractures using naive and gamma correction pinhole bone scans. J Int Med Res, 2019. 47(4): p. 1493-1503.





8. Varena, M., et al., Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. 52(3): p. 534-42.
9. Martinelli, N., et al., Treatment of bone marrow edema of the talus with pulsed electromagnetic fields: outcomes in six patients. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2015. 105(1): p. 27-32.
10. Suh, C.H., et al., Diagnostic performance of dual-energy CT for the detection of bone marrow oedema: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2018. 28(10): p. 4182-4194.
11. Singh, J.A., et al., Dual-energy computed tomography versus ultrasound, alone or combined, for the diagnosis of gout: a prospective study of accuracy. *Rheumatology (Oxford)*, 2021.
12. Petje, G., et al., Treatment of reflex sympathetic dystrophy in children using a prostacyclin analog: preliminary results. *Clin Orthop Relat Res*, 2005(433): p. 178-82.
13. Djuric, V., Pulsed radiofrequency treatment of complex regional pain syndrome: a case series. *Pain Res Manag*, 2014. 19(4): p. 186-90.

### **Parole chiave:**

Osteoartrite, infiammazione, stress ossidativo, nutraceutici, autofagia, amiloide, NGS screening, antifettivi, antiinfiammatori, fitocomposti, olii essenziali, nanoparticelle d'argento, zirconio fosfonato, cellule mesenchimali (MSC), edema osseo, risonanza magnetica nucleare, tomografia computerizzata, dolore, algodistrofia, complex regional pain syndrome.

### **Obiettivi:**

L'obiettivo principale del progetto è quello di individuare indagini diagnostiche avanzate e profili di trattamento innovativi nell' osteoartrosi, nelle infezioni e negli edemi ossei.

Gli obiettivi specifici sono declinati per ogni Work package.

### **Ricaduta clinico-assistenziale:**

Uno dei principali *unmet needs* nel management delle BMES è la mancanza di uno specialista di riferimento e di un management unitario del paziente. Normalmente, i pazienti afferiscono indipendentemente a vari contesti clinici (ortopedico, reumatologo, fisiatra) che condizionano la strategia terapeutica non esistendo nella maggior parte delle aziende percorsi ad hoc che favoriscano una trasversalità di competenze.

I dati ottenuti dal presente progetto rappresenterebbero il substrato per lo sviluppo di un PDTA multidisciplinare che coordini la presa in carico globale del paziente, dalla fase di inquadramento diagnostico attraverso le varie opzioni terapeutiche esistenti.

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto: STRATEGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE INNOVATIVE NELLE PATOLOGIE MUSCOLOSCHIELETRICHE**

<b>Data di inizio progetto: 01/02/2022</b>	<b>Data di fine progetto: 31/01/2024</b>
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 38.894,56</b>	<b>Di cui: Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 38.894,56</b>

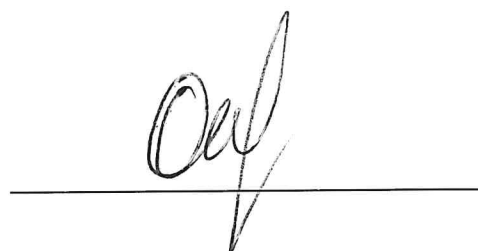
<b>VOCI DI SPESA</b>	<b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione</b>	<b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)</b>
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	--

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	<b>18.837,00</b>
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	<b>7.886,83</b>
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	<b>12.170,73</b>
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>38.894,56</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Prof.ssa Maria Grazia Benedetti

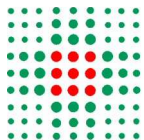
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Utilizzo della Rete Trasversale della Ricerca Oncologica Traslazionale dello IOR (RT-ROT) per l'ottimizzazione dello studio di materiale biologico derivante da pazienti con Osteosarcoma

**Linea di Ricerca:** ONCOLOGIA

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

SSD Laboratorio di Oncologia Sperimentale

SC Osteoncologia, Sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, e Terapie innovative

SSD Servizio di Anatomia Patologica

SC Clinica Ortopedica e Traumatologia III a prevalente indirizzo oncologico

SC Chirurgia Vertebrale ad indirizzo oncologico e degenerativo

SC Radiologia diagnostica e interventistica

SC Scienze e Tecnologie Biomediche

SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche

SC Laboratorio di Tecnologia Medica

SC Malattie rare scheletriche

Dipartimento Rizzoli Sicilia

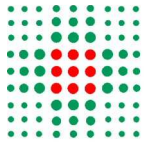
**PI di Progetto:** Toni Ibrahim

**Co-PI di Progetto:** Katia Scotlandi

### **Riassunto:**

Il miglioramento della prognosi e della sopravvivenza dei pazienti con osteosarcoma (OS) ad alto grado di malignità rappresenta tutt'oggi una sfida da affrontare con approcci multidisciplinari e attraverso una cooperazione sempre più stretta tra ricerca preclinica e clinica.

I progressi nel campo della genetica e della genomica, resi possibili dallo sviluppo di tecnologie innovative quali la next generation sequencing (NGS), nonché lo sviluppo di nuovi modelli sperimentali che meglio rappresentano la complessa biologia del tumore (come ad esempio modelli in vitro 3D o modelli in vivo noti come patient derived xenograft o PDX), assieme alla creazione di banche di tessuto



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



meglio organizzate e sempre più complete, costituiscono una base essenziale sulla quale impostare attività di ricerca congiunte volte ad una maggiore comprensione della biologia dell'OS, all'identificazione di biomarcatori utilizzabili per predire l'efficacia del trattamento medico ed alla definizione di nuovi possibili bersagli terapeutici.

L'OS, pur essendo il più frequente tumore maligno primitivo dell'osso, è una neoplasia rara per la quale esiste un numero limitato di agenti antitumorali realmente efficaci e la cui prognosi non è significativamente migliorata negli ultimi 30-40 anni [Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; doi:10.1038/s41571-021-00519-8; PMID:34131316]. Per migliorare questa situazione è necessario prendere sempre più in considerazione il background genetico del tumore ed i biomarcatori validati in studi sperimentali e clinici, al fine di operare una stratificazione dei pazienti in sottogruppi eleggibili per trattamenti mirati e personalizzati, attualmente estremamente scarsi e poco efficaci nell'OS.

Presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli esistono già unità cliniche di riferimento per la diagnosi e la cura dell'OS, una biobanca per la raccolta di tessuti di origine tumorale e non-tumorale da pazienti con tumori muscoloscheletrici, e laboratori di ricerca con competenze complementari impegnati in studi di ricerca traslazionale in campo oncologico, che però non lavorano sempre in maniera coordinata. Data la rarità e la limitata disponibilità di materiale biologico ottenibile dai pazienti con OS è assolutamente essenziale attivare un'azione di coordinamento di tali attività e competenze, come rappresentato nel diagramma riportato nella FIGURA 1, al fine di ottimizzare l'utilizzazione dei campioni biologici permettendo di eseguire il maggior numero di studi possibile. Tale coordinamento sarà anche essenziale per portare ad una riduzione del numero e tipologia di consensi informati che attualmente devono essere sottoposti ai pazienti eleggibili per studi clinici e preclinici.

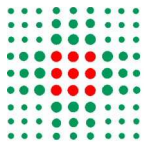
### **Razionale:**

Il progetto costituisce uno studio pilota volto a costituire una piattaforma di coordinamento ed integrazione delle attività di ricerca clinica e preclinica svolta in campo oncologico da varie strutture ed unità operative dell'Istituto Ortopedico Rizzoli.

Obiettivo di base del progetto è quello di definire un percorso tecnico e procedurale per la raccolta in modo appropriato del materiale biologico ottenibile da pazienti con OS alla diagnosi e nelle fasi successive del loro trattamento medico (pre- e post-chemioterapia e al momento del trattamento chirurgico).

All'interno di questo percorso, ogni struttura e unità operativa afferente al progetto porterà la propria attività e competenza al fine di creare un percorso che dalla diagnosi arrivi all'identificazione di biomarcatori prognostici e predittivi e nuovi bersagli terapeutici.

Per raggiungere gli obiettivi del progetto, tutte le strutture coinvolte nei vari WP del progetto opereranno in modo coordinato e secondo le proprie specifiche competenze, secondo lo schema di FIGURA 1.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



In particolare, le attività nelle quali le singole strutture saranno coinvolte possono essere riassunte come segue:

*WP1 - SSD Laboratorio di Oncologia Sperimentale (LAB.ONC.)*

La SSD LAB. ONC. eseguirà le analisi di sequenziamento genico pre- e post-trattamento chemioterapico e le successive analisi bioinformatiche dei dati ottenuti. Inoltre, WP1 interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

La SSD LAB. ONC. sarà deputata allo sviluppo di modelli tridimensionali in vitro cooperando con le unità del WP2. Inoltre, LAB. ONC. utilizzerà i modelli in vivo (PDX) di OS messi a punto negli anni precedenti per studiare preclinicamente l'efficacia di trattamenti innovativi e si impegnerà ad avviare un percorso di trasferimento delle competenze maturate nell'ambito degli studi in vivo ad altre unità operative del progetto (WP8).

Infine, SSD LAB. ONC. eseguirà analisi del contenuto di vescicole esosomiali (microRNA e proteine) in collaborazione con altre unità operative del progetto (es. WP8).

WP2 - SC Osteoncologia, Sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, e Terapie innovative (OSOTT), sia la parte clinica che di ricerca di laboratorio nell'ambito delle strutture di ricerca afferenti: 1) SS Farmacogenomica e Farmacogenetica (FF); 2) SS Terapie Rigenerative in Oncologia (TRO); 3) SS Modelli Avanzati e Terapie Innovative (MATI)

Il Direttore della SC OSOTT sarà il Responsabile del Coordinamento del percorso di integrazione ed interazione fra le varie unità operative afferenti al progetto.

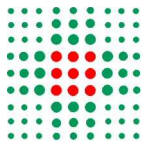
La SC OSOTT sarà deputata al trattamento medico dei pazienti arruolati nello studio ed all'esecuzione dei prelievi ematici e fecali, previo ottenimento del relativo consenso informato, associati alle attività di ricerca traslazionale approvate dal Comitato Etico già in essere e che vedono coinvolte diverse unità operative (es. WP1, WP7, WP8). Inoltre, interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

La SS Farmacogenomica e Farmacogenetica (FF) si dedicherà in modo specifico all'analisi di polimorfismi genici correlati alla risposta al trattamento chemioterapico e/o allo sviluppo di effetti di tossicità collaterale, sia nei prelievi ematici che tissutali, mentre le altre strutture di ricerca della OSOTT svilupperanno, in cooperazione con WP1 ed altri WP coinvolti, modelli tridimensionali in vitro ed in vivo capaci di mantenere le caratteristiche originali del tumore per un periodo compatibile per l'identificazione di nuovi target molecolari a scopo prognostico/predittivo/terapeutico e con i test di efficacia dei farmaci convenzionali e target che verranno identificati e possibilmente sviluppati in tale strutture.

La SC OSOTT collaborerà inoltre con il WP 7 per lo studio del microbioma.

*WP3 - SSD Servizio di Anatomia Patologica (AN. PAT.)*

La SSD AN. PAT. sarà deputata alla diagnosi istopatologica dei pazienti arruolati nello studio nonché all'attività di reclutamento, registrazione e archiviazione del materiale biologico nella biobanca dei tumori muscoloscheletrici dell'Istituto e alla valutazione istologica della rappresentatività del campione archiviato.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



AN. PAT. avvierà, in collaborazione con le altre strutture ed unità operative del progetto, anche un processo di revisione dei consensi informati al fine di ridurre ed unificare (ove possibile) le richieste di consenso da sottoporre ai pazienti eleggibili per studi clinici e preclinici, in aggiunta al consenso informato della biobanca.

**WP4- SC Clinica Ortopedica e Traumatologia III a prevalente indirizzo oncologico (3a CLIN)**

La SC 3a CLIN sarà deputata al trattamento chirurgico dei pazienti arruolati nello studio ed all'esecuzione dei prelievi di tessuto tumorale, previo ottenimento del relativo consenso informato per la raccolta ed utilizzo dei campioni archiviati nella biobanca (WP3). Inoltre, interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

**WP5 - SC Chirurgia Vertebrale ad indirizzo oncologico e degenerativo (CVOD)**

La SC CVOD sarà deputata al trattamento chirurgico dei pazienti con localizzazione del tumore in sede vertebrale ed all'esecuzione dei prelievi di tessuto tumorale previo ottenimento del relativo consenso informato per la raccolta ed utilizzo dei campioni archiviati nella biobanca (WP3). Inoltre, interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

**WP6 - SC Radiologia diagnostica e interventistica (RADIOL)**

La SC RADIOL eseguirà le attività di imaging dei pazienti arruolati nello studio come complemento alla diagnosi e per la stadiazione del tumore integrando dati omici e interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

**WP7 - SC Scienze e Tecnologie Biomediche (TEC. BIOM.)**

La SC TEC. BIOM. eseguirà studi sul microbioma utilizzando prelievi biologici (es fecali) in collaborazione con WP2 e ricevuti dalla biobanca (WP3). Inoltre, WP7 interagirà con WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

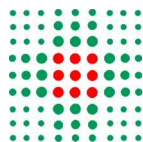
**WP8 - SC Scienze e Tecnologie Chirurgiche (TEC. CHIR.)**

La SC TEC. CHIR. opererà in collaborazione con la SSD LAB. ONC. (WP1) per acquisire l'expertise necessaria all'utilizzazione di modelli in vivo (PDX) di OS. Il WP2 verrà coinvolto in questo processo. Inoltre, sempre in collaborazione con la SSD LAB. ONC. (WP1), la SC TEC. CHIR. eseguirà analisi del contenuto di vescicole esosomiali (microRNA e proteine). Quest'ultima analisi delle vescicole esosomiali verrà fatta anche per i pazienti arruolati nell'ambito della piattaforma Sicilia (Dipartimento incluso UU OO Cliniche e Piattaforma Tecnologica per l'Ingegneria Tissutale, Teranostica e Oncologia).

**WP9 - SC Laboratorio di Tecnologia Medica (TEC. MED.)**

La SC TEC. MED. opererà in stretta collaborazione con gli altri WP del progetto per integrare i dati ottenuti dalle indagini cliniche e/o biologiche ed avviare un percorso di loro utilizzo per lo sviluppo di applicativi che possano aiutare le decisioni cliniche mediante tecniche di intelligenza artificiale.

**WP10 - SC Malattie rare scheletriche (M. RARE SCHEL.)**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



La SC M. RARE SCHEL. eseguirà test di validazione dei dati ottenuti dall'approccio NGS (WP1) con tecniche alternative (Sanger, PCR, etc.) e valuterà la presenza di eventuali varianti genetiche associate a sindromi predisponenti l'insorgenza di OS (ad es. Li Fraumeni).

WP11- Dipartimento Rizzoli Sicilia

Questa unità operativa sarà deputata al trattamento chirurgico dei pazienti ed all'esecuzione dei prelievi di tessuto tumorale previo ottenimento del relativo consenso informato per la raccolta ed utilizzo dei campioni archiviati nella biobanca (WP3). Inoltre, interagerà la propria attività con la Piattaforma Tecnologica per l'Ingegneria Tissutale, Teranostica e Oncologia, il WP8 e il WP9 per il trasferimento dei dati di pertinenza.

**Parole chiave:** osteosarcoma, biomarcatori tumorali, polimorfismi genici, esosomi, microbioma, terapia mirata

#### **Obiettivi:**

##### **Obiettivo principale:**

Studio della fattibilità della Rete Trasversale della Ricerca Oncologica Traslazionale dello IOR (RT-ROT), mediante l'arruolamento di 10 pazienti con Osteosarcoma.

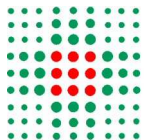
##### **Obiettivi secondari:**

- 1- Integrazione dei dati omici (NGS, Radio, Silico, Metabolomica) ottenuti sui pazienti pre e post-trattamento sistemico e locale, oltre che su modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* al fine di identificare biomarcatori utili per predire la risposta alla terapia medica;
- 2- Integrazione dei dati omici (NGS, Radio, Silico, Metabolomica) ottenuti sui pazienti pre e post-trattamento sistemico e locale, oltre che su modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* al fine di identificare nuovi target terapeutici
- 3- Avvio del processo di riduzione ed unificazione (ove possibile) dei consensi informati da sottoporre ai pazienti eleggibili per studi clinici e preclinici, in aggiunta al consenso informato della biobanca

**Ricaduta clinico-assistenziale:** Il progetto si pone come obiettivo principale quello di avviare un processo interno teso ad alimentare l'integrazione e la collaborazione fra le diverse strutture dell'Istituto Ortopedico Rizzoli che concorrono alla cura del paziente con OS e che svolgono attività di ricerca traslazionale su questo tumore.

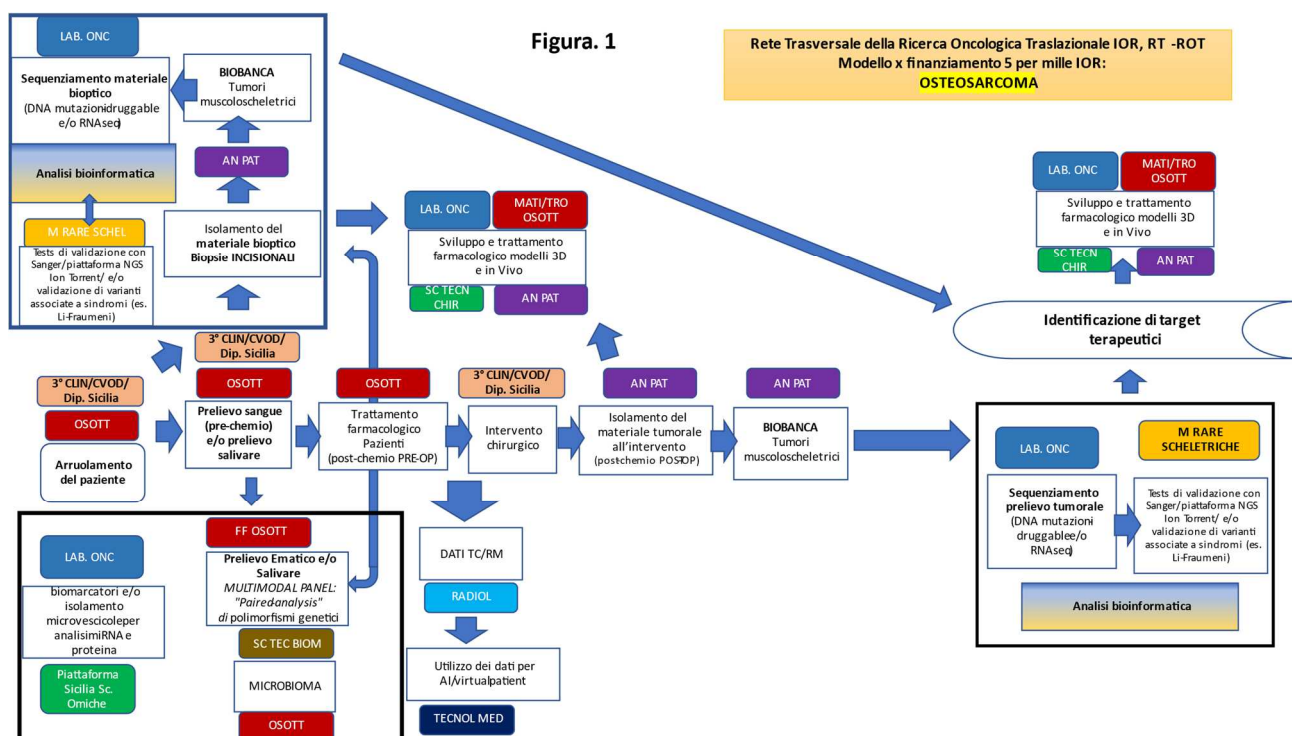
Le ricadute cliniche attese da un'attività di questo tipo consistono nel miglioramento delle prospettive di cura dei pazienti con OS attraverso l'identificazione di alterazioni genetiche, molecolari e di bersagli





e nuovi agenti terapeutici che possano portare ad un trattamento sempre più personalizzato, soprattutto per quei pazienti che ricadono a causa di una scarsa risposta ai trattamenti convenzionali.

**Durata: 24 mesi**





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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** UTILIZZO DELLA RETE TRASVERSALE DELLA RICERCA ONCOLOGICA TRASLAZIONALE DELLO IOR (RT-ROT) PER L’OTTIMIZZAZIONE DELLO STUDIO DI MATERIALE BIOLOGICO DERIVANTE DA PAZIENTI CON OSTEOSARCOMA.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 200.991,60	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 200.991,60

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	31.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	--
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	99.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	30.000,00
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	14.500,00
Consulenze	--	26.491,60
Altro (indicare quali: ...)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>200.991,60</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Dott. Toni Ibrahim

  
\_\_\_\_\_

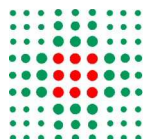
Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

  
\_\_\_\_\_

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

Il Legale Rappresentante





**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



## **ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI DI BOLOGNA 5 per mille anno 2020 (redditi 2019)**

**Titolo Progetto:** Validazione microscopio operatore in microchirurgia e supermicrochirurgia ricostruttiva dell'apparato locomotore

**Linea di Ricerca:** Chirurgia Innovativa e protesica

**Reparto/i e Laboratori coinvolti:**

- IV Clinica Chirurgia Ortoplastica
- Chirurgia Vertebrale

**PI di Progetto:** Marco Innocenti

**Co-PI di Progetto:** Alessandro Gasbarrini

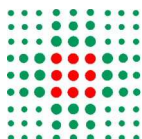
**Riassunto:**

Studio prospettico che coinvolge pazienti sottoposti a interventi ricostruttivi microchirurgici in ambito ortopedico e traumatologico al fine di validare l'utilizzo di un microscopio ad alta definizione di ultima generazione nell'esecuzione di microanastomosi vascolari e linfatiche.

**Razionale:**

La microchirurgia è stata definita quella "tecnica chirurgica che fa uso di mezzi ottici di ingrandimento". Per quanto questa definizione sia riduttiva nei confronti di quella che nel tempo è diventata una vera disciplina indispensabile in ambito ricostruttivo, rende tuttavia conto dell'importanza della visione aumentata in questo tipo di chirurgia. Inoltre, la nuova tendenza è superare i confini della microchirurgia per spingersi nella cosiddetta supermicrochirurgia, ovvero quella tecnica che permette di suturare vasi e linfatici di diametro compreso tra 0,2 a 0,6 mm. Queste super microanastomosi richiedono aghi di pochi micron che non sono compatibili con i comuni microscopi operatori, dotati di un potere di ingrandimento e di una definizione non sufficienti per questo livello di miniaturizzazione.

Il nuovo microscopio che intendiamo utilizzare è stato progettato allo scopo e, oltre a una dotazione ottica che permette ingrandimenti non immaginabili con i microscopi convenzionali, è arricchito da una serie di optional fondamentali quali il sistema di rilevazione a fluorescenza dell'indocianina, un software che personalizza l'utilizzo dello strumento e la predisposizione alla visione 3D ultima generazione.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Per quanto una visione migliorata non soltanto quantitativamente ma anche qualitativamente, sia di grande beneficio anche nella microchirurgia convenzionale che si rivolge a vasi di 1-2 mm di diametro, questa diventa indispensabile nella supermicrochirurgia. Se a seguito delle esperienze in corso in varie parti del mondo si validasse l'uso della supermicrochirurgia, si potrebbero avere significativi vantaggi in primo luogo in termini assistenziali ma anche economici e gestionali. Infatti sarebbe una chirurgia meno invasiva anche in termini di tempi chirurgici, oltre che di minor impatto per il paziente. Ne conseguirebbe un uso più limitato delle sale operatorie e dei posti letto di degenza. Tali vantaggi sono già stati apprezzati là dove sia stato istituito un centro per la terapia microchirurgica del linfedema che rappresenta uno dei principali ambiti di applicazione della supermicrochirurgia

**Parole chiave:** Microchirurgia ricostruttiva, lembi liberi, microchirurgia del linfedema, supermicrochirurgia

**Obiettivi:**

- Validazione di un sistema di ingrandimento ottico chirurgico ad alta risoluzione nelle applicazioni cliniche della (super)microchirurgia
- Favorire l'applicazione di tecniche ricostruttive mininvasive grazie a un miglioramento della visione intraoperatoria

**Ricaduta clinico-assistenziale:**

Minore invasività chirurgica, minori tempi operatori, minori spese

**Durata:** 24 mesi



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020  
Contributo percepito € 938.259,51 In data 15/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria  
Denominazione Ente: IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
Codice fiscale: 0302030374  
Sede legale: Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: sars@ior.it  
Dati del rappresentante legale: Dott. Anselmo Campagna, nato a Modena il 08/09/1968, C.F. CMPNLM68P08F257W

**Titolo del progetto:** VALIDAZIONE MICROSCOPIO OPERATORE IN MICROCHIRURGIA E SUPERMICROCHIRURGIA RICOSTRUTTIVA DELL'APPARATO LOCOMOTORE.

<b>Data di inizio progetto:</b> 01/02/2022	<b>Data di fine progetto:</b> 31/01/2024
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto:</b> € 152.500,00	<b>Di cui:</b> Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 152.500,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	--	--
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	--	150.000,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	--	--
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	--	--
Elaborazione dati	--	--
Pubblicazioni	--	2.500,00
Altro (indicare quali: consulenze)	--	--
<b>TOTALE</b>	--	<b>152.500,00</b>

Data 31/05/2022

Il Responsabile del Progetto  
Prof. Marco Innocenti

Il Legale Rappresentante  
Dott. Anselmo Campagna

ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI  
BOLOGNA  
DIRETTORE  
S.C. CLINICA IV - ORTOPLASTICA  
PROF. MARCO INNOCENTI



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

Il Legale Rappresentante

