

Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative

Titolo

Studi clinici, molecolari e funzionali per lo sviluppo o l'ottimizzazione di nuovi approcci di diagnosi e cura

Coordinatori

Professor Roberto Ravazzolo, Dottor Luigi Varesio

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Il principio ispiratore di questa linea di ricerca è lo studio dei meccanismi patogenetici di malattia come base per il trasferimento alla clinica in termini di sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e nuove strategie terapeutiche. Queste ricerche seguono diversi approcci nell'ambito delle Unità incluse nella Linea di Ricerca e trovano applicazione nelle seguenti tematiche:

- utilizzazione delle nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di test genetici per geni responsabili di patologie ereditarie;
- nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di metodi molecolari per la diagnostica di patologie virali e batteriche nell'ambito del controllo delle infezioni nosocomiali;
- nuove tecnologie per la messa a punto di screening diagnostici di anomalie cromosomiche in gravidanza;
- strategie terapeutiche per malattie genetiche e patologie tumorali. Quest'ultima tematica è in fase particolarmente attiva per quanto riguarda gli screening molecolari e i test in vitro per identificare molecole biologiche (siRNA) e piccole molecole chimiche che intervengano a diversi livelli di meccanismi fisiopatologici. Nel caso della Fibrosi Cistica la ricerca di bersagli molecolari che possono essere implicati nel processamento e nel trasporto alla membrana della proteina CFTR indirizza verso l'impiego di siRNA mirati verso bersagli specifici. Nel caso della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, della Malattia di Alexander e del Neuroblastoma si eseguono screening di composti chimici rivolti a modificare l'espressione di geni di interesse per il meccanismo patogenetico e, per il Neuroblastoma in particolare, l'impiego di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti.

Responsabili Scientifici del Progetto

Dottoressa Angela Rita Sementa – U.O.C. Anatomia Patologica

Dottor Luigi Varesio – U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Laboratorio Analisi

Professor Roberto Ravazzolo – U.O.C. Genetica Medica

Dottoressa Mirella Filocamo – U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle Malattie Metaboliche

Professor Ezio Fulcheri - U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare

Attività 2015

U.O.C. Anatomia Patologica – Direttore: Dottoressa Angela Rita Sementa

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2015 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2015, alla raccolta di dati su oltre 100 nuovi pazienti, ed è prevedibile che entro la fine dell'anno i casi centralizzati e indagati raggiungano circa il 95% dei casi diagnosticati sul territorio nazionale. Queste

attività hanno consentito di ampliare il pannello di indagini immunoistochimiche allestite a scopo diagnostico e prognostico, e di validare le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o possibile risposta a nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio della amplificazione del gene ALK e le indagini di espressione delle proteine MYCN e c-MYC, correlate alla possibile individuazione di pazienti a rischio prognostico particolarmente grave, nell'ambito della definizione di un protocollo cosiddetto "ultra-high risk"). Tra i risultati scientifici conseguiti, lo studio della casistica italiana derivata dal registro NB (Neuroblastoma) di tumori neuroblastici in una popolazione di 34 pazienti adolescenti e giovani adulti (una delle casistiche più numerose pubblicate in letteratura), in collaborazione con la U.O.C. di Oncologia ed, Ematologia, è esitato in un lavoro pubblicato. Lo Studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare, sangue periferico e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione. Lo studio di correlazione istologica fra biopsie all'esordio e aspetti istologici della chirurgia differita di tumori neuroblastici periferici afferenti al Protocollo Unresectable (2001 - 2006) è tuttora in corso.

U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare - Direttore: Dottor Luigi Varesio

Abbiamo valutato la fisiopatologia delle cellule di Langerhans nel microambiente ipossico che caratterizza le cicatrici ipertrofiche e le ulcere da decubito con l'obiettivo di definire i meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione di queste patologie. Abbiamo dimostrato che l'ipossia gioca un ruolo critico nella patogenesi delle cicatrici ipertrofiche ed ulcere da decubito mediante riprogrammazione funzionale delle cellule di Langerhans e identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come nuovo gene inducibile da ipossia e importante regolatore dell'attività proinfiammatoria delle cellule di Langerhans, potenzialmente sfruttabile come bersaglio terapeutico per il trattamento di queste patologie.

Abbiamo utilizzato il modello animale della Glicogenosi 1a, da noi generato, per studiare le alterazioni del tessuto epatico con tecniche di immunoistochimica e proteomica. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo iniziato la raccolta di campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei miR, presenti in vescicole circolanti nel plasma (esosomi), che controllano l'espressione genica e riflettono la degenerazione del tessuto da cui originano. Abbiamo raccolto 43 campioni di plasma di cui 22 sono stati analizzati. Parallelamente, abbiamo iniziato la raccolta di plasma da topi affetti da Glicogenosi 1a che saranno analizzati per l'espressione dei miR. Il confronto tra i dati ottenuti dal plasma dei pazienti, i dati ottenuti dal plasma dei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

Abbiamo generato un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b che sarà utilizzato per studiare la malattia, le infezioni e la neutropenia e possibili approcci terapeutici. Stiamo valutando le condizioni migliori per l'inducibilità in questi animali del fenotipo della Glicogenosi 1b.

L'analisi dei miR esosomali è stata estesa al plasma dei pazienti di neuroblastoma per correlarne l'espressione con il decorso della malattia. È stato testato il profilo di miR in 40 pazienti ed i dati sono in via di elaborazione bioinformatica.

Abbiamo definito il ruolo dell'ipossia nella progressione del neuroblastoma e derivato le regole per includere il profilo ipossico tra i fattori prognostici del neuroblastoma.

U.O.C. Laboratorio Analisi - Direttore: Dottor Gino Tripodi

Titolo della Ricerca Corrente da relazionare:

"Identificazione di nuovi marker molecolari con impatto diagnostico e clinico"

Nel corso del 2015, il personale del Laboratorio Centrale di Analisi dell'Istituto G. Gaslini ha continuato l'attività di ricerca iniziata negli anni passati. I campi su cui la ricerca si è focalizzata sono stati principalmente la diagnostica microbiologica, lo studio di nuovi biomarcatori e i dosaggi dei range terapeutici di farmaci rilevanti in pediatria, con particolare attenzione alla identificazione eziologica e al trattamento delle malattie infettive. Per quanto riguarda il dosaggio di farmaci nei liquidi biologici è stata

sviluppata e validata una nuova metodica per la quantificazione su campione di sangue raccolto su dried spot (da una singola goccia di sangue intero) mediante cromatografia/spettrometria tandem massa applicata a numerosi antibiotici in uso in istituto (piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, linezolid) e studiata l'interferenza di alcuni antibiotici nel dosaggio delle metanefrine frazionate nelle urine. Il dosaggio della micafungina mediante cromatografia/spettrometria tandem massa sviluppato nel nostro laboratorio è stato applicato alla terapia delle micosi permettendo di modificare tempi e posologia di somministrazione in pazienti leucemici con candidosi invasiva.

Per quanto riguarda la medicina molecolare, le metodiche di Next Generation Sequencing per sviluppare e validare una procedura per la rapida identificazione di cluster responsabili di infezioni nosocomiali ad altissima risoluzione già validate per MRSA e Klebsiella pneumonia sono state estese ai ceppi di Klebsiella oxytoca e Acinetobacter baumannii. L'analisi dell'intero genoma batterico ha permesso di identificare geni e/o mutazioni che conferiscono resistenza agli antibiotici e determinano la virulenza dei ceppi studiati.

Le stesse metodiche sono state messe a punto per lo studio del microbiota intestinale per il quale abbiamo iniziato la valutazione dei pattern normali e patologici.

L'analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia ha permesso di identificare il ruolo cruciale delle molecole attivatorie KIRs e di HLA-C2 nei pazienti Elite Controller (ma non nei long-term nonprogressor) dimostrando per la prima volta un ruolo delle cellule Natural Killer nel controllo della viremia HIV-1

U.O.C. Genetica Medica - Direttore: Professor Roberto Ravazzolo

Le ricerche dell'UOC Genetica Medica hanno riguardato malattie genetiche rare, in particolare i geni implicati, i meccanismi di malattia e possibili approcci terapeutici. Per lo studio dei geni mutati, particolare attenzione è stata dedicata alla messa a punto di nuovi metodi di diagnosi basati sulla tecnologia di Next Generation Sequencing sia predisponendo l'analisi di pannelli di geni sia eseguendo l'analisi dell'esoma.

Tra le malattie rare e sindromi malformative che sono oggetto di studio da più tempo o giungono all'osservazione anche in collaborazione con altri gruppi dell'Istituto Gaslini o di altre Istituzioni, sono stati pubblicati i risultati su Malattia di Hirschsprung, Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Atassia cerebellare, Sindromi Autoinfiammatorie, Paraparesi Spastica, sindrome con disabilità intellettiva e varie sindromi con riarrangiamenti cromosomici.

Un settore di ricerca importante è quello che riguarda proteine con funzione di trasporto ionico, in particolare le Anoctamine, la CFTR e altri canali ionici, il cui studio è particolarmente correlato ai meccanismi patogenetici della Fibrosi Cistica. Per questa ragione buona parte degli studi funzionali sono stati eseguiti in cellule dell'epitelio respiratorio, ma sono stati anche rivolti a individuare nuove funzioni in altri tipi cellulari.

Sono proseguiti e anzi sono stati sviluppati gli approcci metodologici per eseguire screening ad alta capacità (High Throughput) di composti per sviluppare nuovi approcci terapeutici per la Fibrosi Cistica in primo luogo e inoltre per la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva e il Neuroblastoma.

Si sono consolidate le relazioni con fondazioni e associazioni di pazienti affetti da malattie rare come la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FOP Italia, Associazione AISICC-Sindrome di Ondine, AISP-Sindrome di Poland, che hanno contribuito in parte al raggiungimento dei risultati scientifici.

U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e biochimica delle Malattie Metaboliche - Direttore: Dottoressa Mirella Filocamo

Il filone di ricerca della UOSD è principalmente incentrato sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina. Tale attività è interconnessa con quella della biobanca genetica, situata presso la UOSD, dove sono conservati attualmente più di 8.500 campioni di pazienti affetti da malattie genetiche rare. Il 40% dei pazienti è tuttora in attesa della diagnosi definitiva.

Nel corso dell'anno è stata dedicata particolare attenzione a 14 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica e in cui erano state escluse negli anni la maggior parte delle malattie della sostanza bianca note. I campioni, ripresi dall'azoto liquido sono stati processati e sottoposti all'analisi degli esomi con le nuove tecnologie NGS (Next Generation Sequencing). L'analisi dei dati, effettuata presso il nostro centro mediante utilizzo di software statistici e specifici algoritmi, ha prodotto per paziente una media di circa 2000 varianti, che con ulteriori processi di filtraggio si sono ridotte a circa 40. Una successiva analisi, basata sul confronto del fenotipo del paziente e i dati della

letteratura, ha infine permesso di individuare il possibile difetto genetico in 7/14. La validazione finale del risultato è stata eseguita con i metodi tradizionali (sequenza sanger) nel campione di DNA del paziente e, laddove possibile, confermato sul DNA dei genitori. I rimanenti dati sono ancora in fase di studio.

In parallelo era stata avviata una collaborazione con il TIGEM (Istituto Telethon di Genetica e Medicina) che aveva messo a disposizione del nostro centro un pannello con la sequenza di 800 geni lisosomiali per l'analisi tramite NGS. Nell'ambito di questa collaborazione sono stati selezionati e ripresi dalla biobanca 80 campioni provenienti da pazienti non-diagnosticati e in cui erano state escluse la maggior parte delle malattie lisosomiali. Con questo primo invio si era deciso di sottoporre ad analisi pazienti "storici" conservati nella biobanca negli anni 70/80 con l'obiettivo di raggiungere una diagnosi retrospettiva in modo da consentire la consulenza genetica alle famiglie a rischio. L'analisi informatica dei dati ha evidenziato mutazioni in geni lisosomiali associati a malattie note e non note. Attualmente, presso il nostro centro è in corso la validazione dei dati sperimentali con i metodi tradizionali (dosaggi enzimatici e analisi molecolare).

U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare – Direttore: Professor Ezio Fulcheri

L'attività di ricerca nell'anno 2015 in corso è stata mirata principalmente a:

1) caratterizzazione dell'albero villare. Come risultato è stato possibile pervenire alla definizione di quadri anatomici normali di riferimento per le placenti nelle forti prematurità (età gestazionale inferiore a 33 settimane). Sulla base di una casistica relativa a due anni di osservazione condotta su 250 placenti è stato possibile pervenire ad una classificazione morfologica dei quadri maturativi delle strutture cotiledonarie del disco coriale basata su quattro sottogruppi. Sono in tal modo stati definiti i quadri di normalità della rete vascolare, delle ramificazioni villari e della tipologia dei villi costituenti le ramificazioni stesse in base alla tipologia delle strutture rapportate all'età gestazionale (21-24 settimane, 25-28 settimane, 29-32 settimane, 33-36 settimane).

2) definizione della componente leiomuscolare e miofibroblastica nello stroma e nella parete dei vasi villari. Fino ad ora si riteneva che nei villi intermedi maturi e nei villi terminali non fosse presente alcuna componente contrattile di parete. Il risultato importante è costituito nella dimostrazione della presenza di una componente contrattile (sm-Actin – Desmin) nella parete dei vasi terminali di scambio in ogni settimana (da 22 a 33 GW). La definizione di parametri di valutazione volti a monitorare una perdita modesta seppur progressiva in relazione all'epoca gestazionale nelle placenti di età gestazionale superiore e sino a termine, ha avuto una rilevante ricaduta sul piano clinico in relazione alla diagnostica delle placenti ipermature o in stati di sofferenza ipossica relativa ad una ipertensione materna clinica o latente. L'introduzione di nuovi marcatori del muscolo liscio (smoothelina) e marcatori del funzionamento degli elementi contrattili (caldesmone e calponina) ha permesso di confermare il dato delineando quadri più dettagliati della modulazione delle proteine contrattili nell'ambito cellulare di parete.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Amoroso F, Capece M, Rotondo A, Cangelosi Davide, Ferracin M, Franceschini A, Raffaghello L, Pistoia V, Varesio L, Adinolfi E.	The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3β/VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma.	ONCOGENE 2015; 34: 5240-5251.	8,459	8
Bachetti T, Di Zanni E, Ravazzolo R, Ceccherini I.	miR-204 mediates post-transcriptional down-regulation of PHOX2B gene expression in neuroblastoma cells.	BBA-GENE REGUL MECH 2015; 1849: 1057-1065.	6,332	6
Barco S, Gennai I, Bonifazio P, Maffia A, Barabino A, Arrigo S, Tripodi G, Cangemi G.	A rapid and robust HPLC- DAD method for the monitoring of thio-purine metabolites in whole blood: Application to paediatric patients with inflammatory bowel disease	CURR PHARM ANAL 2015; 11: 80-85.	0,719	1

Baroni D, Zegarra-Moran O, Moran O.	Functional and pharmacological induced structural changes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the membrane solved using SAXS.	CELL MOL LIFE SCI 2015; 72: 1363-1375.	5,808	6
Biassoni R, Malnati MS, Vanni I, Sironi F, Broccolo F, Garbarino L, Mazzocco M, Montera M, Larghero P, Di Marco E, Ugolotti E.	An improved method for HLA-B and -C supratyping.	J IMMUNOL METHODS 2015; 426: 29-34.	1,82	2
Bravenboer N, Micha D, Triffitt JT, Bullock AN, Ravazollo R, Bocciardi R, di Rocco M, Netelenbos JC, Ten Dijke P, Sánchez-Duffhues G, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ, Seemann P, Ventura F, Beaujat G, Eekhoff EM, Pals G.	Clinical Utility Gene Card for: Fibrodysplasia ossificans progressiva.	EUR J HUM GENET 2015; 23: .	4,349	3
Caci E, Scudieri P, Di Carlo E, Morelli P, Bruno S, De Fino I, Bragonzi A, Gianotti A, Sondo E, Ferrara L, Palleschi A, Santambrogio L, Ravazzolo R, Galiotta LJV.	Upregulation of TMEM16A Protein in Bronchial Epithelial Cells by Bacterial Pyocyanin.	PLOS ONE 2015; 10: e0131775.	3,234	6
Capurro V, Gianotti A, Caci E, Ravazzolo R, Galiotta LJV, Zegarra-Moran O.	Functional analysis of acid-activated Cl ⁻ channels: properties and mechanisms of regulation.	BBA-BIOMEMBRANES 2015; 1848: 105-114.	3,836	6
d'Annunzio G, Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, Romanisio G, Lorini R, Rossi GA, Ciprandi G.	Type 1 diabetes mellitus and asthma: A follow-up study.	ALLERGOL IMMUNOPATH 2015; 43(2): 225-227.	1,74	1
Defferrari R, Mazzocco K, Ambros IM, Ambros PF, Bedwell C, Beiske K, Bénard J, Berbegall AP, Bown N, Combaret V, Couturier J, Erminio G, Gambini C, Garaventa A, Gross N, Haupt Riccardo, Kohler J, Jeison M, Lunec J, Marques B, Martinsson T, Noguera R, Parodi S, Schleiermacher G, Tweddle DA, Valent A, Van Roy N, Vicha A, Villamon E, Tonini GP.	Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without MYCN amplification.	BRIT J CANCER 2015; 112: 290-295.	4,836	6
Di Zanni E, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I, Bachetti T.	Identification of novel pathways and molecules able to down-regulate PHOX2B gene expression by in vitro drug screening approaches in neuroblastoma cells.	EXP CELL RES 2015; 336: 43-57.	3,246	4

Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, Morfini M, Santagostino E, Rocino A; for AICE Working Group Molinari AC.	Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management.	BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 498-513.	2,372	0,4
Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri Paola, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A.	Functional Loss of Semaphorin 3C and/or Semaphorin 3D and Their Epistatic Interaction with Ret Are Critical to Hirschsprung Disease Liability.	AM J HUM GENET 2015; 96: 581-596.	10,931	4
Mall MA, Galiotta LJV.	Targeting ion channels in cystic fibrosis.	J CYST FIBROS 2015; 14: 561-570.	3,475	6
Maltecca F, Baseggio E, Consolato F, Mazza D, Podini P, Young SM Jr, Drago I, Bahr BA, Puliti A, Codazzi F, Quattrini A, Casari G.	Purkinje neuron Ca ²⁺ influx reduction rescues ataxia in SCA28 model.	J CLIN INVEST 2015; 125: 263-274.	13,262	5
Massi D, Tomasini C, Seneta R, Paglierani M, Salvianti F, Errico ME, Donofrio V, Collini P, Tragni G, Sementa AR, Rongioletti F, Boldrini R, Ferrari A, Gambini C, Montesco MC.	Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years.	J AM ACAD DERMATOL 2015; 72: 37-46.	4,449	3
Maurya DK, Henriques T, Marini M, Pedemonte N, Galiotta LJV, Rock JR, Harfe BD, Menini A.	Development of the Olfactory Epithelium and Nasal Glands in TMEM16A ^{-/-} and TMEM16A ^{+/+} Mice.	PLOS ONE 2015; 10: e0129171.	3,234	3
Mazzone A, Gibbons SJ, Bernard CE, Nowsheen S, Middha S, Almada LL, Ordog T, Kendrick ML, Reid Lombardo KM, Shen KR, Galiotta LJV, Fernandez-Zapico ME, Farrugia G.	Identification and characterization of a novel promoter for the human ANO1 gene regulated by the transcription factor signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6).	FASEB J 2015; 29: 152-163.	5,043	3
Pesce E, Bellotti M, Liessi N, Guariento S, Damonte G, Cichero E, Galatini A, Salis A, Gianotti A, Pedemonte N, Zegarra-Moran O, Fossa P, Galiotta LJV, Millo E.	Synthesis and structure-activity relationship of aminoarylthiazole derivatives as correctors of the chloride transport defect in cystic fibrosis.	EUR J MED CHEM 2015; 99: 14-35.	3,447	6

Pesci E, Bettinetti L, Fanti P, Galietta LJ, La Rosa S, Magnoni L, Pedemonte N, Sardone GL, Maccari L.	Novel Hits in the Correction of alphaF508-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Protein: Synthesis, Pharmacological, and ADME Evaluation of Tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidines for the Potential Treatment of Cystic Fibrosis.	J MED CHEM 2015; 58: 9697-9711.	5,447	3
Scudieri P, Caci E, Venturini A, Sondo E, Pianigiani G, Marchetti C, Ravazzolo R, Pagani F, Galietta LJV.	Ion channel and lipid scramblase activity associated with expression of TMEM16F/ANO6 isoforms.	J PHYSIOL SCI 2015; 593: 3829-3848.	1,899	2
Severino M, Accogli A, Gimelli G, Rossi A, Kotzeva S, Di Rocco M, Ronchetto P, Cuoco C, Tassano E.	Clinico-radiological and molecular characterization of a child with ring chromosome 2 presenting growth failure, microcephaly, kidney and brain malformations.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 17.	2,14	2
Spigaglia P, Barbanti F, Castagnola E, Bandettini R.	Clostridium difficile infection (CDI) in children due to hypervirulent strains PCR-ribotype 027: An emblematic report of two cases.	ANAEROBE 2015; 36: 91-93.	2,479	4
Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Laverda AM, Simioni P; Stroke working group of the Italian Registry of Pediatric Thrombosis.	Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis.	THROMB HAEMOSTASIS 2015; 113: 1270-1277.	4,984	6
Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdrè L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A; POTTER Study Group.	Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study.	THROMB HAEMOSTASIS 2015; 114: 35-45.	4,984	6
Tassano E, Alpigiani MG, Calcagno A, Salvati P, De Miglio L, Fiorio P, Cuoco C, Gimelli G.	Clinical and molecular delineation of a 16p13.2p13.13.	EUR J MED GENET 2015; 58: 194-198.	1,466	1
Tassano E, De Santis LR, Corona MF, Parmigiani S, Zanetti D, Porta S, Gimelli G, Cuoco C.	Concomitant deletion of chromosome 16p13.11 and triplication of chromosome 19p13.3 in a child with developmental disorders, intellectual disability, and epilepsy.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 9.	2,14	2

Tassano E, Gamucci A, Celle M, Ronchetto P, Cuoco C, Gimelli G.	Clinical and molecular cytogenetic characterization of the novo interstitial 1p31.1p31.3 deletion in a body with moderate intellectual disability and severe language impairment.	CYTOGENET GENOME RES 2015; 146: 39-43.	1,561	2
Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Lerone M, Vaccari C, Puliti A, Gimelli G.	Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound inheritance for a 1q21.1 microdeletion and a low-frequency noncoding RBM8A SNP: a new familial case.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 87.	2,14	2
Tassano E, Jagannathan V, Drögemüller C, Leoni M, Hytönen MK, Severino M, Gimelli S, Cuoco C, Di Rocco M, Sanio K, Groves AK, Leeb T, Gimelli G.	Congenital aural atresia associated with agenesis of internal carotid artery in a girl with a FOXI3 deletion.	AM J MED GENET A 2015; 167: 537-544.	2,159	2
Tassano E, Mirabelli-Badenier M, Veneselli E, Puliti A, Lerone M, Vaccari CM, Morana G, Porta S, Gimelli G, Cuoco C.	Clinical and molecular characterization of a patient with interstitial 6q21q22.1 deletion.	MOL CYTOGENET 2015; 8: 31.	2,14	2
Tomati V, Sondo E, Armirotti A, Caci E, Pesce E, Marini M, Gianotti A, Ju Jeon Y, Cilli M., Pistorio A, Mastracci L, Ravazzolo R, Scholte B, Ronai Z, Galiotta LJV, Pedemonte N.	Genetic Inhibition Of The Ubiquitin Ligase Rnf5 Attenuates Phenotypes Associated To F508del Cystic Fibrosis Mutation.	SCI REP-UK 2015; 5: 12138.	5,578	6
Vanni C, Ognibene M, Finetti F, Mancini P, Cabodi S, Segalerba D, Torrisi MR, Donnini S, Bosco MC, Varesio L, Eva A.	Dbl oncogene expression in MCF-10 A epithelial cells disrupts mammary acinar architecture, induces EMT and angiogenic factor secretion.	CELL CYCLE 2015; 14:9: 1426-1437.	4,565	6
Vellone VG, Calamaro P, Vignale C, Novaro G, Penna L, Fulcheri E.	Atypical Cellular Chorangioma: A Potential Diagnostic Pitfall With Worrisome Aspects but a Favorable Prognosis.	INT J SURG PATHOL 2015; 23(5): 364-368.	0,953	2
Verkman AS, Edelman A, Amaral M, Mall MA, Beekman JM, Meiners T, Galiotta LJV, Bear CE.	Finding new drugs to enhance anion secretion in cystic fibrosis: Toward suitable systems for better drug screening. Report on the pre-conference meeting to the 12th ECFS Basic Science Conference, Albufeira, 25-28 March 2015.	J CYST FIBROS 2015; 14: 700-705.	3,475	3
Zancan I, Bellesso S, Costa R, Salvalaio M, Stroppiano M, Hammond C, Argenton F, Filocamo M, Moro E.	Glucocerebrosidase deficiency in zebrafish affects primary bone ossification through increased oxidative stress and reduced Wnt/ β -catenin signaling.	HUM MOL GENET 2015; 24: 1280-1294.	6,393	3