



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della**  
**Ricerca**  
**Uff. V.**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE SANTA LUCIA IRCCS**

Codice fiscale: 97138260589

Indirizzo sede legale: Via Ardeatina 306 – 00179 ROMA

Referenti (nominativo, telefono, email) Direzione Scientifica tel. 0651501409

email: direzione.scientifica@hsantalucia.it

**Attività:**

- Valutazione del ruolo funzionale dell'attivazione immunitaria associata a stress precoce nell'induzione di alterazioni comportamentali in età adulta.
- Protocollo di stimolazione cognitiva (PSC) breve in pazienti al primo episodio schizofrenico.

**Data di inizio progetto: 17/08/2017**

**Data di fine progetto: 30/04/2018**

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	23.946,93	23.946,93
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)		

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



Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	12.894,00	<b>12.894,00</b>
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>36.840,93</b>	<b>36.840,93</b>

Data 21/05/2018



Il Legale Rappresentante  
 MARIA ADRIANA AMADIO  
*Maria Adriana Amadio*

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

Il Legale Rappresentante  
 MARIA ADRIANA AMADIO



*Maria Adriana Amadio*

L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



**Prof. Stefano Puglisi-Allegra – Dr.ssa Valeria Carola**  
Relazione Progetto:

**“Valutazione del ruolo funzionale dell’attivazione immunitaria associata a stress precoce nell’induzione di alterazioni comportamentali in età adulta”**

L’esposizione ad esperienze stressanti durante l’infanzia e l’adolescenza causano cambiamenti permanenti nel sistema nervoso, endocrino ed immunitario che impattano non solo sullo stato di salute degli individui e sul loro invecchiamento, ma anche sulla salute mentale. Recentemente è stato proposto che il sistema immunitario abbia un ruolo rilevante come mediatore degli effetti a lungo termine dello stress precoce ma questo ruolo necessita di essere chiarito soprattutto nell’ambito dello studio delle psicopatologie.

In un precedente studio, abbiamo caratterizzato lo stato infiammatorio presente nelle diverse strutture del cervello di animali stressati in età precoce. In questi esperimenti, piccoli di topo sono stati esposti ad esperienze stressanti precoci osservando che l’esposizione ad un “abuso fisico ed ambiente minaccioso” era la tipologia di trauma che produceva una maggiore alterazione della risposta immunitaria. Alla fine della procedura di stress (giorno postnatale 22) abbiamo osservato un’attivazione della microglia in regioni del cervello che mediano la risposta alle sostanze d’abuso e allo stress, quale l’area tegmentale ventrale (ATV). In quest’area si è infatti osservato non solo un incremento del numero di cellule IBA1 positive, ma anche una maggiore attivazione di queste e un cambio di conformazione morfologica. In seguito questi cambiamenti sono stati valutati a lungo termine (circa due mesi dopo lo stress) nell’ATV degli animali stressati, osservando che la microglia aveva un’alterazione della conformazione morfologica che suggeriva la presenza di uno stato di “priming” di queste cellule. Quest’area del cervello è particolarmente importante perché essa è la regione del mesencefalo che fornisce il maggior numero di proiezioni dopaminergiche alle regioni anteriori dell’encefalo.

Recentemente abbiamo indagato se lo stress precoce fosse in grado di alterare il funzionamento del circuito dopaminergico in quest’area. Attraverso studi di elettrofisiologia abbiamo infatti dimostrato che oltre ad una intensa infiammazione, si osservava in ATV anche una significativa alterazione della funzionalità dei neuroni dopaminergici.

**OBIETTIVO.** Alla luce di tutti questi dati, nel presente progetto ci prefiggiamo d’indagare il ruolo funzionale dell’infiammazione osservata dopo stress in età precoce, nell’indurre un comportamento di elevata ricerca della cocaina in età adulta.

**METODI.** Per perseguire il nostro obiettivo utilizzeremo un trattamento farmacologico da somministrare ai piccoli di topo durante la procedura di stress. Il farmaco utilizzato sarà la minociclina, antibiotico la cui azione d’inibizione dell’attivazione microgliale è ben conosciuta. Ai piccoli mezz’ora prima dello stress verrà somministrato tale farmaco allo scopo d’inibire l’attivazione microgliale indotta dallo stress. Una volta terminata la procedura di stress e con essa il trattamento farmacologico, i piccoli verranno svezzati e in età adulta verranno testati per il comportamento di preferenza/ricerca della cocaina. Inoltre il cervello di questi animali verrà analizzato in età adulta per verificare che l’attivazione microgliale sia stata bloccata dal trattamento e che questa inibizione dell’attivazione sia stata mantenuta fino alla fine del neuro-sviluppo di questi animali.

**RISULTATI.** Nel caso in cui il trattamento farmacologico appena descritto sia in grado di inibire l’instaurarsi del comportamento di alta preferenza della sostanza stupefacente, si potrà affermare che la risposta infiammatoria indotta dallo stress è in effetti la mediatrice funzionale dell’instaurarsi del comportamento patologico in età adulta.

**“Protocollo di stimolazione cognitiva (PSC) breve  
in pazienti al primo episodio schizofrenico**

I deficit cognitivi, in particolare dell'attenzione e delle funzioni esecutive, sono un elemento centrale della Schizofrenia e rappresentano un fattore predittivo negativo del funzionamento psicosociale, lavorativo e della qualità di vita del paziente già nelle prime fasi della malattia.

L'evidenza del rilevante ruolo svolto dai disturbi cognitivi nella definizione clinica del paziente schizofrenico ha incoraggiato la nascita di diversi interventi terapeutici non farmacologici finalizzati al rimedio di tali deficit cognitivi. L'obiettivo comune è quello di indurre la persona a sviluppare strategie proprie per risolvere i problemi, con il supporto di un operatore che guida il soggetto nel fornire risposte adeguate alle richieste dell'ambiente. Il rimedio cognitivo è un intervento psicologico che ha l'obiettivo di favorire l'apprendimento di abilità di base del pensiero attraverso l'utilizzo di materiale non emotivo, per facilitare comportamenti sociali più complessi e il funzionamento della vita quotidiana. Tale intervento è composto da tre moduli: “Cambio Set Cognitivo”, “Memoria” e “Pianificazione”, ciascuno dei quali ha un tema caratterizzante con una serie di esercizi di difficoltà e complessità progressivamente crescente.

Inoltre, l'intervento prevede l'applicazione di alcune tecniche specifiche:

1) “errorless learning”: consiste nell'adeguare la difficoltà dei compiti proposti alle capacità del partecipante, in modo da favorire un alto livello di successo (almeno 80%) al fine di evitare la memorizzazione implicita dell'errore e la frustrazione per l'insuccesso;

2) “scaffolding”: consiste nell'adeguare il livello di difficoltà del compito proposto, in modo che il partecipante incontri un certo livello di difficoltà e utilizzi, applicandole progressivamente, competenze precedentemente apprese;

3) “massed practice”: consiste nell'esercizio ripetuto in modo da favorire la memorizzazione e l'applicazione delle competenze sviluppate.

L'efficacia di questo intervento è stata ampiamente dimostrata negli ultimi anni attraverso studi individuali e meta-analisi, permettendo di evidenziare non soltanto un miglioramento a breve termine delle principali funzioni cognitive coinvolte, ma anche a distanza di 6, 8 e 12 mesi dal trattamento. Purtroppo, sono pochi gli studi in letteratura che hanno focalizzato la loro attenzione sulla ricerca di predittori di risposta agli interventi di rimedio cognitivo.

Tuttavia, alcuni autori hanno documentato che i soggetti schizofrenici giovani e nelle fasi precoci di malattia, dopo tale intervento, ottenevano risultati migliori in termini di performance cognitiva rispetto ai soggetti in fase cronica della malattia. In particolare, è stato osservato un incremento della flessibilità cognitiva già al primo episodio schizofrenico.

Inoltre, la letteratura indica che la stimolazione cognitiva entro il “periodo critico” può delineare non solo un miglioramento delle funzioni cognitive coinvolte, ma anche un significativo beneficio in settori critici come l'aderenza al trattamento, offrendo così una possibile opportunità di alterare il corso della malattia.

**OBIETTIVO.** Alla luce delle evidenze riportate, lo scopo di questo progetto è la costruzione di un protocollo di stimolazione cognitiva di breve durata, da applicare in tempi brevi a partire dall'insorgenza della malattia. Tale protocollo sarà caratterizzato dall'elevato grado di personalizzazione dell'intervento che verrà adeguato alle capacità del partecipante all'inizio e durante tutto il trattamento.

**PIANO DELLE ATTIVITÀ.** L'attività progettuale è organizzata in differenti workpackages (WP).

**Workpackage 1.** Costruzione del protocollo di riabilitazione cognitiva e della batteria neuropsicologica pre e post trattamento.

Il presente WP ha lo scopo di definire e costruire il protocollo di stimolazione cognitiva basandosi sulle evidenze scientifiche degli effetti del rimedio cognitivo in pazienti al primo episodio schizofrenico. Nello specifico, si mira alla costruzione di un protocollo della durata di 1 mese, per un

totale di 20 sedute, 5 giorni consecutivi a settimana (da lunedì al venerdì), della durata di 90 minuti ciascuna. Verrà inoltre prodotta una batteria per la valutazione neuropsicologica atta ad indagare le principali funzioni cognitive maggiormente compromesse in questa fase della malattia e che risultano essere cruciali per la stabilizzazione del quadro clinico.

*Workpackage 2. Reclutamento, valutazione funzioni cognitive pre trattamento.*

Lo scopo del presente WP è l'identificazione ed il reclutamento di 5 pazienti di età compresa tra i 18 e i 25 anni con un primo episodio schizofrenico negli ultimi 12 mesi. Tali pazienti saranno identificati tra quelli valutati all'interno dello studio "Valutazione longitudinale e multidimensionale clinica, neuropsicologica, neuroradiologica e genetica di pazienti all'esordio di malattia psichiatrica" condotto dal laboratorio di Neuropsichiatria dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia. I partecipanti aderenti al progetto saranno successivamente sottoposti alla valutazione delle funzioni cognitive mediante la batteria neuropsicologica pre-trattamento.

*Workpackage 3. Applicazione del protocollo di stimolazione cognitiva breve.*

I pazienti reclutati in WP2, saranno sottoposti al protocollo di stimolazione cognitiva costruita nel WP1. L'intervento si svolgerà con incontri individuali fra il partecipante e lo psicologo. Ciascun incontro prevederà esercizi carta e penna e computerizzati, strutturati in modo di favorire lo sviluppo di strategie proprie per risolvere i problemi ed implementare le abilità di vita quotidiana.

*Workpackage 4. Valutazione dell'effetto del trattamento*

L'obiettivo del presente WP è la valutazione dell'efficacia della PSC-breve. A tal fine, al termine del protocollo di stimolazione cognitiva verrà eseguita una valutazione delle funzioni cognitive attraverso la batteria neuropsicologica creata nel WP1. L'efficacia del protocollo costruito verrà quindi verificata tramite apposite procedure di valutazione pre-post trattamento.

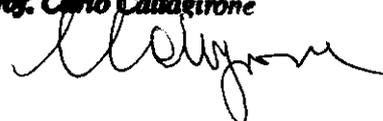
**RISULTATI** Nel corso del primo mese di finanziamenti nell'anno 2018, è stato messo a punto il protocollo di stimolazione cognitiva breve (WP1). Parallelamente, sulla base delle ultime evidenze scientifiche che sottolineano il ruolo cruciale di specifiche funzioni cognitive (ad es. funzioni esecutive), è stata costruita una batteria neuropsicologica al fine di ottenere il profilo cognitivo di ogni partecipante, prima e dopo il trattamento con il PSC-breve (WP1).

Contemporaneamente, sono stati individuati alcuni possibili partecipanti (N=7) che soddisfacevano i criteri di inclusione per il presente progetto secondo quanto emerso dalla valutazione precedentemente eseguita all'interno dello studio "Valutazione longitudinale e multidimensionale clinica, neuropsicologica, neuroradiologica e genetica di pazienti all'esordio di malattia psichiatrica" condotto dal laboratorio di Neuropsichiatria (WP2). Dopo la presentazione del progetto pilota e dell'impegno richiesto, i pazienti che hanno accettato di aderire (N=5) sono stati sottoposti alla batteria neuropsicologica pre-intervento e successivamente al PSC-breve (WP3).

Al termine delle 20 sedute previste dal protocollo, la batteria neuropsicologica sviluppata nel WP1 è stata somministrata a tutti i partecipanti (WP4). I dati raccolti sono stati inseriti nell'apposito database elettronico e successivamente utilizzati a fini statistici per verificare l'efficacia del PSCbreve.

L'analisi di confronto tra le due valutazioni neuropsicologiche ha permesso di evidenziare un miglioramento delle prestazioni nei compiti di attenzione sostenuta e divisa ed una maggiore flessibilità cognitiva a fronte di feedback esterni. Inoltre, è stato osservato un incremento della consapevolezza dei sintomi e della necessità del trattamento. Concludendo, l'applicazione del PSCbreve in pazienti all'esordio della sintomatologia psicotica sembra essere una buona base da cui partire per validare protocolli di trattamento non invasivi con il fine ultimo di ottimizzare la risposta terapeutica individuale. La realizzazione di protocolli di stimolazione cognitiva personalizzati nella fase di esordio psicopatologico, anche su campioni più ampi, risulta essere di fondamentale importanza, anche alla luce di risultati raggiungibili in un breve lasso di tempo.

**IL DIRETTORE SCIENTIFICO**  
**Prof. Carlo Caltagirone**



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Descrizione dell'AOO: D.G. per la ricerca

Ai sensi dell'articolo 22 del c.d. Codice dell'Amministrazione digitale (D.lgs. n.82/2005 e s.m.i.), si attesta che il presente documento è copia informatica di documento originale analogico di 5 pagine, tenuto presso l'AOO

AOODGRIC