

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 353.121,30 In data 19/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS E.Medea - Associazione La Nostra Famiglia

Codice fiscale: 00307430132

Sede legale: Ponte Lambro (CO)

Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
Stimolazione transcutanea del nervo vago associata a riabilitazione intensiva dell'arto superiore nei bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile (Resp. Dr.ssa Verusca Gasparroni)	€ 65.000,00	€ 65.000,00	15/06/2022	36 mesi
Valutazione delle vie "glinfatiche" utilizzando la risonanza magnetica nelle malattie della sostanza bianca (Resp. Dr.ssa Nivedita Agarwal)	€ 117.060,00	€ 117.060,00	08/02/2022	36 mesi
Miglioramento del segnale funzionale in MRI utilizzando sequenze EPI multi-eco: ottimizzazione della sequenza e della pipeline di analisi (Resp. Ing. Peruzzo Denis)	€ 123.726,30	€ 123.726,30	01/10/2022	36 mesi
Citogenetica di nuova generazione: impatto delle tecnologie di sequenziamento cromosomico nella diagnosi genetica dei disordini del neurosviluppo con o senza malformazioni congenite (Resp. Dr.ssa Maria Clara Bonaglia)	€ 47.335,00	€ 47.335,00	15/06/2022	36 mesi

Stimolazione transcutanea del nervo vago associata a riabilitazione intensiva dell'arto superiore nei bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile

(Resp. Dr.ssa Verusca Gasparroni)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

Il recupero della funzione manipolatoria ha un ruolo cardine nella riabilitazione del bambino affetto da paralisi cerebrale unilaterale. La letteratura è concorde rispetto l'efficacia di un approccio mediante training intensivo bimanuale, mentre è ancora dibattuta la soglia minima sufficiente di dose per ottenere la modificabilità della funzione. Negli ultimi anni inoltre è cresciuto l'interesse per l'applicazione in ambito di ricerca e clinica delle tecniche di neurostimolazione da associare al trattamento neuromotorio classico. Tra queste la stimolazione del nervo vago, invasiva e non invasiva, (transcutaneous vagus nerve stimulation tVNS) associata alla riabilitazione per il recupero motorio dopo stroke, sta riscuotendo un crescente interesse sia nell'adulto che in ambito pediatrico. La tVNS permetterebbe di modulare alcuni meccanismi di eccitazione ed inibizione corticale per indurre cambiamenti plastici e potenziare la riorganizzazione funzionale del cervello. Più dettagliatamente, alcuni studi suggeriscono che la stimolazione del nervo vago sia in grado di aumentare la liberazione di alcuni neurotrasmettitori tra i quali il GABA e NE e di migliorare la performance in compiti e funzioni motorie mediati da quest'ultimi. Nonostante l'elevato interesse i meccanismi di azione della tVNS e gli effetti dell'eccitabilità corticale sono stati scarsamente esplorati nella popolazione pediatrica e scopo di questo progetto è studiare gli effetti del trattamento combinato (training intensivo bimanuale + stimolazione transcutanea auricolare del nervo vago (tVNS) verificando la possibilità di ottenere un effetto sinergico nel recupero della funzionalità degli arti superiori di bambini con emiparesi, migliore rispetto a quanto riportato dalla letteratura per il solo trattamento intensivo bimanuale a parità di dose complessiva di intervento (30 h). Obiettivo secondario è anche quello di valutare il grado di tollerabilità del trattamento nei bambini affinché possa essere esteso anche ad altre popolazioni. Lo studio sarà uno studio randomizzato, doppio cieco, con analisi pre-test/post test che coinvolgerà 44 bambini con diagnosi di Paralisi Cerebrale Infantile afferenti ai centri di Pasian di Prato (UD), San Vito al Tagliamento (PD) e Bosisio Parini (LC) dell'IRCCS Medea - La Nostra Famiglia che non presentino controindicazioni alla stimolazione transcutanea del nervo vago e con caratteristiche motoscopiche specifiche I due gruppi saranno sottoposti ad un training bimanuale in un ambiente fortemente motivante durante l'applicazione di un protocollo di stimolazione tVNS attiva (gruppo active) e sham (gruppo sham). Il trattamento riabilitativo verrà svolto per 5 giorni consecutivi (dal lunedì al venerdì) per 3h/die per 2 settimane (totale 30 ore di intervento). L'assegnazione dei bambini ai due gruppi avverrà in modo randomizzato. Il trattamento proposto avrà come scopo quello di migliorare in termini qualitativi e quantitativi l'utilizzo dell'arto superiore affetto, durante lo svolgimento di compiti bimanuali, prediligendo attività ludico ricreative. Gli interventi definiti Active top-down di tipo bimanuali task-specifici o part-task, saranno finalizzati al raggiungimento del GOAL che i bambini stessi sceglieranno come importante da raggiungere e quindi altamente motivante.

Giustificazione del Budget

- necessità di avere un borsista per la pianificazione e controllo delle sessioni di trattamento
- necessità di avere 2 stimolatori tVNS
- necessità di formazione specifica per rendere omogenea la modalità di trattamento nelle diverse sedi
- personale di ruolo
- missioni

Data inizio: 15/06/2022

Data fine: 14/06/2025

Finanziamento assegnato: 65.000,00

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	51.153,84	51.153,84
Apparecchiature	3.000,00	3.000,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00	0,00
Spese di organizzazione	1.100,00	1.100,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	9.746,16	9.746,16
Altro (indicare quali)	0,00	0,00
	65.000,00	65.000,00

(Resp. Dr.ssa Nivedita Agarwal)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

Background: la dilatazione degli spazi perivascolari ha diverse basi eziopatogenetiche. L'atrofia della sostanza bianca (SB) può causare un allargamento di tali spazi perivascolari (PVS) ma anche l'ostruzione dei sistemi di drenaggio dei fluidi (fluido interstiziale, ISF) e dei metaboliti. Il ristagno focale di liquidi e il deposito di materiale tossico inducono ipossia nei tessuti e disfunzione neurogliale. La dilatazione dei PVS può essere associata alle alterazioni della SB e a delle microemorragie. Si vuole studiare questi fenomeni eziopatogenetici implementando metodiche in RM. Obiettivo principale: quantificazione delle evidenze di alterazione di drenaggio usando scale già validate; identificazione dei pattern di accesso del gadolinio nel sistema glinfatico cerebrale nelle aree cerebrali sane e in quelle patologiche. Obiettivo secondario: la valutazione dei pattern di alterazione della SB in relazione alle vie glinfatiche anatomiche note ed ottenute mediante dati strutturali e di diffusione.

Attività previste:

-per lo studio retrospettivo: la casistica verrà scelta dal repository RM disponibile internamente per identificare le patologie candidate nel progetto.

Nella fase iniziale verranno scelte le patologie caratterizzate da alterazioni della SB sia genetiche sia acquisite.

Eventuali gruppi di controllo verranno identificati includendo soggetti reclutati in altri studi e/o con RM negativa e/o con patologie non a carico del sistema nervoso centrale.

Le misure indirette del sistema glinfatico saranno effettuate mediante:

-valutazione manuale del numero, della morfologia e della distribuzione degli spazi perivascolari usando delle scale internazionali validate, sulle immagini T2 TSE e/o T2-FLAIR e T1-3D;

-valutazione manuale relativa al grado di severità della SB utilizzando le scale di valutazione già validate.

Nella seconda fase dello studio retrospettivo si valuterà la possibilità di implementare algoritmi di machine-learning per l'identificazione automatica o semi-automatica degli spazi perivascolari e la valutazione della severità delle lesioni della SB.

-per lo studio prospettico: in aggiunta al normale protocollo di acquisizione diagnostico, verranno proposte sequenze ottimizzate per la valutazione delle vie glinfatiche.

Tali sequenze saranno:

a)sequenze IR: un'analisi successiva di queste immagini aiuterà a differenziare il segnale proveniente da fluidi con tempi di rilassamento T2 diversi come quelli contenuti negli PVS patologici rispetto ai normali PVS;

b)nei pazienti in cui è indicata la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio a scopo diagnostico, le sequenze IR verranno riproposte per la valutazione delle vie di ingresso ed eventuale distribuzione del contrasto nelle vie glinfatiche.

c)DTI-ALPS: è riportato un indice quantificato dalle analisi delle immagini DTI che valuta l'efficienza del sistema glinfatico lungo gli spazi perivascolari. Si esamineranno i dati DTI e si correleranno gli indici di diffusione alle scale cliniche e altri dati ottenuti in RM;

Analisi delle immagini previste

-analisi dei dati RM sui pazienti: verrà utilizzata una pipeline che prevede l'utilizzo di diversi software già disponibili e ampiamente validati nella letteratura. Le immagini IR pre-post gadolinio del cervello verranno elaborate attraverso una pipeline che prevede l'utilizzo di diversi software sia già disponibili (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) sia attraverso software in-house sviluppati ad hoc nel progetto.

Giustificazione Budget

Il budget prevede l'impegno di personale strutturato con la valorizzazione dell'impegno del PI del progetto: Si prevede inoltre l'acquisizione della figura di un ingegnere/matematico per 3 anni che si occuperà della raccolta e dell'analisi dei dati, nonché la costruzione del Database. Sono poi previsti dei costi da sostenere per la dissemination del progetto (spese per missioni,spese per pubblicazioni) e le spese generali di struttura.

Data inizio: 08/02/2022

Data fine:07/02/2025

Finanziamento assegnato: 117.060,00

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	88.500,00	88.500,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00	0,00
Spese di organizzazione	8.000,00	8.000,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	17.560,00	17.560,00
Altro (indicare quali)Pubblicazioni su riviste scientifiche	3.000,00	3.000,00
	117.060,00	117.060,00

Miglioramento del segnale funzionale in MRI utilizzando sequenze EPI multi-eco: ottimizzazione della sequenza e della pipeline di analisi”

(Resp. Ing. Denis Peruzzo)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

Descrizione:

Le alterazioni dell'attività corticale svolgono un ruolo cruciale in molti disturbi dello sviluppo neurologico. La corteccia cerebrale è organizzata come una rete ricorrente definita da connessioni feedforward e feedback tra le diverse unità corticali/subcorticali e all'interno delle stesse. Per studiare questi fenomeni in modo non invasivo è necessaria una tecnica ad alta risoluzione sia spaziale che temporale.

La tecnica fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) sfrutta il segnale BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) ed è stata sviluppata per studiare l'attività cerebrale. Normalmente utilizza sequenze EPI a singolo eco, che effettuano un compromesso tra la risoluzione spaziale-temporale e la sensibilità al segnale BOLD nelle diverse aree del cervello. Tuttavia, il segnale BOLD è il risultato di una cascata di processi metabolici innescati dall'attività cerebrale ed è influenzato da diversi aspetti, sia locali che globali (movimento, attività cardiaca e respiratoria, presenza di aria vicino ai tessuti, ecc). Di conseguenza, il segnale acquisito necessita di una importante fase di elaborazione per estrarre l'informazione relativa all'attività neurale. Inoltre, la risoluzione spaziale di tali sequenze non consente lo studio dell'interazione tra aree della stessa unità corticale.

Diverse strategie sono state studiate per ovviare a questi problemi, come le sequenze Multi-Eco (ME)-fMRI per migliorare la sensibilità BOLD nelle diverse aree del cervello, la tecnica fQSM (functional Quantitative Susceptibility Mapping) che integra il normale segnale fMRI con il segnale di fase e gli sviluppi tecnologici che hanno portato ad un miglioramento della risoluzione spaziale e temporale con scanner a campo ultra alto (7T o superiore).

In questo progetto, miriamo a combinare la sequenza ME-fMRI con l'approccio fQSM (ME-QSM-fMRI). L'acquisizione di più volumi con diversi livelli di contrasto propri della sequenza ME-QSM-fMRI permette di stimare i valori locali di T2* e di suscettibilità, ottimizzando la sensibilità del segnale BOLD al tessuto. Inoltre, useremo modelli biofisici per separare le diverse componenti che contribuiscono al segnale T2* e di suscettibilità, migliorando la stima della componente legata all'attività cellulare.

Per verificare l'impatto di tale tecnica la applicheremo allo studio dei meccanismi di lettura di un testo deteriorato. Importanti modelli teorici studiano il ruolo di supporto dei percorsi di elaborazione che vengono coinvolti ogni volta che quelli canonici falliscono. Durante la lettura la via di elaborazione dorsale può essere reclutata e agisce sull'elaborazione della posizione spaziale degli stimoli visivi, concentrando quindi l'attenzione della via ventrale sulla lettera da identificare. Intendiamo applicare la tecnica ME-QSM-fMRI ad alto campo (3T) per studiare i meccanismi di coinvolgimento della via dorsale durante la cosiddetta "lettura seriale" (la lettura di un testo scritto con orientamento e caratteristiche spaziali atipiche). Successivamente, sfrutteremo l'elevato SNR e la risoluzione spaziale degli scanner ad ultra alto campo (7T) per mappare l'attività laminare nella via dorsale e studiare il complesso meccanismo di elaborazione legato alla lettura.

Giustificazione Budget

Il budget prevede l'impegno del PI e di un ingegnere per la raccolta e l'analisi dei dati del progetto. Nel progetto è previsto l'invio di pazienti presso Fondazione Imago 7 per sottoporsi ad una risonanza ad alta risoluzione 7T, ciò comporta spese per la sottoscrizione di un'assicurazione ad hoc per il protocollo specifico e per l'utilizzo dello slot presso la fondazione. Sono previsti inoltre dei costi per la dissemination del progetto (spese di missioni e pubblicazioni) oltre alle spese generali di struttura.

Personale di ricerca: € 96.000

Spese Amministrative: € 15.226,30

Altre spese: € 12.500,00

Data inizio: 01/10/2022

Data fine: 30/09/2025

Finanziamento assegnato: 123.726,30

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	96.000,00	96.000,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00	0,00
Spese di organizzazione	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	15.226,30	15.226,30
Altro (indicare quali)	12.500,00	12.500,00
Pubblicazioni su riviste scientifiche + Risonanze magnetiche		
	123.726,30	123.726,30

Citogenetica di nuova generazione: impatto delle tecnologie di sequenziamento cromosomico nella diagnosi genetica dei disordini del neurosviluppo con o senza malformazioni congenite
(Resp. Dr.ssa Maria Clara Bonaglia)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

Le anomalie congenite sono una delle principali cause di mortalità infantile e le disabilità dello sviluppo hanno profondi effetti negativi sui bambini, sulle loro famiglie, sui sistemi sanitari e sulla società [PMID: 25280870]. Nel complesso, i bambini con questi disturbi costituiscono il 5-10% della popolazione generale e rappresentano il gruppo più numeroso di soggetti indirizzato alla valutazione genetica. La capacità di fornire una gestione clinica ottimale per questi individui dipende dall'identificazione della causa genetica sottostante per determinare una prognosi, avviare trattamenti e programmi di sorveglianza e prevenzione adeguati [PMID: 21716121]. Tuttavia, ottenere una diagnosi genetica definitiva è spesso difficile, soprattutto nei bambini con disabilità intellettiva (ID), disturbo generalizzato dello sviluppo (DGS), disordini nello spettro autistico (ASD) e/o anomalie congenite (AC), poiché queste caratteristiche fenotipiche sono spesso aspecifiche e la diagnosi differenziale può includere centinaia di malattie genetiche rare [PMID:14681831, PMID: 9369868]. Malgrado l'introduzione delle nuove tecniche di analisi degli sbilanciamenti genomici (CMA) dapprima e di quelle di sequenziamento della parte codificante del genoma (WES) più recentemente, abbiamo incrementato in maniera sostanziale la resa diagnostica in questi pazienti, oltre il 50% di loro rimane senza una precisa diagnosi genetica.

Dati emergenti sottolineano l'importanza strategica che sta assumendo il sequenziamento del genoma long reads (lrGS) nel processo decisionale clinico, considerata di fornire un profilo completo di tutte le possibili varianti presenti nel DNA di un paziente e quindi di personalizzare strategie di trattamento [PMID: 28567303]. È stato dimostrato che lrGS offre la possibilità di identificare varianti strutturali (SVs) tradizionalmente refrattarie al rilevamento mediante il sequenziamento del genoma short reads (srGS), in particolare SVs complesse (inversioni e duplicazioni invertite), nonché espansioni di triplette e varianti genomiche in regioni altamente ripetute [PMID:34237280; PMID:34231212]. Questi risultati indicano che lrGS è destinato ad avere un enorme impatto per quei pazienti pediatrici affetti da ID/DGS/ASD/AC in cui la CMA è il test diagnostico standard di primo livello. Recenti studi dimostrano che la mappatura ottica del genoma (OGM) è un approccio che, analizzando i cromosomi ad una risoluzione, fino a 10.000 volte più elevata rispetto alla CMA, può rilevare in modo efficiente, a costi accessibili e in un solo esperimento, una vasta gamma di anomalie cromosomiche (aneuploidie, CNV, riarrangiamenti cromosomici bilanciati e complessi) ed espansioni di triplette in pazienti con un ampio spettro di indicazioni cliniche [PMID:34237280].

Con questo studio intendiamo valutare la capacità dell'OGM (Bionano Genomics) di rilevare aberrazioni cromosomiche costituzionali semplici e complesse di rilevanza clinica (n=30), che erano state precedentemente identificate mediante approcci diagnostici standard (cariotipo, FISH e/o microarray CNV) e/o successivamente caratterizzate mediante srGS, in pazienti con ID/DGS/ASD/AC. Includeremo nello studio casi con espansioni di triplette (n=4) diagnosticate in pazienti affetti da Sindrome X-Fragile e Atassia di Friederich. Questo studio pilota aprirà la strada per una seconda fase in cui potremo valutare l'utilità clinica di questa tecnologia per tutti i pazienti riferiti per analisi citogenetiche e valutarne il valore aggiunto in termini di resa diagnostica (rilevamento di nuove SVs) e consulenza genetica.

Giustificazione del Budget

- E.4.250,00 Costo previsto per attività del responsabile del progetto
- E.3.000,00 Costo previsto per Missioni/Dissemination
- E.29.980,00 Costo previsto per materiale di consumo di laboratorio: Kit per sequenziamento NGS
- E.3.000,00 Costo previsto per spese di pubblicazione
- E.7.105,00 Overhead-spese generali

Data inizio: 15/06/2022

Data fine: 14/06/2025

Finanziamento assegnato: 47.335,00

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	4.250,00	4.250,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	29.980,00	29.980,00
Spese di organizzazione	3.000,00	3.000,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	7.105,00	7.105,00
Altro (indicare quali) Pubblicazioni su riviste scientifiche	3.000,00	3.000,00
	47.335,00	47.335,00