

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 351.704,51 In data 19/09/2022

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
Studio pilota delle alterazioni trascrittomiche associate ai disturbi metabolici indotti da antipsicotici in bambini e adolescenti (Resp. Dr. Pozzi Marco)	€ 80.000,00	€ 80.000,00	01/05/2023	36 mesi
Patologie causate da Herpesvirus: analisi dei determinanti genetici virali (Resp. Dr.ssa Rachele Cagliani)	€ 50.000,00	€ 50.000,00	01/06/2023	24 mesi
Imaging - Clinical Evaluation of Altered Nervous System Drainage (I-CLEANED). Analisi multisegnale della composizione e del movimento del fluido nei vari compartimenti cerebrali nei soggetti sani e nei soggetti con patologia della sostanza bianca (Resp. Dr.ssa Nivedita Agarwal)	€ 121.704,51	€ 121.704,51	01/06/2023	36 mesi
Sviluppo di nuovi protocolli di valutazione funzionale multifattoriale e relativi indici per l'età pediatrica (Resp. Prof. Giuseppe Andreoni)	€ 100.000,00	€ 100.000,00	01/03/2023	36 mesi

Studio pilota delle alterazioni trascrittomiche associate ai disturbi metabolici indotti da antipsicotici in bambini e adolescenti

(Resp. Dr. Pozzi Marco)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

I disturbi del comportamento riducono la possibilità di seguire percorsi riabilitativi. Ad oggi, l'unico strumento medico per contenerli è l'impiego di antipsicotici, che causano effetti avversi metabolici. Il risperidone, più utilizzato nei bambini, è tra i più dannosi; aripiprazolo, olanzapina e quetiapina hanno anch'essi rilevante rischio. È dimostrato che gli antipsicotici inducono direttamente dislipidemia e insulino-resistenza, e prima ancora cambiamenti nella trascrizione genica, evidenti anche nelle cellule del sangue periferico. In questo studio pilota valuteremo il profilo trascrittomico di bambini e adolescenti che stanno assumendo antipsicotici e hanno disturbi metabolici, paragonandolo al profilo di simili pazienti che non usano antipsicotici, ma hanno disturbi metabolici, oppure che usano antipsicotici, ma non hanno disturbi metabolici. Vogliamo identificare un differente profilo trascrittomico tra le tre popolazioni in studio, sicché una serie di trascritti sia utilizzabile come biomarcatore precoce della vulnerabilità individuale al disturbo metabolico da antipsicotici. Questa informazione potrebbe essere utilizzata per la medicina personalizzata, riducendo i rischi cardiovascolari degli antipsicotici. Svolgeremo uno studio clinico trasversale, su pazienti con disturbi dello spettro dell'autismo e/o disabilità intellettiva, suddivisi in 3 gruppi: 40 utilizzatori di antipsicotico con disturbi metabolici; 20 utilizzatori di antipsicotico senza disturbi metabolici; 40 non utilizzatori di antipsicotico con disturbi metabolici. La definizione di uso di antipsicotici è l'uso quotidiano almeno nei 3 mesi precedenti.

I criteri diagnostici per i disturbi metabolici comprendono: BMI-Z > +1; circonferenza addominale > 90° percentile; pressione diastolica o sistolica > 90° percentile; glicemia a digiuno > 99 mg/dl; trigliceridemia a digiuno > 149 mg/dl; colesterolemia HDL a digiuno < 41 mg/dl.

Vengono definiti pazienti con disturbi metabolici coloro che presentino almeno uno dei criteri suddetti. Vengono definiti pazienti senza disturbi metabolici coloro che non presentino nessuno dei criteri suddetti. Il reclutamento avverrà in 2 anni in modo consecutivo in base alla presentazione dei pazienti in IRCCS. Verrà proposto apposito consenso informato. La partecipazione dei pazienti consisterà in: raccolta di informazioni dalla cartella clinica (peso, altezza, antipsicotico usato, data di inizio della terapia e dose utilizzata, dosaggio plasmatico dell'antipsicotico se disponibile); somministrazione di questionari sulle abitudini alimentari (CEBQ -Wardle 2001, PFQ -Wardle 2002), sull'attività fisica (SQUASH -Campbell 2015); prelievo ematico per dosaggio di glicemia, C-peptide, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, estrazione di RNA con provetta PaxGeneRNA. Il sequenziamento dell'RNA verrà eseguito in service in modalità targettata su polyA e double strand. I risultati dell'analisi trascrittomiche verranno elaborati tramite pipeline dedicate le reads verranno allineate al genoma umano di riferimento (hg39) e la loro frequenza valutata a livello dei geni annotati in ANNOVAR di cui valuteremo l'espressione differenziale. Si otterranno in questo modo tre gruppi di geni corrispondenti ai confronti possibili tra i tre gruppi di pazienti. Questi gruppi di geni possono poi essere ulteriormente studiati tramite annotazioni funzionali e pathways (GOntology, HPO, KEGG, etc.)

Giustificazione del Budget

-Personale strutturato: supervisione scientifica, clinica, laboratoristica e informatica.

-Personale borsista: 1 laureato in psicologia per 2 anni per il reclutamento dei pazienti, somministrazione consensi, questionari, supervisione raccolta campioni; 1 laureato in biotecnologie o ingegneria biomedica o informatica, per l'analisi dati.

- Materiale di consumo: provette PaxGeneRNA, analisi C-peptide, analisi trascrittomi in service.

Data inizio: 01/05/2023

Data fine: 30/04/2026

Finanziamento assegnato: 80.000,00

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	49.970,00	49.970,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	17.800,00	17.800,00
Spese di organizzazione	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	12.230,00	12.230,00
Altro (indicare quali)	0,00	0,00
	80.000,00	80.000,00

Patologie causate da Herpesvirus: analisi dei determinanti genetici virali

(Resp. Dr.ssa Rachele Cagliani)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

I virus Herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) e Varicella zoster (VZV) sono virus a DNA a doppio filamento. Le infezioni da herpes simplex sono comunemente note come herpes: HSV-1 è il principale responsabile dell'insorgenza di lesioni oro-facciali mentre HSV-2 dell'herpes genitale. Entrambe le infezioni sono per lo più asintomatiche, ma possono causare vesciche o ulcere dolenti, da grado lieve a moderato, al sito di infezione. VZV provoca varicella (varicella) alla prima infezione. La riattivazione di VZV, che avviene solitamente durante l'età adulta, causa l'herpes zoster. Tutti questi virus sono presenti ad alta prevalenza nelle popolazioni umane (ad es. HSV-1 infetta il 67% della popolazione mondiale) e stabiliscono una latenza permanente nei gangli del trigemino e lombosacrali.

La loro capacità di persistere in uno stato latente e di ripresentarsi in alcuni individui è probabilmente dovuta ai numerosi fattori di virulenza che questi virus hanno sviluppato per eludere le risposte antivirali dell'ospite. La riattivazione occasionale e ricorrente di tali virus può generare un'ampia gamma di manifestazioni cliniche: da forme asintomatiche a condizioni gravi. Inoltre, sebbene la riattivazione ricorrente delle infezioni da HSV-1/-2 e VZV sia osservata in una ridotta percentuale di individui affetti, gli effetti e la sintomatologia delle infezioni ricorrenti possono essere estremamente dannosi. La complicanza più grave associata all'infezione da HSV-1/-2 e VZV è l'encefalite. Da qui l'urgenza di identificare i meccanismi sottostanti la riattivazione del virus. Inoltre, la definizione del meccanismo genetico e molecolare di come HSV e VZV eludano le risposte antivirali dell'ospite potrebbe contribuire allo sviluppo di nuove terapie e vaccini (nel caso dei virus herpes simplex) per contrastare questi virus.

Per determinare se le differenze osservate nella manifestazione fenotipica dell'infezione da HSV e VZV possano essere attribuite alla composizione genetica dei ceppi virali, utilizzeremo un approccio integrato. Infatti il progetto si propone di applicare metodiche e tecnologie all'avanguardia al fine di sequenziare il genoma degli agenti virali. Le sequenze virali verranno sottoposte ad analisi filogenetica, per confrontarne la similitudine con ceppi noti e per valutare la presenza di possibili varianti di virulenza. Si procederà quindi ad una caratterizzazione funzionale di tali varianti tramite modelli in vitro. L'analisi del genoma virale può fornire importanti indicazioni rispetto alla patogenicità di uno specifico ceppo virale. Inoltre, i dati generati da tale analisi possono essere integrati con quelli depositati in database pubblici e, a loro volta, contribuire ad ampliare la disponibilità - a tutta la comunità scientifica - di genomi provenienti da pazienti caratterizzati clinicamente. Gli obiettivi primari sono:

- generare un catalogo di genomi virali ottenuti da pazienti con manifestazioni cliniche differenti per severità, estensione dell'area affetta, gravità della sintomatologia, frequenza di ricorrenza
- determinare se le differenze osservate nella manifestazione fenotipica di HSV e infezione da VZV possano essere attribuite alla composizione genetica dei ceppi virali
- valutare la presenza di infezioni miste o di varianti specifiche
- caratterizzare dal punto di vista funzionale i ceppi circolanti di HSV e VZV isolati da lesioni cliniche

Giustificazione del Budget

Il budget previsto verrà utilizzato per coprire parte delle spese del personale, i costi di gestione, i costi di divulgazione dei risultati (costi di pubblicazione e partecipazione a convegni/seminari).

La parte più consistente del budget verrà utilizzata per l'acquisto di materiali consumabili, reagenti e kit per la realizzazione della parte sperimentale: estrazione acidi nucleici, sequenziamento NGS del genoma virale, sequenziamento Sanger, caratterizzazione fenotipica e funzionale in vitro, quantificazione di trascritti in real-time.

Data inizio: 01/06/2023

Data fine: 31/05/2025

Finanziamento assegnato: 50.000,00

Piano economico - finanziario

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	9.840,18	9.840,18
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	27.000,00	27.000,00
Spese di organizzazione	2.000,00	2.000,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	7.500,00	7.500,00
Altro (indicare quali) Pubblicazioni su riviste scientifiche	3.659,82	3.659,82
	50.000,00	50.000,00

Imaging - Clinical Evaluation of Altered Nervous System Drainage (I-CLEANED). Analisi multisegnale della composizione e del movimento del fluido nei vari compartimenti cerebrali nei soggetti sani e nei soggetti con patologia della sostanza bianca
(Resp. Dr.ssa Nivedita Agarwal)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

Background: molti reperti descritti nelle RM effettuate a scopo diagnostico non trovano di fatto una spiegazione sufficiente da poter effettuare una diagnosi più certa. Recenti sviluppi nelle nostre conoscenze relative al movimento dinamico dei neurofluidi, ci inducono ad esaminare le strutture encefaliche raccogliendo dati che possano fornirci più informazioni. Lo studio perfusionale, la valutazione della microstruttura, l'analisi del segnale T1 e T2 delle lesioni della sostanza bianca e lo studio dell'unità neurovascolare tramite la RM funzionale, ci faciliterà ad approfondire la natura delle lesioni oltre a migliorare le nostre conoscenze sul movimento dei fluidi nei diversi compartimenti.

Obiettivo principale: ci poniamo due obiettivi principali:

- caratterizzazione dei PVS e WMH con analisi quantitativa di sequenze strutturali e
- studio dei processi dinamici associati al sistema glinfatico usando sequenze innovative (ad esempio la cDSC e la rsfMRI). Quest'ultimo obiettivo dovrebbe permetterci di valutare i diversi processi perfusivi/ funzionali dei fluidi nei diversi compartimenti cerebrali.

Obiettivo secondario: quasi tutti i pazienti eseguono la RM in sedazione. Ci poniamo come obiettivo secondario quello di poter esaminare l'effetto della sedazione sui processi dinamici del sistema di clearance metabolico.

Attività previste: il progetto prevede tre fasi:

- fase di ottimizzazione delle sequenze di cDSC e rsfMRI
- fase di raccolta dati su soggetti controllo: questa fase richiede il reclutamento dei soggetti sani adulti che su base volontaria si prestano ad eseguire la RM.

Per aumentare la casistica, potremo anche includere dei pazienti ricoverati nel nostro Istituto che richiedono una RM a scopo diagnostico per sintomi neurologici lievi (dislessia, lieve ritardo mentale) e che quindi possono rappresentare la coorte dei soggetti del gruppo controllo.

Si precisa che lo studio cDSC che richiede l'iniezione del mezzo di contrasto a base di gadolinio, verrà eseguito solo nei pazienti ricoverati che vengono sottoposti alla RM con mezzo di contrasto a scopo diagnostico.

Il medico neuroradiologo sarà sempre in sede durante le acquisizioni.

Le sequenze da aggiungere terranno conto dell'esame diagnostico complessivo cui il soggetto dovrà sottoporsi in modo da rimanere nei tempi di acquisizione accettabili;

- la terza fase valuterà pazienti con patologie della sostanza bianca come le distrofie muscolari, esiti infartuali cronici e malattia dei piccoli vasi.

L'effetto della sedazione sui processi di clearance verrà esaminato raggiunto un numero minimo di pazienti senza e con sedazione. Nel caso dello studio della perfusione, saranno effettuate delle prove al fine di definire i parametri di una sequenza dual-echo turbo-spin echo (TSE), i cui tempi di eco possano rispettivamente massimizzare e annullare il contrasto pre-post gadolinio nel sangue, così da poter studiare nella medesima sequenza variazioni dinamiche nel segnale dei piccoli vasi sanguigni cerebrali e del solo CSF/dei vasi linfatici.

In questo modo sarà possibile valutare parametri di perfusione e interazione tra sangue e CSF/ISF.

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 scientifica. Le immagini cDSC pre e post gadolinio del cervello verranno elaborate attraverso una pipeline che prevede l'utilizzo di diversi software sia quelli già disponibili e ampiamente validati nella letteratura scientifica (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) sia attraverso dei software in-house sviluppati per il progetto stesso. I dati fMRI verranno elaborati con l'expertise di Prof. Bharat Biswal presso il New Jersey Institute of Technology.

Giustificazione del 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 pubblicazioni) e le spese generali di struttura.

Personale di ricerca: € 96.000

Spese Amministrative: € 15.226,30

Altre spese: € 12.500,00

Data inizio: 01/06/2023

Data fine: 31/05/2026

Finanziamento assegnato: 121.704,51

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	57.268,00	57.268,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00	0,00
Spese di organizzazione	4.036,51	4.036,51
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	17.000,00	17.000,00
Altro (indicare quali)	43.400,00	43.400,00
Pubblicazioni su riviste scientifiche + Risonanze magnetiche		
	121.704,51	121.704,51

Sviluppo di nuovi protocolli di valutazione funzionale multifattoriale e relativi indici per l'età pediatrica

(Resp. Prof. Giuseppe Andreoni)

Razionale del progetto, obiettivi e attività previste

La disponibilità di sistemi e tecnologie presenti presso l'Istituto offre la possibilità di sviluppare molteplici protocolli di valutazione funzionale task-oriented e pathology-oriented.

La letteratura scientifica offre molti spunti di sviluppo, spesso legati a patologie dell'età adulta, diretti all'integrazione multiparametrica per lo studio di patologie complesse (es. gait-scoliosi, patologie del neurosviluppo, disordini dell'equilibrio,...).

Alla luce di questo si vede un ampio spazio per lo sviluppo di nuovi protocolli di valutazione funzionale multifattoriale e relativi indici per l'età pediatrica.

Gli obiettivi previsti si declinano in quattro aspetti:

- metodologico: sviluppare un'attività di co-progettazione quale approccio metodologicamente innovativo e prospetticamente vincente; attraverso una stretta collaborazione tra tutti gli attori coinvolti: medici, fisioterapisti, ingegneri, pazienti e loro caregiver familiari;
- clinico: una migliore capacità di diagnostica e follow-up riabilitativo con offerta di migliori servizi ai pazienti;
- tecnologico: possibilità di un potenziamento delle competenze e prospetticamente lo sviluppo di nuove tecnologie;
- gestionale: una migliore fruizione delle tecnologie disponibili e il possibile trasferimento tecnologico sia scientifico che economico.

Il progetto intende seguire due attività fondamentali:

1. sviluppare protocolli ex-novo e di impatto clinico innovativo anche per la pubblicazione scientifica,
2. traslare protocolli già presenti in letteratura per la valutazione di pazienti in età adulta verso la loro ottimizzazione per l'età pediatrica.

L'attività di sviluppo e traslazione viene così implementata:

1. work shop di coprogettazione
 - 1.1. *Preparazione*: definizione degli obiettivi, delle misure e dei processi clinico-organizzativi-tecnici.
 - 1.2. *WS*: con clinici, tecnici, referenti di uffici e pazienti per la raccolta dei dati necessari.
 - 1.3. *Analisi risultati*: elaborazione degli input emersi e loro sistematizzazione in un set di specifiche progettuali.
2. sviluppo protocollo
 - 2.1. *clinico*: identificazione del rationale clinico della anatomo-fisiologia dei distretti di interesse per la definizione dei modelli e dei parametri diretti (misure) e indiretti (indici di valutazione);
 - 2.2. *tecnico*: configurazione tecnologie, posizionamento sensori, modelli interpretativi per l'estrazione delle variabili di interesse specifico e algoritmi di analisi dei dati grezzi;
 - 2.3. *grafico*: definizione della UX/UI del sistema durante l'acquisizione nonché del report clinico dei dati sia per l'operatore clinico che per l'utente.
3. validazione tecnico-clinica:
 - 3.1. *acquisizione dati*: reclutamento di un campione di soggetti statisticamente sufficiente per la validazione intra/inter-operatore e ripetizione per la verifica di assenza di variabilità e coerenza degli indici clinici, nonché dell'usabilità;
 - 3.2. *elaborazione dati*: elaborazione dei dati raccolti con gli algoritmi realizzati
 - 3.3. *reporting*: realizzazione di un report che costituisce il risultato dell'indagine clinica di validazione.
4. supporto e demo Attività di trasferimento tecnologico.

Il progetto prevede i seguenti risultati attesi:

- nuovi protocolli clinici di indagine funzionale multifattoriale clinicamente validati;
- una metodologia strutturata ed innovativa per lo sviluppo di tali protocolli, applicabile in futuri studi;
- possibile trasferimento tecnologico di tali protocolli sia in ambito scientifico diretto (in collaborazione con altre sedi dell'istituto e/o altri istituti clinici pediatrici) che mediato dalle aziende produttrici della tecnologia utilizzate;
- almeno 5 pubblicazioni scientifiche nel periodo.

Giustificazione del Budget

Il budget previsto viene così suddiviso:

- personale a contratto impegnato nello sviluppo del protocollo;
- eventuale partecipazione a congressi;
- materiali di consumo per la strumentazione impiegata (marker, elettrodi per elettromiografia)

Data inizio: 01/03/2023

Data fine: 28/02/2026

Finanziamento assegnato: 100.000,00

	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero
Personale di ricerca	73.000,00	73.000,00
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	1.000,00	1.000,00
Spese di organizzazione	6.000,00	6.000,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	15.000,00	15.000,00
Altro (indicare quali) Pubblicazioni su riviste scientifiche	5.000,00	5.000,00
	100.000,00	100.000,00