



## Sezione Tecnica - Ricerche e innovazioni





# DALLA GENETICA ALLA BIOETICA

## *La programmazione della ricerca corrente dell'IRCCS E. Medea per il triennio 2006-2008*

Il Ministero della Salute, nell'elaborare la programmazione triennale per il finanziamento della ricerca scientifica in campo biomedico e sanitario, ha chiesto a tutti gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di indicare le linee di ricerca e gli obiettivi prioritari che intendono perseguire per il triennio 2006-2008, in coerenza con le aree specialistiche di riconoscimento.

L'IRCCS E. Medea, dell'Associazione La Nostra Famiglia ha presentato al Ministero le seguenti linee programmatiche e prospettive di sviluppo.

L'IRCCS E. Medea affronta, in tutta la sua estensione, l'ampio spettro delle patologie dello sviluppo, dalla diagnosi (dal punto di vista clinico-genetico-molecolare) all'intervento terapeutico e/o riabilitativo, approfondendo nel contempo gli aspetti psico-sociali di ogni singola disabilità.

Paradigma imprescindibile per la nostra Istituzione sia nell'approccio clinico che di ricerca è quello che il disabile deve essere considerato nella globalità della sua persona e che la clinica e la ricerca, insieme, devono avere una ricaduta pratica sul malato e a suo esclusivo vantaggio.

L'elenco delle linee di ricerca che segue non si discosta dalle linee tra-

dizionali dell'Istituto raffinate tuttavia attraverso le più moderne acquisizioni nel campo scientifico. Di seguito per ciascuna di queste linee vengono sottolineati gli aspetti innovativi di più recente acquisizione nell'ottica di una ricerca trasversale coinvolgente tutti gli ambiti in cui l'Istituto opera.

•**Linea 1. Neuropatologia** che si occupa da un punto di vista clinico, delle patologie congenite del Sistema Nervoso Centrale (SNC) con particolare riguardo alle malformazioni corticali ed epilessie, delle sindromi rare incluse le cromosomopatie, delle malattie neurodegenerative e neurosensoriali.

•**Linea 2. Riabilitazione neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale** che si applica nelle paralisi cerebrali infantili (PCI), nelle patologie neuromuscolari, nelle cerebrolesioni acquisite (traumatiche e neoplastiche), nei dismorfismi del rachide e osteomuscolari, nelle lesioni midollari, congenite e acquisite, nella vescica neurologica.

•**Linea 3. Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento** in cui si inseriscono i disturbi cognitivi, di apprendimento, la psicopatologia clinica, la neuropsicolinguistica, la psichiatria dell'età evolutiva.

•**Linea 4. Neurofisiopatologia cli-**

**nica e sperimentale** con particolare riguardo allo studio elettroencefalografico dell'ampia casistica di pazienti con epilessia di origine genetica e non.

• **Linea di Ricerca n. 5 – Neurobiologia.** Studia l'aspetto biologico in senso lato delle patologie che afferiscono da un punto di vista clinico alle linee 1,2,3,4. Per tutte queste patologie, da un lato viene sviluppata la diagnostica sia molecolare che citogenetica e dall'altro vengono condotti progetti di ricerca volti ad approfondire particolari aspetti di tipo genetico-biochimico e funzionali con particolare attenzione alle ricadute in ambito terapeutico

Nell'ambito di questa linea, si sta inoltre avviando una sezione di Farmacologia clinica che svolgerà un'attività di farmacovigilanza inizialmente nell'ambito delle epilessie ma con la prospettiva di un ampliamento anche ad altre patologie complesse di estremo interesse per l'Istituto quali ad esempio le patologie comportamentali (autismo, ADHD).

• **Linea 6. Bioingegneria** che studia l'analisi dell'errore e la costruzione della "realtà virtuale"; si occupa della realizzazione di software e hardware e di ausili, della predisposizione, sperimentazione e controllo di qualità di apparecchiature elettromedicali, di telemedicina e teleassistenza oltre che di tecnologie e brevetti di supporto per



l'assistenza del disabile.

• **Linea di Ricerca n. 7 – Bioinformatica** che svolge studi di genomica comparativa computazionale, con particolare riferimento alla comprensione dei meccanismi di splicing, allo studio dell'evoluzione delle sequenze introniche e all'identificazione di elementi regolatori intronici per la predizione del possibile effetto di mutazioni puntiformi.

• **Linea di Ricerca n. 8 – Organizzazione dei Servizi Sanitari** ove si valuta la sperimentazione anche economica di sistemi di organizzazione in rete dell'assistenza sanitaria. In quest'ambito si sono sperimentati modelli di integrazione degli interventi sanitari e socio-sanitari, della continuità assisten-

ziale e della sperimentazione costi-benefici di telemedicina e teleassistenza. In quest'area si colloca anche la sperimentazione gestionale dei dati clinici, diagnostici e di trattamento.

• **Linea di Ricerca n. 9 – Bioetica** per lo studio delle tematiche di carattere etico connesse al trattamento neuroriabilitativo con specifico riferimento all'età infantile, adolescenziale e giovane adulta – analisi dei processi di consenso informato e comunicazione della prognosi alla coppia parentale – aspetti etici del consiglio genetico e corretta gestione di informazioni genetiche di carattere predittivo in relazione al contesto familiare – criteri e modalità di approccio etico ad una popolazione di utenti multietnica



– studio, in una dimensione multiculturale, delle implicanze antropologiche della ricerca scientifica in campo biomedico e biotecnologico – indirizzi di ordine etico diretti ad orientare, nel settore di interesse, i profili economico-finanziari e gestionali-organizzativi delle politiche sanitarie.

In particolare, i nuovi obiettivi per le varie linee di ricerca su cui si focalizzerà l'attività di ricerca, nel prossimo triennio riguardano i seguenti aspetti:

- *Brain Computer Interface (BCI)*: è in corso un progetto pluriennale iniziato in collaborazione con il Politecnico di Milano, che avrà la durata di almeno altri due anni, che prevede l'impiego di tecnologie BCI nella realizzazione di sistemi di facilitazione della comunicazione per soggetti disabili con l'obiettivo di stabilire e valutare l'efficacia dei criteri che consentano l'introduzione di queste tecnologie nella pratica clinica di alcune disabilità. Sono stati progettati, costruiti e sono in via di sperimentazione sistemi di assistenza alla comunicazione tra persona ed ambiente esterno che affianca l'utilizzo di molteplici parametri fisiologici in modo da massimizzarne l'efficacia attraverso la comunicazione-segnale, le attività di apprendimento, il controllo ambientale, l'uso di strumenti, l'attività lavorativa.

- Negli ultimi anni all'interno dell'Isti-

tuto e in collaborazione con altri Centri operanti sul territorio nazionale e internazionale è stata raccolta una consistente casistica per patologie: quali *autismo*, *ADHD*, dislessie con casi sia famigliari che sporadici.

- Lo studio *degli aspetti genetici e i rispettivi correlati biologici* rappresentano gli aspetti più innovativi del lavoro svolto e su cui si punterà maggiormente nel prossimo triennio.

- Avvio di studi di *farmacologia clinica nell'ambito della farmacogenetica e farmacogenomica* ad esempio nel campo della farmacoresistenza delle epilessie. Ciò costituisce un nuovo approccio allo studio di questo gruppo di patologie che in futuro verrà applicato anche a patologie complesse e multifattoriali quali quelle affrontate nella linea di psicopatologia.

- Negli ultimi anni soprattutto nel campo delle patologie neuromuscolari, si è affrontato anche l'aspetto della **terapia genica** attraverso la partecipazione dell'Istituto E. Medea al "Progetto UOMO". Tale progetto in collaborazione con l'IRCCS Policlinico e IRCCS San Raffaele di Milano, vede per la prima volta al mondo partecipi bambini affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne nell'utilizzo di cellule staminali autologhe per la verifica delle procedure di safety nella prima parte, (già conclusa) e nella terapia vera e propria nella seconda fase.

- Studio delle **basi molecolari dei riarrangiamenti cromosomici complessi**: mediante l'utilizzo di tecniche innovative quali la CGH.

- La recente applicazione di tecniche di informatica a problematiche biologiche (splicing alternativo) ha permesso la nascita di un nuovo settore chiamato **Bioinformatica e Biologia computazionale** che quindi si avvale di un ampio supporto dell'attività svolta nella linea di bioingegneria.

In questo nuovo settore le tecniche classiche di genetica molecolare per la definizione e una descrizione quantitativa dei parametri che regolano lo splicing alternativo in alcuni geni, (es. Distrofina) vengono affiancate e integrate da tecniche informatiche di valutazione dell'impatto patologico delle mutazioni di splicing nel gene stesso. Questo programma di ricerca ha già dato luogo a prestigiose pubblicazioni su riviste ad alto impact factor. L'applicazione di algoritmi specifici ha permesso di analizzare alcune proprietà termodinamiche e strutturali della regione genomica comprendente il gene in esame e di sfruttare tali studi per migliorare la comprensione dei meccanismi responsabili delle delezioni intrageniche che causano la patologia.

**Segreteria Scientifica**

*Bosisio Parini*

# PENSIERO IN AZIONE

***È stato avviato il progetto THOUGHT IN ACTION (Acronimo TACT) nell'ambito del 6° programma quadro della Ricerca Europea e con la partecipazione dell'IRCCS E. Medea. Attraverso lo sviluppo di giocattoli "intelligenti" si cercano nuove informazioni sul significato delle azioni infantili, rendendo in futuro possibili diagnosi precoci di alcuni disturbi comportamentali.***

**I**risultati di molte linee di ricerca svolte sullo sviluppo motorio normale indicano che anche nei neonati i movimenti non sono solo riflesso-logici ma hanno un contenuto intenzionale. Tali osservazioni vengono fatte in modo che i disordini comportamentali di origine neurologica dello sviluppo, che solitamente vengono diagnosticati dopo lo sviluppo del linguaggio (come i disordini autistici e ADHD), possano essere evidenziati già dall'infanzia.

Lo scopo del progetto TACT è sviluppare piattaforme tecnologiche e metodi non invasivi e facili da applicare, che permettano la raccolta del maggior numero di informazioni tramite lo studio dei movimenti del bambino. L'idea è quella di analizzare le diverse azioni che solitamente vengono svolte dal bambino, così come l'interazione tra il bambino e il mondo che lo circonda, utilizzando strumenti-giocattolo che verranno appositamente costruiti per rilevare i parametri di cinematica. Inoltre, si potrebbero sviluppare nuovi sistemi per monitorare le azioni complesse quali la vocalizzazione e lo sguardo fisso nei bambini.

Uno dei giocattoli dovrebbe poter creare delle espressioni facciali di base ed interagire con il bambino. I segnali cinematici e dinamici vengono trasferiti ad un computer e quindi analizzati tramite l'utilizzo di segnali tecnologici per l'analisi - incluse le reti neuronali - utili per estrarre campionature cinematiche e dinamiche. La validazione della procedura potrà essere messa a punto sia nei bambini con uno sviluppo normale che nei bambini con diagnosi di autismo. Tali dispositivi potranno permettere di monitorare l'interesse del bambino per le persone verso gli oggetti, il tutto in condizioni normali. La validazione della metodica verrà eseguita sia su bambini con normale sviluppo che su bambini neurologicamente a rischio per motivazioni diverse (nascita sottopeso, nascita prematura o ipossia) o geneticamente a rischio (con fratello gemello a cui sia già stata fatta la diagnosi di autismo).

I dispositivi - dopo essere stati testati in laboratori di alta tecnologia - verranno distribuiti presso centri clinici che non sono dotati di



apparecchiature di alta tecnologia e sistemi di che registrano i movimenti di inseguimento dello sguardo da parte degli occhi dei bambini, e presso le abitazioni. I nuovi dispositivi e le attrezzature nati dal progetto TACT permetteranno una diagnosi precoce dei disordini dello sviluppo e potranno essere utilizzati anche per scopi terapeutici.

*Il progetto, approvato e finanziato dall'Unione Europea, è coordinato dal Prof. Fabio Keller, dell'Università Campus Bio-Medico di Roma e prevede la partecipazione di autorevoli ricercatori di Istituti clinici e di ricerca europei: David Lee, University of Edinburgh; Claes von Hofsten, University of Uppsala, Paolo Dario, Scuola S. Anna, Pisa, Aude Billard, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.*

*Responsabile dell'Unità Operativa dell'Istituto Medea che collabora alla realizzazione del progetto è il dott. Massimo Molteni, neuropsichiatria del polo di Bosisio Parini.*

*Il progetto, della durata di 3 anni, ha preso avvio ufficialmente il 1° gennaio 2006.*

**Segreteria Scientifica**  
*Bosisio Parini*

## L'IMPATTO DELLA NASCITA PRE-TERMINE SULLO SVILUPPO DEL BAMBINO

***L'Istituto Scientifico  
"E. Medea", l'Università  
Bocconi di Milano  
e le Aziende Ospedaliere  
di Lecco e di Varese  
avviano una ricerca  
in trenta terapie intensive  
neonatali.***



Ogni anno in Italia circa 50.000 bambini nascono prima che la gravidanza raggiunga il termine previsto. Senza un tempestivo e competente intervento dei rianimatori neonatali molti di questi bambini non potrebbero sopravvivere. Enormi progressi sono stati compiuti negli ultimi anni e la qualità dei livelli di assistenza raggiunti dalle terapie intensive neonatali (TIN) italiane è pari a quello dei migliori paesi europei. La sopravvivenza sempre maggiore di questi bambini ha evidenziato però il sorgere di alcune importanti difficoltà per cui, di fatto, molti di questi soggetti sono maggiormente a rischio per l'insorgenza di disturbi del linguaggio, difficoltà di apprendimento, problemi socio-emozionali. Recenti ricerche attribuiscono una grande importanza alle cure ricevute fin dal primo ingresso in TIN, ai livelli di stimolazione ambientale a cui il nato pre-termine è inevitabilmente troppo precocemente esposto e alla

qualità delle relazioni che il bambino instaura con i genitori prima e dopo la dimissione. Viene ipotizzato che tutte queste componenti giochino un ruolo fondamentale nel favorire o meno lo sviluppo e la successiva qualità di vita.

In questi giorni ha preso avvio una ricerca che, coinvolgendo ben 30 TIN distribuite su tutto il territorio nazionale, si prefigge di seguire dalla nascita fino all'ingresso nella scuola elementare 440 bambini (220 nati pretermine e 220 nati a termine). Due gli obiettivi principali dello studio: 1) indagare i livelli di assistenza messi in atto nelle TIN e la qualità delle cure e delle relazioni che si instaurano con la mamma e i famigliari, verificandone l'influenza sulla successiva qualità della vita; 2) analizzare la sostenibilità economica dell'assistenza nei reparti di terapia intensiva neonatale nonché l'incidenza della presenza di un bambino nato pre-termine sull'economia familiare e sociale, intesa sia come aggravio per spese aggiuntive sia come perdita di produttività dell'intero nucleo familiare.

Il progetto di ricerca NEO-ACQUA nasce dal connubio tra le due Aziende Ospedaliere di Lecco e Varese, da tempo all'avanguardia per

i livelli di assistenza al neonato pretermine, e due istituti di ricerca, l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "E. Medea" dell'Associazione La Nostra Famiglia e il CERGAS – Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale dell'Università L. Bocconi di Milano. L'Istituto Scientifico Medea, istituto di ricerca di neuroriabilitazione impegnato da oltre 20 anni in studi relativi allo sviluppo neuropsichico e alle patologie correlate, si rivolge alla nascita pre-termine come importante condizione di rischio evolutivo.

Al CERGAS è affidato l'incarico di valutare l'impatto economico della nascita pre-termine sulla famiglia e sull'intera società, aspetto molto importante della ricerca in un momento storico in cui è sempre più critica la verifica dell'impegno finanziario richiesto per garantire standard di cura e di cure qualitativamente significative.

Il nome del progetto, NEO-ACQUA (acronimo di NEONATAL ADEQUATE CARE for QUALITY of LIFE), oltre a rimandare al binomio qualità delle cure-qualità della vita, ha anche un forte impatto simbolico: acqua come genesi della vita o come elemento essenziale alla sopravvivenza, acqua (liquido

amniotico) dove il feto è sospeso nel grembo materno. Lo studio è un'occasione importante per stimolare riflessioni sul concetto di cure e di assistenza al bambino nato pre-termine e sulle implicazioni che questo evento può avere sulla qualità della vita per gli stessi bambini e le loro famiglie. Si tratta di una ricerca pionieristica nel nostro paese, anche per lo sforzo di aggregare e cercare elementi di reciproca influenza tra dimensioni - medico-ospedaliera, psicologica e di assistenza ed economica - che abitualmente vengono affrontate separatamente.

Il progetto NEO-ACQUA, che ha ottenuto il patrocinio della S.I.N. (Società Italiana di Neonatologia), è reso possibile grazie al supporto incondizionato di Chiesi Farmaceutici, che dimostra la sensibilità dell'azienda nel sostenere la ricerca con obiettivi sia di ordine scientifico che sociale.