

## LINEA DI RICERCA N. 1

### NEUROPATOLOGIA

#### RESPONSABILE

#### RENATO BORGATTI

Nato a Lecco il 17.06.1956



#### Istruzione

- Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita il 5.11.1981 presso l'Università degli Studi di Pavia con votazione 110/110
- Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile nella sessione autunnale a.a. 1984/1985 presso l'Università degli Studi di Pavia con votazione 50/50 e lode
- Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche in Fisiopatologia dello Sviluppo della Vita di Relazione: curriculum "Fisiopatogenesi dell'elettrogenesi e sua espressività clinica", conseguito nell'a.a. 1987/1988 presso l'Università degli Studi di Sassari (Sede Consorziata Università di Pavia). Tesi finale di Ricerca "L'emicrania con aura in età evolutiva".
- Abilitazione Manageriale per Responsabile in Sanità rilasciata dalla Scuola di Direzione in Sanità. IReR – Regione Lombardia Anno Accademico 2002.

#### Esperienze professionali

- Titolare di assegno di ricerca (borsa di studio vinta dopo concorso) per attività di ricerca in ambito neuropsichiatrico presso Divisione di Neu-

ropsichiatria Infantile (Direttore Prof. G. Lanzi) Clinica Neurologica IRCCS "C. Mondino" Pavia - Università degli Studi di Pavia dall'1.11.1983 al 31.10.1985

- Titolare di assegno di ricerca (borsa di studio ministeriale vinta dopo concorso nazionale) per Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche presso Divisione di Neuropsichiatria Infantile (Direttore Prof. G. Lanzi) Clinica Neurologica IRCCS "C. Mondino" Pavia consorziata con Università degli Studi di Sassari dall'1.11.1985 al 31.10.1988
- Consulente Neuropsichiatra presso le sezioni A.I.A.S. e U.I.L.D.M. di Varese dal settembre 1985 al dicembre 2002
- Assistente Ospedaliero Neuropsichiatra con rapporto di lavoro a tempo pieno presso Fondazione Neurologica IRCCS "C. Mondino" di Pavia dal 6.10.1988 al 30.11.1988
- Aiuto Ospedaliero Neuropsichiatra con rapporto di lavoro a tempo pieno presso IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini dal 3.1.1989 al 5.10.1998
- Consulente Neuropsichiatria dell'età evolutiva presso la Comunità per minori in stato di disagio socio-famigliare "Villaggio S.O.S." di Saronno dal marzo 1995 a tutt'oggi
- Primario dell'Unità Operativa di Neuroriabilitazione 1 IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini dal 5.10.1998 a tutt'oggi

#### Attività Didattica

- Professore a contratto Università degli Studi di Pavia - Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Corso integrativo: "Clinica e Riabilitazione dei disturbi dell'intelligenza" dall'anno accademico 1994-95 ad oggi
- Professore a contratto Università del Sacro Cuore di Milano - Facoltà di Psicologia -Titolare insegnamento di Neuropsichiatria Infantile dall'anno accademico 1999-2000 ad oggi
- Professore a contratto Centro di Psicologia e Analisi Transazionale Scuola di Specializzazione in Psicoterapia. Titolare insegnamento di "Psicopatologia Età Evolutiva e Neuropsichiatria Infantile"

#### Estratto delle pubblicazioni 2009-2010

È autore e coautore di oltre 200 lavori scientifici su riviste internazionali (72 indicizzate, con IF) e nazionali, comunicazioni a congressi e capitoli di libri inerenti argomenti di ambito neurologico, neuropsicologico e psichiatrico specificatamente riguardanti soggetti di età evolutiva.

Vengono di seguito riportati i 5 lavori più significativi del biennio 2009-2010.

Montirosso R, Riccardi B, Molteni E, Reni GL, Borgatti R (2010); INFANT'S EMOTIONAL VARIABILITY ASSOCIATED TO INTERACTIVE STRESSFUL SITUATION: A NOVEL ANALYSIS APPROACH WITH SAMPLE ENTROPY AND LEMPEL-ZIV COMPLEXITY; *Infant Behavior and Development*, 3(33):346-356

Montirosso R, Borgatti R, Trojan S, Zanini R, Tronick E (2010); A COMPARISON OF DYADIC INTERACTIONS AND COPING WITH STILL-FACE IN HEALTHY PRE-TERM AND FULL-TERM INFANTS; *British Journal of Developmental Psychology* 28(2):347-368

Tavano A, Borgatti R (2009); EVIDENCE FOR A LINK AMONG COGNITION, LANGUAGE AND EMOTION IN CEREBELLAR MALFORMATIONS; *Cortex*, 46(7):907-918

Borgatti R, Marelli S, Bernardini L, Novelli A, Cavallini A, Tonelli A, Bassi MT, Dallapiccola B (2009); BILATERAL FRONTOPARIETAL POLYMICROGYRIA (BFPP) SYNDROME SECONDARY TO A 16Q12.1-Q21 CHROMOSOME DELETION INVOLVING GPR56 GENE; *Clinical Genetics*, 76(6):573-576 - Letter to the Editor

Romaniello R, Zucca C, Tonelli A, Bonato S, Baschiroto C, Zanotta N, Epifanio R, Righini A, Bresolin N, Bassi MT, Borgatti R (2010) A WIDE SPECTRUM OF CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEURORADIOLOGICAL ABNORMALITIES IN A FAMILY WITH A NOVEL CACNA1A MUTATION (2009) *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(8):840-843

## COLLABORATORI

### *Polo di Bosisio Parini*

Rita Grasso - *Neuropsichiatra Infantile*

Anna Cavallini - *Neuropsichiatra Infantile*

Romina Romaniello - *Neuropsichiatra Infantile*

Giuseppina Giammari Aldè - *Neuropsichiatra Infantile*

Chiara Gagliardi - *Neuropsichiatra Infantile*

Susan Marelli - *Genetista Medico*

Daniele Brambilla - *Otorinolaringoiatra, Audiologo*

Roberto Salati - *Oculista*

Rosario Montirosso - *Psicologo*

Viola Brenna - *Psicologo*

Patrizia Cozzi - *Psicologo*

Claudia Fedeli - *Psicologo*

Simona Moriconi - *Psicologo*

Livio Provenzi - *Psicologo*

Bruno Riccardi - *Ingegnere*

Sara Martelli - *Psicopedagogista*

### *Polo di San Vito al Tagliamento e Pasion di Prato*

Sergio Zanini - *Neurologo*

Monica Cazzagon - *Fisiatra e Pediatra*

Cosimo Urgesi - *Neurologo*

Claudia Cordaro - *Oculista*

Paola Micheletto - *Oculista*

Valentina Angeli - *Psicologa*

Ida Olimpi - *Terapista di Ipovisione*

### *Polo di Ostuni*

Antonio Trabacca - *Neurologo*

Marta De Rinaldis - *Neuropsichiatra Infantile*

Luciana Losito - *Neurologo*

Leonarda Gennaro - *Neuropsichiatra Infantile*

## INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

È possibile individuare sei ambiti principali di ricerca:

### *Studio delle malformazioni cerebrali*

Le malformazioni cerebrali rappresentano l'ambito di ricerca di Neuropatologia caratterizzato da una più lunga tradizione. Da tempo per ogni paziente che afferisce al reparto viene predisposta una scheda di raccolta dati informatizzata per consentirne una rapida consultazione a scopi di ricerca. La scheda comprende informazioni di tipo anamnestico, clinico e strumentale. Negli anni si sono sviluppati 4 filoni lungo i quali si sono aggregate le principali ricerche: I) Malformazioni dello Sviluppo Corticale sviluppando un'attenzione particolare al gruppo delle polimicrogirie; II) Malformazioni del Cervelletto e della Fossa Cranica Posteriore con particolare attenzione tra le altre alla Sindrome di Joubert (studio dei geni NPHP1 INNP5E, TMEM138, MKS3/TMEM67, TMEM216, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A.) e alle Ipoplasie Ponto Cerebellari (studio dei geni TSEN54); III) Malformazioni delle Strutture Compressurali (studio dei geni AKT3, Netrin1, Emx2, Hesx1, ARX, Npn1, MCPH). Per ognuno di questi quadri la ricerca genetica (cariotipo, ricerca delezioni sub-telomeriche, analisi di mutazione per geni noti, CGH-array) e la raccolta

di pazienti, la loro precisa classificazione e lo studio in follow-up nel tempo rappresentano la base per i successivi studi di correlazione genotipo-fenotipo che consentono di valutare l'associazione fra le mutazioni identificate e la variabilità fenotipica.

### *Epilessia*

L'epilessia rappresenta insieme al ritardo mentale la patologia più frequentemente associata alle cerebropatie dell'età evolutiva indipendentemente dalla causa che le ha determinate. Le linee di ricerca che si sono sviluppate in questo ambito sono nate da esigenze cliniche di gestione della popolazione di pazienti che afferiscono ai centri dell'Istituto, per la maggior parte bambini ed adolescenti affetti da epilessie sintomatiche e, solo più recentemente, si è posta particolare attenzione anche ad alcune forme idiopatiche (in particolare BFNC). Per quanto riguarda la ricerca si possono distinguere studi I) su epilessie sintomatiche associate a malformazioni dello sviluppo corticale su base genetica (geni DCX, LIS1, FLN1, FCMD e RELN, TUBB2, SPRX2, TUBA1A); II) epilessie idiopatiche parziali (geni CHRNA4 e CHRNB2; LGI1); III) epilessie idiopatiche generalizzate tipo GEFS+ (geni SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2, PCDH19); IV) epilessie idiopatiche con crisi sia generalizzate che parziali tipo BFNC e BFIC (geni KCNQ2, KCNQ3); V) epilessie associate ad altre manifestazioni parossistiche (emicranie, atassie periodiche) riconducibili a mutazioni di geni canale (geni CACNA1A e ATP1A2); VI) epilessie tipo sindrome di West X-linked associate a ritardo mentale e fenotipi complessi (geni CDKL5, STK9 e ARX) tutte finalizzate a valutare la correlazione fra le mutazioni identificate ed il fenotipo epilettico.

Infine sono stati più di recentemente avviati due progetti di ricerca a prevalente impatto clinico: "Studio sulla qualità della vita di bambini ed adolescenti con Epilessia" e "Efficacia e la tollerabilità di Rufinamide come terapia aggiuntiva delle encefalopatie epilettiche criptogeniche e sintomatiche".

### *Malattie rare con ritardo mentale*

La presa in carico sia a fini diagnostici che, ancor di più, a fini riabilitativi, del paziente con ritardo mentale appartiene alla storia e alla tradizione dell'Associazione La Nostra Famiglia da cui l'IRCCS si è gemmato. Per quanto attiene all'Area di Neuropatologia la ricerca si è essenzialmente orientata allo studio delle cause e dei diversi quadri sindromici che accompagnano il ritardo mentale. Si possono così distinguere: 1) Studi centrati sulla messa a punto di protocolli diagnostico-valutativi del Ritardo Mentale associato a patologie genetiche note (progetti di ricerca riguardano le Sindromi di Williams, Down, Angelman, Prader-Willy, Inv-dup15, Cornelia De Lange, Wolf,

Emiplegia Alternante, Ipoventilazione Centrale); 2) Studi relativi a soggetti in cui il Ritardo Mentale è associato ad un quadro plurimalformativo complesso non ascrivibile ad alcun quadro sindromico noto attraverso l'impiego della tecnica CGH-array che consente l'analisi del genoma totale ad alta risoluzione fornendo informazioni direttamente rapportabili alle mappe genetiche e fisiche del genoma umano; 3) Studi di soggetti in cui il ritardo mentale non si associa ad alcun altro segno distintivo (RM Non Sindromico Idiopatico) e presenta un andamento familiare compatibile con una trasmissione X-linked (partecipazione al network nazionale "X-linked MR" coordinato dalla Professoressa Reinieri di Siena).

### *Deficit neuropsicologici*

La neuropsicologia dell'età evolutiva è una branca delle neuroscienze che ha come scopo lo studio delle funzioni cerebrali superiori e la loro correlazione con le strutture cerebrali in una fase in cui i processi di plasticità e di progressiva organizzazione delle funzioni comportano rimodellamenti complessi. In particolare la ricerca nell'ambito dei deficit neuropsicologici si è concentrata sullo studio di alcune funzioni - integrazione percettivo/spaziale; organizzazione prassica e prassico costruttiva; attenzione; memoria implicita e memoria procedurale; emozioni espresse dai volti; funzioni esecutive - in quadri sindromici/malattie rare e in lesioni cerebrali congenite e/o malformative.

### *Disturbi neuro-oftalmologici*

La neuro-oftalmologia, sorta inizialmente come branca di supporto allo studio dei disturbi visivi di bambini con patologie cerebrali complesse, ha acquisito nel corso degli anni un notevole sviluppo muovendosi ora come realtà autonoma anche nel campo della ricerca. Si possono individuare almeno tre principali ambiti di ricerca: I) Le Degenerazioni Retiniche Eredo Familiari, un gruppo eterogeneo di disordini genetici di frequente riscontro clinico che possono presentarsi come anomalie isolate in soggetti peraltro normali, o, più raramente, associarsi ad altre anomalie sistemiche nell'ambito di quadri sindromici a prevalente carattere malformativo. II) I Disturbi Visivi di Origine Centrale, ambito all'interno del quale viene affrontata la complessa problematica della disfunzione visiva conseguente a lesioni cerebrali. Il medesimo evento che provoca il disturbo visivo può anche interessare il nervo ottico o altre aree cerebrali per cui la maggior parte dei soggetti sono portatori di multihandicap, rappresentati in genere da paralisi cerebrale infantile, ritardo mentale, epilessia. III) Infine un terzo ambito di ricerca è rappresentato dallo studio dei Disturbi dei Movimenti Oculari, un capitolo di estrema importanza in un approccio globale al paziente di età pediatrica. Infatti le anomalie della

motilità oculare e della visione binoculare hanno un'alta incidenza nella popolazione generale (4-8%), percentuale che sale fino al 50% se ci si riferisce solo a soggetti portatori di handicap.

#### *Studio dello sviluppo emozionale e nei primi tre anni di vita*

La salute mentale del bambino da zero a tre anni può essere considerata sinonimo di un equilibrato sviluppo socio-emozionale. In quest'ambito l'attività clinica e di ricerca è rivolta a individuare segnali di disagio con l'obiettivo di prevenire e trattare precocemente eventuali difficoltà di sviluppo in soggetti a rischio evolutivo (ad esempio, nascita pretermine, ritardo psicomotorio, ecc.). La maggior parte dell'attività svolta ha come area di indagine specifica l'analisi della qualità della relazione madre-bambino e dello sviluppo affettivo. La metodologia di indagine è basata prevalentemente sull'osservazione del comportamento infantile nel corso della quale il bambino è posto in una condizione di stress relazionale compatibile con la sua età. Si tratta della procedura nota come paradigma Still-Face - messo a punto dal prof. Tronick della Harvard Medical School University of Boston - che oltre a prevedere due brevi periodi di interazioni viso-a-viso, implica anche un breve periodo nel corso del quale alla madre viene chiesto di mantenere un'espressione neutra, di non parlare e/o toccare il bambino. Tale condizione genera nel bambino una tipica reazione che permette di valutare la sua capacità di regolazione emozionale, nonché lo stile relazionale della madre nello scambio affettivo con il bambino.

### **REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010**

#### *Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Pragmatica della comunicazione e comportamento in soggetti con Sindrome di Williams
- Le basi neurobiologiche dell'interazione precoce madre-bambino: studio clinico, neurochimico, neurofisiologico e di neuroimaging funzionale
- Atassie congenite non evolutive: studio clinico, genetico e neuroradiologico
- Sviluppo dei processi di attenzione e di memoria in neonati sani e nati in condizioni di rischio evolutivo
- La riabilitazione visiva precoce nel neonato con sofferenza pre-perinatale: studio dell'efficacia di differenti protocolli di trattamento attraverso tecniche neurofisiologiche e di neuroimaging (probabilistic diffusion tractography)
- Studio di neuroimaging avanzato (volumetria, trattografia, spettroscopia,

RMN e PET (F-FDG PET) in soggetti con malattia del I motoneurone molecularmente definite

#### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Pragmatica della comunicazione e comportamento in soggetti con Sindrome di Williams
- Le basi neurobiologiche dell'interazione precoce madre-bambino: studio clinico, neurochimico, neurofisiologico e di neuroimaging funzionale
- Sviluppo dei processi di attenzione e di memoria in neonati sani e nati in condizioni di rischio evolutivo
- Le competenze di deglutizione e di alimentazione nel bambino piccolo (0-12 mesi) con problemi neurologici: dalla valutazione al trattamento

#### *Altri progetti*

STUDIO DEL FUNZIONAMENTO ADATTIVO, DEL PROFILO EMOTIVO-COMPORTAMENTALE, DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELLO STRESS FAMILIARE IN UN GRUPPO DI SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA - SICC (CONTRIBUTO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA - AISCC)

Periodo di riferimento: anno 2009

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Rosario Montirosso

VALUTAZIONE DELLA COMUNICAZIONE EMOZIONALE E DEL COMPORTAMENTO DEL BAMBINO PICCOLO (0-3 ANNI) (CONTRIBUTO DI ARTSANA SPA)

Periodo di riferimento: anno 2009 - 2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Renato Borgatti

IL RUOLO DELLE ESPRESSIONI EMOTIVE NELLA MODULAZIONE DELLE ABILITÀ DI RICONOSCERE I VOLTI NELLA PRIMA INFANZIA

Periodo di riferimento: anno 2009

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Renato Borgatti

IL BAMBINO E LA LORO "NICCHIA EVOLUTIVA": UN'ESPLORAZIONE DELLE PERCEZIONI GENITORIALI DEL TEMPERAMENTO DEI FIGLI

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Rosario Montirosso

### **VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE" DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

La linea di ricerca in Neuropatologia ha da sempre sviluppato progetti di ricerca strettamente connessi all'attività clinica di diagnosi e cura svolta all'interno dell'IRCCS "E. Medea" per cui ogni progetto di ricerca ha sempre avuto ricadute applicative dirette sull'attività clinica.

In particolare nel campo delle Malformazioni Cerebrali sono stati messi a punto protocolli specifici di presa in carico clinica che possono risultare di aiuto al medico sia nel momento della diagnosi, sia nel formulare una prognosi, sia nel programmare un intervento riabilitativo.

Nel campo dell'epilettologia la ricerca ha consentito un sempre più preciso inquadramento diagnostico correlando il dato elettroclinico con quello genetico. Sempre in questo ambito lo sviluppo di ricerche che correlano il disturbo clinico, il dato neurofisiologico e farmacologico con le funzioni cognitive e neuropsicologiche ci ha consentito di documentarne la stretta interdipendenza. E ciò, oltre a trovare diffusione sulla letteratura internazionale attraverso alcune pubblicazioni, ci ha portato a modificare le condotte cliniche sviluppando una particolare attenzione nei confronti delle difficoltà di apprendimento che si possono accompagnare all'insorgenza di epilessie anche idiopatiche.

Nel campo dello studio delle malattie rare è proseguito l'impegno del nostro Istituto nell'ambito della ricerca di un più preciso inquadramento genetico. In tal senso l'impiego mirato di tecniche diagnostiche come la CGH-array si è rivelato di enorme utilità consentendo di individuare microdelezioni o sbilanci cromosomici in numerosi casi risultati negativi alle precedenti metodiche di indagine. Questo progresso diagnostico ha parallelamente migliorato il lavoro di counselling genetico che abitualmente viene condotto con le famiglie e, nei casi in cui si è potuto documentare un difetto genetico di nuova insorgenza, è stato possibile escludere per la coppia un rischio riproduttivo.

Il contributo delle ricerche svolte in ambito neuro-oftalmologico è risultato molto importante per facilitare l'inserimento sociale e territoriale dei soggetti ipovedenti. In questi ultimi anni il Centro Regionale di Ipovisione dell'Età Evolutiva che strettamente dipende ed opera all'interno dell'IRCCS, si è sempre più adoperato per promuovere interventi di "rete" che consentano di supportare il piccolo paziente affetto da una minorazione visiva nel proprio territorio, nella scuola, nella famiglia. Così vanno intesi gli sforzi per individuare i mi-

giori ausili ingrandenti, le più opportune modificazioni o facilitazioni ambientali. Un approccio integrato di tipo neuroftalmologico e neuropsicologico ha inoltre consentito la messa a punto di specifici percorsi per l'apprendimento formalizzato e per l'integrazione scolastica.

Infine, per quanto riguarda le ricerche rivolte ai primissimi anni di vita (0-36 mesi), le principali ricadute hanno riguardato i neonati provenienti dalle patologie neonatali, perché nati in condizioni di grave sofferenza o prima del termine. Nel corso di questi anni è stato messo a punto un protocollo finalizzato all'accompagnamento, dalla Terapia Intensiva Neonatale (TIN) al territorio, dei neonati a maggior onere riabilitativo e dei loro genitori. Si è sperimentato come un approccio globale a tutti i problemi che caratterizzano queste situazioni, la loro precoce gestione, con l'impostazione di un precoce e specifico trattamento, finisce con il prevenire successive complicanze, nuove frequenti ospedalizzazioni e, in definitiva, migliora la qualità della vita dei bambini e dei loro famigliari. È proprio alla qualità della vita che è rivolto lo studio multicentrico NEO-ACQUA (NEONatal Adequate Care For QUALity Of Life) che sotto la direzione del nostro Istituto coinvolge 27 TIN sparse su tutto il territorio nazionale con il fine di individuare quali siano gli standard di presa in carico che maggiormente si correlano ad un out-come positivo nel corso dei primi 7 anni di vita.

### **PUBBLICAZIONI PRODOTTE (anni 2009-2010)**

Borgatti R, Marelli S, Bernardini L, Novelli A, Cavallini A, Tonelli A, Bassi M T, Dallapiccola B (2009); BILATERAL FRONTOPARIETAL POLYMICROGYRIA (BFPP) SYNDROME SECONDARY TO A 16Q12.1-Q21 CHROMOSOME DELETION INVOLVING GPR56 GENE; *Clinical Genetics*, 76(6):573-576

Restuccia D, Zanini S, Cazzagon M, Del Piero I, Martucci L, Della Marca G (2009); SOMATOSENSORY MISMATCH NEGATIVITY IN HEALTHY CHILDREN; *Developmental Medicine and Child Neurology*, 51(12):991-998  
 Trabacca A, Di Cuonzo F. (2009); IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. LIVING WITH ONE HEMISPHERE--A LARGE PORENCEPHALIC CYST; *New England Journal of Medicine*, Image, 361(16):1584

Marini A, Martelli S, Gagliardi C, Fabbro F, Borgatti R (2010); NARRATIVE LANGUAGE IN WILLIAMS SYNDROME AND ITS NEUROPSYCHOLOGICAL CORRELATES; *Journal of Neurolinguistics*, 23(2):97-111

Montirosso R, Borgatti R, Trojan S, Zanini R, Tronick E (2010); A COMPARISON OF DYADIC INTERACTIONS AND COPING WITH THE STILL-FACE IN

HEALTHY PRETERM AND FULL TERM INFANTS; British Journal of Developmental Psychology, 28(2):347-368

Montirosso R, Peverelli M, Frigerio E, Crespi M, Borgatti R (2010); THE DEVELOPMENT OF DYNAMIC FACIAL EXPRESSION RECOGNITION AT DIFFERENT INTENSITIES IN 4- TO 18-YEAR-OLDS; Social Development, 19(1):71-92

Romaniello R, Zucca C, Tonelli A, Bonato S, Baschiroto C, Zanotta N, Epifanio R, Righini A, Bresolin N, Bassi MT, Borgatti R (2010); A WIDE SPECTRUM OF CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEURORADIOLOGICAL ABNORMALITIES IN A FAMILY WITH A NOVEL CACNA1A MUTATION; Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 81(8):840-843

Tavano A, Borgatti R (2010); EVIDENCE FOR A LINK AMONG COGNITION, LANGUAGE AND EMOTION IN CEREBELLAR MALFORMATIONS; Cortex, 46(7):907-918

Urgesi C, Aglioti S, Skrap M, Fabbro F (2010); THE SPIRITUAL BRAIN: SELECTIVE CORTICAL LESIONS MODULATE HUMAN SELF TRANSCENDENCE; Neuron, 65(3):309-319

De Silva S, Parentin F, Michieletto P, Pensiero S (2010) CORNEAL CURVATURE AND THICKNESS DEVELOPMENT IN PREMATURE INFANTS, Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 26, in press

## LINEA DI RICERCA N. 2

### RIABILITAZIONE NEUROMOTORIA E NEUROPSICOLOGIA FUNZIONALE

#### RESPONSABILE

#### ANNA CARLA TURCONI

Nata a Villaguardia (Co) il 13.03.1950



#### Istruzione

- Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita il 22.07.1975 presso l'Università degli Studi di Milano con votazione 110/110
- Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione il 14.11.1977 presso l'Università degli Studi di Milano con votazione 70/70 e lode
- Specializzazione in Psicologia ad indirizzo medico il 24.02.1983 presso l'Università degli Studi di Milano con votazione 70/70 e lode

#### Esperienze professionali

- Medico addetto al Servizio di Medicina Preventiva dell'età scolare presso il C.S.Z. di Legnano 1/centro (dal 1.3.1977 al 26.9.1978 a tempo determinato).
- Consulente Fisiatra presso i Centri Polivalenti di Riabilitazione de La Nostra Famiglia (Carate B.za, Como, Bosisio P. e Lecco) dal 1977 al 1979
- Consulente Fisiatra presso il Centro Ortopedico Fisioterapico "Villa Beretta" di Costamasnaga (Lc) - novembre- dicembre 1978
- Consulente Fisiatra presso il Centro Ortopedico Fisioterapico "Villa Beretta"

ta" di Costamasnaga (Lc) - anno 1979

- Aiuto Fisiatra presso l'Associazione La Nostra Famiglia di Bosisio Parini dal marzo 1979
- Direttore Medico Centro Ambulatoriale Multizonale La Nostra Famiglia di Como – anno 1990
- Primario F.F. dell'Unità Operativa di Riabilitazione Funzionale dell'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini – anno 1996
- Primario dell'Unità Operativa di Riabilitazione Funzionale dell'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini dal 1998

#### Attività Didattica

- Professore Contrattista Scuola di Specialità di Medicina Fisica e Riabilitazione Università di Milano dal 1997
- Professore Contrattista Scuola di Specialità di Neurologia Università di Milano dal 2001

#### Estratto delle pubblicazioni 2009-2010

Crimella C, Arnoldi A, Crippa F, Mostacciuolo ML, Boaretto F, Sironi M, D'Angelo MG, Manzoni S, Piccinini L, Turconi AC, Toscano A, Musumeci O, Benedetti S, Fazio R, Bresolin N, Daga A, Martinuzzi A, Bassi MT (2009); POINT MUTATIONS AND A LARGE INTRAGENIC DELETION IN SPG11 IN COMPLICATED SPASTIC PARAPLEGIA WITHOUT THIN CORPUS CALLOSUM; Journal of Medical Genetics, 46(5):345-351

Piccinini L, Cimolin V, Turconi AC, Galli M (2009); RELATIONSHIP BETWEEN KINEMATIC KNEE DEVIATIONS AND FEMORAL ANTEVERSION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY; Hip International, 19(1-S6):S63-S68

Facchin P, Rizzotto MR, Turconi AC, Pagliano E, Fazzi E, Stortini M, Fedrizzi E, GIPCI Study Group (2009); MULTI-SITE TRIAL ON EFFICACY OF CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH HEMIPLEGIA: STUDY DESIGN AND METHODOLOGY; American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 88(3):216-230

Beretta E, Cimolin V, Piccinini L, Turconi AC, Galbiati S, Crivellini M, Galli M, Strazzer S (2009); ASSESSMENT OF GAIT RECOVERY IN CHILDREN AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY; Brain Injury, 23(9):751-759

Lo Mauro A, D'Angelo MG, Romei M, Motta F, Colombo D, Comi GP, Pedotti

A, Marchi E, Turconi AC, Bresolin N, Aliverti A (2010); ABDOMINAL VOLUME CONTRIBUTION TO TIDAL VOLUME AS AN EARLY INDICATOR OF RESPIRATORY IMPAIRMENT IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY; European Respiratory Journal, 35(5):1118-1125

## COLLABORATORI

### *Riabilitazione funzionale*

Paolo Frascini - *Aiuto Fisiatra*

Luigi Piccinini - *Aiuto Fisiatra*

Maria Grazia D'Angelo - *Aiuto Neurologo*

Sara Bonato - *Neurologo*

Barbara Bonaiti - *Fisiatra*

Claudia Guerra - *Fisiatra*

Giovanna Cerina - *Fisiatra*

Chiara Germinasi - *Fisiatra*

Cristina Maghini - *Fisiatra*

Simona Manzoni - *Fisiatra*

Simona Pochintesta - *Fisiatra*

### *Unità Operativa NR3*

Sandra Strazzer - *Primario Neurologo*

Geraldina Poggi - *Aiuto Neuropsichiatra*

Alessandra Bardoni - *Aiuto Neurologo*

Elena Beretta - *Fisiatra*

Sara Galbiati - *Neurologo*

Francesca Formica - *Neuropsichiatra*

Federica Locatelli - *Neurologo*

Paolo Avantaggiato - *Neuropsichiatra*

## INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

È possibile individuare attualmente i seguenti ambiti principali di ricerca:

### **Paralisi cerebrali infantili (PCI)**

Si definisce PCI una turba persistente ma non immutabile della postura e del movimento dovuta ad alterazioni della funzione cerebrale per cause pre-peri-post natali, prima che se ne completi la crescita e lo sviluppo. L'attività di ricerca in questo campo ha portato alla realizzazione delle Linee Guida per la Riabilitazione nelle PCI sotto il patrocinio della S.I.M.F.E.R.-S.I.N.P.I.A. È in atto una collaborazione continua con le iniziative formative e scientifiche del Gruppo Italiano Paralisi Cerebrali Infantili (GIPCI). È in atto uno studio

multicentrico sull'efficacia della Constraint Induced Therapy (CIT) nel bambino emiplegico. Tale terapia prevede la penalizzazione mediante costrizione parziale dell'arto sano abbinata ad allenamento intensivo dell'arto plegico col proposito di migliorare l'utilizzo di tale arto sulla scorta delle evidenze sperimentali e cliniche che comprovano l'efficacia di tale approccio terapeutico.

### **Malattie neuromuscolari: comprende studi su patologie specifiche.**

#### *Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)*

È stato realizzato uno studio per descrivere il profilo cognitivo e neuropsicologico di 40 bambini italiani affetti da distrofia muscolare di Duchenne valutando il livello intellettuale, le abilità linguistiche e di lettura, l'attenzione e la memoria. Nell'insieme i soggetti DMD non presentano disturbi specifici di linguaggio; in alcune valutazioni linguistiche i bambini distrofici hanno ottenuto punteggi al di sotto dei valori medi, sono emerse difficoltà di comprensione grammaticale e sintattica e lievi difficoltà nelle prove che esaminano le modalità visive, in particolare nell'attenzione visiva.

Le caratteristiche del cammino di bambini affetti da distrofia muscolare di Duchenne sono state valutate tramite GAIT Analysis in uno studio successivo. È stato evidenziato un tilt pelvico anteriore molto marcato ed un pattern iperestensorio del ginocchio; la velocità e la cadenza del passo erano simili ai controlli sani di pari età ma non la lunghezza del passo (ridotta) e l'ampiezza dello stesso (aumentata). La separazione dei ragazzi in relazione alla terapia steroidea ha consentito di evidenziare un aumento della potenza della caviglia nei soggetti distrofici trattati con steroide.

#### *Paraparesi spastica familiare*

Studio clinico funzionale e correlazione genotipica. Molti soggetti sono stati definiti da un punto di vista genetico. Nello studio funzionale è inclusa l'analisi optoelettronica del cammino che evidenzia pattern tipici di iperestensione di ginocchio in mid-terminal stance di durata ed entità maggiore rispetto al pattern dei diparesi da esiti di sofferenza neonatale. In alcuni dei soggetti è documentabile un'aumento dell'area della base di appoggio a supporto della presenza di segni di coinvolgimento cerebellare.

#### *Distrofie Muscolari dei Cingoli*

Lo studio si inserisce in una collaborazione multicentrica italiana che ha portato alla raccolta di un'ampia casistica di pazienti e ad una dettagliata descrizione del rapporto fenotipo/genotipo.

Nella casistica è stato selezionato un gruppo di 41 pazienti sulla base della

presenza di un fenotipo clinico cingolare, di un'anamnesi positiva per iper-CPKemia sintomatica o di un quadro distrofico all'analisi morfologica della biopsia muscolare, in presenza di una normale espressione della distrofina. I pazienti sono stati quindi suddivisi in base al deficit proteico all'analisi di WB o, se già disponibile, all'esito dell'analisi genetica. Correlazioni fenotipo/genotipo sono state poste in essere.

### Impiego di nuove tecnologie ingegneristiche nella valutazione delle disabilità

Questa linea, introdotta dopo l'istallazione di laboratori dedicati (Gait analysis e Pletismografia optoelettronica), ha permesso la valutazione di vaste popolazioni di soggetti affetti da patologie neuromuscolari e con esiti di lesioni a carico del sistema nervoso centrale potendo studiare in modo approfondito i patterns di cammino specifici e i patterns respiratori anche in relazione degli effetti della ventilazione non invasiva.



Il progetto di ricerca in ambito BioIngegneristico applicato alle patologie neuromuscolari si propone di valutare due settori complessi: da un lato la misurazione dei volumi polmonari nelle diverse fasi della distrofia di Duchenne (DMD) tramite la pletismografia optoelettronica, e dall'altro la valutazione del metabolismo dell'emoglobina cerebrale nel corso dello svolgimento di specifici test neurocognitivi nella distrofia miotonica di Steinert, tramite la NIRS. La prima parte dello studio si è sostanzialmente centrata sulla Pletismografia Optoelettronica applicata a pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne e da altre distrofie muscolari.



È stato messo a punto un protocollo di valutazione che includeva la valuta-

zione di: respirazione spontanea a riposo, manovre di capacità vitale lenta, respirazione profonda, tosse, diverse posture (seduto, supino).

L'analisi dei dati ottenuti sulla popolazione di soggetti affetti ad distrofia Muscolare di Duchenne durante respirazione spontanea evidenzia una significativa riduzione del contributo percentuale del compartimento addominale al volume corrente, indice di una ridotta attività del diaframma.

Sono stati inoltre acquisiti tramite Pletismografia Optoelettronica i dati di capacità respiratoria di 42 soggetti affetti da distrofie diverse da quella di Duchenne, quali distrofia di Becker, distrofie dei cingoli, distrofia facio-scapolo-omerale e amiotrofie spinali.

I lavori scientifici sono in corso di Pubblicazione.

Le **Gravi Cerebrolesioni Acquisite** (GCLA) rappresentano sempre più un problema ad alta rilevanza medica e sociale anche in età evolutiva. Per GCLA si intendono, secondo le linee guida italiane, le patologie acquisite (traumatiche, anossiche, infettive...) che determinano nel soggetto un coma grave in fase acuta (GCS <8). Accanto alle GCLA un'altra patologia acquisita del Sistema Nervoso Centrale, frequente in età pediatrica, è rappresentata dai tumori cerebrali.

Gli ambiti di ricerca per le GCLA sono diversi e hanno riguardato uno Studio Nazionale multicentrico prospettico sulle caratteristiche cliniche delle gravi cerebrolesioni acquisite e riabilitazione nel bambino 0-14 anni, promosso dal nostro Istituto, iniziato a maggio 2004 e terminato ad agosto 2006, che ha visto la partecipazione di diversi Centri Italiani (STUDIO GISCAR ETÀ EVOLUTIVA). Attualmente stiamo partecipando allo studio multicentrico sempre legato al gruppo GISCAR (Gruppo Italiano Studio Cerebrolesioni Acquisite e Riabilitazione) sull'"Outcome delle persone con spasticità da grave cerebrolesione acquisita trattate con pompe impiantabili per l'infusione di baclofene intratecale". Tale studio multicentrico permetterà di raccogliere una casistica numerosa, necessaria per valutare la sicurezza del dispositivo di infusione del baclofene intratecale a medio e lungo termine e la percentuale di pazienti incorsi in effetti collaterali legati all'assunzione di baclofene intratecale, nonché l'outcome clinico e funzionale a medio e lungo termine dei pazienti affetti da spasticità conseguente a grave cerebrolesione acquisita trattata.

La sopravvivenza anche di casi gravi di GCLA rende necessario un approccio multidisciplinare specializzato e complesso sia nella fase acuta, con interventi tempestivi e appropriati, che nella fase post-acuta, dove assumono particolare rilevanza gli interventi riabilitativi. In età pediatrica l'evento lesivo interviene su strutture nervose e funzioni in fase di maturazione, e questo può determinare una regressione, un arresto o una distorsione dei processi di sviluppo motorio, sensoriale, cognitivo ed affettivo comportamentale, rendendo

spesso più complesso e prolungato l'iter riabilitativo. Non va dimenticato che trattandosi di soggetti in età scolare vengono spesso anche pregiudicati gli apprendimenti formalizzati. Ne deriva la necessità di una valutazione clinica e di un progetto riabilitativo ad hoc che richiede lo studio di casistiche rilevanti per numerosità dei pazienti.

È stata pubblicata nel 2008 la metodologia di tipo cognitivo comportamentale, utilizzata nel nostro Istituto, nella riabilitazione precoce dal risveglio dallo stato vegetativo, frutto del lavoro di molti anni di studio. Dopo tale risultato stiamo valutando le modifiche elettrofisiologiche e di neuroimaging nel risveglio dal coma.

Sono stati inoltre condotti due studi riguardanti la riorganizzazione cerebrale in pazienti con esiti di trauma cranico: "Analisi funzionale ed elettrofisiologica dei meccanismi di plasticità neuronale alla base del recupero clinico a distanza" e lo "Studio di risonanza magnetica funzionale delle funzioni attentive in pazienti con danno assonale diffuso dopo trauma cranico" Gli studi in oggetto si prefiggevano di comprendere i meccanismi di riorganizzazione cerebrale in pazienti che dopo un trauma cranico severo recuperano la capacità di mantenere l'attenzione, facoltà neuropsicologica sempre compromessa nelle GCLA. I risultati evidenziano come l'attivazione cerebrale nei pazienti che hanno eseguito un trattamento riabilitativo migliori in modo significativo rispetto ai non trattati e come anche l'attivazione a livello cerebrale si modifichi con attivazione di aree cerebrali diverse, evidenziando una plasticità neuronale maggiore favorita dal trattamento riabilitativo.

La valutazione dell'effetto della riabilitazione sull'outcome del paziente post-traumatico è un altro campo di primario interesse per la linea di ricerca. È in corso di valutazione uno studio sul beneficio del trattamento neuropsicologico sulle funzioni cognitive e la valutazione della plasticità neuronale tramite tecniche neurofunzionali (NIRS).

L'altro principale ambito di ricerca è sui pazienti affetti da tumore cerebrale, (tale patologia ha subito un notevole incremento in questi ultimi anni) occupandosi prevalentemente della valutazione e riabilitazione: fino ad oggi sono stati seguiti nel nostro Istituto più di 300 pazienti e la casistica si sta costantemente ampliando. I bambini vengono inviati dai Reparti di Oncologia Pediatrica e dalle Neurochirurgie di diversi Istituti italiani. Negli anni sono stati condotte diverse ricerche finalizzate e correnti per valutare l'effetto dei trattamenti medici (chirurgici, chemio-radioterapici) sulle prestazioni neurologiche e neuropsicologiche e per valutare l'eventuale indicazione all'avvio di trattamenti riabilitativi finalizzati al miglioramento delle competenze deficitarie. In particolare, è in corso uno studio su pazienti affetti da esiti di ependimoma. I soggetti studiati presentano generalmente problemi in ambito visuospatiale, attentivo, mnemonico ed esecutivo. Tali problematiche sono, in generale, più

accentuate nei pazienti con ependimomi a sede sovratentoriale; in questi pazienti i disturbi neuropsicologici sono generalmente correlati alla sede della lesione. L'entità della compromissione rilevata non risulta così estesa come nei pazienti che hanno ricevuto la radioterapia cranio-spinale per altri tipi di tumori (ad esempio medulloblastoma).

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Valutazione mediante fMR di pazienti emiplegici pre e post trattamento con constraint therapy
- Risonanza Magnetica(MRI), angio-risonanza (MRA) e diffusion tensor imaging (DTI) nello stroke in età evolutiva: correlazioni clinico-neuroradiologiche e valutazione degli outcome neuroriabilitativi
- Impiego di apparecchiature optoelettroniche 3D per la valutazione di pazienti affetti da patologie neuromotorie e neuromuscolari
- Valutazione di elementi prognostici nel risveglio dal coma con tecniche combinate di fRMN, studio polisonnografico e Tecnica NIRS (Near Infra-red Reflectance Spectroscopy)

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Valutazione mediante fMR di pazienti emiplegici pre e post trattamento con constraint therapy
- Risonanza Magnetica (RMN), angio-risonanza (MRA) e diffusion tensor imaging (DTI) nello stroke in età evolutiva: correlazioni clinico-neuroradiologiche e valutazione degli out come neuroriabilitativi
- Impiego clinico di un sistema Brain Computer Interface (BCI) per la valutazione testologica di soggetti affetti da gravi patologie neuromotorie
- Studio con tecniche di neuroimaging e neurofunzionali del recupero delle funzioni cognitive nel paziente con cerebrolesione acquisita in età pediatrica: ruolo della riabilitazione neuropsicologica
- Problem Solving: adattamento e applicazione del "Rusk Institute Protocol for Rehabilitation of Psychosocial Competencies" alla realtà italiana: confronto tra pazienti in età adolescenziale e adulta
- Il soddisfacimento del bisogno di mobilitazione nell'assistenza infermieristica al neonato/bambino fratturato affetto da Osteogenesi Imperfetta

### *Ricerca Ministeriale Finalizzata 2008*

EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS FOR COMA AWAKENING

THROUGH COMBINED RMI, FRMI, FNIRS (NEAR INFRARED REFLECTANCE SPECTROSCOPY) AND POLYSOMNOGRAPHIC TECHNIQUES

Periodo di riferimento: 26.07.2010 - 25.07.2011

Responsabile: Dr.ssa Sandra Strazzer - IRCCS "Eugenio Medea" - Polo di Bosisio Parini (Lc)

### *Altri progetti*

TRAINING ROBOT-ASSISTITO AL CAMMINO IN PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE (CONTRIBUTO DI HABILITA S.P.A)

Periodo di riferimento: 01.03.2009 – 30.01.2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Anna Carla Turconi

BANDO CARIPLO 2009: PARS&C: OPTIMISATION OF PSEUDOELASTIC ALLOYS FOR REHABILITATION SPLINTS & THEIR CUSTOMISATION ACCORDING TO THE CLINICAL CONDITIONS OF INDIVIDUAL PATIENT

Periodo di riferimento: 03.05.2010 - 02.05.2012

Polo scientifico: Bosisio Parini - (Partner)

Responsabile: Dr.ssa Sandra Strazzer

Coordinatore: Ing. Simone Pittaccio – CNR di Lecco

TRAINING ROBOT-ASSISTITO AL CAMMINO IN PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE (CONTRIBUTO DI HABILITA S.P.A) - CONTINUAZIONE

Periodo di riferimento: 08.01.2010 - 31.12.2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Anna Carla Turconi

VALUTAZIONE QUANTITATIVA COMPARATIVA TRA DIVERSE CINTURE DI POSIZIONAMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE POSTURATI SU SISTEMI DI SEDUTA (PROGETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO DELLA DITTA FUMAGALLI)

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Anna Carla Turconi

VALUTAZIONE QUANTITATIVA COMPARATIVA TRA DIVERSI SISTEMI DI ALLINEAMENTO DEL PIEDE IN PAZIENTI CON PARALISI CEREBRALE INFANTILE (PROGETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO DELLA DITTA MOLINARI)

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Anna Carla Turconi

PROGETTO BANDO TELETHON UILDM 2009 – OUTCOME MEASURES IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: VALIDATION OF THE PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY™ NEUROMUSCULAR MODULE IN THE ITALIAN POPULATION AND CORRELATION WITH OTHER FUNCTIONAL ASSESSMENTS

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Grazia D'Angelo

Capofila: Università Sacro Cuore di Roma – Policlinico Gemelli

PROGETTO RICERCA FINALIZZATA REGIONE VENETO 2009 - IL PERCORSO DEL PAZIENTE DISABILE ADULTO CON GRAVE CEREBROLESIONE ACQUISITA NELLA RETE DEI SERVIZI

Periodo di riferimento: 09.04.2010 - 08.04.2012

Polo scientifico: Conegliano e Pieve di Soligo

Responsabile: Dr. Andrea Martinuzzi

Capofila: ULSS 7 di Pieve di Soligo

IL TUMORE CEREBRALE NEL BAMBINO: UN SUPPORTO ALLA COMUNICAZIONE GENITORI-BAMBINO RIGUARDO ALLA MALATTIA (CONTRIBUTO FONDAZIONE BERLUCCHI)

Periodo di riferimento: 07.06.2010 - 06.06.2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Geraldina Poggi

### **VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE" DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

La linea di ricerca in Riabilitazione Neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale ha sviluppato da sempre progetti di ricerca strettamente connessi all'attività di diagnosi e cura svolta all'interno dell'IRCCS "E. Medea" per cui ogni progetto di ricerca ha sempre avuto ricadute applicative dirette sull'attività clinica.

In particolare nel campo delle PCI e delle Malattie Neuromuscolari sono state messe a punto le linee guida riabilitative in collaborazione con le Società Scientifiche Italiane di Riabilitazione Funzionale e Neuropsichiatria Infantile. Esistono inoltre dei protocolli specifici di presa in carico clinica di queste patologie che sono strumenti di lavoro quotidiano e che sono derivate da tutte

le attività di ricerca sul campo.

Tali protocolli sono validati e certificati UNI EN ISO 9001/2000.

In particolare, in riferimento ai progetti in atto, si specifica che nel campo PCI, il trial in corso consentirà di definire dei protocolli clinici-guida per la CTI che attualmente non sono definiti dalla letteratura internazionale.

Sono inoltre stati messi a punto programmi specifici di trattamento relativamente all'addestramento alle attività manuali-prassico-manipolative che costituiscono dei protocolli guida operativi per la riabilitazione.

Nel campo delle malattie neuromuscolari prosegue l'impegno del nostro Istituto nell'ambito di ricerca del coinvolgimento cognitivo in questa classe di disturbi.

Il contributo conoscitivo in questo settore è stato molto importante in quanto in alcune categorie di pazienti le turbe cognitive venivano sottovalutate o addirittura misconosciute.

Grazie agli studi e alle conoscenze in questo campo molti disturbi di apprendimento, soprattutto in età scolare, hanno potuto essere contenuti, supportati e corretti. Tutti gli studi complessi di correlazione genotipo-fenotipo hanno permesso un approccio clinico più mirato al paziente.

Ciò si è tradotto in un miglioramento e affinamento delle procedure diagnostiche con riconoscimento precoce di tipologie di disturbi e inquadramento prognostico preciso.

Si sono inoltre migliorati gli approcci in termini di presa in carico terapeutica e riabilitativa di malattie a coinvolgimento tipicamente multisistemico.

Per quanto riguarda le GCLA sono in corso di definizione protocolli riabilitativi sull'età evolutiva per migliorare e seguire nel tempo l'outcome dei piccoli pazienti; tale definizione è di primaria importanza, data la complessità di valutazione e gestione delle problematiche cliniche in età evolutiva. Al momento attuale mancano dati di letteratura che supportano in modo adeguato l'attività clinica, e la mancanza di casistiche sufficientemente ampie rende difficoltosa la stesura di protocolli di intervento scientificamente validi. Lo studio nazionale appena concluso ha potuto raccogliere una delle più grandi casistiche di questo tipo di patologia in età evolutiva, dando informazioni sulle cause determinanti le GCLA nel bambino che differiscono da quelle più note dell'adulto. Inoltre ha potuto evidenziare le principali problematiche mediche e riabilitative da affrontare, ha uniformato il percorso valutativo funzionale tra i diversi Centri italiani e in prospettiva permetterà la definizione di percorsi riabilitativi più idonei. Tale attività è continuata all'interno del nostro Istituto e ha permesso di aumentare la numerosità dei pazienti e di dare informazioni importanti sulla prognosi rispetto alle varie eziologie di GCLA in età infantile. È stata pubblicata nel 2008 la metodologia di tipo cognitivo comportamentale utilizzata nel nostro Istituto nella riabilitazione precoce dal risveglio dallo

stato vegetativo, frutto del lavoro di molti anni di studio e di lavoro sul campo. La ricaduta di tale ricerca è notevole perché non ci sono ad oggi altre metodologie che si siano rivelate scientificamente efficaci nel trattamento di questi pazienti. Altrettanto importanti saranno le ricadute della valutazione degli effetti dei trattamenti riabilitativi sugli aspetti cognitivi dei pazienti post-traumatici, conferendo importanza ai percorsi riabilitativi intrapresi potendo fare da guida agli operatori del settore (pubblicata una ricerca sull'effetto della riabilitazione in ambito attentivo sulle funzioni cognitive e sulla ricaduta ecologica nelle attività di vita quotidiana di un numeroso gruppo di pazienti post-traumatici).

Anche sulla patologia tumorale la numerosità e l'esperienza acquisita ha permesso lo sviluppo di competenze specifiche e portato alla collaborazione clinica e scientifica con i principali Centri italiani di riferimento per la cura dei tumori cerebrali che, sempre più, sono sensibilizzati agli eventuali effetti collaterali disfunzionali legati ai diversi protocolli terapeutici in uso. Inoltre dobbiamo ricordare come gli esiti di tumori cerebrali condizionano fortemente la qualità della vita del piccolo paziente e compromettono anche gli apprendimenti scolastici. Un intervento riabilitativo specifico o un adeguato supporto per l'attività didattica possono modificare in modo significativo l'outcome a distanza, migliorando di conseguenza la qualità della vita del paziente.

## PUBBLICAZIONI PRODOTTE

Pittaccio S, Viscuso S, Beretta E, Turconi AC, Strazzer S (2010); PILOT STUDIES SUGGESTING NEW APPLICATIONS OF NITI IN DYNAMIC ORTHOSES FOR ANKLE JOINT; *Prosthetics and Orthotics International*, 34(3):305-318

Cimolin V, Piccinini L, Turconi AC, Crivellini M, Galli M (2010); ARE KNEE KINEMATIC ANOMALIES IN SWING DUE TO RECTUS FEMORIS SPASTICITY DIFFERENT FROM THOSE DUE TO FEMORAL ANTEVERSION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY? A QUANTITATIVE EVALUATION USING 3D GAIT ANALYSIS; *Journal of Pediatric Orthopaedics - Part B*, 19(3):221-225

Facchin P, Rizzotto MR, Turconi AC, Pagliano E, Fazzi E, Stortini M, Fedrizzi E, GIPCI Study Group (2009); MULTI-SITE TRIAL ON EFFICACY OF CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH HEMIPLEGIA: STUDY DESIGN AND METHODOLOGY; *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(3):216-230

Lo Mauro A, D'Angelo MG, Romei M, Motta F, Colombo D, Comi GPietro, Pedotti A, Marchi E, Turconi AC, Bresolin N, Aliverti A (2010); ABDOMINAL

VOLUME CONTRIBUTION TO TIDAL VOLUME AS AN EARLY INDICATOR OF RESPIRATORY IMPAIRMENT IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY; *European Respiratory Journal*, 35(5):1118-1125

Cimolin V, Piccinini L, Avellis M, Cazzaniga A, Turconi AC, Crivellini M, Galli M (2009); 3D-QUANTITATIVE EVALUATION OF A RIGID SEATING SYSTEM AND DYNAMIC SEATING SYSTEM USING 3D MOVEMENT ANALYSIS IN INDIVIDUALS WITH DYSTONIC TETRAPARESIS; *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 4(6):422-428

Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A, Dysport Paediatric Limb Spasticity Study Group (Turconi Anna Carla) (2009); LONG-TERM EFFICACY AND TOLERABILITY OF 4-MONTHLY VERSUS YEARLY BOTULINUM TOXIN TYPE A TREATMENT FOR LOWER-LIMB SPASTICITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY; *Developmental Medicine and Child Neurology*, 51(6):436-445

Parini S, Maggi L, Turconi AC, Andreoni G(2009); A ROBUST AND SELF-PACED BCI SYSTEM BASED ON A FOUR CLASS SSVEP PARADIGM: ALGORITHMS AND PROTOCOLS FOR A HIGH-TRANSFER-RATE DIRECT BRAIN COMMUNICATION; *Computational Intelligence and Neuroscience*, doi:10.1155/2009/864564

Piccinini L, Cimolin V, Turconi AC, Galli M (2009); RELATIONSHIP BETWEEN KINEMATIC KNEE DEVIATIONS AND FEMORAL ANTEVERSION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY; *Hip International*, 19(1-S6):S63-S68

Crimella C, Arnoldi A, Crippa F, Mostacciuolo ML, Boaretto F, Sironi M, D'Angelo MG, Manzoni S, Piccinini L, Turconi AC, Toscano A, Musumeci O, Benedetti S, Fazio R, Bresolin N, Daga A, Martinuzzi A, Bassi MT (2009); POINT MUTATIONS AND A LARGE INTRAGENIC DELETION IN SPG11 IN COMPLICATED SPASTIC PARAPLEGIA WITHOUT THIN CORPUS CALLOSUM; *Journal of Medical Genetics*, 46(5):345-351

## LINEA DI RICERCA N. 3

### PSICOPATOLOGIA DELLO SVILUPPO, DEL LINGUAGGIO E DELL'APPRENDIMENTO

#### RESPONSABILE

#### MASSIMO MOLTENI

Nato ad Albese con Cassano (Co) il 21.04.1957



#### Istruzione

- Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita il 29 marzo 1983 presso l'Università degli Studi di Milano
- Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile conseguita l'11 Novembre 1987 presso l'Università degli Studi di Milano
- Corso di aggiornamento residenziale in Management Sanitario presso Case Western Reserve University & Ceref – Cleveland (Ohio) nel gennaio 1998
- Corso di Perfezionamento in Gestione e Organizzazione in Sanità (C.OR. GE.SAN) presso l'Università Bocconi - Milano nell'Anno Accademico 2000/2001
- Certificato di Abilitazione Manageriale per Direttore Sanitario di Azienda Sanitaria - 25 febbraio 2002 - IREF - Regione Lombardia
- Corso "elective": "Temi avanzati di Management Sanitario" CERISMAS (Centro ricerche e Studi in Management Sanitario) Università Cattolica di Milano, anno 2002
- Certificato di Abilitazione Manageriale per Direttore Generale di Azienda Sanitaria - 13 giugno 2005 - IREF – Regione Lombardia

#### Esperienze Professionali

- Medico assistente dal 1985 al 1987 c/o Casa di Cura per malattie psichiatriche "Villa San Benedetto – Albese (Co) - Suore Ospitaliere del Sacro Cuore di Gesù – Provincia Italiana
- Assistente Medico di Neuropsichiatria Infantile a tempo pieno dal 1° giugno 1987 al 31 dicembre 1988 c/o Associazione la Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)
- Medico Aiuto di Neuropsichiatria Infantile a tempo pieno dal 1° gennaio 1989 al 30 aprile 1996 c/o Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)
- Coordinatore dei Servizi di Diagnostica clinica e strumentale con particolare riferimento al servizio di Neuropsichiatria Infantile dal 1° aprile 1993 al 2 febbraio 1997 c/o Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)
- Medico Dirigente Responsabile (Primario) dell'Unità Operativa di Neuroriabilitazione 2 dal 1° Maggio 1996 a tutt'oggi c/o Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)
- Direttore Sanitario f.f dal 3 febbraio 1997 al 15 giugno 1998 c/o Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)
- Direttore Sanitario dal 16 giugno 1998 a tutt'oggi c/o Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini (Lc)

#### Attività didattica

- Professore incaricato di Neuropsichiatria Infantile corso di Laurea in Scienze psicologiche dell'Università Vita e Salute – S. Raffaele Milano AA 2005/2006 – 2006/2007 – 2007/2008 – 2008/2009.
- Docente corso di "Neuropsichiatria Infantile", corso di Laurea in Terapista della Neuropsicomotricità dell'Età evolutiva, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano AA 2008/2009 – 2009/2010
- Docente alla Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile dell'Università Statale di Milano dal 2003 a tutt'oggi.
- Docente al Master di II livello in "Diagnosi e trattamento delle Disabilità in età evolutiva" Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria – AA 2006/2007 – 2009/2010
- Docente corso "Organizzazione ed economia sanitaria" corso di Laurea in Fisioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, AA 2005/2006, 2006/2007.

- Docente alla Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Modena - Reggio Emilia dal 2004 al 2006.

### Estratto delle pubblicazioni 2009-2010

Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M (2009); THE INFLUENCE OF FAMILY STRUCTURE, THE TPH2 G-703T AND THE 5-HTTLPR SEROTONERGIC GENES UPON AFFECTIVE PROBLEMS IN CHILDREN AGED 10-14 YEARS; *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(3):317-325

Frigerio A, Rucci P, Goodman R, Ammaniti M, Carlet O, Cavolina P, De Girolamo G, Lenti C, Lucarelli L, Mani E, Martinuzzi A, Micali N, Milone AR, Morosini P, Muratori F, Nardocci F, Pastore V, Polidori G, Tullini A, Vanzin L, Villa L, Walder M, Zuddas A, Molteni M (2009); PREVALENCE AND CORRELATES OF MENTAL DISORDERS AMONG ADOLESCENTS IN ITALY: THE PRISMA STUDY; *European Child & Adolescent Psychiatry*, 18(4):217-226

Facoetti A, Trussardi AN, Ruffino M, Lorusso ML, Cattaneo C, Galli R, Molteni M, Zorzi M (2009); MULTISENSORY SPATIAL ATTENTION DEFICITS ARE PREDICTIVE OF PHONOLOGICAL DECODING SKILLS IN DEVELOPMENTAL DEVELOPMENTAL DYSLEXIA; *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5):1011-1025

Ruffino M, Trussardi AN, Gori S, Finzi A, Giovagnoli S, Menghini D, Benassi M, Molteni M, Bolzani R, Vicari S, Facoetti A (2010); ATTENTIONAL ENGAGEMENT DEFICITS IN DYSLEXIC CHILDREN; *Neuropsychologia*, in press

Villa S, Micheli E, Villa L, Pastore V, Crippa A, Molteni M (2010); FURTHER EMPIRICAL DATA ON THE PSYCHOEDUCATIONAL PROFILE-REVISED (PEP-R): RELIABILITY AND VALIDATION WITH THE VINELAND ADAPTIVE BEHAVIOR SCALES; *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(3):334-341

### COLLABORATORI

#### *Polo di Bosisio Parini*

Marco Battaglia - *Psichiatra*

Cecilia Marino - *Psichiatra*

Maria Nobile - *Psichiatra*

Andrea Facoetti - *Psicologo*

Alessandra Frigerio - *Psicologa*

Sara Forti - *Psicologa*

Maria Luisa Lorusso - *Psicologa*

Eleonora Maino - *Psicologa*

Monica Bellina - *Psicologa*

Milena Ruffino - *Psicologa*

Elisa Ceppi - *Psicologa borsista*

Alessandro Crippa - *Psicologo borsista*

Michele Burigo - *Psicologo borsista*

#### *Poli di San Vito al Tagliamento e Conegliano*

Franco Fabbro - *Neuropsichiatra*

Alberto Angarano - *Psichiatra*

Cosimo Urgesi - *Psicologo*

Ombretta Carlet - *Neuropsichiatra infantile*

Susanna Villa - *Psicologa*

Paolo Brambilla - *Psichiatra*

#### *Polo di Ostuni*

Angelo Massagli - *Neuropsichiatra Infantile*

Rita Galluzzi - *Neuropsichiatra Infantile*

Vitilde Ancona - *Neuropsichiatra Infantile*

Maria Grazia Pasca - *Neuropsichiatra Infantile*

Luigi Russo - *Psicologo*

Mario Liso - *Psicologo*

Alessia Zaccaria - *Psicologa*

Daniela Zizzi - *Psicologa*

Anna Lerna - *Psicologa*

### INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

Obiettivo principale dell'attività della linea è quello di creare nuove conoscenze e nuove competenze nell'ambito della 'developmental psychopathology', branca delle neuroscienze che si fonda nello studio psicopatologico su di un modello eziologico multifattoriale, che considera la complessità dello sviluppo a partire dalle determinanti individuali, relazionali e sociali che ne determinano il corso attraverso l'individuazione precoce dei fattori di rischio, dei fattori protettivi e dei periodi critici in cui questi fattori vanno ad agire e che possono poi influenzare lo sviluppo delle competenze emotive, relazionali e cognitive dall'infanzia, attraverso l'adolescenza fino all'età adulta.

*La linea si è strutturata attraverso diversi percorsi di sviluppo tra loro correlati.*

**Primo percorso:** studio epidemiologico dei fenomeni psicopatologici dell'e-

tà evolutiva, accompagnato, come ricaduta traslazionale, dall'adattamento e validazione nel contesto italiano dei principali strumenti di valutazione adottati a livello internazionale.

Questo ha portato da una parte alla raccolta di dati epidemiologici (progetto PRISMA) oggetto di pubblicazioni internazionali e di comunicazioni ai principali congressi psichiatrici e di neuropsichiatria infantile italiani, all'adattamento italiano e alla validazione delle scale:

- ASEBA (Child Behavior Checklist) un gruppo di questionari autosomministrati, rivolti a genitori, insegnanti e ragazzi, per la valutazione delle problematiche emotive e comportamentali dall'età infantile all'adolescenza;
- Conners' Rating Scale Revised, questionari autosomministrati volti alla valutazione dei problemi comportamentali legati alla presenza di disattenzione e iperattività;
- intervista diagnostica strutturata DAWBA (Development and Well Being Assessment);
- Vineland Adaptive Behavior Scale che valuta l'adattamento dei bambini affetti da autismo;
- PEP3 Profilo Psicoeducativo, uno strumento che, oltre a contribuire alla raccolta di informazioni utili alla diagnosi, assiste nella programmazione educativa nei casi di autismo e disturbi pervasivi dello sviluppo.

Questi stessi strumenti, adeguatamente standardizzati e adattati al contesto italiano, con il consenso degli autori, sono a disposizione della comunità clinica italiana e, per favorirne la diffusione, sono stati messi a disposizione dei colleghi dei servizi territoriali su una piattaforma WEB con la possibilità, per alcuni strumenti, di una correzione on-line, a libero accesso - previa iscrizione - per gli specialisti operanti nei servizi: questo ha permesso e permette ai ricercatori di questo settore di disporre di strumenti adeguati ed accettati internazionalmente per poter proseguire in un percorso di ricerca e di clinica qualificata.

**Secondo percorso:** studio della genetica del comportamento, finalizzato ad individuare l'interazione complessa tra fattori genetici e fattori ambientali anche in età evolutiva in alcuni comportamenti e caratteristiche neuropsicologiche.

In particolare, i risultati emersi nel campo della dislessia hanno permesso di evidenziare come il gene DYX1C1 sia associato alla memoria a breve termine, coinvolta nella fenomenica della dislessia, come possibile endofenotipo di alcuni sottotipi di dislessia.

In un altro campo, è stato evidenziato come varianti del gene del trasportatore della serotonina e del gene codificante per la catecol-O-Metil Transfe-

raasi (un enzima coinvolto nella sintesi delle catecolamine) siano in grado di influenzare la risposta cerebrale (registrata tramite ERP) al riconoscimento delle espressioni facciali nei bambini, in stretta interazione con l'assetto di personalità degli stessi.

A partire dal campione epidemiologico è stato possibile dimostrare come sia il trasportatore della serotonina sia il recettore Dopaminergico D4, in interazione complessa con fattori socioculturali, influenzino la comparsa di comportamenti aggressivi nei preadolescenti italiani.

Si è infine dato inizio ad un protocollo di ricerca multicentrica per la creazione di una banca dati e biobanca di pazienti autistici e familiari, per lo studio clinico, genetico e di marcatori biologici sull'autismo, patrocinato dalla Fondazione SmithKline in collaborazione con diverse Università e centri clinici italiani.

**Terzo percorso:** studio neuropsicologico e neurofisiologico di fenomeni complessi come la lettura, il linguaggio e l'attenzione ai fini di caratterizzare possibili anomalie funzionali dei circuiti sottesi, verificare la reale efficacia dei trattamenti riabilitativi intrapresi e caratterizzare meglio i percorsi riabilitativi più efficaci. Questo percorso trova nella partecipazione ad un progetto europeo, finalizzato allo studio sulle possibili modalità di acquisizione dei concetti astratti, la parte teorica più speculativa, e negli studi neurofisiologici e neuropsicologici sulla dislessia – attenzione visuospatiale e uditiva e loro implicazioni nei meccanismi della lettura – la parte pre-clinica propedeutica agli studi di outcome dei diversi tipi di intervento.

È stato condotto uno studio che ha messo in evidenza come un trattamento tachiscopico sia non solo clinicamente efficace ma anche in grado di modificare i parametri dell'attenzione visuospatiale: questi diversi studi hanno portato alla possibilità di verificare in gruppi di pazienti l'efficacia di sistemi di riabilitazione basati su stimolazioni visive emisfero-specifiche rispetto ad altri metodi riabilitativi più classici.

Diversi parametri neuropsicologici, soprattutto correlati all'impulsività e alle funzioni esecutive, sono stati esplorati nell'ambito del Disturbo da Deficit dell'Attenzione ed Iperattività e nell'ambito del Disturbo Depressivo, permettendo una migliore descrizione dei meccanismi neuropsicologici coinvolti e l'impostazione di trattamenti neuroriabilitativi centrati su tali meccanismi.

**Quarto percorso:** studio dei legami di attaccamento quali possibili fattori di protezione contro lo stress ambientale e la vulnerabilità intrinseca dell'individuo, affrontati sempre nella prospettiva della "developmental psychopathology", prendendo in considerazione sia l'assetto genetico che gli ormoni coinvolti nel sistema di stress e valutando, con parametri obiettivi, il comportamento dei bambini esposti a situazioni di stress nelle prime fasi di vita.

**Quinto percorso:** valutare il comportamento motorio nelle prime fasi della vita, in particolare alcuni movimenti di prensione e deambulazione, come possibili indicatori di segnale di allarme precoci per la possibile manifestazione di Disturbi pervasivi di sviluppo. Questo percorso si è sviluppato a partire dalla partecipazione ad un progetto europeo - denominato TACT - finalizzato a sviluppare device e modalità ecologiche di osservazione del movimento nelle primissime fasi di vita, quale prima manifestazione dello sviluppo mentale di ogni individuo.

In conclusione, si sono affrontate diverse patologie con l'obiettivo principale di un'accurata definizione del fenotipo, attraverso lo sviluppo di metodi di indagine standardizzati, una definizione di alcune componenti dell'assetto genetico, una esplorazione dell'endofenotipo intermedio attraverso le valutazioni neuropsicologiche ed infine attraverso la raccolta di informazioni riguardanti possibili stressor ambientali, la creazione di modelli di interazione nell'ambito dello sviluppo che potessero servire per interventi particolarmente accurati non solo terapeutici ma anche di prevenzione primaria o secondaria.

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Attenzione spaziale, movimento e sistemi motori nell'Autismo
- I substrati morfofunzionali e genetici delle pre-psicosi: uno studio multimodale con Risonanza Magnetica
- Ruolo della simulazione mentale durante l'elaborazione linguistica
- Ruolo delle componenti motorie e somatiche nella riabilitazione motoria e attraverso immaginazione motoria: studi mediante TMS in soggetti sani e in pazienti cerebrolesi
- Adattamento alla standardizzazione della batteria per la valutazione del linguaggio in bambini dai 4 ai 12 anni
- Evoluzione a medio-lunfo termine del maltrattamento infantile: correlazioni fra fattori di rischio e di protezione cognitivi, relazionali, sociali e genetici
- Aspetti embodied nel linguaggio dei bambini con sindrome autistica
- Dislessia evolutiva: ruolo del sistema Magnocellulare-Dorsale, del sistema Attentivo-Parietale e del Cervelletto
- Effetti pleiotropici dei geni del neurosviluppo sulle funzioni cognitive in un ottica di interazione gene-ambiente
- Il ruolo del corpo calloso nella dislessia evolutiva: evidenze neurofisiologiche, di neuroimmagine e genetiche

- Fattori genetici ed ambientali predittivi della risposta fisiologica allo stress. Uno studio di follow-up
- Individuazione di indicatori diagnostici e prognostici precoci in bambini in età prescolare con ritardo o assenza delle abilità linguistiche e socio-comunicative: uno studio longitudinale

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Autismo: disturbi motori e aspetti embodied del linguaggio
- Ruolo della simulazione mentale durante l'elaborazione linguistica
- Effetti pleiotropici dei geni del neurosviluppo sulle funzioni cognitive e neuropsicologiche (dislessia e dsl) e influenze neurofunzionali cocleari e uditive in una logica di interazione gene-ambiente
- Fattori genetici e ambientali - biofisici e familiari - predittivi della risposta allo stress
- Individuazione di indicatori diagnostici e prognostici precoci in bambini in età prescolare con ritardo o assenza delle abilità linguistiche e socio-comunicative: uno studio longitudinale
- I substrati morfofunzionali e genetici delle pre-psicosi: uno studio multimodale

### *Altri progetti*

#### CONTRIBUTO REGIONE LOMBARDIA - CONDIVISIONE DI PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI PER L'ADHD IN LOMBARDIA

Periodo di riferimento: 31.03.2010 – 28.02.2013

Polo scientifico: Bosisio Parini - Partner

Responsabile: Dr. Massimo Molteni

Coordinatore: Spedali Civili di Brescia

#### BANDO REGIONE LOMBARDIA – COLLABORAZIONE ITALIA - QUEBEC (CANADA) - INTEGRARE IL RUOLO DEI GENI, DELL'AMBIENTE E DELLE FUNZIONI COGNITIVE PER COMPRENDERE I DISTURBI MENTALI DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Periodo di riferimento: 15.10.2010 - 14.04.2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Cecilia Marino

#### CYBERPSICOLOGIA E AUTISMO: ANALISI DELL'ATTIVITÀ DI NAVIGAZIONE IN AMBIENTI DI REALTÀ VIRTUALE, PRIMA E DOPO

## INTERVENTI RIABILITATIVI

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Responsabile: Dr. Paolo Brambilla

## FATTORI DI RISCHIO NELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Milena Ruffino

## L'EFFETTO DI TRANSFER IMPLICITO DI STRATEGIE MOTORIE SULL'ELABORAZIONE DI PAROLE CON CONTENUTO MOTORIO E NON

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Responsabile: Dr.ssa Barbara Tomasino

## SENSORY PROFILE - PROFILO SENSORIALE: STANDARDIZZAZIONE DEL QUESTIONARIO E APPLICAZIONE IN BAMBINI CON DISTURBO DELLA COORDINAZIONE MOTORIA E BAMBINI CON PARALISI CEREBRALE INFANTILE

Periodo di riferimento: anno 2010

Polo scientifico: San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Responsabile: Dr. Sergio Zanini

**PUBBLICAZIONI PRODOTTE**

Brambilla P, Bellani M, Yeh PH, Soares JC (2009); MYELINATION IN BIPO-LAR PATIENTS AND THE EFFECTS OF MOOD STABILIZERS ON BRAIN ANATOMY; *Current Pharmaceutical Design*, 15(1):2632-2636

Cantiani C, Lorusso ML, Valnegri C, Molteni M (2010); PERCEPTION OF NON-VERBAL AUDITORY STIMULI IN ITALIAN DYSLEXIC CHILDREN; *Developmental Neuropsychology*, 35(1):115-123

Facoetti A, Trussardi AN, Ruffino M, Lorusso ML, Cattaneo C, Galli R, Molteni M, Zorzi M (2010); MULTI-SENSORY SPATIAL ATTENTION DEFICITS ARE PREDICTIVE OF PHONOLOGICAL DECODING SKILLS IN DEVELOPMENTAL DYSLEXIA; *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5):1011-1025

Frigerio A, Ceppi E, Rusconi M, Giorda R, Raggi ME, Fearon P (2009); THE

ROLE PLAYED BY THE INTERACTION BETWEEN GENETIC FACTORS AND ATTACHMENT IN THE STRESS RESPONSE IN INFANCY; *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(12):1513-1522

Frigerio A, Rucci P, Goodman R, Ammaniti M, Carlet O, Cavolina P, De Girolamo G, Lenti C, Lucarelli L, Mani E, Martinuzzi A, Micali N, Milone A, Morosini P, Muratori F, Nardocci F, Pastore V, Polidori G, Tullini A, Vanzin L, Villa L, Walder M, Zuddas A, Molteni M (2009); PREVALENCE AND CORRELATES OF MENTAL DISORDERS AMONG ADOLESCENTS IN ITALY: THE PRISMA STUDY; *European Child & Adolescent Psychiatry*, 18(4):217-226

Maziade M, Rouleau N, Merette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, Jomphe V, Gilbert E, Achim A, Bouchard R, Paccalet T, Paradis ME, Roy MA (2010); VERBAL AND VISUAL MEMORY IMPAIRMENTS AMONGST YOUNG OFFSPRING AND HEALTHY ADULT RELATIVES OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR-DISORDER: SELECTIVE GENERATIONAL PATTERNS INDICATE DIFFERENT DEVELOPMENTAL TRAJECTORIES; *Schizophrenia Bulletin*, in press

Milani A, Lorusso ML, Molteni M (2010); THE EFFECTS OF AUDIOBOOKS ON THE PSYCHOSOCIAL ADJUSTEMENT OF PRE-ADOLESCENTS AND ADOLESCENTS WITH DYSLEXIA; *Dyslexia*, 16(1):87-97

Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M (2009); THE INFLUENCE OF FAMILY STRUCTURE, THE TPH2 G-703T AND THE 5-HTTLPR SEROTONERGIC GENES UPON AFFECTIVE PROBLEMS IN CHILDREN AGED 10-14 YEARS; *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(3):317-325

Tomasino B, Bellani M, Perlini C, Rambaldelli G, Cerini R, Isola M, Balestrieri M, Calì S, Versace A, Pozzi Mucelli R, Gasparini A, Tansella M, Brambilla P (2010); ALTERED MICROSTRUCTURE INTEGRITY OF THE AMYGDALA IN SCHIZOPHRENIA: A BIMODAL MRI AND DWI STUDY; *Psychological Medicine*, in press

Villa S, Micheli E, Villa L, Pastore V, Crippa A, Molteni M (2010); FURTHER EMPIRICAL DATA ON THE PSYCHOEDUCATIONAL PROFILE-REVISED (PEP-R): RELIABILITY AND VALIDATION WITH THE VINELAND ADAPTIVE BEHAVIOR SCALES; *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(3):334-341

## LINEA DI RICERCA N. 4

### NEUROFISIOPATOLOGIA

#### RESPONSABILE

#### CLAUDIO ZUCCA

Nato a Milano il 12 Agosto 1960



#### Istruzione

- Il 21 marzo 1986 si è laureato in Medicina e Chirurgia, con il massimo dei voti e la lode, discutendo una tesi sperimentale su “Il potenziale evocato uditivo a media latenza: studio in soggetti normali”.
- Il 13 luglio 1990 ha conseguito la Specializzazione in Neurologia, con il massimo dei voti e la lode, discutendo una tesi intitolata: “Sospensione del trattamento cronico con farmaci antiepilettici: studio prospettico”.
- Il 7 luglio 1994 ha conseguito la Specializzazione in Neurofisiopatologia con il massimo dei voti e la lode discutendo una tesi intitolata: “Anomalie della migrazione neuronale: studio degli aspetti neurofisiopatologici e clinici in 25 pazienti”.

#### Esperienze professionali

- Nell'aprile 1991 è stato assunto come Assistente medico presso il Servizio di Neurofisiopatologia dell'IRCCS “E. Medea” - Associazione La Nostra Famiglia di Bosisio Parini.
- Dall'ottobre 1992 è stato nominato Aiuto presso il Servizio di Neurofisiopatologia dell'IRCCS “E. Medea” - Associazione La Nostra Famiglia di

Bosisio Parini.

- Dal settembre 2005 è stato nominato Dirigente di secondo livello del Servizio di Neurofisiopatologia dell' IRCCS “E. Medea” - Associazione La Nostra Famiglia di Bosisio Parini.
- È socio della Lega Italiana Contro l'Epilessia, dell'Associazione Italiana di Medicina del Sonno e dell'European Network for research on Alternating Hemiplegia (ENRAH)
- Dall'aprile 1999 fa parte del Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana per la Sindrome Emiplegia Alternante.

#### Attività Didattica

- Negli anni scolastici 1994-1995 e 1995-1996 è stato titolare dei corsi di “Anatomia e fisiologia del sistema nervoso” e “Neurologia” presso la Scuola Regionale per Terapisti della Riabilitazione dell'IRCCS “E. Medea”
- Negli anni accademici 1996-1997 e 1997-1998 è stato titolare dei corsi integrati di “Anatomo-fisiologia Speciale del Sistema Nervoso” e di “Neurologia” del I e II anno del Corso di Diploma Universitario per Fisioterapisti dell'Università di Milano
- Negli anni accademici 1999-2000, 2000-2001 e 2001-2002 è stato titolare dei corsi integrati di “Neuroanatomia” e “Neurofisiologia” per il I anno e “Neurologia” per il II anno di Corso del Diploma Universitario per Fisioterapisti dell'Università degli Studi dell'Insubria di Varese
- Negli anni accademici 2002-2003 e 2003-2004 è stato docente di “Neuroanatomia” del Primo Anno del Corso di Laurea di Fisioterapista dell'Università degli Studi dell'Insubria di Varese.
- Dall'anno accademico 2008-2009 tiene lezioni di Neurologia e Neuro-farmacologia per il primo ed il secondo anno del Corso di Laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva dell'Università degli Studi di Milano.
- È stato docente in oltre 10 Corsi accreditati per il Programma Ministeriale ECM (Educazione Continua in Medicina).

#### Estratto delle pubblicazioni

È autore e coautore di oltre 160 lavori scientifici di argomento neurologico, neurofisiopatologico ed epilettologico; vengono di seguito riportati i 5 più significativi.

Zucca C, Redaelli F, Epifanio R, Zanotta N, Romeo A, Lodi M, Veggiotti PA,

Airoldi G, Panzeri C, Romaniello R, De Polo G, Bonanni P, Cardinali S, Baschiroto C, Martorell L, Borgatti R, Bresolin N, Bassi MT (2008); CRYPTOGENETIC EPILEPTIC SYNDROMES RELATED TO SCN1A: TWELVE NOVEL MUTATIONS IDENTIFIED; Archives of Neurology, 65(4):489-494

Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, Nazos K, Crippa F, Baschiroto C, Zucca C, Bersano A, Dolcetta D, Martinelli Boneschi F, Barone V, Casari G (2004); A NOVEL MUTATION IN THE ATP1A2 GENE CAUSES ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD; Journal of Medical Genetics, 41:621-628 – Letter to the Editor

Borgatti R, Zucca C, Cavallini A, Ferrario M, Panzeri C, Castaldo P, Soldovieri MV, Baschiroto C, Bresolin N, Dalla Bernardina B, Tagliatela M, Bassi MT (2004); A NOVEL MUTATION IN KCNQ2 ASSOCIATED WITH BFNC, DRUG RESISTANT EPILEPSY, AND MENTAL RETARDATION; Journal of Neurology, 63(1):57-65

Zucca C, Borgatti R, Radice L (2004); RETROSPECTIVE DIAGNOSIS OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND CORTICAL MALDEVELOPMENT; Neurology, 2:1453-1454 – Letter to the Editor

Vignoli A, Canevini MP, Darra F, La Selva L, Fiorini E, Piazzini A, Lazzarotto F, Zucca C, Dalla Bernardina B (2009); RING CHROMOSOME 20 SYNDROME: A LINK BETWEEN EPILEPSY ONSET AND NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT IN THREE CHILDREN; Epilepsia, 50(11):2420-2427

## COLLABORATORI

*Personale medico addetto alla Linea di ricerca presso il polo di Bosisio Parini*

Nicoletta Zanotta - *Neurologa* - Dirigente di primo livello

Roberta Epifanio - *Neuropsichiatria Infantile* - Dirigente di primo livello

*Personale medico addetto alla Linea di ricerca presso i poli di Conegliano e Pieve di Soligo, Ostuni, San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato*

Antonio Trabacca - *Neurologo* - Polo di Ostuni

De Rinaldis Marta - Polo di Ostuni

Paolo Bonanni - Polo di Conegliano e Pieve di Soligo

Gianni Depolo - Polo di Conegliano e Pieve di Soligo

Sergio Zanini - Polo di S. Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Barbara Micoli - Polo di S. Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

## INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

Il Servizio di Neurofisiopatologia è stato costituito presso la sede di Bosisio Parini de La Nostra Famiglia ancor prima della fondazione dell'IRCCS "E. Medea". Fin dall'inizio si è occupato di: 1) attività clinico-diagnostica e riabilitativa a favore dei pazienti affetti da Epilessia 2) attività diagnostica elettroencefalografia, anche dinamica e videopoligrafica in telemetria 3) ricerca in tema di epilettologia infantile. Successivamente il Servizio ha ampliato le sue competenze nell'ambito della neurofisiologia clinica, occupandosi anche di elettromiografia e potenziali evocati e della diagnostica differenziale dei fenomeni parossistici anche nell'adulto. In relazione a numero e tipologia delle prestazioni diagnostiche e al carico di pazienti di cui si occupa, il Servizio è stato inserito nella rete dei centri per l'epilessia della Regione Lombardia (Epinetwork) come centro di terzo livello per l'età infantile e di secondo livello per l'età adulta.

La casistica è costituita in prevalenza da bambini e adolescenti affetti da sindromi epilettiche sintomatiche, seguiti per gli aspetti riabilitativi presso le Unità Operative dell'IRCCS ed i centri di riabilitazione de La Nostra Famiglia; per questo motivo le Ricerche Ministeriali di tipo corrente (RC) e finalizzato (RF) sono state incentrate sempre su tre tematiche principali:

### 1. *Epilessie Focali Sintomatiche e criptogeniche, in particolare:*

Classificazione ed aspetti funzionali neuropsicologici (RC 1986, RC 1987, RC 1988), correlazioni tra quadri elettroclinici ed alterazioni strutturali (RC 1990), espressività età dipendente (RC 1991), encefalopatie infantili malformative (RC 1996, RC 1997), aspetti neurofisiologici nelle epilessie associate a canalopatie (RC 2006, RC 2007, RC 2008).

### 2. *Forme atipiche di Epilessia Generalizzata Idiopatica ed Epilessie Generalizzate Criptogeniche, in particolare:*

Forme atipiche di Epilessia tipo Assenze dell'Infanzia (RC 1993, 1995), fotosensibilità come tratto genetico (RC 1994)

### 3. *Farmacoresistenza, in particolare:*

I markers neurochimici (RF 1993, 1997), definizione precoce ed indicazioni neurochirurgiche (RF 1998), criteri elettroclinici predittivi (RC 2001, 2002, 2003), basi farmacogenomiche (RF 2003).

Ricerche ministeriali sono state effettuate anche su tematiche più generali di neurofisiologia clinica come: l'analisi degli standard di valutazione neurofisiologici nelle diverse tipologie minorative (RC 1987, RC 1988), lo studio degli aspetti neurofisiopatologici delle disfasie evolutive (RC 1998), lo studio elettroencefalografico e dei potenziali evocati nei pazienti con esiti di traumi cranici in fase sub-acuta e cronica, lo studio del mioclono nelle cerebropatie

epilettiche e non epilettiche.

Dal 1998, con l'inclusione all'interno dell'IRCCS dei Poli di Conegliano e Pieve di Soligo, Ostuni, San Vito al Tagliamento e Pesian di Prato, l'attività della Linea di Ricerca è stata riorganizzata con la costituzione di un Gruppo di Ricerca che si fonda sulla condivisione delle competenze e delle attrezzature strumentali presenti nelle singole sedi dell'Istituto.

L'attività di questo Gruppo, fondata su regolari riunioni periodiche di discussione dei casi clinici, di confronto dei dati ottenuti e di progettazione di nuove proposte, pur dovendo affrontare problemi di organizzazione del lavoro e logistici è riuscita a garantire un coordinamento stabile dell'attività di ricerca relativa all'Epilettologia e più in generale alla Neurofisiologia Clinica.

Dal 1999 la Linea di Ricerca in Epilettologia esprime progetti di Ricerca Ministeriale non solo proposti della Sede di Bosisio Parini ma anche da altre Sedi dell'IRCCS, con un costante interscambio di dati e di casistica.

La Linea di ricerca ha completato programmi di ricerca non ministeriali in collaborazione con:

a) *Istituti Universitari*: Università dell'Insubria di Varese (Studio degli aspetti neuropsicologici in bambini con Epilessie idiopatiche o criptogeniche); Facoltà di ingegneria Politecnico di Milano e di Lecco (Analisi automatica del segnale EEG spontaneo ed evocato in soggetti sottoposti a test neuropsicologici di monitoraggio dell'attenzione sostenuta).

b) *Lega Italiana contro L'Epilessia*: il Servizio ha partecipato al progetto di ricerca EPISCREEN fornendo dati di 650 pazienti ed oltre 2300 visite; aderisce inoltre ai gruppi di studio LICE sulla genetica delle epilessie, sulla neuropsicologia e su epilessia e gravidanza.

c) *Unione Europea*: il Servizio ha partecipato ad uno studio sugli aspetti neurofisiopatologici e genetici dell'Emiplegia alternante inserito nel Sixth Framework Program dell'EC (2005-2007). Attualmente è Associated partner dello studio European Network of expertise for Rare Pediatric Neurological Diseases – Neuroped cofinanziato dall'UE nell'ambito del Public Health Program 2007.

Sono stati effettuati inoltre studi controllati (fase IIIb/IV) e trials clinici in merito all'utilizzo, tollerabilità ed efficacia di farmaci antiepilettici.

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerche Ministeriali Correnti 2009*

- Sindromi epilettiche criptogeniche associate o meno a compromissione neurologica: aspetti neurofisiopatologici e di genetica molecolare
- Studio clinico-elettroencefalografico ed evoluzione prognostica delle epilessie sintomatiche con crisi a tipo spasmi con esordio nella prima infanzia

- Valutazione di funzioni cognitive specifiche in soggetti in età evolutiva con epilessia: correlazioni con il trattamento farmacologico
- Ricerca di Microdelezioni con Array-CGH in pazienti con epilessia e fenotipi sindromici

### *Ricerche Ministeriali Correnti 2010*

- Sindromi epilettiche criptogeniche associate o meno a compromissione neurologica: aspetti neurofisiopatologici e di genetica molecolare
- Studio clinico-elettroencefalografico ed evoluzione prognostica delle epilessie sintomatiche con crisi a tipo spasmi con esordio nella prima infanzia
- Ricerca di Microdelezioni con Array-CGH in pazienti con epilessia e fenotipi sindromici
- Definizione delle eccitabilità corticale nei soggetti emicranici adulti e bambini mediante studio dei potenziali evocati somatosensoriali

### *Ricerche varie*

#### Protocolli di Ricerca promossi dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia TASCA (SATISFACTION WITH ANTIEPILEPTIC TREATMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY)

Periodo di riferimento: inizio anno 2009

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Claudio Zucca

#### Studi promossi da Case Farmaceutiche

ADONE (ADD-ON VS REPLACEMENT) - STUDIO DI SUPERIORITÀ RANDOMIZZATO, IN APERTO, MULTICENTRICO PER CONFRONTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ZONISAMIDE COME TERAPIA AGGIUNTIVA CON ZONISAMIDE COME TERAPIA SOSTITUTIVA DEL SECONDO FARMACO ANTIEPILETTICO AD ESSERE STATO AGGIUNTO IN PAZIENTI AFFETTI DA CRISI FOCALI

Periodo di riferimento: inizio 18.01.2010

Poli Scientifici: Bosisio Parini e Conegliano e Pieve di Soligo

Responsabile: Dr. Claudio Zucca (Bosisio Parini) – Dr. Paolo Bonanni (Conegliano e Pieve di Soligo)

#### Progetti di ricerca finanziati dall'Unione Europea

RICERCA EUROPEA - PHEA PROGRAMME OF COMMUNITY ACTION IN THE FIELD OF PUBLIC HEALTH (2003 - 2008) - CALL FOR PROPOSALS 2007 - PRIORITY AREA: HEALTH INFORMATION EXCHANGE AND

RESPONDING TO NON-COMMUNICABLE HEALTH THREATS  
TITOLO: "EUROPEAN NETWORK OF REFERENCE FOR RARE PEDIATRIC  
NEUROLOGICAL DISEASE"

Acronimo: "nEUroped"

Periodo di riferimento: 28.04.2008 – 23.04.2010

Coordinator: Dr. Alexis Arzimanoglou - Hospices Civils de Lyon

Partner "Medea": Polo Scientifico di Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Claudio Zucca

**Trials Clinici**

EPICURE - Sottoprogetto S 1 task 1

Periodo di riferimento: approvato nel 2008

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Claudio Zucca

Obiettivo: Valutazione delle basi genetiche della farmacoresistenza alla terapia antiepilettica

Riferimenti a ricerche: Prosecuzione a livello Europeo di una precedente ricerca condotta a livello nazionale dalla Lega Italiana contro l'Epilessia

EPICURE - Sottoprogetto S 5 task 2

Periodo di riferimento: approvato nel 2008

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Claudio Zucca

Obiettivo: Valutazione dell'efficacia di Stiripentolo nella terapia della Epilessia Ciclonica Severa

**VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE"  
DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

Come è già stato anticipato, le attività della Linea di Ricerca di Neurofisiopatologia sono sempre scaturite dalle esigenze cliniche di assistenza dei pazienti seguiti presso le Unità Operative dell'IRCCS ed i Centri riabilitativi de La Nostra Famiglia.

Per quanto riguarda le ricerche in ambito epilettologico i dati ottenuti hanno consentito di ricavare metodiche e protocolli mirati di inquadramento diagnostico e di gestione terapeutica. Hanno fornito inoltre importanti precisazioni sulla correlazione tra aspetti neurofisiopatologici e neuropsicologici di alcune sindromi nonché sull'influenza che il trattamento farmacologico esercita su entrambi questi aspetti.

Da questo punto di vista l'attività di ricerca si è costantemente integrata con l'attività clinica e di ricerca dell'Unità Operativa NR1 dell'IRCCS - che si occu-

pa di Neuropediatria e di riabilitazione delle Sindromi malformative - soprattutto per quanto riguarda lo studio delle epilessie sintomatiche in età infantile e i percorsi diagnostici delle epilessie sintomatiche di malformazioni dello sviluppo corticale e di sindromi-plurimalformative.

L'attività di ricerca svolta in collaborazione con l'Unità Operativa NR3 - che si occupa delle lesioni cerebrali acquisite - ha fornito dati utili per la gestione terapeutica e il monitoraggio neurofisiologico delle epilessie sintomatiche post-tumorali in età infantile, post-anossiche e post-traumatiche anche dell'età adulta.

Gli studi di neurofisiologia clinica condotti in collaborazione con l'Unità Operativa NR2 - che si occupa della riabilitazione dei deficit neuropsicologici - hanno fornito contributi interessanti per la classificazione dei deficit neuropsicologici selettivi sia del linguaggio che della lettura.

Con la UO di Riabilitazione Funzionale si sono ottenuti dati di utilità clinica per le epilessie sintomatiche conseguenti a cerebropatie congenite non evolutive. Si sono ottenuti inoltre dati di analisi automatica del segnale EEG spontaneo ed evocato utili alla realizzazione dei progetti riabilitativi anche basati sull'utilizzo del segnale EEG evocato nell'interazione uomo-computer. Infine la collaborazione con il Laboratorio di biologia molecolare ha prodotto risultati utili per la diagnosi non solo di forme di epilessia idiopatiche ma anche criptogeniche, con importanti ricadute anche sulla comprensione della fisiopatologia di queste ultime.

I dati ottenuti dall'attività di ricerca e i risultati della loro applicazione clinica sono stati oggetto di relazioni e lezioni esposte dal personale medico e tecnico del Servizio nell'ambito di corsi accreditati per i Programmi Ministeriali ECM (Educazione Continua in Medicina).

**PUBBLICAZIONI PRODOTTE (anni 2009-2010)**

Bresolin N, Zucca C, Pecori A (2009); EFFICACY AND TOLERABILITY OF EPERISONE AND BACLOFEN IN SPASTIC PALSYP: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED TRIAL; *Advances in Therapy*, 26(5):563-573

Bresolin N, Zucca C, Pecori A (2009); EFFICACY AND TOLERABILITY OF EPERISONE IN PATIENTS WITH SPASTIC PALSYP: A CROSS-OVER, PLACEBO-CONTROLLED DOSE-RANGING TRIAL; *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(5):365-370

De Rinaldis M, Losito L, Gennaro L, Trabacca A (2010); LONG-TERM ORAL BACLOFEN TREATMENT IN A CHILD WITH CEREBRAL PALSYP: EEG CHANGES AND CLINICAL ADVERSE EFFECTS; *Journal of Child Neurology*,

25(10):1272-1274

Giorda R\*, Bonaglia MC\*, Beri S, Fichera M, Novara F, Magini P, Urquhart J, Sharkey FH, Zucca C, Grasso R, Marelli S, Castiglia L, Di Benedetto D, Musement S, Vitello GA, Failla P, Reitano S, Avola E, Bisulli F, Tinuper P, Mastrangelo M, Fiocchi I, Spaccini L, Torniero C, Fontana E, Lynch SA, Clayton-Smith J, Black G, Jonveaux P, Leheup B, Seri M, Romano C, Dalla Bernardina B, Zuffardi O (2009); **COMPLEX SEGMENTAL DUPLICATIONS MEDIATE A RECURRENT DUP(X)(P11.22-P11.23) ASSOCIATED WITH MENTAL RETARDATION, SPEECH DELAY, AND EEG ANOMALIES IN MALES AND FEMALES**; American Journal of Human Genetics, 85(3):394-400

\* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Montirosso R, Ceppi E, D'Aloisio C, Zucca C, Borgatti R (2009); **INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH IN SUBJECTS WITH ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD**; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S108-S115

Restuccia D, Zanini S, Cazzagon M, Del Piero I, Martucci L, Della Marca G (2009); **SOMATOSENSORY MISMATCH NEGATIVITY IN HEALTHY CHILDREN**; Developmental Medicine and Child Neurology, 51(12):991-998

Romaniello R, Zucca C, Tonelli A, Bonato S, Baschiroto C, Zanotta N, Epifanio R, Righini A, Bresolin N, Bassi MT, Borgatti R (2010); **A WIDE SPECTRUM OF CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEURORADIOLOGICAL ABNORMALITIES IN A FAMILY WITH A NOVEL CACNA1A MUTATION**; Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 81(8):840-843

Sciricchio V, Sardaro M, Gagliardi D, Trabacca A, Galeone D, De Tommaso M (2010); **A CASE OF EARLY-ONSET AND MONOPHASIC TRIGEMINAL AUTONOMIC CEPHALALGIA: COULD IT BE A SUNCT?**; The Journal of Headache and Pain, 11(4):363-365

Trabacca A, Dicuonzo F (2009); **LIVING WITH ONE HEMISPHERE: A LARGE PORENCEPHALIC CYST**; New England Journal of Medicine, 361(16):1584 – Image

Vignoli A, Canevini MP, Darra F, La Selva L, Fiorini E, Piazzini A, Lazzarotto F, Zucca C, Dalla Bernardina B (2009); **RING CHROMOSOME 20 SYNDROME: A LINK BETWEEN EPILEPSY ONSET AND NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT IN THREE CHILDREN**; Epilepsia, 50(11):2420-2427

## LINEA DI RICERCA N. 5

### NEUROBIOLOGIA

#### RESPONSABILE

#### MARIA TERESA BASSI

Nata a Piacenza il 6-11-1962



#### Istruzione

- Laureata in Scienze Biologiche presso l'Università di Pavia il 25.7.85 con 110/110 e lode.
- Specializzata in Genetica applicata presso l'Università di Pavia il 25-2-1995.

#### Esperienze professionali

- 1985-1991: Borsista CNR presso l'Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica del CNR di Pavia.
- 1991-1994: Research Associate presso il Dipartimento di " Human and Molecular Genetics" Baylor College of Medicine, Houston, Texas.
- 1995 - novembre 1997: Assistente Biologo presso la Sezione di Genetica Medica, Dipartimento di Biologia Molecolare dell'Università di Siena, Policlinico Le Scotte.
- Giugno 1996 - maggio 1997: Research Associate presso il "Dept. of Pathology", Baylor College of Medicine Houston Texas.
- Novembre 1997 - 2001: Ricercatore presso l'Istituto Telethon per la Genetica e la Medicina: Tigem.

- Dicembre 2001- presente: Responsabile di unità di ricerca presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'IRCCS E. Medea - Associazione "La Nostra Famiglia - Bosisio Parini, Lecco.

#### Attività di ricerca

- Identificazione e caratterizzazione di geni coinvolti nel processamento del RNA-HnRNP-A1 e sue isoforme (1985-1991).
- Mappaggio e positional cloning di geni legati alla regione Xp22.2: Albinismo Oculare di tipo I, OA1 e CLCN4 (1991-1997).
- Identificazione e caratterizzazione funzionale di geni coinvolti in malattie metaboliche, Mucopolisidosi tipo IV, Cistinuria tipo II e III, e Intolleranza alle proteine con lisinuria (LPI) tramite l'approccio di candidati funzionali (1998-2001).
- Caratterizzazione genetico-molecolare di forme famigliari e sporadiche di malattie del motoneurone ad insorgenza in età giovanile e giovane adulta, in particolare paraparesi spastiche ereditarie. Studio biochimico-funzionale di alcune proteine coinvolte quali alsina e senataxina (responsabili rispettivamente di forme di SLA giovanile e paraparesi spastica, atassie recessive con neuropatia) e caratterizzazione del loro ruolo nella degenerazione neuronale e muscolare in modelli cellulari.

#### Attività didattica

Dal 2002, docente a contratto presso la Scuola di Specialità di Neurologia dell'Università di Milano: corsi integrativi di neurogenetica per il IV e V anno di corso.

#### Estratto delle pubblicazioni

Airoldi G, Guidarelli A, Cantoni O, Panzeri C, Vantaggiato C, Bonato S, Grazia D'Angelo M, Falcone S, De Palma C, Tonelli A, Crimella C, Bondioni S, Bresolin N, Clementi E, Bassi MT (2010). CHARACTERIZATION OF TWO NOVEL SETX MUTATIONS IN AOA2 PATIENTS REVEALS ASPECTS OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF SENATAxin. *Neurogenetics*. Feb;11(1):91-100.

Vantaggiato C, Redaelli F, Falcone S, Perrotta C, Tonelli A, Bondioni S, Morbin M, Riva D, Saletti V, Bonaglia MC, Giorda R, Bresolin N, Clementi E, Bassi MT (2009). A NOVEL CLN8 MUTATION IN LATE-INFANTILE-ONSET NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS (LINCL) REVEALS ASPECTS OF CLN8 NEUROBIOLOGICAL FUNCTION. *Hum Mutat*. Jul;30(7):1104-16.

Crimella C, Arnoldi A, Crippa F, Mostacciuolo ML, Boaretto F, Sironi M, D'Angelo MG, Manzoni S, Piccinini L, Turconi AC, Toscano A, Musumeci O, Benedetti S, Fazio R, Bresolin N, Daga A, Martinuzzi A, Bassi MT (2009). POINT MUTATIONS AND A LARGE INTRAGENIC DELETION IN SPG11 IN COMPLICATED SPASTIC PARAPLEGIA WITHOUT THIN CORPUS CALLOSUM. *J Med Genet.* May;46(5):345-51.

Arnoldi A, Tonelli A, Crippa F, Villani G, Pacelli C, Sironi M, Bozzoli U, D'Angelo MG, Meola G, Martinuzzi A, Crivella C, Redaelli F, Panzeri C, Renieri A, Comi GP, Turconi AC, Bresolin N, Bassi MT. (2008). A CLINICAL, GENETIC AND BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF SPG7 MUTATIONS IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA. *Hum Mut Apr*;29(4):522-31.

Panzeri C, De Palma C, Martinuzzi A, Daga A, De Polo G, Bresolin N, Miller CC, Tudor EL, Clementi E, Bassi MT. (2006) THE FIRST ALS2 MISSENSE MUTATION ASSOCIATED WITH JPLS REVEALS NEW ASPECTS OF ALSIN BIOLOGICAL FUNCTION. *Brain.* Jul;129(Pt 7):1710-9.

## COLLABORATORI

### *Strutturati Polo di Bosisio Parini*

Cinzia Baschiroto - *Tecnico di laboratorio*

Maria Clara Bonaglia - *Biologa*

Roberto Giorda - *Biologo*

Giulietta Gottardi - *Tecnico di laboratorio*

Maria Elisabetta Raggi - *Biologa*

### *Strutturati Polo di Conegliano e Pieve di Soligo*

Andrea Daga - *Biologo*

### *Borsisti Polo di Bosisio Parini*

Giovanni Airoidi - *Biotecnologo*

Alessia Arnoldi - *Biotecnologa*

Silvana Beri - *Biologa*

Sara Bondioni - *Biotecnologa*

Luca Cesana - *Tecnico di laboratorio*

Francesca Ciceri - *Biologa*

Claudia Crimella - *Biotecnologa*

Cristina De Agostini - *Biotecnologa*

Erika Tenderini - *Tecnico di laboratorio*

Alessandra Tonelli - *Biologa*

Chiara Vantaggiato - *Biologa*

### *Personale non strutturato Polo di Conegliano e Pieve di Soligo*

Diana Pendin - *Postdoc*

Erica Zanarella - *Dottoranda*

Vera De Nardo - *Dottoranda*

Maria Giovanna Rossetto - *Postdoc*

Genny Orso - *Postdoc*

Marianna Fantin - *Postdoc*

Jessica Tosetto - *Postdoc*

Sentiljana Gumeni - *Dottoranda*

Nicoletta D'Elia - *Tecnico part-time*

Camilla Andreazza - *Dottoranda*

### *Consulenti*

Emilio Clementi - *Farmacologo*

## INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

L'attività della linea di Neurobiologia si articola su diversi fronti nell'ambito della Biologia molecolare, della Citogenetica della Farmacologia e della Biochimica Clinica

Lo studio e la caratterizzazione da un punto di vista genetico molecolare delle patologie neuromuscolari ha rappresentato in passato e continua ad essere un campo in cui l'Istituto si è distinto per la casistica analizzata e per i risultati ottenuti sia dal punto di vista clinico che molecolare in collaborazione con la Clinica Neurologica dell'Università di Milano. Particolare attenzione è stata riservata allo studio delle distrofinopatie, distrofie dei cingoli e miopatie congenite. Nel caso delle distrofinopatie particolare attenzione è stata posta da parte della sezione di farmacologia allo sviluppo di approcci di terapia farmacologica tesi a rallentare il decorso clinico della patologia.

Negli ultimi anni l'attività di ricerca si è estesa a forme di patologie neurodegenerative che interessano prevalentemente o esclusivamente l'età pediatrica quali le malattie del motoneurone ad insorgenza precoce e le paraparesi spastiche e le epilessie.

In generale, si tratta di forme geneticamente determinate ed estremamente rare caratterizzate da quadri clinici sindromici complessi e di difficile individuazione, in cui l'inquadramento clinico diagnostico definitivo è spesso reso possibile solo o prevalentemente dalla diagnosi genetico molecolare.

In questi ambiti l'attività della linea è strettamente connessa con l'attività clini-

ca condotta sia all'interno dell'Istituto articolato nei suoi 4 poli scientifici, che in collaborazione con altre Cliniche Neurologiche distribuite su tutto il territorio lombardo e nazionale. In particolare, nel campo delle patologie neurodegenerative motoneuronali dell'età pediatrica, sono state avviate collaborazioni con i Dipartimenti di Scienze neurologiche dell'Università di Bologna (Dott. R Liguori, Dott. V Carelli), e dell'Università di Messina (Dott. A Toscano e Dott. ssa O Musumeci) nell'ambito di due progetti di ricerca finalizzata ministeriale. L'attività svolta riguarda la caratterizzazione genetico molecolare dei casi familiari raccolti per ciascuna delle patologie sopra menzionate e - ove possibile - lo studio funzionale delle mutazioni identificate, il tutto in collaborazione con altri laboratori specialistici (es. Prof. Clementi - Università di Milano, Prof. G Villani, Università di Bari, Prof. O Cantoni Università di Urbino). Per quanto riguarda le epilessie, gli studi clinici e genetici sono affiancati e coadiuvati dalla sezione di Biochimica clinica e Farmacologia con la messa a punto di tecniche di dosaggio di numerosi farmaci antiepilettici di seconda generazione, condizione essenziale all'avvio di trial farmacologici alla personalizzazione dell'intervento terapeutico ed alla appropriatezza prescrittiva, in una sindrome ad alta incidenza di farmacoresistenza.

L'individuazione del difetto genetico in alcuni casi familiari e sporadici ha rappresentato il punto di avvio di una serie di studi biochimico-funzionali delle proteine mutate con generazione di diversi modelli cellulari neuronali e muscolari per la definizione del ruolo di queste proteine nei processi degenerativi neuronali e muscolari. In questo ambito si inserisce l'attività del laboratorio dell'IRCCS E Medea della sezione di Conegliano e Pieve di Soligo che si è focalizzato negli ultimi anni nella generazione di modelli di Drosophila di diversi geni responsabili di forme motoneuronali e di epilessia mioclonica, come dimostrato dall'elenco di pubblicazioni. A questo proposito e sulla base dei primi risultati ottenuti, sono stati presentati e approvati diversi progetti attualmente in corso al ministero della salute, all'Associazione francese per le malattie muscolari e miopatie (AFM) e alla fondazione Cariplo.

Altre aree di attività della linea di Neurobiologia sono rappresentate dallo studio di malattie rare di interesse psichiatrico e comportamentale (ritardo mentale, autismo, ADHD, dislessie) in stretta collaborazione con la linea di Neuropatologia e Psicopatologia dello sviluppo e del comportamento. In questi ambiti sono stati compiuti notevoli sforzi per attuare un profondo rinnovamento in particolare nel campo della citogenetica, dove è stata introdotta l'analisi di CGH-arrays (in collaborazione con la Prof.ssa Zuffardi - Università di Pavia).

L'introduzione di tale tecnica ha permesso di raggiungere importanti risultati nella caratterizzazione di riarrangiamenti cromosomici ricorrenti e non, in forme sindromiche di ritardo mentale e autismo. In particolare si è definita una

nuova sindrome da microduplicazione sul cromosoma X associata a ritardo mentale, ritardo nell'acquisizione del linguaggio e anomalie all'EEG. Tale tecnica, affiancata a tecniche standard di genetica molecolare e all'analisi computerizzata delle sequenze genomiche (in collaborazione con la linea di Bioinformatica), ha permesso l'avvio di uno studio sistematico delle basi molecolari dei riarrangiamenti cromosomici complessi.

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Ruolo della dinamica intracellulare dei mitocondri nella patogenesi delle neuropatie periferiche
- Meccanismi molecolari di neurodegenerazione in forme di SLA ad esordio giovanile (ALS2-ALS4), meccanismi di protezione da apoptosi, citotossicità e ipersensibilità al danno ossidativo: studio del ruolo delle proteine senataxina e alsina
- Stress ossidativo e micotossine nella sindrome autistica
- Malattia del motoneurone: studio funzionale in Drosophila del gene Senataxina, responsabile di forme precoci di MND
- Variazione strutturale del genoma umano: studio dei meccanismi molecolari che predispongono alla formazione dei riarrangiamenti cromosomici nell'uomo
- Neuropatie periferiche sensitive motorie: funzionalità mitocondriale in modelli cellulari
- Alterazioni bioenergetiche nelle distrofinopatie e ruolo terapeutico di una loro correzione studiate mediante analisi comparativa di neuroimaging funzionale, ossigrafia, immunoistochimica e prove funzionali

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- I processi di fissione e fusione mitocondriale e ruolo delle alterazioni bioenergetiche a loro susseguenti nelle patologie degenerative del sistema muscolare e nervoso
- Meccanismi molecolari di neurodegenerazione in forme di SLA ad esordio giovanile (ALS2-ALS4), apoptosi, citotossicità e ipersensibilità al danno ossidativo: studio del ruolo delle proteine senataxina e alsina
- Stress ossidativo e micotossine nella Sindrome autistica
- Caratterizzazione molecolare di soggetti con delezione 22q13 e altre anomalie cromosomiche mediante array-CGH

- Malattia del motoneurone: studio funzionale in Drosophila del gene Senataxina, responsabile di forme precoci di MND
- Sviluppo di un modello di malattia di Charcot-Marie-Tooth in Drosophila
- Ruolo del gene BRIP1 (FANCI) nella destabilizzazione delle sequenze con conformazione G-quadruplex associate a riarrangiamenti costituzionali del genoma umano

#### *Ricerca Ministeriale Finalizzata 2007*

MOLECULAR BASES OF THE EARLY AND JUVENILE ONSET FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS UNDERLYING THE CLINICAL HETEROGENEITY AND SLOW PROGRESSION IN THESE FORMS OF MOTOR NEURON DISEASE

Periodo di riferimento: 10.12.2008 - 9.12.2011

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Prof. Nereo Bresolin

#### *Ricerche varie*

BANDO 2007 - AFM ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LE MYOPATHIES "MOLECULAR BASES OF ALSIN-INDUCED NEURODEGENERATION" (CONTINUAZIONE)

Periodo di riferimento: 12.03.2009 – 11.03.2011

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Teresa Bassi

RICERCA EUROPEA - FP VII° - HEALTH – 2007 – 3.2.6 COLLABORATIVE PROJECT –SMALL OR MEDIUM-SCALE FOCUSED RESEARCH PROJECT  
TITOLO: "COURAGE IN EUROPE - COLLABORATIVE RESEARCH ON AGEING IN EUROPE"

ACRONIMO: "COURAGE IN EUROPE"

Periodo di riferimento: 01.05.2009 – 30.04.2012

Coordinator: Dr.ssa Matilde Leonardi - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" - Milano

Partner "Medea": Polo Scientifico di Conegliano e Pieve di Soligo

Responsabile: Dr. Andrea Martinuzzi

RICERCA EUROPEA - FPVII° HEALTH –2007-1. 4-6. LARGE COLLABORATIVE PROJECT

TITOLO: "OPTIMIZATION OF STEM CELL THERAPY FOR DEGENERATIVE EPITHELIAL AND MUSCLE DISEASES"

ACRONIMO: "OPTISTEM"

Periodo di riferimento: 01.01.2009 – 01.01.2012

Coordinator: Prof. Giulio Cossu – Università degli Studi di Milano

Partner "Medea": Polo scientifico di Bosisio Parini

Responsabile: Prof. Emilio Clementi

RICERCA EUROPEA - SPECIFIC PROGRAMME "COOPERATION" – THEME "HEALTH"

FP7-HEALTH 2009-SINGLE-STAGE

PROPOSAL N. 241400

TITOLO: "ACTIVATION OF VASCULATURE ASSOCIATED STEM CELLS AND MUSCLE STEM CELLS FOR THE REPAIR AND MAINTENANCE OF MUSCLE TISSUE"

ACRONIMO: "ENDOSTEM"

Periodo di riferimento: 01.01.2010 – 31.12.2014

Coordinator: Prof. David Sassoon – Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris

Partner "Medea": Polo scientifico di Bosisio Parini

Responsabile: Prof. Emilio Clementi

#### **VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE" DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

L'attività di tipo genetico molecolare condotta nell'ambito delle patologie neuromuscolari e neurodegenerative, in particolare nel campo delle malattie rare, ha consentito un notevole ampliamento delle potenzialità di diagnostica molecolare con una immediata ricaduta dal punto di vista del SSN. Il successivo avvio di studi funzionali e di caratterizzazione dei prodotti mutati identificati nei pazienti ha lo scopo essenziale di chiarire e definire i meccanismi patogenetici della patologia in esame come condizione essenziale e preliminare per l'identificazione di target terapeutici innovativi. Questo è particolarmente rilevante soprattutto nel caso di patologie rare dove le scarse conoscenze di tipo clinico, epidemiologico e genetico-molecolare impediscono la messa a punto di strategie terapeutiche e farmacologiche efficaci e razionali. Analogamente, nel campo delle epilessie riveste particolare rilevanza dal punto di vista del SSN - dato il suo impatto sociale ed economico - l'avvio di studi farmacologici e di farmacogenomica volti alla comprensione dei meccanismi molecolari della farmacoresistenza, condizione questa presente in circa il 30% dei pazienti epilettici. All'interno di questa ampia casistica il dosaggio ematico dei farmaci più comunemente usati, seguito da un'accurata valutazione della loro cinetica di eliminazione, permette un utilizzo più razio-

nale e ove possibile personalizzato del farmaco stesso, nell'ottica generale di un miglioramento della terapia antiepilettica.

In generale, gli sforzi strutturali ed organizzativi dell'Istituto, parallelamente alle collaborazioni instaurate nell'ultimo anno dagli operatori nell'ambito di ciascuna delle ricerche in atto, consentiranno una ulteriore evoluzione nella direzione di una ricerca sempre più collegata ed integrata alle necessità della clinica e mirata alla produzione di strategie e conoscenze da tramutarsi in linee guida e/o brevetti di immediato utilizzo per il paziente.

### **PUBBLICAZIONI PRODOTTE (2009-2010)**

Crimella C, Arnoldi A, Crippa F, Mostacciuolo ML, Boaretto F, Sironi M, D'Angelo MG, Manzoni S, Piccinini L, Turconi AC, Toscano A, Musumeci O, Benedetti S, Fazio R, Bresolin N, Daga A, Martinuzzi A, Bassi MT (2009); POINT MUTATIONS AND A LARGE INTRAGENIC DELETION IN SPG11 IN COMPLICATED SPASTIC PARAPLEGIA WITHOUT THIN CORPUS CALLOSUM; *Journal of Medical Genetics*, 46(5):345-351

Riano E, Martignoni M, Mancuso G, Cartelli D, Crippa F, Toldo I, Siciliano G, Di Bella D, Taroni F, Bassi MT, Cappelletti G, Rugarli EI (2009) PLEIOTROPIC EFFECTS OF SPASTIN ON NEURITE GROWTH DEPENDING ON EXPRESSION LEVELS. *Journal of Neurochemistry*, 108(5):1277-1288

Deponti D, Buono R, Catanzaro G, Palma CD, Longhi R, Meneveri R, Bresolin N, Bassi MT, Cossu G, Clementi E, Brunelli S (2009); THE LOW AFFINITY RECEPTOR FOR NEUROTROPHINS P75NTR PLAYS A KEY ROLE FOR SATELLITE CELL FUNCTION IN MUSCLE REPAIR ACTING VIA RHOA; *Molecular Biology of the Cell*, 20(16):3620-3627

Vantaggiato C, Redaelli F, Falcone S, Perrotta C, Tonelli A, Bondioni S, Morbin M, Riva D, Saletti V, Bonaglia MC, Giorda R, Bresolin N, Clementi E, Bassi MT (2009); A NOVEL CLN8 MUTATION IN LATE-INFANTILE-ONSET NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS (LINCL) REVEALS ASPECTS OF CLN8 NEUROBIOLOGICAL FUNCTION. *Human Mutation*, 30(7):1104-1116

Orso G, Pendin D, Liu S, Tosetto J, Moss TJ, Faust JE, Micaroni M, Egorova A, Martinuzzi A, McNew JA, Daga A (2009); HOMOTYPIC FUSION OF ER MEMBRANES REQUIRES THE DYNAMIN-LIKE GTPASE ATLASTIN; *Nature*, 460(7258):978-983

Giorda R, Bonaglia MC, Beri S, Fichera M, Novara F, Magini P, Urquhart J,

Sharkey FH, Zucca C, Grasso R, Marelli S, Castiglia L, Di Benedetto D, Musumeci SA, Vitello GA, Failla P, Reitano S, Avola E, Bisulli F, Tinuper P, Mastrangelo M, Fiocchi I, Spaccini L, Torniero C, Fontana E, Lynch SA, Clayton-Smith J, Black G, Jonveaux P, Leheup B, Seri M, Romano C, dalla Bernardina B, Zuffardi O (2009); COMPLEX SEGMENTAL DUPLICATIONS MEDIATE A RECURRENT DUP(X)(P11.22-P11.23) ASSOCIATED WITH MENTAL RETARDATION, SPEECH DELAY, AND EEG ANOMALIES IN MALES AND FEMALES; *American Journal of Human Genetics*, 85(3):394-400

Gimelli S, Beri S, Drabkin HA, Gambini C, Gregorio A, Fiorio P, Zuffardi O, Gemmill RM, Giorda R, Gimelli G (2009); THE TUMOR SUPPRESSOR GENE TRC8/RNF139 IS DISRUPTED BY A CONSTITUTIONAL BALANCED TRANSLOCATION T(8;22)(Q24.13;Q11.21) IN A YOUNG GIRL WITH DYSGERMINOMA; *Molecular Cancer*, 8(1):52

Zuffardi O, Bonaglia M, Ciccone R, Giorda R (2009) INVERTED DUPLICATIONS DELETIONS: UNDERDIAGNOSED REARRANGEMENTS?; *Clinical Genetics*, 75(6):505-513 - Review.

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, Bigoni S, Sensi A, Baroncini A, Capucci A, De Agostini C, Gwilliam R, Deloukas P, Dunham I, Zuffardi O (2009) MOSAIC 22Q13 DELETIONS: EVIDENCE FOR CONCURRENT MOSAIC SEGMENTAL ISODISOMY AND GENE CONVERSION. *European Journal of Human Genetics*, 17(4):426-433

Airoldi G, Guidarelli A, Cantoni O, Panzeri C, Vantaggiato C, Bonato S, D'Angelo MG, Falcone S, De Palma C, Tonelli A, Crimella C, Bondioni S, Bresolin N, Clementi E, Bassi MT (2010); CHARACTERIZATION OF TWO NOVEL SETX MUTATIONS IN AOA2 PATIENTS REVEALS ASPECTS OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF SENATAXIN; *Neurogenetics*. Feb;11(1):91-100

## LINEA DI RICERCA N. 6

### BIOINGEGNERIA

#### RESPONSABILE

#### GIANLUIGI RENI

Nato a Busto Arsizio (Va) il 12 Ottobre 1961



#### Istruzione

- Laurea in Ingegneria Elettronica presso il Politecnico di Milano

#### Esperienze professionali

- Consulente ARIS per il Progetto Regionale CRS-SISS
- Consulente Tecnico d'Ufficio per il Tribunale di Busto Arsizio, come esperto in tecnologie sanitarie.
- Consulente in automazione sanitaria per numerosi ospedali lombardi tra cui Fondazione Opera San Camillo, Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale Sant'Anna di Como, Policlinico di Milano.
- Progettista di sistemi informativi per società di servizi nel campo della proprietà intellettuale (brevetti e marchi).

#### Attività Didattica

- Docente di Informatica Medica e Telemedicina in qualità di cultore della materia presso il Politecnico di Milano.

- Docente di Infrastrutture per la Telemedicina nel Master in Telemedicina, presso CEFRIEL, Milano.
- Docente di Sistemi Informativi Sanitari, corso IFTS Regione Lombardia Tecnico Superiore di Informatica Medica, Bosisio Parini.

#### ESTRATTO PUBBLICAZIONI

Pinciroli F, Crippa F, Combi C, Reni G, Fava D (2000); TANCLICO: TOOLS FOR THE ANALYSIS OF INTER-DEPARTMENTAL CLINICAL COMMUNICATIONS; *Methods of Information in Medicine*, 39:44-49

Reni G, Molteni M, Arlotti S, Pinciroli F (2004); CHIEF MEDICAL OFFICER ACTIONS ON INFORMATION SECURITY IN AN ITALIAN REHABILITATION CENTRE; *International Journal of Medical Informatics*, 73(3):271-279

Molteni E, Bianchi AM, Butti M, Reni G, Zucca C (2007); ANALYSIS OF THE DYNAMICAL BEHAVIOUR OF THE EEG RHYTHMS DURING A TEST OF SUSTAINED ATTENTION; *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* (1) 1298 – 1301

Molteni E, Bianchi AM, Butti M, Reni G., Zucca C (2008); COMBINED BEHAVIORAL AND EEG POWER ANALYSIS IN DAI IMPROVE ACCURACY IN THE ASSESSMENT OF SUSTAINED ATTENTION DEFICIT, *Ann Biomed Eng*, 2008 Jul; 36(7):1216-27

Perego P, Forti S, Butti M, Crippa A, Valli A, Reni G (2009); REACH AND THROW MOVEMENT ANALYSIS WITH SUPPORT VECTOR MACHINES IN EARLY DIAGNOSIS OF AUTISM; *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* (2) 2555 – 2558

#### COLLABORATORI

Matteo Cavalleri - *perito informatico*

Paolo Perego - *ingegnere*

Marta Re - *borsista ingegnere*

Bruno Riccardi - *borsista ingegnere*

Marianna Romei - *borsista ingegnere*

#### INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

L'attività di ricerca del Laboratorio di Bioingegneria si articola attualmente su varie linee:

1. *Utilizzo di tecnologie elettroniche avanzate per lo sviluppo di apparecchiatura-*

*ture elettromedicali originali.*

Lavorando nel campo della riabilitazione in età pediatrica, ci si scontra talora con l'inadeguatezza di apparecchiature elettromedicali specificamente progettate per soggetti adulti e con la scarsità di dispositivi di ausilio, considerati dalle aziende produttrici un settore troppo di nicchia per giustificare investimenti importanti.

Grazie alla stretta interazione tra ingegneria e medicina che si è promossa all'interno dell'istituto, è invece possibile sperimentare tecnologie innovative e trovare soluzioni originali a problemi di natura diagnostica o riabilitativa ancora irrisolti.

Nell'ambito di questo filone sono stati sviluppati diversi dispositivi, divenuti anche oggetto di brevetto di invenzione industriale.

Tra i dispositivi realizzati si segnalano: "Sistema per la stimolazione oculomotoria nei soggetti in età pediatrica"; "Apparecchiatura per la valutazione della verticale propriocettiva"; "SOGNO: Sistema di Orientamento, Guida e Navigazione automatizzato all'interno di edifici pubblici"; "Dispositivo indossabile RF-ID per l'identificazione automatica del paziente e del personale in ospedale". "Dispositivo elettronico di controllo per un'ortesi, in particolare per un'ortesi atta ad essere applicata ad una mano di un paziente"; "Apparecchiatura per il rilevamento delle condizioni di deambulazione di un individuo"; "Sistema per scansioni tridimensionali".

*2. Analisi e sperimentazione di modelli e tecnologie per la gestione di dati di pazienti*

Ancora oggi la maggior parte dei dati clinici dei pazienti viene maneggiata come se ci trovassimo nel XIX° secolo, con note scritte a mano su fogli di carta. Eppure il progresso della conoscenza nel campo della salute si fonda proprio sulla raccolta dei dati sanitari registrati da ciascun paziente.

Da questi dati, attraverso un processo interpretativo ed eventualmente di aggregazione, derivano le informazioni sulla base delle quali si prendono delle decisioni, a tutti i livelli del sistema sanitario: dalla decisione che riguarda il singolo, ad esempio per formulare una diagnosi o per stabilire una terapia, alla decisione che riguarda l'intera organizzazione del servizio sanitario, ad esempio per l'allocatione delle risorse, per il miglioramento della qualità erogata e così via.

È necessario dunque costruire sistemi informativi adeguati, che siano in grado di sostenere un campo in continua evoluzione, dal punto di vista tecnologico, normativo, dal punto di vista delle stesse necessità informative.

L'attività del Laboratorio in questo campo ha consentito di costruire un sistema completo di gestione del paziente, Clinsuite, che supporta in modo

informatizzato anche l'intero processo di prescrizione e somministrazione del farmaco. Clinsuite è entrato nell'uso quotidiano del personale sanitario dell'istituto.

*3. Applicazione di modelli matematici per l'elaborazione di segnali bioelettrici*

La disponibilità di strumentazione elettromedicale sofisticata consente oggi di registrare l'attività elettrica cerebrale durante l'esecuzione di prove con contenuto cognitivo complesso. Analogamente esistono apparati che permettono di registrare immagini del cervello durante il suo funzionamento (ad es. fMRI). Diventa sempre più importante poter disporre di modelli che consentano di fondere i risultati di queste diverse tipologie di esame per ottenere un quadro clinico integrato. Le ricerche in corso presso il nostro Laboratorio sono particolarmente indirizzate allo studio dei segnali EEG in congiunzione con immagini da risonanza funzionale e da NIRS (Near-Infrared Spectroscopy).

**REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010***Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Studio di tecnologie utilizzabili all'interno di campi magnetici ad alta intensità

*Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Studio di tecnologie utilizzabili all'interno di campi magnetici ad alta intensità

**VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE" DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

I dispositivi realizzati dal Laboratorio sono utilizzabili per la diagnostica e la riabilitazione.

*Sistema per la stimolazione oculomotoria nei soggetti in età pediatrica*

Permette di ottenere informazioni sul sistema visuo-oculomotore, uno dei sistemi sensoriali normalmente utilizzati per ottenere un corretto orientamento spaziale. L'analisi dei movimenti oculari costituisce inoltre un mezzo per effettuare una migliore diagnosi neurologica, in particolare per individuare patologie troncoencefaliche e cerebellari. Rispetto ad analoghi dispositivi commerciali, lo stimolatore realizzato è in grado di fornire una più vasta gamma di tipologie di stimoli visivi, anche complessi, e di rispondere alle esigenze di pazienti in età pediatrica o con limitata capacità di collaborazione.

*Apparecchiatura per la valutazione della verticale propriocettiva*

Consente di indagare la percezione di verticalità che si ottiene attraverso i canali propriocettivi. Utilizza una tecnologia innovativa (M.E.M.S.), caratterizzata da una miniaturizzazione spinta di elementi semiconduttori in congiunzione con elementi elettromeccanici o chimici. Lo strumento è in grado di trasmettere i dati in modalità wireless dai sensori ad una unità di elaborazione remota, senza fornire punti di riferimento al paziente durante l'esecuzione del test. Il software appositamente sviluppato provvede alla ricostruzione e visualizzazione tridimensionale della posizione del rilevatore rispetto all'ambiente e al calcolo dei parametri clinici.

*SOGNO: Sistema di Orientamento, Guida e Navigazione automatizzato all'interno di edifici pubblici*

È un dispositivo portatile in grado di fornire funzioni di NAVIGAZIONE: capacità di segnalare in anticipo la presenza di ostacoli fissi come scale, rampe, scivoli; ORIENTAMENTO: possibilità di conoscere la propria posizione all'interno dell'ambiente attrezzato; GUIDA: possibilità di predisporre molteplici percorsi lungo i quali il soggetto può essere accompagnato automaticamente.

Può essere facilmente utilizzato da qualunque tipologia di soggetti, ad esempio soggetti non vedenti, soggetti vedenti con difficoltà di orientamento spaziale, soggetti normodotati.

È configurabile ed adattabile ad ogni edificio, permettendo di attrezzare diversi ambienti con una installazione estremamente semplice e costi esigui.

*Dispositivo indossabile RF-ID per l'identificazione automatica del paziente e del personale in ospedale*

È costituito da un badge con tecnologia RF-ID che può essere utilizzato all'interno delle strutture ospedaliere. Il sistema è stato integrato con il software di gestione documenti clinici in uso in istituto, introducendo miglioramenti anche nel campo della sicurezza: per esempio si mascherano i dati sensibili quando l'operatore si allontana dalla postazione di lavoro e si riattiva l'accesso al suo ritorno.

*Dispositivo elettronico di controllo per un'ortesi, in particolare per un'ortesi atta ad essere applicata ad una mano di un paziente*

È un sistema di controllo che ha la funzione di governare gli attuatori, realizzati in materiale a memoria di forma, che costituiscono una ortesi per la riabilitazione della mano. Permette di far muovere ogni attuatore in modo in-

dipendente dagli altri, secondo schemi programmabili dal terapeuta in modo personalizzato per ciascun paziente. In questo modo il paziente può seguire percorsi riabilitativi ad hoc, direttamente al proprio domicilio.

*Apparecchiatura per il rilevamento delle condizioni di deambulazione di un individuo.*

È un sistema che integra alcuni sensori di carico dalle dimensioni estremamente ridotte all'interno di calzature o di solette personalizzate. Il dispositivo è in grado di registrare in modo dettagliato il modo in cui il paziente distribuisce il proprio peso sulle diverse zone del piede durante l'attività quotidiana domiciliare e per tutta la durata del periodo riabilitativo. I dati sono memorizzati su di una memory card che può essere consultata dal medico o dal fisioterapeuta che hanno in cura il paziente. Il dispositivo inoltre è in grado di colloquiare con il cellulare bluetooth del paziente fornendo molteplici feedback rispetto a diverse patologie in tempo reale.

*Sistema di scansione tridimensionale*

È un sistema, basato su un emettitore laser, per la ricostruzione tridimensionale di superfici. L'analisi della luce riflessa viene effettuata in tempo reale, con costi estremamente contenuti, tramite un dispositivo completamente allo stato solido. Le possibili applicazioni includono lo studio dei movimenti dei pazienti durante l'esecuzione di esami di risonanza magnetica, sia per ridurre gli artefatti da movimento, sia per l'acquisizione delle risposte a stimoli sensoriali.

La sperimentazione di modelli e tecnologie per la gestione di dati di pazienti ha portato alla messa in funzione in istituto di un sistema completo di gestione documentale del paziente, *Clinsuite*, che supporta l'attività quotidiana del personale nella pianificazione dei percorsi di trattamento, nella produzione dei referti, nella distribuzione delle informazioni, nella prescrizione del farmaco e nel controllo della sua somministrazione.

Integrato con *Clinsuite* è stato anche rilasciato il sistema *Meal/s*, che acquisisce le richieste di alimentazione dei pazienti e le trasmette alla cucina per l'opportuna lavorazione.

**PUBBLICAZIONI PRODOTTE**

Molteni E, Bianchi AM, Butti M, Reni G, Zucca C (2007); ANALYSIS OF THE DYNAMICAL BEHAVIOUR OF THE EEG RHYTHMS DURING A TEST OF SUSTAINED ATTENTION; Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, (1) 1298 – 1301

Molteni E, Bianchi AM, Butti M, Reni G, Zucca C (2008); COMBINED BEHAVIORAL AND EEG POWER ANALYSIS IN DAI IMPROVE ACCURACY IN THE ASSESSMENT OF SUSTAINED ATTENTION DEFICIT, *Ann Biomed Eng*, 36(7):1216-27.

Molteni E, Butti M, Bianchi A, Reni G (2008); ACTIVATION OF THE PREFRONTAL CORTEX DURING A VISUAL N-BACK WORKING MEMORY TASK WITH VARYING MEMORY LOAD: A NEAR INFRARED SPECTROSCOPY STUDY, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, (4) 4024 – 4027

Cavalleri M, Reni G (2008); ACTIVE MONITORING INSOLE: A WEARABLE DEVICE FOR MONITORING FOOT LOAD DISTRIBUTION IN HOME-CARE CONTEXT, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, (4) 4447 – 4450

Perego P, Forti S, Butti M, Crippa A, Valli A, Reni G (2009); REACH AND THROW MOVEMENT ANALYSIS WITH SUPPORT VECTOR MACHINES IN EARLY DIAGNOSIS OF AUTISM, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, (2) 2555 – 2558

## **BREVETTI**

### NAZIONALE

Titolare: IRCCS “Eugenio Medea” – Associazione La Nostra Famiglia

Inventori: Matteo Cavalleri, Federico Fiorani, Gianluigi Reni

SISTEMA PER SCANSIONI TRIDIMENSIONALI.

Data deposito: 29/12/2009

N. della domanda/Appln. No. MI2009A002329

## LINEA DI RICERCA N. 7

### BIOINFORMATICA

#### RESPONSABILI

**UBERTO POZZOLI**  
**MANUELA SIRONI**

#### UBERTO POZZOLI

Nato a Lecco il 12 Ottobre 1965



#### Istruzione

- 1994 Laurea in ingegneria ad indirizzo Bioingegneria, Politecnico di Milano

#### Esperienze professionali

- 1995-2002: consulenze presso ospedali, università e aziende
- 1995-oggi: ricercatore presso l' IRCCS E. Medea, Associazione La Nostra Famiglia, laboratorio di bioinformatica

#### Estratto delle pubblicazioni

Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi M  
GENOME-WIDE IDENTIFICATION OF SUSCEPTIBILITY ALLELES FOR VIRAL  
INFECTIONS THROUGH A POPULATION GENETICS APPROACH. PLoS Ge-  
net. 2010 Feb 19;6(2)

Pozzoli U, Fumagalli M, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi

M.THE ROLE OF PROTOZOA-DRIVEN SELECTION IN SHAPING HUMAN  
GENETIC VARIABILITY. Trends Genet. 2010 Mar;26(3):95-9.

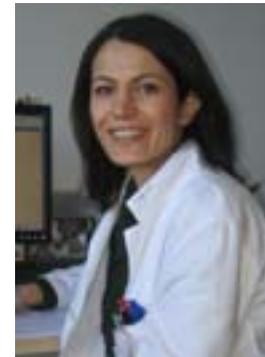
Cagliani R, Fumagalli M, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Torri F, Macchiardi F, Bre-  
solin N, Sironi M DIVERSE EVOLUTIONARY HISTORIES FOR BETA-ADRE-  
NORECEPTOR GENES IN HUMANS. Am J Hum Genet. 2009 Jul;85(1):64-  
75.

Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Riva S, Clerici M, Bresolin N,  
Sironi M PARASITES REPRESENT A MAJOR SELECTIVE FORCE FOR IN-  
TERLEUKIN GENES AND SHAPE THE GENETIC PREDISPOSITION TO AU-  
TOIMMUNE CONDITIONS. J Exp Med. 2009 Jun 8;206(6):1395-408.

Balconi M, Pozzoli U AROUSAL EFFECT ON EMOTIONAL FACE COM-  
PREHENSION: FREQUENCY BAND CHANGES IN DIFFERENT TIME INTER-  
VALS. Physiol Behav. 2009 Jun 22;97(3-4):455-62.

#### MANUELA SIRONI

Nata a Como il 30 Novembre 1971



#### Istruzione

- 1995 Laurea in Scienze Biologiche, Università degli Studi di Milano
- 2001 Specializzazione in Genetica Applicata, Università degli Studi di Mi-  
lano

#### Esperienze professionali

- 1996-1998: borsa di studio presso la Clinica Neurologica dell'Ospedale

Maggiore Policlinico, Milano. Campo d'interesse: miopatie mitocondriali, genetica delle distrofie muscolari;

- 1998-oggi: ricercatrice presso l'IRCCS "E. Medea" - Associazione La Nostra Famiglia, laboratorio di bioinformatica.

### Estratto delle pubblicazioni

Torri F, Akelai A, Lupoli S, Sironi M, Amann-Zalcenstein D, Fumagalli M, Dal Fiume C, Ben-Asher E, Kanyas K, Cagliani R, Cozzi P, Trombetti G, Lievers LS, Salvi E, Orro A, Beckmann JS, Lancet D, Kohn Y, Milanese L, Ebstein RB, Lerer B, Macciardi F FINE MAPPING OF AHI1 AS A SCHIZOPHRENIA SUSCEPTIBILITY GENE: FROM ASSOCIATION TO EVOLUTIONARY EVIDENCE. *FASEB J.* 2010 Apr 6; 24(8):3066-3082

Sironi M, Clerici M THE HYGIENE HYPOTHESIS: AN EVOLUTIONARY PERSPECTIVE. *Microbes Infect.* 2010 Feb 21; 12(6):421-427

Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi M GENOME-WIDE IDENTIFICATION OF SUSCEPTIBILITY ALLELES FOR VIRAL INFECTIONS THROUGH A POPULATION GENETICS APPROACH. *PLoS Genet.* 2010 Feb 19;6(2)

Pozzoli U, Fumagalli M, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi M THE ROLE OF PROTOZOA-DRIVEN SELECTION IN SHAPING HUMAN GENETIC VARIABILITY. *Trends Genet.* 2010 Mar;26(3):95-9.

Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Riva S, Clerici M, Bresolin N, Sironi M PARASITES REPRESENT A MAJOR SELECTIVE FORCE FOR INTERLEUKIN GENES AND SHAPE THE GENETIC PREDISPOSITION TO AUTOIMMUNE CONDITIONS. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1395-408.

### COLLABORATORI

Rachele Cagliani – *Biologa*

Giorgia Menozzi – *Matematica*

Stefania Riva – *Tecnica di laboratorio*

Matteo Cereda – *Bioingegnere*

Matteo Fumagalli - *Bioingegnere*

### INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

Il completamento del progetto genoma ha indicato che i geni umani sono molti meno di quanto ci si aspettasse e che la porzione genomica codificante

rappresenta meno del 2%. Inoltre, la disponibilità delle sequenze genomiche di altri organismi ha consentito di confrontarle con quella umana identificando un grande numero di sequenze conservate non codificanti e con funzione ignota. Studi recenti hanno inoltre dimostrato che circa il 60% del nostro genoma è trascritto e che molti trascritti rappresentano categorie molecolari "nuove" come, ad esempio, RNA antisenso o microRNA con probabile funzione regolatoria. Infine, alcuni lavori recenti hanno dimostrato che mutazioni in sequenze conservate non codificanti rappresentano la causa di patologie genetiche umane. Risulta evidente che lo studio delle regioni non codificanti del genoma umano rappresenta una delle sfide della genetica moderna.

Un obiettivo fondamentale della linea di ricerca in bioinformatica è proprio lo studio di tali sequenze, con particolare attenzione alla loro evoluzione e caratterizzazione funzionale.

Inerente a queste tematiche è lo studio dei meccanismi che regolano i fenomeni di splicing alternativo in cui le regioni non codificanti (e probabilmente anche i trascritti anti-senso) svolgono un ruolo importante. In particolare sequenze conservate introniche spesso rappresentano regolatori dell'efficienza di splicing. Analisi computazionali di sequenze conservate introniche hanno consentito di identificare nuovi elementi regolatori di splicing tessuto-specifici. Ma anche questo campo è aperto a nuove indagini, sia riguardo all'identificazione di regolatori in cis, sia per quanto concerne l'analisi di possibili trans-regolatori quali RNA-antisenso.

Inoltre, il completamento del progetto genoma ha consentito l'inizio e lo sviluppo di progetti volti ad analizzare e descrivere la viabilità genetica umana. Un aspetto importante dell'attività di ricerca della linea di bioinformatica è lo studio di tale variabilità e la comprensione dei processi evolutivi sottostanti. L'interesse in tali tematiche risiede non solo in una curiosità scientifica riguardo all'evoluzione della nostra specie, ma soprattutto nella possibilità di identificare nuove varianti funzionali con particolare riferimento a varianti geniche protettive o predisponenti per alcune malattie o tratti complessi. Analizzando i polimorfismi umani è possibile risalire alle forze evolutive che, nel corso del tempo, hanno modellato l'attuale variabilità genetica ed identificare quali varianti siano effettivamente funzionali. In accordo con tali osservazioni, sono state recentemente proposte teorie "evolutive" per spiegare l'insorgenza di numerose malattie comuni nell'uomo quali, ad esempio, ipertensione, malattie autoimmuni/allergie, schizofrenia, depressione, sindrome metabolica, autismo. Il laboratorio di bioinformatica ha messo a punto strumenti computazionali in grado di identificare le regioni sottoposte a selezione naturale, studiarne le caratteristiche e valutarne l'impatto su malattie a ereditarietà poligenica. Inoltre, approcci di genetica di popolazione consentono di analizzare dal punto di vista evolutivo i fattori ambientali che hanno contribuito a

plasmare la variabilità genetica umana e, conseguentemente, ad inquadrare in una nuova prospettiva l'interazione gene-ambiente, centrale nello sviluppo di numerose malattie comuni.

Un altro aspetto importante dell'attività di ricerca in bioinformatica riguarda lo studio di elementi genomici non codificanti nella regolazione di geni muscolo-specifici e l'identificazione di nuovi trascritti non-coding a funzione regolatoria con espressione muscolare. Ciò consente una migliore comprensione degli eventi molecolari coinvolti nei processi di differenziamento, crescita e apoptosi delle cellule muscolari e, auspicabilmente, l'identificazione di nuovi target mutazionali o loci modificatori.

Un altro indirizzo della linea di ricerca in bioinformatica riguarda lo studio degli eventi di ricombinazione legittima e illegittima nel genoma umano, con particolare attenzione ai meccanismi molecolari responsabili di aberrazioni cromosomiche e delezioni intrageniche. In questo ambito l'utilizzo di metodiche statistiche e computazionali rappresenta un utile strumento per l'identificazione di elementi strutturali o di sequenza che abbiano un ruolo nell'origine degli eventi di ricombinazione.

Infine l'esperienza maturata nell'impiego e nella messa a punto di strumenti di calcolo specifici e nella gestione dei database biologici ha consentito di evidenziare una serie di problematiche relative alla condivisione dei dati e dei formati per un efficiente impiego mediante diversi software comunemente impiegati nel campo. Per questa ragione è stato sviluppato un sistema software in grado di integrare in maniera semplice e rapida diverse risorse di calcolo e sorgenti di dati, rendendone al contempo la fruizione semplice e immediata anche da parte di un pubblico non specialistico attraverso semplici e intuitive interfacce web.

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2009*

- Identificazione e studio di varianti funzionali nel genoma umano e associazione con tratti fenotipici

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Identificazione e studio di regioni sottoposte a selezione naturale nel genoma umano, caratterizzazioni di varianti funzionali e associazione con fattori fenotipici
- RNA e struttura secondaria: nuovi target mutazionali per le malattie genetiche

### *Ricerca Ministeriale Finalizzata 2007*

JUVENILE AND PERINATAL STROKE: POPULATION GENETIC ANALYSIS FOR THE IDENTIFICATION OF PATHOGENIC ALLELES AND PREDISPOSING FACTORS

Periodo di riferimento: 10.12.2008 - 9.12.2011

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Manuela Sironi

## **VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO "TRASLAZIONALE" DELLE RICERCHE CONDOTTE)**

Il completo sequenziamento del genoma umano, così come i progetti volti a descrivere la variabilità genetica umana, hanno generato un'enorme mole di dati che necessitano di strumenti innovativi per essere analizzati e sfruttati. E' ormai superato l'approccio gene/proteina che ha pur dato risultati importantissimi in passato ma che oggi mostra tutti i suoi limiti nel fornire strumenti per la comprensione dei meccanismi patogenetici. Si sa che i nostri (relativamente pochi) geni interagiscono in modi complessi non solo a livello dei loro prodotti (le proteine) ma anche a livello genomico. La regolazione dell'espressione, l'editing post-trascrizionale, l'esistenza di forme alternative di splicing e, in generale, i fenomeni epigenetici sono meccanismi fondamentali e complessi per la cui comprensione abbiamo ancora moltissima strada da fare. Chiarirne il funzionamento è importante non solo da un punto di vista conoscitivo, ha implicazioni fondamentali nell'impiego di approcci innovativi alla cura e alla riabilitazione. Mutazioni, o semplicemente varianti geniche possono interferire con questi meccanismi di regolazioni o semplicemente modificarli: a seconda dell'effetto di una variazione nel genoma diversi saranno gli effetti sulla "fitness" dell'individuo e la selezione naturale agirà di conseguenza.

Risulta quindi evidente che lo studio di varianti geniche rappresenta un elemento fondamentale sia per la definizione della suscettibilità a numerose malattie complesse sia per la messa a punto di nuovi agenti farmacologici personalizzati (farmacogenomica). Ci aspettiamo quindi che approcci di genetica di popolazione portino all'identificazione di varianti funzionali e varianti di suscettibilità per determinate patologie.

Lo studio dei meccanismi che operano a vari livelli nel genoma umano ha dunque delle ricadute cliniche fondamentali, dalle più dirette, come ad esempio l'individuazione di target diagnostici finora ignoti, a quelle più sottili, ma non per questo meno importanti, che la disponibilità di conoscenze di questo tipo può indurre tra i clinici che hanno in tal modo a disposizione strumenti

conoscitivi nuovi e in grado di affrontare problematiche difficili anche solo da immaginare fino a pochissimo tempo fa. Il nostro scopo è quello di rendere condivisi e fruibili i risultati ottenuti dall'attività di ricerca, anche attraverso lo sviluppo di appositi strumenti e interfacce informatiche.

### **PUBBLICAZIONI PRODOTTE**

Cagliani R, Fumagalli M, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Torri F, Macchiardi F, Bresolin N, Sironi M (2009); DIVERSE EVOLUTIONARY HISTORIES FOR BETA-ADRENORECEPTOR GENES IN HUMANS; *American Journal of Human Genetics*, 85(1):64-75

Cagliani R, Fumagalli M, Pozzoli U, Riva S, Cereda M, Comi GP, Pattini L, Bresolin N, Sironi M (2009); A COMPLEX SELECTION SIGNATURE AT THE HUMAN AVPR1B GENE; *BMC Evolutionary Biology*, 9:123

Cagliani R, Fumagalli M, Riva S, Pozzoli U, Comi GP, Bresolin N, Sironi M (2010); GENETIC VARIABILITY IN THE ACE GENE REGION SURROUNDING THE ALU I/D POLYMORPHISM IS MAINTAINED BY BALANCING SELECTION IN HUMAN POPULATIONS; *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(2):131-134 – Rapid Communication

Cagliani R, Fumagalli M, Riva S, Pozzoli U, Fracassetti M, Bresolin N, Comi GP, Sironi M (2010); POLYMORPHISMS IN THE CPB2 GENE ARE MAINTAINED BY BALANCING SELECTION AND RESULT IN HAPLOTYPE-PREFERENTIAL SPLICING OF EXON 7; *Molecular Biology and Evolution*, 27(8):1945-1954

Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Menozzi G, Bresolin N, Sironi M (2009); A POPULATION GENETICS STUDY OF THE FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER GENE: EVIDENCE OF BALANCING SELECTION UNDER AN OVERDOMINANCE REGIME; *Genes and Immunity*, 10(8):678-686

Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Menozzi G, Bresolin N, Sironi M (2009); WIDESPREAD BALANCING SELECTION AND PATHOGEN-DRIVEN SELECTION AT BLOOD GROUP ANTIGEN GENES; *Genome Research*, 19(2):199-212

Fumagalli M\*, Pozzoli U\*, Cagliani R, Comi GP, Riva S, Clerici M, Bresolin N, Sironi M (2009); PARASITES REPRESENT A MAJOR SELECTIVE FORCE FOR INTERLEUKIN GENES AND SHAPE THE GENETIC PREDISPOSITION TO AUTOIMMUNE CONDITIONS; *The Journal of Experimental Medicine*,

206(6):1395-1408

\* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi M (2010); GENOME-WIDE IDENTIFICATION OF SUSCEPTIBILITY ALLELES FOR VIRAL INFECTIONS THROUGH A POPULATION GENETICS APPROACH; *Plos Genetics*, 6(2):E1000849

Pozzoli U, Fumagalli M, Cagliani R, Comi GP, Bresolin N, Clerici M, Sironi M (2010); THE ROLE OF PROTOZOA-DRIVEN SELECTION IN SHAPING HUMAN GENETIC VARIABILITY; *Trends in Genetics*, 26(3):95-99

Torri F, Akelai A, Lupoli S, Sironi M, Amann-Zalcenstein D, Fumagalli M, Dal Fiume C, Ben-Asher E, Kanyas K, Cagliani R, Cozzi P, Trombetti G, Strik Lievers L, Salvi E, Orro A, Beckmann JS, Lancet D, Kohn Y, Milanese L, Ebstein RB, Lerer B, Macchiardi F (2010); FINE MAPPING OF AHI1 AS A SCHIZOPHRENIA SUSCEPTIBILITY GENE: FROM ASSOCIATION TO EVOLUTIONARY EVIDENCE; *The FASEB Journal*, 24(8):3066-3082

**LINEA DI RICERCA N. 8****ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI SANITARI****RESPONSABILE****DAMIANO RIVOLTA**

Nato a Como il 21 luglio 1971

**Istruzione**

- Laureato in Ingegneria Gestionale presso il Politecnico di Milano A.A. 1998/1999 presentando una tesi su “Applicazioni strategiche della tecnologia internet nelle imprese di servizi”
- Ha frequentato numerosi corsi di organizzazione e management quali, ad esempio, “La Progettazione della Struttura Organizzativa”, il “Project Management”, “L’organizzazione delle aziende sanitarie”.

**Esperienze professionali**

- Dal gennaio 1999 al febbraio 2005 ha lavorato come Management Consultant nella divisione “Sanità” della società di consulenza “Galvano & Associati” di Milano.  
Tra i principali progetti seguiti vi sono:
  - La definizione del Piano di Organizzazione dell’Istituto dei Tumori di Milano
  - L’analisi della spesa sanitaria nella Regione Liguria
  - La realizzazione dei Dipartimenti nell’Azienda Sanitaria Locale di Car-

bonia (Ca)

- La progettazione ed implementazione del Sistema di Gestione per la Qualità di numerose aziende sanitarie pubbliche e private quali, ad esempio, il Policlinico di Milano, I.C.P. Milano, A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo
- A febbraio 2005 viene assunto dall’Associazione “La Nostra Famiglia” nel settore organizzazione con la responsabilità di favorire lo sviluppo del sistema qualità nei Poli dell’Associazione e supportare la Direzione Generale in particolari progetti di organizzazione
- A gennaio 2007 assume l’incarico di Coordinatore Organizzativo della Sede di Bosisio Parini entrando a far parte del Comitato Direttivo della Sede
- A gennaio 2008 diviene Vice Direttore Generale Regionale per le sedi della Regione Lombardia con delega particolare alla gestione della Sede di Bosisio Parini

**Attività Didattica**

- Dal 2001 al 2005 è stato docente per i corsi IREF-SDS in collaborazione, nelle diverse edizioni, con gli Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano, l’Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, l’ASL della Provincia di Sondrio.
- Negli anni accademici 2005 - 2006 e 2006 - 2007 è stato docente e responsabile del corso integrato di “Organizzazione Aziendale” del terzo anno del Corso di Laurea per Educatori Professionali dell’Università dell’Insubria di Varese/Como.
- E’ stato docente in numerosi Corsi accreditati per il Programma Ministeriale ECM (Educazione Continua in Medicina) attinenti l’Organizzazione Aziendale, lo sviluppo della Qualità dei Servizi, il Project Management.

**INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI**

L’indirizzo generale della ricerca che l’Istituto sviluppa nel settore dedicato alla organizzazione dei servizi sanitari espressamente riferiti alla cura e riabilitazione delle disabilità in età evolutiva affronta l’evoluzione delle tecniche diagnostiche e riabilitative valutando la loro efficacia ed efficienza in termini di outcome rispetto alle risorse impiegate.

L’Istituto ha inteso affrontare alcuni profili di indagine che vengono suggeriti da problematiche nuove che derivano da tale quadro, il quale evoca, anzitutto, la necessità di ripuntualizzare strumenti affidabili ed efficaci al fine di definire il profilo funzionale del paziente.

L'acquisizione di nuove ipotesi patogenetiche e la maturazione di nuovi modelli neurofisiologici, che determinano a loro volta l'introduzione di innovative modalità di presa in carico del soggetto, tendono a scomporre il quadro di una uniforme applicazione di protocolli, per cui diventa importante verificare, attraverso una ricognizione degli approcci riabilitativi nelle disabilità neuropsichiche complesse, come si distribuiscono nelle nostre Regioni e tra diversi Paesi europei i punti di contatto e quelli di divergenza, in vista di una ricomposizione di linee di intervento convalidate e condivise.

Tale percorso di ragionata omogeneizzazione dei percorsi terapeutico-riabilitativi ha ovviamente bisogno di rapportarsi a strumenti attendibili di misurazione dell'efficacia del trattamento, che diano conto della "qualità della vita associata allo stato di salute", cioè di un parametro in cui confluiscono elementi oggettivi e percezioni soggettive.

Alla luce di questi parametri, diventa fondamentale quantificare non il mero assorbimento di risorse di un percorso riabilitativo, ma anche le successive ricadute e risparmi in termini di "costo sociale" durante la vita del paziente.

In un contesto che evolve rapidamente sotto il profilo tecnico, è necessario sviluppare una progettualità che, secondo una connotazione operativo-professionale di larga interdisciplinarietà, consenta di creare modelli a "rete" costituiti da una fattuale e concreta presenza di strutture ad hoc che permettano idealmente una uniforme facoltà di accesso ai servizi, creando diversi livelli assistenziali dove indirizzare le diverse esigenze e bisogni.

Diventa, altresì, evidentemente di estremo interesse studiare - in stretta connessione al territorio - dove si presentino eventuali colli di bottiglia che, al contrario, limitino o rendano diseguale, per diversi raggruppamenti di cittadini, l'esercizio del proprio diritto alla salute e l'effettiva fruizione delle nuove potenzialità offerte dallo sviluppo della ricerca scientifica.

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2009-2010

### *Ricerca Ministeriale Corrente 2010*

- Sviluppo attività di integrazione scolastica per alunni con disabilità: confronto tra metodologie in due modelli regionali diversi

### *Altri progetti*

Call per la Ricerca Indipendente - Regione Lombardia

"STUDIO E DEFINIZIONE DI STRUMENTI PER L'OTTIMIZZAZIONE E LA MESSA IN RETE DI INTERVENTI INTEGRATI OSPEDALE/TERRITORIO PER UTENTI IN ETA' EVOLUTIVA AFFETTI DA MALATTIA RARA".

Periodo di riferimento: 22.01.2010 - 21.01.2012

Polo Scientifico: Bosisio Parini - Partner

Responsabile: Ing. Damiano Rivolta

Coordinatore: A.O. "S. Carlo Borromeo" – Milano

Bando CCM Ministero della Salute

"MESSA A PUNTO DI PROTOCOLLI DI VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ BASATI SUL MODELLO BIOPSIOSOCIALE E LA STRUTTURA DESCRITTIVA DELLA CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DEL FUNZIONAMENTO DISABILITÀ E SALUTE (ICF9)"

Periodo di riferimento: 27.09.2007 - 21.05.2009

Polo Scientifico: Conegliano - Pieve di Soligo - Partner

Responsabile: Dr. Andrea Martinuzzi

Coordinatore: Agenzia Regionale della Sanità Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia.

## PUBBLICAZIONI PRODOTTE

Bonanni P, Gobbo AM, Nappi S, Moret O, Nogarol A, Santin M, Randazzo G, Martinuzzi A (2009); FUNCTIONING AND DISABILITY IN PATIENTS WITH ANGELMAN SYNDROME: UTILITY OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING DISABILITY AND HEALTH, CHILDREN AND YOUTH ADAPTATION FRAMEWORK; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S121-S127

Conclave M, Fusaro G, Sala M, Martinuzzi A, Russo E, Frare M, Gorini G, Leonardi M, Raggi A (2009); THE ICF AND LABOUR POLICIES PROJECT: THE FIRST ITALIAN NATION-WIDE EXPERIENCE OF ICF IMPLEMENTATION IN THE LABOUR SECTOR; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S16-S21

De Polo G, Pradal M, Bortolot S, Buffoni M, Martinuzzi A (2009); CHILDREN WITH DISABILITY AT SCHOOL: THE APPLICATION OF ICF-CY IN THE VENETO REGION; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S67-S73

Francescutti C, Frattura L, Troiano R, Gongolo F, Martinuzzi A, Sala M, Meucci P, Raggi A, Russo E, Buffoni M, Gorini G, Conclave M, Petrangeli A, Solipaca A, Leonardi M (2009); TOWARDS A COMMON DISABILITY ASSESSMENT FRAMEWORK: THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ISSUES FOR PROVIDING PUBLIC SERVICES AND BENEFITS USING ICF; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S8-S15

Francescutti C, Fusaro G, Leonardi M, Martinuzzi A, Sala M, Russo E, Frare M, Pradal M, Zampogna D, Cosentino A, Raggi A (2009); ITALIAN ICF TRAINING PROGRAMS: DESCRIBING AND PROMOTING HUMAN FUNCTIONING

NING AND RESEARCH; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S46-S49

Griffo GP, Leonardi M, Martinuzzi A, Francescutti C, Raggi A, Kosic V, Barbieri PV (2009); MOVING TOWARDS ICF USE FOR MONITORING THE UN CONVENTION ON THE RIGHTS OF PERSONS WITH DISABILITIES: THE ITALIAN EXPERIENCE; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S74-S77

Leonardi M, Martinuzzi A (2009); ICF AND ICF-CY FOR AN INNOVATIVE HOLISTIC APPROACH TO PERSONS WITH CHRONIC CONDITIONS; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S83-S87

Martinuzzi A, Salghetti AM, Betto S, Russo E, Leonardi M, Raggi A, Francescutti C (2010); THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING DISABILITY AND HEALTH, VERSION FOR CHILDREN AND YOUTH AS A ROAD-MAP FOR PROJECTING AND PROGRAMMING REHABILITATION IN A NEUROPAEDIATRIC HOSPITAL UNIT; Journal of Rehabilitation Medicine, 42(1):49-55

Petacchi E, Armellin MT, Facchin D, Gubernale M, Moret O, Buffoni M, Salghetti AM, Martinuzzi A (2009); THE DYSTONIC CHILD TREATED WITH DEEP BRAIN STIMULATION: ICF READING OF A HIGH-TECH APPROACH; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S159-S169

Salghetti AM, Betto S, Russo E, Petacchi E, Pradal M, Martinuzzi A (2009); PROJECTING AND PROGRAMMING REHABILITATION BASED ON ICF-CY FORMAT IN A NEUROPEDIATRIC HOSPITAL UNIT; Disability and Rehabilitation, 31(S1):S55-S60

## LINEA DI RICERCA N. 9

### BIOETICA

#### RESPONSABILE

#### LEONARDO LENZI

Nato a Firenze il 28.03.1962



#### Istruzione

- Laurea in Teologia presso la Pontificia Università Lateranense con votazione *Summa cum Laude* (1994).
- Specializzazione in Antropologia Teologica in corso presso la Facoltà Teologica dell'Italia Centrale – Firenze.
- Corso di Perfezionamento in Bioetica presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore – sede di Roma (1998).
- Corsi di formazione in Bioetica (livello base/avanzato) presso la Fondazione Lanza (PD) (1997-1998).

#### Esperienze professionali e Attività Didattica

- Docente di Teologia Morale Generale e Speciale presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore – sede di Milano.
- Docente di Bioetica e Deontologia Professionale nei Corsi OSS, post-diploma e post-laurea, promossi e organizzati dall'Associazione La Nostra Famiglia – sede di Bosisio Parini (LC).
- Componente esperto presso il Comitato Etico dell'I.R.C.C.S. "Eugenio Medea".

- Docente del modulo "Mediazione dei conflitti in ambito sanitario" all'interno del Master Universitario di I livello *Il lavoro sociale in ambito clinico sanitario* (Università Cattolica del Sacro Cuore).
- Docente Coordinatore dell'ambito *Etica della Cura* presso la Fondazione "Angelo Abriani" – Accademia della Carità – Milano.
- Dal 1997 al 2004 è stato Ricercatore e borsista presso il Centro di Bioetica dell'Istituto Auxologico Italiano IRCCS (diretto dal Prof. Luciano Eusebi).

#### Pubblicazioni (ambito bioeticistico)

- "Medicina predittiva: un approccio antropologico" in C. Bresciani (ed.) *Genetica e medicina predittiva: verso un nuovo modello di medicina?*, Milano: Giuffrè 2000
- "Sul crinale fra due abissi: etica e neuroscienze" in L. Lenzi (ed.) *Neurofisiologia e teorie della mente - Etica e neuroscienze*, Vita e Pensiero 2005

#### COLLABORATORI

Salvaterra Mariaelena – *Laureata in Giurisprudenza*

#### INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

La linea di ricerca dedicata alla bioetica si propone di affiancare l'attività clinica e di sperimentazione dell'Istituto, non soltanto considerando i profili etici delle ricerche e delle pratiche già in atto – e quindi rendendosi disponibile alle varie Unità Operative e in particolare al Comitato di etica in relazione alle questioni su cui esso deve pronunciarsi – ma, laddove sia possibile, anticipando gli scenari moralmente problematici su cui andrà a situarsi la ricerca nei vari ambiti; il proposito è che – in accordo con la storia e i principi fondamentali ispiranti l'IRCCS E. Medea – l'etica, pur nella evidente consapevolezza dei propri limiti di metodo e di contenuto, possa attivamente contribuire anche all'orientamento della ricerca stessa, collaborando quindi a individuare le direzioni possibili verso le quali l'Istituto di muoverà nel futuro.

In sintonia con l'attenzione specifica dedicata dall'IRCCS E. Medea, fin dalla sua fondazione, all'infanzia e in generale all'età evolutiva, principale obiettivo della linea di ricerca in bioetica sarà quello di prendere in esame i problemi ad essa relativi: non tanto nel tentativo di costruire una bioetica *dell'*infanzia, ma piuttosto una bioetica *con* l'infanzia, ovvero includendo bambino e famiglia nell'unico orizzonte della cura.

Di seguito saranno indicate alcune macroquestioni di carattere bioetico e biogiuridico inevitabilmente collegate al trattamento del paziente bambino,

adolescente e giovane adulto:

- la *decisione* in ordine al trattamento sanitario e il tema del *consenso*. Si tratta evidentemente di un orizzonte altamente problematico, su cui interagiscono concetti (come la *potestà genitoriale*) elaborati dal diritto in altra epoca e soprattutto in relazione a questioni di carattere patrimoniale e l'evidente diritto del minore ad essere coinvolto nelle decisioni sanitarie che lo riguardano, che certamente non può essere rinviato alla maggiore età. Così come in altri ambiti dell'esistenza umana, anche nell'ambito sanitario il bambino oppone resistenza ad approcci giuridicamente o eticamente formalistici: è necessario lo sviluppo di pratiche giocate all'interno di un buon senso (senso-buono, che include naturalmente in sommo grado il rigore argomentativo) progettuale che dovrà essere necessariamente partecipativo e collaborativo. All'interno di questo tema sarà preso in esame il rapporto del personale medico, infermieristico e sociale con il paziente bambino, con i problemi di segreto professionale, della comunicazione della diagnosi, della riservatezza;
- il *dolore* – particolarmente cronico - del paziente bambino. Si tratta di un elemento di difficilissima rappresentabilità. L'insopportabilità del dolore del bambino per la famiglia e anche per il personale sanitario rischia di influenzare le scelte sanitarie, con la conseguenza di concepire il bambino in relazione all'adulto e non in sé. L'etica medica diventa cruciale al cospetto del dolore del bambino, perché essa ha il compito di contribuire a indicare quali sono le vie per promuovere il miglior interesse del bambino stesso laddove la psicologia del paziente, dei genitori e del personale sanitario vengono messe duramente alla prova;
- la *famiglia* e il suo ruolo nella terapia. Le decisioni sanitarie prese su bambini nel contesto di relazioni familiari complesse (genitori separati o in dissenso, bambini affidati o in affidamento preadottivo). La presenza dei genitori accanto al bambino ospedalizzato. La famiglia come nucleo di assistenza alternativo all'ospedalizzazione, con differente modulazione della terapia e evidenti ricadute sociali quanto ai costi dell'intervento e quindi all'allocazione delle risorse. Le patologie e i disturbi provocati dalle condizioni di disagio familiare. Le abitudini nocive al bambino dell'ambiente e della famiglia (fumo, sedentarietà, alimentazione irregolare o dannosa). Le malattie dei genitori e le relative cure in quanto si riflettono sul bambino;
- la *sperimentazione* clinica e farmacologica, con particolare riferimento alla sperimentazione su bambini particolari (neonati, con handicap, etc.);
- la bioetica nella sua dimensione *internazionale*. Quale bioetica possibile per i bambini e le famiglie nei paesi in via di sviluppo. Possibile uso dei

concetti messi a punto dalla bioetica al fine di esigere il rispetto dei diritti umani fondamentali. La bioetica del bambino immigrato in Italia: mediazione culturale, ma anche diagnostica e terapeutica.

- gli aspetti etici, legali e sociali del biobanking pediatrico: quale regolamentazione per la ricerca con materiale biologico di provenienza pediatrica? Il coinvolgimento dei ricercatori come focus per la messa a punto di *best practice guidelines*
- l'etica delle neuroscienze e la neuroscienza morale quali paradigmi di interrogazione del pensiero, della presa di decisioni e del comportamento morale in età evolutiva: l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale per immagini e dei modelli neuropsicologici per l'esplorazione dei meccanismi di funzionamento cerebrale correlati al giudizio morale

## REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2010

### Ricerca Ministeriale Corrente 2010

- La disabilità neurologica del paziente bambino: individuazione e sviluppo dei problemi etici e giuridici inerenti al pediatric biobanking

## LINEA DI RICERCA N. 10

### NEUROIMAGING

#### RESPONSABILE

#### FABIO MARIA TRIULZI

Nato a Milano il 31.12.1957



#### Istruzione

- 26 luglio 1983 – Laurea in Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Milano
- 1983-1986 - Specializzazione in Medicina Nucleare - Università degli Studi di Milano
- 1986-1989 - Specializzazione in Radiologia - Università degli Studi di Milano

#### Esperienze Professionali

- Da settembre 2000 a oggi - Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini, Direttore SC Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica – Ospedale dei Bambini “V. Buzzi” - Milano
- Agosto 1985 - settembre 2000 - Neurologo presso il Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS Fondazione S Raffaele, Milano

#### Affiliazione a Società Scientifiche

Società Italiana di Neuroradiologia (Presidente Eletto 2010-12)

Società Italiana di Radiologia (Responsabile del gruppo di studio di RM fe-

tale)

Società Europea di Radiologia

American Society of Pediatric Neuroradiology (Membro Fondatore)

#### Attività Didattica

- Da settembre 1989 – a oggi - Professore a contratto di Neuroradiologia Pediatrica all'Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica e in Neuropsichiatria Infantile

#### Estratto delle pubblicazioni

Fumagalli M, Ramenghi LA, Righini A, Groppo M, Bassi L, De Carli A, Parazzini C, Triulzi F, Mosca F (2009); CEREBELLAR HAEMORRHAGES AND PONS DEVELOPMENT IN EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS; Front Biosci (Elite Ed). 2009 Jun 1;1:537-41.

Righini A, Parazzini C, Doneda C, Arrigoni F, Triulzi F (2009); PRENATAL MR IMAGING OF THE NORMAL PITUITARY STALK; AJNR Am J Neuroradiol. 2009 May;30(5):1014-6. Epub 2009 Feb 4.

Triulzi F (2008); PAEDIATRIC NEUROIMAGING; Neurol Sci. 2008 Oct;29 Suppl 3:342-5. Review.

Parazzini C, Righini A, Rustico M, Consonni D, Triulzi F; PRENATAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING: BRAIN NORMAL LINEAR BIOMETRIC VALUES BELOW 24 GESTATIONAL WEEKS; Neuroradiology. 2008 Oct;50(10):877-83. Epub 2008 Jun 19.

Righini A., Avagliano L., Doneda C., Pinelli L., Parazzini C., Rustico M., Triulzi F., Bulfamante G. (2008); PRENATAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF OPTIC NERVE HEAD COLOBOMA; Prenat Diagn. 2008 Mar;28(3):242-6.

#### INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

La linea di ricerca in “neuroimaging” si è costituita recentemente a seguito della acquisizione di una apparecchiatura RM a 3 T presso l'IRCCS E. Medea con la costituzione del *Centro Studi di Neuroimaging dell'Età Evolutiva (CeSNE)*.

Gli obiettivi per il 2009 sono stati sinteticamente

- Acquisizione, installazione e start up dell'attività diagnostica e di ricerca clinica di un apparecchio RM a 3T presso l'IRCCS E. Medea

- Definizione delle linee di ricerca e collaborazione del CeSNE anche in relazione alla partnership dell'IRCCS "E. Medea" con il progetto "IMAGO 7" per la installazione della prima apparecchiatura RM a 7 T per studi sull'uomo in Italia

### PERCHÉ UNA RM A 3T?

Gli apparecchi a 3T sono fra gli apparecchi commerciali quelli dotati del massimo rapporto segnale/rumore (S/R), anche se in Italia la loro diffusione soffre ancora di alcune limitazioni (solo per attività di ricerca in IRCCS e strutture universitarie). L'apparecchio installato presso l'IRCCS "E. Medea" dispone inoltre - prima installazione in Italia - di una bobina di ricezione dell'encefalo costituita da 32 elementi. Questo consente di aumentare ulteriormente il segnale in ricezione rispetto alle tradizionali bobine dell'encefalo costituita da 8, 12 o 16 elementi.

Massimizzare il S/R offre una serie di vantaggi in tutte le principali applicazioni della RM. In particolare consente di:

- Ridurre ulteriormente le dimensioni del pixel e del voxel con risoluzione in piano inferiore agli 0.5 x 0.5 mm per spessori attorno al 1.5 mm
- Migliorare la risoluzione angolare negli studi di trattografia
- Migliorare l'effetto BOLD e la sua localizzazione
- Migliorare la risoluzione della MRS e la definizione degli spettri

### LINEE DI RICERCA

Da un punto di vista tecnico-organizzativo verranno sviluppate tre principali aree di ricerca:

#### a. Morfostrutturale

Le attività di questa area comprenderanno i seguenti campi di ricerca:

- Microscopia RM
- High Angular DTI
- Voxel based morphometry

#### b. Biochimica

Le attività di questa area comprenderanno i seguenti campi di ricerca:

- High resolution spectroscopy
- Quantificazione spettrale

#### c. Funzionale

Le attività di questa area comprenderanno i seguenti campi di ricerca:

- High resolution BOLD
- Perfusion con ASL

### RICERCHE IN ATTO E PROGRAMMATE

Le ricerche attualmente avviate dal CeSNE in collaborazione con le altre linee di ricerca del IRCCS sono:

#### 1. Valutazione mediante Risonanza Magnetica funzionale (fMR) di pazienti emiplegici pre e post trattamento con constraint therapy

Linea di Ricerca: Riabilitazione Neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale (Dr.ssa Turconi, Polo di Bosisio)

#### 2. Valutazione di elementi prognostici nel risveglio dal coma attraverso tecniche combinate di RM, fRM, studio polisonnografico e tecnica fNIRS (Functional Near Infrared Reflectance Spectroscopy)

Linea di Ricerca: Riabilitazione Neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale (Dr.ssa Strazzer, Polo di Bosisio)

#### 3. Studio di neuroimaging avanzato (volumetria, trattografia, spettroscopia, RMN e PET (FDG PET) in soggetti con malattia del I motoneurone molecolarmente definite

Linea di Ricerca: Riabilitazione neuromotoria e neuropsicologia funzionale (Dr.ssa Turconi, Polo di Bosisio e Dr. Martinuzzi, Polo di Conegliano)

#### 4. Le basi neurobiologiche dell'interazione precoce madre-bambino: studio clinico, neurochimico, neurofisiologico e di neuroimaging funzionale.

Linea di Ricerca: Neuropatologia (Dr. Montirosso, Dr. Borgatti, Polo di Bosisio)

#### 5. Studio di tecnologie per l'esecuzione di prove cognitive e comportamentali all'interno di campi magnetici ultraalti (>= 3T)

Linea di Ricerca: Bioingegneria (Dr. Cavalleri, Polo di Bosisio)

Le linee di ricerca proprie del CeSNE che partiranno entro la fine del 2010 sono:

#### 1. Protocollo di acquisizione di dati morfologico-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) in popolazione pediatrica con normale sviluppo neurologico.

La conoscenza della crescita e dello sviluppo normale delle strutture del

sistema nervoso centrale è requisito pressoché imprescindibile per poter comprendere in maniera approfondita l'ampio spettro di patologia cerebrale, malformativa e non, che può colpire i pazienti in età pediatrica, quale quelli afferenti al presente IRCCS.

Passare ad un'analisi quantitativa, standardizzata e non più soggettiva delle indagini RM, è fondamentale per poter estendere le potenzialità diagnostiche della metodica in questo complesso ambito di patologie, quali ad esempio i disturbi dello sviluppo neurologico con ritardo psicomotorio ove ancora la percentuale di esami valutati soggettivamente negativi raggiunge valori molto elevati (sino al 40%).

Attualmente nella letteratura medica internazionale non sono disponibili data-base consistenti e significativi di RM cerebrali normali in età pediatrica costruiti con apparecchio a 3T. I data-base già acquisiti con apparecchi da 1,5 T purtroppo non sono utilizzabili negli studi neuroradiologici su pazienti pediatrici a 3T, per essenziali differenze quantitative di risoluzione spaziale e risoluzione di contrasto tra le varie strutture cerebrali.

Per ovviare a tale carenza è necessario "costruire" autonomamente un archivio di RM cerebrali di soggetti pediatrici sani il più ampio e uniforme possibile. Scopi del progetto

- Costruire un data-base di misure quantitative morfo-funzionali acquisite a 3Tesla, come parametro statistico normale di riferimento cui porre in relazione analoghi dati acquisiti in popolazioni pediatriche con patologie del sistema nervoso centrale congenite ed acquisite.
- Ottenere dati quantitativi su volumetria cerebrale, tensore di diffusione, spettroscopia e risonanza funzionale (fMRI) nella popolazione pediatrica con normale sviluppo psicomotorio, anamnesi clinica neurologica negativa, esame clinico neurologico negativo.

## **2. Protocollo di acquisizione di dati morfologico-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) in popolazione pediatrica con patologia neurologica dell'età evolutiva associata a ritardo mentale e/o disturbo del comportamento.**

La risonanza magnetica ha permesso di ottenere, negli ultimi due decenni, importanti progressi nell'individuazione delle anomalie morfologiche cerebrali che possono ricorrere nelle patologie neurologiche dell'età evolutiva associate a ritardo mentale e ai disturbi del comportamento [Barkovich 2005, 2007, 2009].

La diagnosi è stata per lo più limitata a quelle classi di patologie in cui la tradizionale osservazione qualitativa da parte degli esperti di neuroimaging poteva fornire informazioni sufficientemente specifiche; gli studi di neuroi-

maging si sono pertanto concentrati su alterazioni/lesioni/malformazioni che di per se stesse risultavano ben distinguibili rispetto al quadro del normale cervello in via di sviluppo.

Tuttavia dalla pratica clinica quotidiana risulta che, in pazienti affetti da quadri patologici con ritardo mentale, un gran numero di esami di neuroimaging siano giudicati normali, proprio sulla base dei soli tradizionali criteri di valutazione qualitativa. Il numero dei "falsi negativi" risulta significativo (sino ad un 40% a seconda delle casistiche).

È in realtà altamente probabile che modificazioni morfo-funzionali dell'encefalo in questi casi siano presenti, anche se non rilevabili con analisi tradizionale.

Recentemente, nel campo della ricerca clinica avanzata in neuroimaging, sono stati sperimentati approcci metodologici di tipo analitico quantitativo allo studio delle patologie neurologiche, soprattutto nell'adulto (es. demenze, parkinsonismi, etc.). Tali innovative tecniche di acquisizione ed elaborazione delle immagini (es: voxel based morphometry, tensore di diffusione e anisotropia frazionata, spettroscopia, RM funzionale-fMRI) permettono di ottenere informazioni maggiormente dettagliate e approfondite rispetto al puro dato morfologico tradizionale. In particolare esse possono fornire dati quantitativi su popolazioni clinicamente omogenee tali da essere confrontati con analoghi dati quantitativi provenienti da popolazione pediatrica sana di pari età. L'esperienza applicativa di tali tecniche nel campo della patologia dell'età evolutiva con ritardo mentale è ancora limitata [Verbruggen 2009, Haas 2009].

L'utilizzo di un magnete a 3T, dotato di maggiore risoluzione spaziale rispetto alle apparecchiature tradizionali, combinato ad un approccio di post-processing delle immagini di tipo quantitativo, potrebbe aiutare a ridurre la percentuale di esami falsamente negativi attualmente ancora presente in questo campo di patologia neurologica pediatrica.

Inoltre, correlare anomalie quantitative (es. selettiva riduzione-aumento di volume di strutture cerebrali od alterati indici di organizzazione delle strutture della sostanza bianca) con dati genetici potrebbe fornire importanti informazioni sulla fisiopatologia di tali patologie.

Scopi del progetto

- Costruire un data-base di misure quantitative morfo-funzionali, acquisite a 3 Tesla, su pazienti affetti da patologie dello sviluppo con ritardo mentale e/o disturbi del comportamento
- Ottenere dati quantitativi su volumetria cerebrale, tensore di diffusione, spettroscopia, fMRI nella popolazione suddetta, da confrontare con le misure ottenute su analoga popolazione di individui sani.

- Correlare i dati quantitativi di neuroimaging con quelli provenienti dall'analisi genetica correntemente attuata in tali popolazioni.

### **3. Protocollo di acquisizione di dati morfologico-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) e bobina di ricezione a 32 canali in popolazione pediatrica con epilessia.**

L'introduzione nella pratica clinica della RM cerebrale ha permesso negli ultimi due decenni di diagnosticare un'ampia varietà di lesioni cerebrali ed anomalie congenite associate ad epilessia. Tuttavia un numero significativo di pazienti con malattia epilettica presenta quadri RM ottenuti con tecniche tradizionali del tutto normali. A parte le forme di tipo puramente funzionale, una frazione considerevole di questi ultimi pazienti può rientrare nell'ambito delle epilessie criptogenetiche, in cui la lesione od anomalia cerebrale è di dimensioni minime e quindi non visualizzabile con le comuni tecniche di neuroimaging [Duncan 2005].

Abbattere la percentuale di epilessie cosiddette criptogenetiche ed individuare l'eventuale lesione responsabile della sintomatologia è una sfida per il clinico ed il neuroradiologo, che tuttavia è strettamente dipendente dalle tecnologie a sua disposizione.

La RM a 3T permette una risoluzione spaziale delle immagini sicuramente superiore rispetto alle tradizionali apparecchiature a 1.5 T. Inoltre, l'utilizzo di una bobina di ricezione a 32 canali (rispetto ai tradizionali 8) permette di ottenere maggiore segnale dalle strutture più superficiali come la corteccia cerebrale, fino ad ottenere quindi valori di risoluzione spaziale superiori a quanto prima d'ora possibile (ad es. una risoluzione spaziale in piano di circa 0,2x0,4 mm è tecnicamente raggiungibile).

Tali innovazioni tecnologiche sono state introdotte sul mercato solo recentemente e pertanto ancora scarse sono le esperienze ed i dati sulle potenzialità diagnostiche soprattutto in ambito epilettologico pediatrico, ove le dimensioni cerebrali sono anche minori di quelle dell'adulto.

La possibilità di riconoscere lesioni più piccole e meglio caratterizzare lesioni di dimensioni maggiori (displasie corticali focali, polimicrogirie, ecc) risiederebbe anche nell'addizionale approccio quantitativo, relativo cioè ad un studio volumetrico corticale, ottenibile con il nuovo hardware a disposizione ed i recenti software di analisi quantitativa volumetrica cerebrale [Duncan 2005, Focke 2009].

L'impiego dell'imaging funzionale (fMRI) consente inoltre di valutare se le lesioni individuate possono interferire con l'attività dei circuiti corticali responsabili delle funzioni cognitive superiori.

Scopi del progetto

- Acquisire immagini ad elevata risoluzione spaziale in pazienti in età pediatrica, affetti da epilessia/crisi epilettiche.
- Ottenere dati quantitativi su volumetria corticale cerebrale, tensore di diffusione, spettroscopia e fMRI nella popolazione suddetta, da confrontare con le misure ottenute su analoga popolazione di individui sani.

### **4 Protocollo di acquisizione di dati morfologico-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) in popolazione pediatrica con lesioni cerebrali acquisite.**

Nei pazienti con lesioni cerebrali acquisite (post-traumatiche, post-chirurgiche, perinatali, ecc) l'utilizzo di markers predittivi dell'outcome clinico correlati alle condizioni basali del paziente assume un ruolo strategico nella pianificazione del trattamento riabilitativo.

La Risonanza Magnetica, mediante l'utilizzo di tecniche avanzate morfo-funzionali, può costituire uno strumento utile per la determinazione di tali fattori prognostici. In particolare la tecnica DTI (diffusion tensor imaging) che è in grado di misurare il danno della sostanza bianca e l'integrità dei fasci assonali costituisce a riguardo un interessante metodo di studio. Alterazioni dei patterns di sostanza bianca, monitorate mediante DTI mapping in popolazioni adulte con danno cerebrale di origine traumatica, sono ampiamente riportate in letteratura [Huisman 2004]. Analogo approccio di studio della degenerazione diretta o secondaria (walleriana, ecc) dei fasci di sostanza bianca può essere applicato alla popolazione pediatrica per individuare precocemente patterns che indirizzino la prognosi.

La ripetizione di esami seriati di DTI durante le varie fasi del trattamento terapeutico riabilitativo può inoltre fornire informazioni utili sulla possibile riorganizzazione delle strutture cerebrali a seguito della riabilitazione, gettando luce su meccanismi quali la neuroplasticità.

Altra tecnica avanzata morfo-funzionale, la propriamente detta fRM (tecnica BOLD) è invece in grado di monitorare, mediante la stimolazione del paziente durante l'esame, i patterns di attivazione corticale (motori, sensitivi, visivi, del linguaggio, ecc) che sovrintendono le funzioni cognitive superiori. Tale metodica può aiutare a comprendere, mediante la ripetizione seriata degli esami e confronto con analoghi dati su popolazione sana, l'effettiva azione dei trattamenti riabilitativi nella riorganizzazione corticale dei pazienti con lesioni cerebrali acquisite; essa può quindi rappresentare una base oggettiva per la valutazione dell'efficacia del trattamento riabilitativo. È teoricamente possibile anche valutare e comparare l'azione di trattamenti riabilitativi diversi attuati su classi di pazienti omogenee e confrontabili per tipo di danno.

Infine, grazie alla tecnica della spettroscopia (MR-S) è possibile mappare

la presenza a livello dei tessuti cerebrali danneggiati di alcuni metaboliti (N-Acetilasparginato, Colina, Creatina e altri) che sono indicatori della integrità neuronale, del turnover delle membrane cellulari e della funzionalità energetica cellulare. In condizioni di alterato metabolismo energetico e danno strutturale neuronale quali occorrono ad esempio nel trauma, tali markers possono rappresentare uno strumento aggiuntivo per la caratterizzazione e la valutazione prognostica del danno [Suskauer 2009].

Scopi del progetto

- Ottenere dati quantitativi su volumetria corticale cerebrale, tensore di diffusione, spettroscopia nella popolazione con danno cerebrale acquisito al fine di a) determinare patterns prognostici, b) monitorare eventuale effetto morfo-funzionale delle terapie riabilitative.
- Testare, mediante fRM (BOLD), l'attività corticale di specifiche sottoclassi di pazienti con danno cerebrale acquisito e confrontarlo con analoghi dati ottenuti su volontari sani e/o pazienti sottoposti a trattamenti diversi.