

LINEA DI RICERCA N. 1

NEUROLOGIA

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

Brunetti-Pierri Nicola, Paciorkowski Alex R., Ciccone Roberto, Della Mina Erika, Bonaglia Maria Clara, Borgatti Renato, Schaaf Christian P, Sutton V. Reid, Xia Zhilian, Jelluma Naftha, Ruivenkkamp Claudia, Bertrand Mary, De Ravel Thomy JL, Jayakar Parul, Belli Serena, Rocchetti Katia, Pantaleoni

Chiara, D'Arrigo Stefano, Hughes Jeff, Cheung Sau Wai, Zuffardi Orsetta, Stankiewicz Pawel (2011); DUPLICATIONS OF FOXG1 IN 14Q12 ARE ASSOCIATED WITH DEVELOPMENTAL EPILEPSY, MENTAL RETARDATION, AND SEVERE SPEECH IMPAIRMENT; *European Journal of Human Genetics*, 19(1):102-107

Montirosso Rosario, Del Prete Alberto, Bellù Roberto, Tronick Edward, Borgatti Renato, Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group (2012); LEVEL OF NICU QUALITY OF DEVELOPMENTAL CARE AND NEUROBEHAVIORAL PERFORMANCE IN VERY PRETERM INFANTS; *Pediatrics*, 129(5):e1129-e1137

Romaniello Romina*, Tonelli Alessandra*, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Baschiroto Cinzia, Triulzi Fabio, Bresolin Nereo, Bassi Maria Teresa, Borgatti Renato (2012); A NOVEL MUTATION IN THE BETA-TUBULIN GENE TUBB2B ASSOCIATED WITH COMPLEX MALFORMATION OF CORTICAL DEVELOPMENT AND DEFICITS IN AXONAL GUIDANCE; *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(8):765-769

** Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Turati Chiara, Montirosso Rosario, Brenna Viola, Ferrara Veronica, Borgatti Renato (2011); A SMILE ENHANCES 3-MONTH-OLDS' RECOGNITION OF AN INDIVIDUAL FACE; *Infancy*, 16(3):306-317

Vignoli Aglaia*, Borgatti Renato*, Peron Angela, Zucca Claudio, Ballarati Lucia, Bonaglia Maria Clara, Bellini Melissa, Giordano Lucio, Romaniello Romina, Bedeschi Maria Francesca, Epifanio Roberta, Russo Silvia, Caselli Rossella, Giardino Daniela, Darra Francesca, La Briola Francesca, Banderali Giuseppe, Canevini Maria Paola (2012); ELECTROCLINICAL PATTERN IN MECP2 DUPLICATION SYNDROME: EIGHT NEW REPORTED CASES AND REVIEW OF LITERATURE; *Epilepsia*, 53(7):1146-1155

** Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

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 Conegliano e Pieve di Soligo

Dati non disponibili

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 Commessurali (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: 1) 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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

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

- Fenotipo sociale, endofenotipo e neurogenetica comportamentale nelle sindromi con ritardo mentale geneticamente definite.
- Ruolo delle Tubuline (TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBA8) nelle malformazioni dello sviluppo corticale (MCD): studio genetico-molecolare, clinico e neuroradiologico di un'ampia casistica di soggetti affetti
- Studio della reattività dell'asse ipotalamo ipofisiario in bambini nati fortemente pretermine: fattori genetici e meccanismi epigenetici associati allo stress sociale

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Le origini delle abilità di percezione dei volti nei bambini nati pretermine
- Fenotipo sociale, endofenotipo e neurogenetica comportamentale nelle sindromi con ritardo mentale geneticamente definite.
- Ruolo delle Tubuline (TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBA8) nelle malformazioni dello sviluppo corticale (MCD): studio genetico-molecolare, clinico e neuroradiologico di un'ampia casistica di soggetti affetti
- Studio della reattività dell'asse ipotalamo ipofisiario in bambini nati fortemente pretermine: fattori genetici e meccanismi epigenetici associati allo stress sociale
- Studio dello stress cronico nei bambini pretermine: analisi del cortisolo del capello come biomarker biologico a lungo termine e della covarianza dei fattori genetici, epigenetici e ambientali nella resilienza infantile.
- Elaborazione configurale e di dettaglio nella percezione di stimoli sociali: Basi neurali, sviluppo e influenza della interazione madre bambino.
- Sindrome di Angelman: definizione di linee guida per la riabilitazione

Altri progetti

Anno 2011

STUDIO DEL PROFILO EMOTIVO-COMPORTAMENTALE, DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELLO STRESS FAMILIARE IN UN GRUPPO DI SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN (CON IL CONTRIBUTO DELL'ASSOCIAZIONE SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN)

Periodo di riferimento: 21 giugno 2011 – marzo 2013

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Rosario Montiroso

INTEGRAZIONE AL PROGETTO DI RICERCA CORRENTE TERMINATO NEL

2010 "SVILUPPO DI PROCESSI DI ATTENZIONE E DI MEMORIA IN NEONATI SANI E NATI IN CONDIZIONI DI RISCHIO EVOLUTIVO"

Periodo di riferimento: anno 2011

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Renato Borgatti

RICERCA 5 X MILLE 2008

IL CONTRIBUTO GENETICO ALLA ORGANIZZAZIONE CORTICALE E SOTTOCORTICALE DELLE VIE UDITIVE: STUDIO FUNZIONALE E DI CONNETTIVITÀ CEREBRALE NELLA SINDROME DI WILLIAMS

Periodo di riferimento: 1 aprile 2011 – 31 marzo 2013

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Renato Borgatti

Anno 2012

RICERCA 5 X MILLE 2009

"EXOME RESEQUENCING IN SET OF TARGET REGION" IN PAZIENTI AFFETTI DA MALFORMAZIONI DELLO SVILUPPO CORTICALE (MCD) ISOLATE O ASSOCIATE AD ALTRE MALFORMAZIONI CEREBRALI PER L'INDIVIDUAZIONE DI NUOVE MUTAZIONI IN GENI NOTI E POSSIBILI NUOVI GENI CANDIDATI COINVOLTI NELLO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Periodo di riferimento: 15 maggio 2012 – 14 maggio 2015

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Renato Borgatti

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 migliori ausili ingrandenti, le più opportune modificazioni o facilitazioni ambientali. Un approccio integrato di tipo neurooftalmologico 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 familiari. 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.

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Brunetti-Pierri Nicola, Paciorkowski Alex R., Ciccone Roberto, Della Mina Erika, Bonaglia Maria Clara, Borgatti Renato, Schaaf Christian P., Sutton V. Reid, Xia Zhilian, Jelluma Naftha, Ruivenkkamp Claudia, Bertrand Mary, De Ravel Thomy JL, Jayakar Parul, Belli Serena, Rocchetti Katia, Pantaleoni Chiara, D'Arrigo Stefano, Hughes Jeff, Cheung Sau Wai, Zuffardi Orsetta, Stankiewicz Pawel (2011); DUPLICATIONS OF FOXP1 IN 14Q12 ARE ASSOCIATED WITH DEVELOPMENTAL EPILEPSY, MENTAL RETARDATION, AND SEVERE SPEECH IMPAIRMENT; European Journal of Human Genetics, 19(1):102-107

Doi: 10.1038/ejhg.2010.142

PMID: 20736978

Calciolari Guido, Montiroso Rosario (2011); THE SLEEP PROTECTION IN THE PRETERM INFANTS; The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 24(S(1)):12-14

Doi: 10.3109/14767058.2011.607563

PMID: 21942583

Gagliardi Chiara, Tavano Alessandro, Turconi Anna Carla, Pozzoli Uberto, Borgatti Renato (2011); SEQUENCE LEARNING IN CEREBRAL PALSY; Pediatric Neurology, 44(3):207-213

Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.004

PMID: 21310337

Montiroso Rosario, Provenzi Livio, Calciolari Guido, Borgatti Renato, NEO-ACQUA Gruppo di Studio (2012); MEASURING MATERNAL STRESS AND PERCEIVED SUPPORT IN 25 ITALIAN NICUS; Acta Paediatrica, 101(2):136-142

Doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02440.x

PMID: 21827551

Montiroso Rosario, Del Prete Alberto, Bellù Roberto, Tronick Edward, Borgatti Renato, Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group (2012); LEVEL OF NICU QUALITY OF DEVELOPMENTAL CARE AND NEUROBEHAVIORAL PERFORMANCE IN VERY PRETERM INFANTS; Pediatrics, 129(5):e1129-e1137

Doi: 10.1542/peds.2011-0813

PMID: 22492762

I.F. 2011: 5,437

Poretti Andrea, Vitiello Giuseppina, Hennekam Raoul C.M., Arrigoni Filippo

Silvio Aldo, Bertini Enrico, Borgatti Renato, Brancati Francesco, D'Arrigo Stefano, Faravelli Francesca, Giordano Lucio, Huisman Thierry A.G.M., Iannicelli Miriam, Kluger Gerhard, Kyllerman Marten, Landgren Magnus, Lees Melissa M., Pinelli Lorenzo, Romaniello Romina, Scheer Ianina, Schwarz Christoph E., Spiegel Ronen, Tibussek Daniel, Valente Enza Maria*, Boltshauser Eugen* (2012); DELINEATION AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF ORAL-FACIAL-DIGITAL SYNDROME TYPE IV; Orphanet Journal of Rare Diseases, 7(1):4

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1186/1750-1172-7-4

PMID: 22236771

Romaniello Romina, Borgatti Renato (2012); CEREBELLAR AGENESIS; in "HANDBOOK OF THE CEREBELLUM AND CEREBELLAR DISORDERS" a cura di Manto M., Gruol D.L., Schmahmann J.D., Loibuchi N., Rossi F.; Springer Science - Business Media, in press

Romaniello Romina*, Tonelli Alessandra*, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Baschiroto Cinzia, Triulzi Fabio, Bresolin Nereo, Bassi Maria Teresa, Borgatti Renato (2012); A NOVEL MUTATION IN THE BETA-TUBULIN GENE TUBB2B ASSOCIATED WITH COMPLEX MALFORMATION OF CORTICAL DEVELOPMENT AND DEFICITS IN AXONAL GUIDANCE; Developmental Medicine and Child Neurology, 54(8):765-769

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04316.x

PMID: 22591407

Turati Chiara, Montiroso Rosario, Brenna Viola, Ferrara Veronica, Borgatti Renato (2011); A SMILE ENHANCES 3-MONTH-OLDS' RECOGNITION OF AN INDIVIDUAL FACE; Infancy, 16(3):306-317

Doi: 10.1111/j.1532-7078.2010.00047.x

Vignoli Aglaia*, Borgatti Renato*, Peron Angela, Zucca Claudio, Ballarati Lucia, Bonaglia Maria Clara, Bellini Melissa, Giordano Lucio, Romaniello Romina, Bedeschi Maria Francesca, Epifanio Roberta, Russo Silvia, Caselli Rossella, Giardino Daniela, Darra Francesca, La Briola Francesca, Banderali Giuseppe, Canevini Maria Paola (2012); ELECTROCLINICAL PATTERN IN MECP2 DUPLICATION SYNDROME: EIGHT NEW REPORTED CASES AND REVIEW OF LITERATURE; Epilepsia, 53(7):1146-1155

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1111/J.1528-1167.2012.03501.x

PMID: 22578097

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 Beret-

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

Cimolin Veronica, Beretta Elena, Piccinini Luigi, Turconi Anna Carla, Locatelli Federica, Galli Manuela, Strazzer Sandra (2012); CONSTRAINT-INDUCED MOVEMENT THERAPY FOR CHILDREN WITH HEMIPLEGIA AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY: A QUANTITATIVE STUDY; Journal of Head Trauma Rehabilitation, 27(3):177-187

D’Angelo Maria Grazia, Gandossini Sandra, Martinelli Boneschi Filippo, Sciorati Clara, Bonato Sara, Brighina Erika, Comi Giacomo Pietro, Turconi Anna Carla, Magri Francesca, Stefanoni Giuseppe, Brunelli Silvia, Bresolin Nereo, Cattaneo Dario, Clementi Emilio (2012); NITRIC OXIDE DONOR AND NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUGS AS A THERAPY FOR MUSCULAR DYSTROPHIES: EVIDENCE FROM A SAFETY STUDY WITH PILOT EFFICACY MEASURES IN ADULT DYSTROPHIC PATIENTS; Pharmacological Research, 65(4):472-479

Lo Mauro Antonella, Pochintesta Simona, Romei Marianna, D’Angelo Maria Grazia, Pedotti Antonio, Turconi Anna Carla, Aliverti Andrea (2012); RIB CAGE DEFORMITIES ALTER RESPIRATORY MUSCLE ACTION AND CHEST WALL FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE OSTEOGENESIS IMPERFECTA; Plos One, 7(4):e35965

Magri Francesca, Govoni Alessandra, D’Angelo Maria Grazia, Del Bo Rober-

to, Ghezzi Serena, Gandossini Sandra, Turconi Anna Carla, Sciacco Monica, Ciscato Patrizia, Bordoni Andreina, Tedeschi Silvana, Fortunato Francesco, Lucchini Valeria, Bonato Sara, Lamperti Costanza, Coviello Domenico, Torrente Yvan, Corti Stefania, Moggio Maurizio, Bresolin Nereo (2011); GENOTYPE AND PHENOTYPE CHARACTERIZATION IN A LARGE DYSTROPHINOPATHIC COHORT WITH EXTENDED FOLLOW-UP; *Journal of Neurology*, 258(9):1610-1623

Romei Marianna*, D'Angelo Maria Grazia*, Lo Mauro Antonella, Gandossini Sandra, Bonato Sara, Brighina Erika, Marchi Eraldo, Comi Giacomo Pietro, Turconi Anna Carla, Pedotti Antonio, Bresolin Nereo, Aliverti Andrea (2012); LOW ABDOMINAL CONTRIBUTION TO BREATHING AS DAYTIME PREDICTOR OF NOCTURNAL DESATURATION IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY; *Respiratory Medicine*, 106(2):276-283

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

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*
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 intellettivo, 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.

L'utilizzo di nuove tecnologie è stato implementato con l'impiego di Driver Gait Orthosis, apparecchiatura robotica per la riabilitazione del cammino, e con Braccio Robotico per la riabilitazione dell'arto superiore.



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 valutazione 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 neuropsicologi-

co 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 visuospaziale, attentivo, mnestico 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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- 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
- Studio con tecniche di neuroimaging e neurofunzionali del recupero delle funzioni cognitive nel paziente con cerebrolesione acquisita in età pediatrica: ruolo della riabilitazione neuropsicologica
- Atassie ereditarie degenerative ad esordio precoce: descrizione del pattern di alterazione patologica mediante neuroimaging avanzato e studio neuropsicologico per la definizione di indicatori paraclinici utili al monitoraggio dell'evoluzione o alla verifica di efficacia di trattamento
- Creazione di rete di network e di Data Base di popolazione di soggetti affetti da patologie neuromuscolari e neurodegenerative in età pediatrica ed adulta
- Studio pilota di definizione di paradigmi utili alla valutazione mediante ad fMRI del profilo di modificazione patologica e della efficacia di interventi

riabilitativi individualizzati in PCI spastica ad espressione bilaterale

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Studio con tecniche di neuroimaging e neurofunzionali del recupero delle funzioni cognitive nel paziente con cerebrolesione acquisita in età pediatrica: ruolo della riabilitazione neuropsicologica
- Atassie ereditarie degenerative ad esordio precoce: descrizione del pattern di alterazione patologica mediante neuroimaging avanzato e studio neuropsicologico per la definizione di indicatori paraclinici utili al monitoraggio dell'evoluzione o alla verifica di efficacia di trattamento
- Creazione di rete di network e di Data Base di popolazione di soggetti affetti da patologie neuromuscolari e neurodegenerative in età pediatrica ed adulta
- Studio pilota di definizione di paradigmi utili alla valutazione mediante ad fMRI del profilo di modificazione patologica e della efficacia di interventi riabilitativi individualizzati in PCI spastica ad espressione bilaterale

Ricerca Ministeriale Finalizzata 2009

DALLA BIOINGEGNERIA, NUOVI STRUMENTI PER L'IDENTIFICAZIONE DI INDICATORI PRECOCI DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA E CARDIACA IN DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE - From Bioengineering New Tools for Identification of Early Indicators of Respiratory and Cardiac Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy

Responsabile: Dr.ssa Maria Grazia D'Angelo – IRCCS “Eugenio Medea” – Polo di Bosisio Parini (Lc)

Altri progetti

Anno 2011

CALL REGIONE LOMBARDIA – MALATTIE RARE 2010

STUDIO MEDIANTE TENSORE DI DIFFUSIONE DEL DANNO CEREBRALE RADIOINDOTTO CORRELATO A DEFICIT COGNITIVI IN POPOLAZIONE PEDIATRICA

Periodo di riferimento: 4 aprile 2011 – 3 aprile 2013

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Geraldina Poggi

STUDIO LONGITUDINALE DEL PATTERN DEL RESPIRO ED IDENTIFICA-

ZIONE DI MARCATORI PRECOCI DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE TRAMITE LA TECNICA DI PLETISMOGRAFIA OPTOELETTRONICA (CON IL CONTRIBUTO DI "AMICI DI EMANUELE")

Periodo di riferimento: dal 13 giugno 2011

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Mariagrazia D'Angelo

BANDO TELETHON UILDM 2010

THE FAMILIES OF CHILDREN WITH NEUROMUSCULAR DYSTROPHIES: BURDEN, SOCIAL NETWORK AND PROFESSIONAL SUPPORT (GUP100002)

Periodo di riferimento: 28 giugno 2011 – 27 giugno 2013

Polo Scientifico: IRCCS Eugenio Medea - Partner: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Mariagrazia D'Angelo

Capofila: Il Università di Napoli – Dr.ssa Lorenza Magliano

BANDO FONDAZIONE MARIANI

ROBOTIC-ASSISTED LOCOMOTION TRAINING IN CHILDREN AFFECTED BY CEREBRAL PALSY (CP): COMPARISON BETWEEN THREE DIFFERENT REHABILITATION APPROACHES

Periodo di riferimento: 01 gennaio 2011 – 31 dicembre 2012

Polo Scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Anna Carla Turconi

VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DI UNA VALUTAZIONE DELLE ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA PER LE PERSONE CON APRASSIA

Periodo di riferimento: dal febbraio 2011

Capofila: Azienda Ospedaliera Borgo Roma, Verona – Dr. Nicola Smania

Polo scientifico IRCCS Eugenio Medea - Partner: Conegliano

Responsabile: Dr. Alec Vestri

RICERCA 5 X MILLE 2008

EZIOPATOGENESI DEI DISTURBI COGNITIVI NELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE: DALLE VALUTAZIONI COGNITIVE AL BRAIN IMAGING

Periodo di riferimento: 1 giugno 2011 – 31 dicembre 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Mariagrazia D'Angelo

RICERCA 5 X MILLE 2008

STUDIO CLINICO CONTROLLATO RANDOMIZZATO DI COMPARABILITÀ

ED EFFICACIA DELLA TOSSINA BOTULINICA PURIFICATA PER IL TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ NELLE PARALISI CEREBRALI INFANTILI

Periodo di riferimento: 1 aprile 2011 – 31 dicembre 2011

Polo scientifico: Conegliano

Responsabile: Dr. Enrico Trevisi

Anno 2012

BANDO TELETHON UILDM 2011

ASSESSMENT OF UPPER LIMB FUNCTION IN NON AMBULANT DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY PATIENTS (GUP11002)

Periodo di riferimento: 30 maggio 2012 – 30 maggio 2015

Polo scientifico: IRCCS Eugenio Medea - Partner: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Grazia D'Angelo

Capofila: Ospedale Policlinico Gemelli – Università Cattolica di Roma – Dr.ssa Marika Pane

SINDROME DI ANGELMAN: DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA PER LA RIABILITAZIONE (CON IL CONTRIBUTO DI OR.S.A. – ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN)

Periodo di riferimento: 1 gennaio 2012 – 31 dicembre 2012

Polo scientifico: Conegliano

Responsabile: Dr. Paolo Bonanni

RICERCA 5 X MILLE 2009

TRATTAMENTO CON SSRI IN PAZIENTI DEPRESSI CON CEREBROLESIONE ACQUISITA: STUDIO OSSERVAZIONALE SPONTANEO DEGLI EFFETTI SU UMORE, VOLUME IPOCAMPAL E OUTCOME FUNZIONALE

Periodo di riferimento: 1 febbraio 2012 – 31 gennaio 2014

Polo scientifico: Conegliano

Responsabile: Dr.ssa Sara Piccoli

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 difficile 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.

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Cagliani Rachele, Riva Stefania, Marino Cecilia, Fumagalli Matteo, D'Angelo Maria Grazia, Riva Valentina, Comi Giacomo Pietro, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Cáceres Mario, Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); VARIANTS IN SNAP25 ARE TARGETS OF NATURAL SELECTION AND INFLUENCE VERBAL PERFORMANCE IN WOMEN; Cellular and Molecular Life Sciences, 69(10):1705-1715

Doi: 10.1007/s00018-011-0896-y

PMID: 22193912

Cimolin Veronica, Beretta Elena, Piccinini Luigi, Turconi Anna Carla, Locatelli Federica, Galli Manuela, Strazzer Sandra (2012); CONSTRAINT-INDUCED MOVEMENT THERAPY FOR CHILDREN WITH HEMIPLEGIA AFTER TRAU-

MATIC BRAIN INJURY: A QUANTITATIVE STUDY; Journal of Head Trauma Rehabilitation, 27(3):177-187

Doi: 10.1097/HTR.0b013E3182172276

PMID: 21522025

D'Angelo Maria Grazia, Gandossini Sandra, Martinelli Boneschi Filippo, Sciorati Clara, Bonato Sara, Brighina Erika, Comi Giacomo Pietro, Turconi Anna Carla, Magri Francesca, Stefanoni Giuseppe, Brunelli Silvia, Bresolin Nereo, Cattaneo Dario, Clementi Emilio (2012); NITRIC OXIDE DONOR AND NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUGS AS A THERAPY FOR MUSCULAR DYSTROPHIES: EVIDENCE FROM A SAFETY STUDY WITH PILOT EFFICACY MEASURES IN ADULT DYSTROPHIC PATIENTS; Pharmacological Research, 65(4):472-479

Doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.006

PMID: 22306844

Lanfranconi Silvia, Locatelli Federica, Corti Stefania, Candelise Livia, Comi Giacomo Pietro, Baron Pierluigi, Strazzer Sandra, Bresolin Nereo, Bersano Anna (2011); GROWTH FACTORS IN ISCHEMIC STROKE; Journal of Cellular and Molecular Medicine, 15(8):1645-1687

Doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00987.x

PMID: 20015202

Lo Mauro Antonella, Pochintesta Simona, Romei Marianna, D'Angelo Maria Grazia, Pedotti Antonio, Turconi Anna Carla, Aliverti Andrea (2012); RIB CAGE DEFORMITIES ALTER RESPIRATORY MUSCLE ACTION AND CHEST WALL FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE OSTEOGENESIS IMPERFECTA; Plos One, 7(4):e35965

Doi: 10.1371/journal.pone.0035965

PMID: 22558284

Magri Francesca, Govoni Alessandra, D'Angelo Maria Grazia, Del Bo Roberto, Ghezzi Serena, Gandossini Sandra, Turconi Anna Carla, Sciacco Monica, Ciscato Patrizia, Bordoni Andreina, Tedeschi Silvana, Fortunato Francesco, Lucchini Valeria, Bonato Sara, Lamperti Costanza, Coviello Domenico, Torrente Yvan, Corti Stefania, Moggio Maurizio, Bresolin Nereo (2011); GENOTYPE AND PHENOTYPE CHARACTERIZATION IN A LARGE DYSTROPHINOPATHIC COHORT WITH EXTENDED FOLLOW-UP; Journal of Neurology, 258(9):1610-1623

Magri Francesca, Del Bo Roberto, D'Angelo Maria Grazia, Govoni Alessandra, Ghezzi Serena, Gandossini Sandra, Sciacco Monica, Ciscato Patrizia, Bordoni Andreina, Tedeschi Silvana, Fortunato Francesco, Lucchini Valeria, Cereda Matteo, Corti Stefania, Moggio Maurizio, Bresolin Nereo, Comi Giacomo Pietro (2011); CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF

A COHORT OF PATIENTS WITH NOVEL NUCLEOTIDE ALTERATIONS OF THE DYSTROPHIN GENE DETECTED BY DIRECT SEQUENCING; BMC Medical Genetics, 12:37

Doi: 10.1186/1471-2350-12-37

PMID: 21396098

Massimino Maura, Giangaspero Felice, Garré Maria Luisa, Gandola Lorenza, Poggi Geraldina, Biassoni Veronica, Gatta Gemma, Rutkowski Stefan (2011); CHILDHOOD MEDULLOBLASTOMA; Critical Reviews in Oncology/Hematology, 79(1):65-83

Doi: 10.106/j.critrevonc.2010.07.010

PMID: 21129995

Massimino Maura, Cefalo Graziella, Riva Daria, Biassoni Veronica, Spreafico Filippo, Pecori Emilia, Poggi Geraldina, Collini Paola, Pollo Bianca, Valentini Laura, Potepan Paolo, Seregni Ettore, Casanova Michela, Ferrari Andrea, Luksch Roberto, Polastri Daniela, Terenziani Monica, Pallotti Federica, Clerici Carlo Alfredo, Schiavello Elisabetta, Simonetti Fabio, Meazza Cristina, Catania Serena, Podda Marta, Gandola Lorenza (2012); LONG-TERM RESULTS OF COMBINED PRERADIATION CHEMOTHERAPY AND AGE-TAILORED RADIOTHERAPY DOSES FOR CHILDHOOD MEDULLOBLASTOMA; Journal of Neuro-Oncology, 108(1):163-171

Doi: 10.1007/s11060-012-0822-7

PMID: 22350379

Romei Marianna*, D'Angelo Maria Grazia*, Lo Mauro Antonella, Gandossini Sandra, Bonato Sara, Brighina Erika, Marchi Eraldo, Comi Giacomo Pietro, Turconi Anna Carla, Pedotti Antonio, Bresolin Nereo, Aliverti Andrea (2012); LOW ABDOMINAL CONTRIBUTION TO BREATHING AS DAYTIME PREDICTOR OF NOCTURNAL DESATURATION IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY; Respiratory Medicine, 106(2):276-283

* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.010

PMID: 22083092

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 Neuro-riabilitazione 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’In-

subria, 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

Forti Sara, Valli Angela, Perego Paolo, Nobile Maria, Crippa Alessandro, Molteni Massimo (2011); MOTOR PLANNING AND CONTROL IN AUTISM. A KINEMATIC ANALYSIS OF PRESCHOOL CHILDREN; Research in Autism Spectrum Disorders, 5(2):834-842

Marino Cecilia, Mascheretti Sara, Riva Valentina, Cattaneo Francesca, Rigolletto Catia, Rusconi Marianna, Gruen Jeffrey R., Giorda Roberto, Lazazzera Claudio, Molteni Massimo (2011); PLEIOTROPIC EFFECTS OF DCDC2 AND DYX1C1 GENES ON LANGUAGE AND MATHEMATICS TRAITS IN NUCLEAR FAMILIES OF DEVELOPMENTAL DYSLEXIA; Behavior Genetics, 41(1):67-76

Nobile Maria, Perego Paolo, Piccinini Luigi, Mani Elisa, Rossi Agnese, Bellina Monica, Molteni Massimo (2011); FURTHER EVIDENCE OF COMPLEX MOTOR DYSFUNCTION IN DRUG NAIVE CHILDREN WITH AUTISM USING AUTOMATIC MOTION ANALYSIS OF GAIT; Autism, 15(3):263-283

Nobile Maria, Colombo Paola, Bellina Monica, Molteni Massimo, Simone Daniela, Nardocci Franco, Carlet Ombretta, Battaglia Marco (2012); PSYCHOPATHOLOGY AND ADVERSITIES FROM EARLY- TO LATE-ADOLESCENCE: A GENERAL POPULATION FOLLOW-UP STUDY WITH THE CBCL DSM-ORIENTED SCALES; Epidemiology and Psychiatric Sciences, in press

Ronconi Luca, Gori Simone, Ruffino Milena, Molteni Massimo, Facoetti Andrea (2012); ZOOM-OUT ATTENTIONAL IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS; Cortex, in press

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'età 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 trasporta-

tore della serotonina e del gene codificante per la catecol-O-Metil Transferasi (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 visuospaziale 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 visuospaziale: 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 compor-

tamento 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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- 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 con RMN
- Meccanismi Neurali e Cognitivi Ruolo della Corteccia Sensomotoria in funzioni cognitive elevate
- Standardizzazione dell'adult self report e della behavior checklist di Achenbach
- La percezione degli oggetti nello spazio tridimensionale in bambini affetti da Autismo infantile
- Standardizzazione italiana della School Functional Assessment (SFA)
- Rappresentazione neurale dell'accesso semantico alla conoscenza specifica per le persone: studi neurofisiologici e neuropsicologici in bambini

e adulti

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Verso una definizione del fenotipo linguistico dell'autismo: un confronto con i disturbi specifici del linguaggio
- Applicazione della Batteria per la valutazione del linguaggio in bambini dai 4 ai 12 anni a bambini con Disturbi Specifici del Linguaggio
- Funzioni percettivo-attentionali nei disturbi dello spettro autistico: uno studio neuropsicologico (progetto biennale)
- Meccanismi Neurali e Cognitivi Ruolo della Corteccia Sensomotoria in funzioni cognitive elevate
- Standardizzazione dell'adult self report e della behavior checklist di Achenbach
- Taratura di una batteria di valutazione delle prassie costruttive grafiche per l'età prescolare.
- Caratterizzazione di bambini ed adolescenti con profilo comportamentale di deficit di autoregolazione (Dysregulation Profile-DP)
- Promuovere le competenze genitoriali delle mamme adolescenti, attraverso l'intervento VIPP-SD (Video feedback Intervention to promote Positive Parenting and Sensitive Discipline), per favorire lo sviluppo socio-emotivo dei loro bambini.
- Correlati psicofisiologici, cognitivi e comportamentali della disregolazione emotiva: assessment [fase I] e intervento [fase II] in bambini e adolescenti
- Individuazione dello stile comunicativo materno nell'interazione con bambini con Disturbo dello Spettro Autistico
- Il contatto oculare nell'autismo durante le interazioni sociali

Altri progetti

Anno 2011

CALL REGIONE LOMBARDIA
COSTITUZIONE DI UNA RETE INTEGRATA DI PATOLOGIA (RETE AUTISMO)
TRA PEDIATRI DI LIBERA SCELTA E STRUTTURE DI NPIA: INDIVIDUAZIONE
PRECOCE DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO E PRESA IN CARICO

Periodo di riferimento: 1 luglio 2011 – 31 dicembre 2011

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Laura Villa

Capofila: Azienda Ospedaliera Provincia di Lecco

INIZIATIVE DI FARMACOVIGILANZA REGIONE LOMBARDIA - 2011
PROGETTO MEAP - MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI IN PEDIATRIA

Periodo di riferimento: 1 settembre 2011- 1 settembre 2013

Polo Scientifico: IRCCS Eugenio Medea - Partner: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Massimo Molteni

Capofila: A.O. L. Sacco - U.O. di Farmacologia Clinica - Prof. Emilio Clementi

LA VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO DEL LINGUAGGIO IN UN CAMPIONE ITALIANO DI BAMBINI IN ETÀ PRESCOLARE ATTRAVERSO LA LANGUAGE DEVELOPMENT SURVEY

Periodo di riferimento: 15 marzo 2011 – 30 novembre 2011

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Alessandra Frigerio

IL RAGGIO DEL SUONO: ESPRESSIVITÀ PER LE DISABILITÀ (SOUNDBEAM)

Periodo di riferimento: anno 2011

Capofila: Fondazione Provida Madre, Balerna, Svizzera

Polo scientifico IRCCS Eugenio Medea - Partner: Bosisio Parini

Responsabile: Ing. Uberto Pozzoli

EFFETTI DI VARIANTI FUNZIONALI DI GENI CHE PREDISPONGONO ALLA DISLESSIA EVOLUTIVA SU FUNZIONI COGNITIVE CONNESSE ALLE ABILITÀ DI LETTURA IN UN CAMPIONE DI POPOLAZIONE GENERALE

Periodo di riferimento: 21 giugno 2011 – 22 giugno 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Cecilia Marino

SERIOUS VIDEOGAME E TRATTAMENTO DELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

Periodo di riferimento: 27 settembre 2011 – 30 settembre 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Andrea Facchetti

STUDIO DELL'EFFETTO DELLA CRANIO AGOPUNTURA SULLE RAPPRESENTAZIONI SENSOMOTORIE MEDIANTE IMAGING FUNZIONALE

Periodo di riferimento: 13 maggio 2011 – dicembre 2012

Polo scientifico: San Vito al Tagliamento

Responsabile: Dr.ssa Barbara Tomasino

EFFETTO FRAMING NELL'ULTIMATUM GAME

Periodo di riferimento: 1 dicembre 2011 – 1 febbraio 2012

Polo scientifico: San Vito al Tagliamento

Responsabile: Dr.ssa Barbara Tomasino

Capofila: Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) di Trieste

Anno 2012

BANDO CCM 2011

COMMUNICATION DISORDERS: REDUCING HEALTH INEQUALITIES

Periodo di riferimento: 22 marzo 2012 – 21 marzo 2014

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Massimo Molteni

FUNZIONI PERCETTIVO-ATTENZIONALI NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: UNO STUDIO NEUROPSICOLOGICO

Periodo di riferimento: 1 gennaio 2012 – 30 settembre 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr. Andrea Facoetti

DADA STUDY - EFFETTI DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON ACIDO DOCO-SAESAENOICO – DHA SUI DISTURBI DELL'ATTENZIONE (CON IL CONTRIBUTO DI DMF SRL – DIETETIC METABOLIC FOOD)

Periodo di riferimento: dall'11 maggio 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Nobile

RICERCA 5 X MILLE 2009

INDIVIDUAZIONE DI MARCATORI DEL RISCHIO DI DISTURBI SPECIFICI DELL'APPRENDIMENTO IN INFANTI DI 6 MESI

Periodo di riferimento: 1 febbraio 2012 – 31 gennaio 2013

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Cecilia Marino

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Forti Sara, Valli Angela, Perego Paolo, Nobile Maria, Crippa Alessandro, Molteni Massimo (2011); MOTOR PLANNING AND CONTROL IN AUTISM. A KINEMATIC ANALYSIS OF PRESCHOOL CHILDREN; Research in Autism Spectrum Disorders, 5(2):834-842

Doi: 10.1016/j.rasd.2010.09.013

Franceschini Sandro*, Gori Simone, Ruffino Milena, Pedrolli Katia, Facoetti Andrea* (2012); A CAUSAL LINK BETWEEN VISUAL SPATIAL ATTENTION AND READING ACQUISITION; *Current Biology*, 22(9):814-819

* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Doi: 10.1016/J.CUB.2012.03.013

PMID: 22483940

Grecucci Alessandro, Brambilla Paolo, Siugzdaite Roma, Londero Danielle, Fabbro Franco, Rumiati Raffaella Ida (2012); EMOTIONAL RESONANCE DEFICITS IN AUTISTIC CHILDREN; *Journal of Autism and Developmental Disorders*, in press

Doi: 10.1007/s10803-1603-z

PMID: 22806001

Lorusso Maria Luisa, Facoetti Andrea, Bakker Dirk J. (2011); NEUROPSYCHOLOGICAL TREATMENT OF DYSLEXIA: DOES TYPE OF TREATMENT MATTER?; *Journal of Learning Disabilities*, 44(2):136-149

Doi: 10.1177/0022219410391186

PMID: 21383106

Marino Cecilia, Mascheretti Sara, Riva Valentina, Cattaneo Francesca, Rigolletto Catia, Rusconi Marianna, Gruen Jeffrey R., Giorda Roberto, Lazazzera Claudio, Molteni Massimo (2011); PLEIOROPIC EFFECTS OF DCDC2 AND DYX1C1 GENES ON LANGUAGE AND MATHEMATICS TRAITS IN NUCLEAR FAMILIES OF DEVELOPMENTAL DYSLEXIA; *Behavior Genetics*, 41(1):67-76

Doi: 10.1007/S10519-010-9412-7

PMID: 21046216

Nobile Maria, Perego Paolo, Piccinini Luigi, Mani Elisa, Rossi Agnese, Bellina Monica, Molteni Massimo (2011); FURTHER EVIDENCE OF COMPLEX MOTOR DYSFUNCTION IN DRUG NAIVE CHILDREN WITH AUTISM USING AUTOMATIC MOTION ANALYSIS OF GAIT; *Autism*, 15(3):263-283

Doi: 10.1007/s00702-010-0548-7

PMID: 21203783

Nobile Maria, Colombo Paola, Bellina Monica, Molteni Massimo, Simone Daniela, Nardocci Franco, Carlet Ombretta, Battaglia Marco (2012); PSYCHOPATHOLOGY AND ADVERSITIES FROM EARLY- TO LATE-ADOLESCENCE: A GENERAL POPULATION FOLLOW-UP STUDY WITH THE CBCL DSM-ORIENTED SCALES; *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, in press

Doi: 10.1017/S2045796012000145

PMID: 22794669

Ronconi Luca, Gori Simone, Ruffino Milena, Molteni Massimo, Facoetti Andrea (2012); ZOOM-OUT ATTENTIONAL IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS; *Cortex*, in press

Doi: 10.1016/j.cortex.2012.03.005

PMID: 22503282

Tomasino Barbara, Skrap Miran, Rumiati Raffaella Ida (2011); CAUSAL ROLE OF THE SENSORIMOTOR CORTEX IN ACTION SIMULATION: NEUROPSYCHOLOGICAL EVIDENCE; Journal of Cognitive Neuroscience, 23(8):2068-2078

Doi: 10.1162/jocn.2010.21577

PMID: 20849231

Urgesi Cosimo, Fornasari Livia, Perini Laura, Canalaz Francesca, Cremaschi Silvana, Faleschini Laura, Balestrieri Matteo, Fabbro Franco, Aglioti Salvatore, Brambilla Paolo (2012); VISUAL BODY PERCEPTION IN ANOREXIA NERVOSA; International Journal of Eating Disorders, 45(4):501-511

Doi: 10.1002/eat.20982

PMID: 22271579

LINEA DI RICERCA N. 4

NEUROFISIOPATOLOGIA

RESPONSABILE

CLAUDIO ZUCCA

Nato a Milano il 12.08.1960



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 20 Corsi accreditati per il Programma Ministeriale ECM (Educazione Continua in Medicina).

Estratto delle pubblicazioni

È autore e coautore di oltre 180 lavori scientifici di argomento neurologico, neurofisiopatologico ed epilettologico; vengono di seguito riportati i 5 più recenti.

Vignoli A, Borgatti R, Peron A, Zucca C, Ballarati L, Bonaglia C, Bellini M,

Giordano L, Romaniello R, Bedeschi MF, Epifanio R, Russo S, Caselli R, Giardino D, Darra F, La Briola F, Banderali G, Canevini MP. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: Eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia*. 2012 May 11.

Broli M, Bisulli F, Mastrangelo M, Fontana E, Fiocchi I, Zucca C, Bonaglia MC, Buono S, Musumeci SA, Romano C, Reitano S, Savio M, Vitello GA, Bernardi B, Cevolani D, Agati R, Poda R, Gallassi R, Giorda R, Zuffardi O, Bernardina BD, Seri M, Tinuper P. Definition of the neurological phenotype associated with dup(X)(p11.22-p11.23). *Epileptic Disord*. 2011 Sep;13(3):240-51. PubMed PMID:21926047.

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L, Galesi O, Vetro A, Ciccone R, Bonati MT, Giglio S, Guerrini R, Osimani S, Marelli S, Zucca C, Grasso R, Borgatti R, Mani E, Motta C, Molteni M, Romano C, Greco D, Reitano S, Baroncini A, Lapi E, Cecconi A, Arrigo G, Patricelli MG, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Sciacca F, Dalla Bernardina B, Zocante L, Darra F, Termine C, Maserati E, Bigoni S, Priolo E, Bottani A, Gimelli S, Bena F, Brusco A, di Gregorio E, Bagnasco I, Giussani U, Nitsch L, Politi P, Martinez-Frias ML, Martínez-Fernández ML, Martínez Guardia N, Bremer A, Anderlid BM, Zuffardi O. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet*. 2011 Jul;7(7):e1002173. Epub 2011 Jul 14. PubMed PMID: 21779178; PubMed Central PMCID: PMC3136441.

Manna I, Gambardella A, Bianchi A, Striano P, Tozzi R, Aguglia U, Beccaria F, Benna P, Campostrini R, Canevini MP, Condino F, Durisotti C, Elia M, Giallonardo AT, Iudice A, Labate A, La Neve A, Michelucci R, Muscas GC, Paravidino R, Zaccara G, Zucca C, Zara F, Perucca E. A functional polymorphism in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2011 May;52(5):e40-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03097.x. PubMed PMID: 21561445.

Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, Ebinger F, Campistol J, Nevsímalová S, Laan L, Casaer P, Spiel G, Giannotta M, Fons C, Ninan M, Sange G, Schyns T, Vavassori R, Poncelin D; ENRAH Consortium, Arzimanoglou A. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain*. 2010 Dec;133(Pt 12):3598-610. Epub 2010 Oct 24. PubMed PMID: 20974617.

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 ed 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 U.O. 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 quattro 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 ca-

nalopatie (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. Sindromi epilettiche criptogeniche associate o meno a compromissione neurologica: aspetti neurofisiopatologici neuroradiologici, di genetica-molecolare e citogenetici (RC 2008, 2009, 2010, 2011, 2012).

4 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 Pasian 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). È stato 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 2011-2012

Ricerche Ministeriali Correnti 2011

- 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
- Sindromi epilettiche geneticamente determinate associate a compromissione neurologica: aspetti clinici, neurofisiopatologici, genetici e neuroradiologici
- Studio clinico-neurofisiologico dei fenomeni epilettici nel sonno in soggetti con disabilità dello sviluppo

Ricerche Ministeriali Correnti 2012

- Ricerca di Microdelezioni con Array-CGH in pazienti con epilessia e fenotipi sindromici
- Definizione delle oscillazioni ad alta frequenza (HFO) nei disordini dello sviluppo: uno studio preliminare
- Sindromi epilettiche geneticamente determinate associate a compromissione neurologica: aspetti clinici, neurofisiopatologici, genetici e neuroradiologici
- Studio clinico-neurofisiologico dei fenomeni epilettici nel sonno in soggetti con disabilità dello sviluppo.
- Caratterizzazione clinica e neurofisiologica dei disturbi del sonno nelle condizioni psicopatologiche e neurologiche: modello ADHD e ESES

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 U.O. 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 occupa 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

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Bonaglia Maria Clara*, Giorda Roberto*, Beri Silvana, De Agostini Cristina, Novara Francesca, Fichera Marco, Grillo Lucia, Galesi Ornella, Vetro Annalisa, Ciccone Roberto, Bonati Maria Teresa, Giglio Sabrina, Guerrini Renzo, Osimani Sara, Marelli Susan, Zucca Claudio, Grasso Rita, Borgatti Renato, Mani Elisa, Motta Cristina, Molteni Massimo, Romano Corrado, Greco Donatella, Reitano Santina, Baroncini Anna, Lapi Elisabetta, Cecconi Antonella, Arrigo Giulia, Patricelli Maria Grazia, Pantaleoni Chiara, D'Arrigo Stefano, Riva Daria, Sciacca Francesca, Dalla Bernardina Bernardo, Zoccante Leonardo, Darra Francesca, Termine Cristiano, Maserati Emanuela, Bigoni Stefania, Priolo Emanuela, Bottani Armand, Gimelli Stefania, Bena Frederique, Brusco Alfredo, Di Gregorio Eleonora, Bagnasco Irene, Giussani Ursula, Nitsch Lucio, Politi Pierluigi, Martinez-Frias Maria-Luisa, Martinez-Fernandez Maria Luisa, Martinez Guardia Nieves, Bremer Anna, Anderlid Brittmarie, Zuffardi Orsetta (2011); MOLECULAR MECHANISMS GENERATING AND STABILIZING TERMINAL 22Q13 DELETIONS IN 44 SUBJECTS WITH PHELAN/MC DERMID SYNDROME; Plos Genetics, 7(7):e1002173

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1371/journal.pgen.1002173

PMID: 21779178

Bonanni Paolo, Gubernale Marco, Martinez Federica, Randazzo Giovanna, Milantoni Luca, Martinuzzi Andrea, Boniver Clementina, Vecchi Marilena, Scarpa Maurizio (2012); NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS OF FRONTAL ORIGIN IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II SUCCESSFULLY TREATED WITH ETHOSUXIMIDE; Developmental Medicine and Child Neurology, in press

Doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04228x

PMID: 22414067

Brescianini Sonia, Volzone Anna, Fagnani Corrado, Patriarca Valeria, Grimaldi Valentina, Lanni Roberta, Serino Laura, Mastroiacovo Pierpaolo, Stazi Maria Antonietta (2011); GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS SHAPE INFANT SLEEP PATTERNS: A STUDY OF 18-MONTH-OLD TWINS; Pediatrics, 127(5):e1296-e1302

Doi: 10.1542/peds.2010-0858

PMID: 21482604

Broli Marcella, Bisulli Francesca, Mastrangelo Massimo, Fontana Elena, Fiocchi Isabella, Zucca Claudio, Bonaglia Maria Clara, Buono Serafino, Musumeci Sebastiano, Romano Corrado, Reitano Santina, Savio Maria, Vitello Girolamo A., Bernardi Bruno, Cevolani Daniela, Agati Raffaele, Poda Rober-

to, Gallassi Roberto, Giorda Roberto, Zuffardi Orsetta, Dalla Bernardina Bernardo, Seri Marco, Tinuper Paolo (2011); DEFINITION OF THE NEUROLOGICAL PHENOTYPE ASSOCIATED WITH DUP (X)(P11.22-P11.23); *Epileptic Disorders*, 13(3):240-251

Doi: 10.1684/epd.2011.0462

PMID: 21926047

De Rinaldis Marta, Gennaro Leonarda, Losito Luciana, Trabacca Antonio (2011); DRUG-TO-DRUG INTERACTION BETWEEN SODIUM VALPROATE AND TRIHEXYPHENIDYL IN A CHILD WITH EXTRAPYRAMIDAL CEREBRAL PALSY AND EPILEPSY; *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(3):315-316 - Letter to the Editor

Doi: 10.1007/s00228-010-0918-y

PMID: 20959970

Fons Carmen, Campistol Jaume, Panagiotakaki Eleni, Giannotta Melania, Arzimanoglou Alexis, Gobbi Giuseppe, Neville Brian, Ebinger Friedrich, Nevsimalova Sona, Laan Laura, Casaer Paul, Spiel Georg, Ninan Miriam, Sange Guenter, Artuch Rafael, Schyns Tsveta, Vavassori Rosaria, Poncelin Dominique, The ENRAH Consortium (Bassi Maria Teresa, Zucca Claudio) (2012); ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD: METABOLIC STUDIES IN THE LARGEST EUROPEAN SERIES OF PATIENTS; *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(1):10-14

Doi: 10.1016/j.ejpn.2011.08.006

PMID: 21945173

Heinzen Erin L., Swoboda Kathryn J., Hitomi Yuki, Gurrieri Fiorella, Nicole Sophie, De Vries Bourkje, Tiziano F. Danilo, Fontaine Bertrand, Walley Nicole M., Heavin Sinead, Panagiotakaki Eleni, the European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium, the Biobanca e Registro Clinico Emiplegia Alternante (IBAHC) Consortium (Bassi Maria Teresa, Zucca Claudio), the European Network Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprise (SMEs) Consortium (Bassi Maria Teresa, Zucca Claudio), Fiori Stefania, Abiusi Emanuela, Di Pietro Lorena, Sweney Matthew T., Newcomb Tara M., Viollet Louis, Huff Chad, Jorde Lynn B., Reyna Sandra P., Murphy Kelley J., Shianna Kevin V., Gumbs Curtis E., Little Latasha, Silver Kenneth, Ptacek Louis J., Haan Joost, Ferrari Michel D., Bye Ann M., Herkes Geoffrey K., Whitelaw Charlotte M., Webb David, Lynch Bryan J., Uldall Peter, King Mary D., Scheffer Ingrid E., Neri Giovanni, Arzimanoglou Alexis, Van Den Maagdenberg Arn M.J.M., Sisodiya Sanjay M., Mikati Mohamad A., Goldstein David B. (2012); DE NOVO MUTATIONS IN ATP1A3 CAUSE ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD; *Nature Genetics*, in press

Doi: 10.1038/ng.2358

PMID: 22842232

Manna Ida, Gambardella Antonio, Bianchi Amedeo, Striano Pasquale, Tozzi Rossana, Aguglia Umberto, Beccaria Francesca, Benna Paolo, Campostriani Roberto, Canevini Maria Paola, Condino Francesca, Durisotti Christine, Elia Maurizio, Giallonardo Anna T., Iudice Alfonso, Labate Angelo, La Neve Angela, Michelucci Roberto, Muscas Gian C., Paravidino Roberta, Zaccara Gaetano, Zucca Claudio, Zara Federico, Perucca Emilio (2011); A FUNCTIONAL POLYMORPHISM IN THE SCNIA GENE DOES NOT INFLUENCE ANTI-EPILEPTIC DRUG RESPONSIVENESS IN ITALIAN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY; *Epilepsia*, 52(5):E40-E44 – Brief Communication
Doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03097.x PMID: 21561445

Restuccia Domenico, Del Piero Ivana, Martucci Lucia, Zanini Sergio (2011); HIGH-FREQUENCY OSCILLATIONS AFTER MEDIAN-NERVE STIMULATION DO NOT UNDERGO HABITUATION: A NEW INSIGHT ON THEIR FUNCTIONAL MEANING?; *Clinical Neurophysiology*, 122(1):148-152
Doi: 10.1016/j.clinoh.2010.06.08 PMID: 20619726

Vignoli Aglaia*, Borgatti Renato*, Peron Angela, Zucca Claudio, Ballarati Lucia, Bonaglia Maria Clara, Bellini Melissa, Giordano Lucio, Romaniello Romina, Bedeschi Maria Francesca, Epifanio Roberta, Russo Silvia, Caselli Rossella, Giardino Daniela, Darra Francesca, La Briola Francesca, Banderali Giuseppe, Canevini Maria Paola (2012); ELECTROCLINICAL PATTERN IN MECP2 DUPLICATION SYNDROME: EIGHT NEW REPORTED CASES AND REVIEW OF LITERATURE; *Epilepsia*, 53(7):1146-1155
* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*
Doi: 10.1111/J.1528-1167.2012.03501.x PMID: 22578097

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, Mucolipidosi 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, Mostacciolo 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*

Alessandra Tonelli - *Biologa*

Strutturati Polo di Conegliano e Pieve di Soligo

Andrea Daga - *Biologo*

Borsisti Polo di Bosisio Parini

Giovanni Airoidi - *Biotechnologo*

Alessia Arnoldi - *Biotechnologa*

Silvana Beri - *Biologa*

Francesca Ciceri - *Biologa*

Claudia Crimella - *Biotechnologa*

Cristina De Agostini - *Biotechnologa*

Erika Tenderini - *Tecnico di laboratorio*

Chiara Vantaggiato – *Biologa*
Andrea Citterio - *Biotecnologo*

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 Toso - *Postdoc*
Sentiljana Gumeni - *Dottoranda*
Nicoletta D'Elia - *Tecnico part-time*
Camilla Andreatza - *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 clinica 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. L'attività svolta riguarda la caratterizzazione genetica molecolare dei casi famigliari raccolti per ciascuna delle patologie sopra menzionate e - ove possibile - lo studio funzionale delle mutazioni identificate, il tutto in collaborazione con altri laboratori specialistici. 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 famigliari 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.

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. L'introduzione della tecnica di CGH-array tecnica ha permesso di raggiungere importanti risultati nella caratterizzazione di riarrangiamenti cromosomici complessi ricorrenti e non, in forme sindromiche di ritardo mentale, autismo ed epilessia. Un esempio è data dalla caratterizzazione molecolare della delezione terminale 22q13 associata a sindrome di Phelan Mc Dermid

REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- I processi di fissione e fusione mitocondriale e ruolo delle alterazioni bioenergetiche a loro susseguenti nelle patologie degenerative del sistema muscolare e nervoso
- Caratterizzazione del processo di autofagocitosi nella degenerazione moto neuronale in forme di paraparesi spastica e sclerosi laterale amio-

trofica

- Delezioni cromosomiche terminali: studio del meccanismo molecolare e impatto sul fenotipo
- 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 Corrente 2012

- 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 degenerazione di motoneuroni in forme complicate di paraparesi spastica ad esordio in età pediatrica
- Variabilità fenotipica e aploinsufficienza nella sindrome di Phelan/McDermid: identificazione di nuovi geni mediante sequenziamento dell'esoma
- 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.

Altri progetti

Anno 2011

BANDO TELETHON 2011

MODELS OF ATLASTIN FUNCTION AND DYSFUNCTION

Periodo di riferimento: 17 novembre 2011 – 17 novembre 2014

Polo scientifico: Conegliano

Responsabile: Dr. Andrea Daga

BANDO TELETHON 2011

SYSTEMATIC GENE HUNTING FOR NUCLEAR MODIFIERS IN LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY AND THEIR VALIDATION IN MODEL SYSTEMS

Periodo di riferimento: 17 novembre 2011 – 17 novembre 2013

Polo scientifico: IRCCS Eugenio Medea - Partner: Conegliano

Responsabile: Dr. Andrea Daga

Capofila: Università di Bologna – Dr. Valerio Carelli

RICERCA 5 X MILLE 2008

DEFINIZIONE DEL DIFETTO MOLECOLARE IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI AFFETTI DA FORME SINDROMICHE DI RITARDO MENTALE E QUADRI NEURODEGENERATIVI: ANALISI DI SEQUENZE, MECCANISMI MOLECOLARI E ANALISI STATISTICA DELLE VARIANTI FUNZIONALI ASSOCIATE

Periodo di riferimento: 1 marzo 2011 – 31 agosto 2013

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Teresa Bassi

RICERCA 5 X MILLE 2008

RICERCA DI POTENZIALI TARGET PROTEICI PER IL LEGAME DELLE MITOSSIOME E LORO COINVOLGIMENTO NELL'INSORGENZA DELLA SINDROME AUTISTICA

Periodo di riferimento: 1 marzo 2011 – 28 febbraio 2012

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Dr.ssa Maria Elisabetta Raggi

Progetti Unione Europea

FP VII° 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 – 31.12.2013

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

Partner "IRCCS Medea": Polo scientifico di Bosisio Parini

Responsabile: Prof. Emilio Clementi

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 "IRCCS Medea": Polo scientifico di Conegliano e Pieve di Soligo
Responsabile: Dr. Andrea Martinuzzi

SPECIFIC PROGRAMME "COOPERATION" – THEME "HEALTH"

FP7-HEALTH 2009-SINGLE-STAGE

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 (France)

Partner "IRCCS Medea": Polo scientifico di Bosisio Parini

Responsabile: Prof. Emilio Clementi

E-RARE 2009 PROPOSAL

TITOLO: "EUROPEAN RESEARCH PROJECT ON MENDELIAN INHERITED OPTIC NEUROPATHIES"

ACRONIMO: "ERMION"

Periodo di riferimento: 03.05.2010 – 03.05.2013

Coordinator: Prof. Dominique Bonneau – Centre Hospitalier Universitaire INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, U 694 Dep. Genetics and Biochemists, Angers (France)

Partner "IRCCS Medea": Polo scientifico di Conegliano e Pieve di Soligo

Responsabile: Dr. Andrea Martinuzzi

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 cono-

scienze 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 razionale 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.

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Arnoldi Alessia, Crimella Claudia, Tenderini Erika, Martinuzzi Andrea, D'Angelo Maria Grazia, Musumeci Olimpia, Toscano Antonio, Scarlato Marina, Fantin Marianna, Bresolin Nereo, Bassi Maria Teresa (2012); CLINICAL PHENOTYPE VARIABILITY IN PATIENTS WITH HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA TYPE 5 ASSOCIATED WITH CYP7B1 MUTATIONS; *Clinical Genetics*, 81(2):150-157

Doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01624.x

PMID: 21214876

Bonaglia Maria Clara*, Giorda Roberto*, Beri Silvana, De Agostini Cristina, Novara Francesca, Fichera Marco, Grillo Lucia, Galesi Ornella, Vetro Annalisa, Ciccone Roberto, Bonati Maria Teresa, Giglio Sabrina, Guerrini Renzo, Osimani Sara, Marelli Susan, Zucca Claudio, Grasso Rita, Borgatti Renato, Mani Elisa, Motta Cristina, Molteni Massimo, Romano Corrado, Greco Donatella, Reitano Santina, Baroncini Anna, Lapi Elisabetta, Cecconi Antonella, Arrigo Giulia, Patricelli Maria Grazia, Pantaleoni Chiara, D'Arrigo Stefano, Riva Daria, Sciacca Francesca, Dalla Bernardina Bernardo, Zoccante Leonardo, Darra Francesca, Termine Cristiano, Maserati Emanuela, Bigoni Stefania, Priolo Emanuela, Bottani Armand, Gimelli Stefania, Bena Frederique, Brusco Alfredo, Di Gregorio Eleonora, Bagnasco Irene, Giussani Ursula, Nitsch Lucio, Politi Pierluigi, Martinez-Frias Maria-Luisa, Martinez-Fernandez Maria Luisa,

Martinez Guardia Nieves, Bremer Anna, Anderlid Brittmarie, Zuffardi Orsetta (2011); MOLECULAR MECHANISMS GENERATING AND STABILIZING TERMINAL 22Q13 DELETIONS IN 44 SUBJECTS WITH PHELAN/MC DERMID SYNDROME; Plos Genetics, 7(7):e1002173

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1371/journal.pgen.1002173

PMID: 21779178

Buono Roberta, Vantaggiato Chiara, Pisa Viviana, Azzoni Emanuele, Bassi Maria Teresa, Brunelli Silvia, Sciorati Clara, Clementi Emilio (2012); NITRIC OXIDE SUSTAINS LONG TERM SKELETAL MUSCLE REGENERATION BY REGULATING SATELLITE CELLS FATE VIA SIGNALLING PATHWAYS REQUIRING VANGL12 AND CYCLIC GMP; Stem Cells (Alphamed Press), 30(2):197-209

Doi: 10.1002/stem.783

PMID: 22084027

Crimella Claudia, Cantoni Orazio, Guidarelli Andrea, Vantaggiato Chiara, Martinuzzi Andrea, Fiorani Mara, Azzolini Catia, Orso Genny, Bresolin Nereo, Bassi Maria Teresa (2011); A NOVEL NONSENSE MUTATION IN THE APTX GENE ASSOCIATED WITH DELAYED DNA SINGLE-STRANDS BREAK REMOVAL FAILS TO ENHANCE SENSITIVITY TO DIFFERENT GENOTOXIC AGENTS; Human Mutation, 32(4):E2118-E2133

Doi: 10.1022/humu.21464

PMID: 21412945

Giorda Roberto, Beri Silvana, Bonaglia Maria Clara, Spaccini Luigina, Scelsa Barbara, Manolakos Emmanouil, Della Mina Erika, Ciccone Roberto, Zuffardi Orsetta (2011); COMMON STRUCTURAL FEATURES CHARACTERIZE INTERSTITIAL INTRACHROMOSOMAL XP AND 18Q TRIPLICATIONS; American Journal of Medical Genetics Part A, 155(11):2681-2687

Doi: 10.1002/ajmg.a.34248

PMID: 21965167

Heinzen Erin L., Swoboda Kathryn J., Hitomi Yuki, Gurrieri Fiorella, Nicole Sophie, De Vries Bourkje, Tiziano F. Danilo, Fontaine Bertrand, Walley Nicole M., Heavin Sinead, Panagiotakaki Eleni, the European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium, the Biobanca e Registro Clinico Emiplegia Alternante (IBAHC) Consortium (Bassi Maria Teresa, Zucca Claudio), the European Network Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprise (SMEs) Consortium (Bassi Maria Teresa, Zucca Claudio), Fiori Stefania, Abiusi Emanuela, Di Pietro Lorena, Sweney Matthew T., Newcomb Tara M., Viollet Louis, Huff Chad, Jorde Lynn B., Reyna Sandra P., Murphy Kelley J., Shianna Kevin V., Gumbs Curtis E., Little Latasha, Silver Kenneth, Ptacek Louis J., Haan Joost, Ferrari Michel D.,

Bye Ann M., Herkes Geoffrey K., Whitelaw Charlotte M., Webb David, Lynch Bryan J., Uldall Peter, King Mary D., Scheffer Ingrid E., Neri Giovanni, Arzimanoglou Alexis, Van Den Maagdenberg Arn M.J.M., Sisodiya Sanjay M., Mikati Mohamad A., Goldstein David B. (2012); DE NOVO MUTATIONS IN ATP1A3 CAUSE ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD; Nature Genetics, in press

Doi: 10.1038/ng.2358

PMID: 22842232

Pendin Diana, McNew James A., Daga Andrea (2011); BALANCING ER DYNAMICS: SHAPING, BENDING, SEVERING, AND MENDING MEMBRANES; Current Opinion in Cell Biology, 23(4):435-442

Doi: 10.1016/j.ceb.2011.04.007

PMID: 21641197

Pendin Diana*, Tosetto Jessica*, Moss Tyler J., Andrezza Camilla, Moro Stefano, McNew James A., Daga Andrea (2011); GTP-DEPENDENT PACKING OF A THREE-HELIX BUNDLE IS REQUIRED FOR ATLASTIN-MEDIATED FUSION; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), 108(39):16283-16288

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1073/pnas.1106421108/-/CDSupplemental

PMID: 21930898

Rossetto Maria Giovanna*, Zanarella Erica*, Orso Genny, Scorzeto Michele, Megighian Aram, Kumar Vimlesh, Delgado-Escueta Antonio V., Daga Andrea (2011); DEFHC1.1, A HOMOLOGUE OF THE JUVENILE MYOCLONIC GENE EFHC1, MODULATES ARCHITECTURE AND BASAL ACTIVITY OF THE NEUROMUSCULAR JUNCTION IN DROSOPHILA; Human Molecular Genetics, 20(21):4248-4257

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1093/hmg/ddr352

PMID: 21835885

Vantaggiato Chiara, Bondioni Sara, Airoidi Giovanni, Bozzato Andrea, Borsani Giuseppe, Rugarli Elena I., Bresolin Nereo, Clementi Emilio*, Bassi Maria Teresa* (2011); SENATAXIN MODULATES NEURITE GROWTH THROUGH FIBROBLAST GROWTH FACTOR 8 SIGNALLING; Brain, 134(Pt 6):1808-1828

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1093/brain/awr084

PMID: 21576111

LINEA DI RICERCA N. 6

BIOINGEGNERIA

RESPONSABILE

GIANLUIGI RENI

Nato a Busto Arsizio (Va) il 12.10.1961



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 delle 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*

Marianna Romei - *Ingegnere PhD*

Marta Re - *Dottoranda in ingegneria biomedica*

Francesco Brenna – *Borsista ingegnere*

Eleonora Maggioni – *Dottoranda in ingegneria biomedica*

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 apparecchiature elettromedicali originali.
2. Analisi e sperimentazione di modelli e tecnologie per la gestione di dati di pazienti.
3. Applicazione di modelli matematici per l'elaborazione di segnali bioelettrici.
4. Sensoristica
5. Robotica

1. Utilizzo di tecnologie elettroniche avanzate per lo sviluppo di apparecchiature 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"; "Dispositivo per la gestione delle ipossie in pazienti ventilati durante il sonno".

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'allocazione 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).

4. Sensoristica

La possibilità di caratterizzare e misurare in modo preciso e ripetibile il movimento umano è un aspetto molto importante in ambito clinico in quanto consente di poter quantificare in modo univoco l'efficacia di eventuali trattamenti oppure di monitorare nel tempo tramite parametri oggettivi le variazioni delle abilità motorie di un soggetto. Le scale cliniche che vengono abitualmente utilizzate presentano il limite di essere soggettive e operatore-dipendente.

L'utilizzo dei sistemi optoelettronici a marker passivi per l'analisi del movimento costituisce tuttora una metodica di valutazione estremamente interessante nell'ambito della medicina riabilitativa e la validità di questa tecnologia è riconosciuta a livello internazionale. I progressi realizzati negli ultimi anni consentono ora di disporre di sistemi modulari composti da più telecamere

che possono lavorare a diverse frequenze a seconda del tipo di movimento in esame e i limiti sul numero e sulla dimensione dei marker posizionabili sul corpo del paziente sono stati superati. Integrando inoltre i dati misurati dalle telecamere con i dati acquisiti da piattaforme di forza inserite nel pavimento e con i segnali elettromiografici acquisiti tramite l'elettromiografo è possibile realizzare un'analisi del movimento multifattoriale.

5. Robotica

La Robotica ha riscosso negli ultimi anni notevole interesse e sembra essere molto promettente per la definizione di nuovi approcci clinici e trattamenti riabilitativi innovativi. La Robotica viene spesso associata a tecnologie in grado di creare ambienti interattivi che coinvolgono l'utente in attività che simulano quelle del mondo reale, consentendo di proporre esercizi diversificati altamente motivanti e coinvolgenti a seconda delle capacità e potenzialità di ciascun utilizzatore e rendendo inoltre possibile la misura e il costante monitoraggio delle prestazioni.

REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- Il grid a supporto della ricerca in Risonanza magnetica

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- e-RAR: Robotic Aided Rehabilitation

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, rea-

lizzati in materiale a memoria di forma, che costituiscono una ortesi per la riabilitazione della mano. Permette di far muovere ogni attuatore in modo indipendente 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 fisioterapista 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.

Dispositivo per la gestione delle ipossie in pazienti ventilati durante il sonno

È un dispositivo in grado di acquisire dati di ossigenazione in tempo reale da un saturimetro commerciale e, all'insorgere di una condizione di ipossia, somministrare una stimolazione multisensoriale al paziente via via più intensa al decrescere dell'ossigenazione, fino all'eventuale risveglio del paziente e/o del suo supervisore. Nei soggetti affetti da Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS), che presentano una anomala regolazione del respiro durante il sonno, il dispositivo potrebbe permettere di ridurre il numero di risvegli notturni, migliorando qualità del sonno e di vita per i pazienti e per i loro supervisori. Inoltre si potrebbero aprire prospettive di maggiore indipendenza per i pazienti adulti.

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 *Meals*, che acquisisce le richieste di alimentazione dei pazienti e le trasmette alla cucina per l'opportuna lavorazione.

Tramite la definizione di set up sperimentali ad hoc e protocolli specifici è possibile utilizzare i sistemi optoelettronici sia per studiare movimenti ampi e che coinvolgono più articolazioni, sia movimenti meno evidenti e più fini. Applicando procedure di calcolo specifiche, come ad esempio la Principal Component Analysis, è possibile identificare parametri globali che descrivono il cammino nella sua complessità. Per quanto riguarda l'analisi della respirazione, è stata implementata la tecnica della Pletismografia Optoelettronica che, partendo dalle coordinate di markers posti sulla parte anteriore e posteriore del tronco, consente di misurare il volume totale della gabbia del torace e dell'addome e le sue variazioni durante il respiro. Anche in questo caso sono stati derivati dei parametri respiratori specifici (ad esempio il volume corrente e il duty cycle) che permettono di effettuare studi su gruppi e analisi nel tempo. Infine è stato definito un protocollo per la valutazione della funzionalità motoria dell'arto superiore che permette di avere informazioni oggettive sia in termini di precisione e velocità di esecuzione di un movimento (nello specifico il pointing), sia in termini di misura del range of motion alle articolazioni di spalla, gomito e polso.

I *dispositivi robotizzati* per la riabilitazione motoria vengono utilizzati per guidare più o meno attivamente il movimento del paziente mantenendo un supporto costante dell'arto in movimento o del corpo nella sua totalità. Per la riabilitazione del cammino sono attualmente disponibili in istituto dispositivi costituiti da un esoscheletro munito di supporti motorizzati per gli arti inferiori, che permettono al paziente di eseguire un fisiologico movimento del passo. Per la riabilitazione motoria dell'arto superiore viene analogamente impiegato un esoscheletro robotizzato che consente il movimento attivo o passivo delle articolazioni.

I dispositivi robotizzati presenti in istituto sono adatti ad un uso pediatrico, presentano feedback aumentativo e ampi spazio di lavoro 3D e consentono di svolgere la terapia in un ambiente di realtà virtuale, aumentando la motivazione del paziente e aggiungendo un aspetto ludico al trattamento riabilitativo.

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Cereda Matteo, Sironi Manuela, Cavalleri Matteo, Pozzoli Uberto (2011); GECO++: A C++ LIBRARY FOR GENOMIC FEATURES COMPUTATION AND ANNOTATION IN THE PRESENCE OF VARIANTS; *Bioinformatics*, 27(9):1313-1315

Doi: 10.1093/bioinformatics/btr123

PMID: 21398667

D'Angelo Maria Grazia, Romei Marianna, Lo Mauro Antonella, Marchi Eraldo, Gandossini Sandra, Bonato Sara, Colombo Daniele, Turconi Anna Carla, Pedotti Antonio, Bresolin Nereo, Aliverti Andrea (2011); DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND OPTOELECTRONIC PLETHYSMOGRAPHY: A LONGITUDINAL STUDY OF RESPIRATORY FUNCTION; Abstract P1.12 16th International Congress of the World Muscle Society, Almancil, Algarve, Portugal, 18-22.10.2011; *Neuromuscular Disorders*, 21(9-10):645

Doi: 10.1016/j.nmd.2011.06.772

Lay-Ekuakille Aimé, Davis Cristina, Kanoun Olfa, Zhihong Li, Trabacca Antonio (2012); EDITORIAL SPECIAL ISSUE ON SENSORS FOR NONINVASIVE PHYSIOLOGICAL MONITORING; *IEEE Sensors Journal*, 12(3):413-415 - Editoriale

Doi: 10.1109/JSEN.2011.2168299

I.F. 2011: 1,520

Lo Mauro Antonella, Pochintesta Simona, Romei Marianna, D'Angelo Maria Grazia, Pedotti Antonio, Turconi Anna Carla, Aliverti Andrea (2012); RIB CAGE DEFORMITIES ALTER RESPIRATORY MUSCLE ACTION AND CHEST WALL FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE OSTEOGENESIS IMPERFECTA; *Plos One*, 7(4):e35965

Doi: 10.1371/journal.pone.0035965

PMID: 22558284

Perego Paolo, Turconi Anna Carla, Andreoni Giuseppe, Maggi Luca, Beretta Elena, Parini Sergio, Gagliardi Chiara (2011); COGNITIVE ABILITY ASSESSMENT BY BRAIN-COMPUTER INTERFACE VALIDATION OF A NEW ASSESSMENT METHOD FOR COGNITIVE ABILITIES; *Journal of Neuroscience Methods*, 201(1):239-250

Doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.06.025

PMID: 21816172

BREVETTI

NAZIONALE

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

Inventori: Matteo Cavalleri, Francesco Brenna, Gianluigi Reni

Apparecchiatura per il ripristino della ventilazione particolarmente in soggetti affetti dalla sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS)

Data deposito: 20.12.2011

N. della domanda/Appln. No. MI2011A002324

LINEA DI RICERCA N. 7

BIOINFORMATICA

RESPONSABILI

UBERTO POZZOLI

MANUELA SIRONI

UBERTO POZZOLI

Nato a Lecco il 12.10.1965



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

Cagliani Rachele, Fumagalli Matteo, Guerini Franca Rosa, Riva Stefania, Galimberti Daniela, Comi Giacomo Pietro, Agliardi Cristina, Scarpini Elio, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Caputo Domenico, Asselta Rosanna, Biasin Mara, Paraboschi Elvezia M., Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012);

IDENTIFICATION OF A NEW SUSCEPTIBILITY VARIANT FOR MULTIPLE SCLEROSIS IN OAS1 BY POPULATION GENETICS ANALYSIS; Human Genetics, 131(1):87-97

Cagliani Rachele, Riva Stefania, Marino Cecilia, Fumagalli Matteo, D'Angelo Maria Grazia, Riva Valentina, Comi Giacomo Pietro, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Cáceres Mario, Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); VARIANTS IN SNAP25 ARE TARGETS OF NATURAL SELECTION AND INFLUENCE VERBAL PERFORMANCE IN WOMEN; Cellular and Molecular Life Sciences, 69(10):1705-1715

Cagliani Rachele, Guerini Franca Rosa, Fumagalli Matteo, Riva Stefania, Agliardi Cristina, Galimberti Daniela, Pozzoli Uberto, Goris A., Dubois B., Fenoglio Chiara, Forni Diego, Sanna S., Zara I., Pitzalis M., Zoledziwska M., Cucca F., Marini Federico, Comi Giacomo Pietro, Scarpini Elio, Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); A TRANS-SPECIFIC POLYMORPHISM IN ZC3HAV1 IS MAINTAINED BY LONG-STANDING BALANCING SELECTION AND MAY CONFER SUSCEPTIBILITY TO MULTIPLE SCLEROSIS; Molecular Biology and Evolution, 29(6):1599-1613

Cereda Matteo, Sironi Manuela, Cavalleri Matteo, Pozzoli Uberto (2011); GECO++: A C++ LIBRARY FOR GENOMIC FEATURES COMPUTATION AND ANNOTATION IN THE PRESENCE OF VARIANTS; Bioinformatics, 27(9):1313-1315

Fumagalli Matteo, Sironi Manuela, Pozzoli Uberto, Ferrer-Admettla Anna, Pattini Linda, Nielsen Rasmus (2011); SIGNATURES OF ENVIRONMENTAL GENETIC ADAPTATION PINPOINT PATHOGENS AS THE MAIN SELECTIVE PRESSURE THROUGH HUMAN EVOLUTION; Plos Genetics, 7(11):e1002355

MANUELA SIRONI

Nata a Como il 30.11.1971

**Istruzione**

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

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

Cagliani Rachele, Fumagalli Matteo, Guerini Franca Rosa, Riva Stefania, Galimberti Daniela, Comi Giacomo Pietro, Agliardi Cristina, Scarpini Elio, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Caputo Domenico, Asselta Rosanna, Biasin Mara, Paraboschi Elvezia M., Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); IDENTIFICATION OF A NEW SUSCEPTIBILITY VARIANT FOR MULTIPLE SCLEROSIS IN OAS1 BY POPULATION GENETICS ANALYSIS; Human Genetics, 131(1):87-97

Machado Lee R., Hardwick Robert J., Bowdrey Jennifer, Bogle Helen, Knowles Timothy J., Sironi Manuela, Hollox Timothy J. (2012); EVOLUTIONARY HISTORY OF COPY-NUMBER-VARIABLE LOCUS FOR THE LOW-AFFINITY FC γ RECEPTOR: MUTATION RATE, AUTOIMMUNE DISEASE, AND THE

LEGACY OF HELMINTH INFECTION; *American Journal of Human Genetics*, 90(6):973-985

Manry Jérèmy, Laval Guillaume, Patin Etienne, Fornarino Simona, Itan Yuval, Fumagalli Matteo, Sironi Manuela, Tichit Magali, Bouchier Christiane, Casanova Jean-Laurent, Barreiro Luis B., Quintana-Murci Lluís (2011); EVOLUTIONARY GENETIC DISSECTION OF HUMAN INTERFERONS; *Journal of Experimental Medicine (The)*, 208(13):2747-2759

Sironi Manuela*, Guerini Franca Rosa*, Agliardi Cristina, Biasin Mara, Cagliani Rachele, Fumagalli Matteo, Caputo Domenico, Cassinotti Andrea, Arizzzone Sandro, Zanzottera Milena, Bolognesi Elisabetta, Riva Stefania, Kanari Yasuyoshi, Miyazawa Masaaki, Clerici Mario (2011); AN EVOLUTIONARY ANALYSIS OF RAC2 IDENTIFIES HAPLOTYPES ASSOCIATED WITH HUMAN AUTOIMMUNE DISEASES; *Molecular Biology and Evolution*, 28(12):3319-3329

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Sironi Manuela*, Biasin Mara, Forni Diego, Cagliani Rachele, De Luca Maria-cristina, Saulle Irma, Lo Caputo Sergio, Mazzotta Francesco, Macias Juan, Pineda Juan A., Caruz Antonio, Clerici Mario* (2012); GENETIC VARIABILITY AT THE TREX1 LOCUS IS NOT ASSOCIATED WITH NATURAL RESISTANCE TO HIV-1 INFECTION; *AIDS*, 26(11):1443-1445

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

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 funzio-

ne 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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- 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
- Studio del pattern selettivo di geni di risposta antivirale finalizzato all'identificazione di varianti di suscettibilità alla sclerosi multipla

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Approccio integrato (genetica di popolazione e next generation sequencing) per l'identificazione di varianti funzionali con effetto patologico

- RNA e struttura secondaria: nuovi target mutazionali per le malattie genetiche
- Studio del pattern selettivo di geni di risposta antivirale finalizzato all'identificazione di varianti di suscettibilità alla sclerosi multipla

Altri progetti

Anno 2011

RICERCA 5 X MILLE 2009

UN APPROCCIO MOLECOLARE DI SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE NELLA DEFINIZIONE DEL DIFETTO MOLECOLARE IN UN'AMPIA CASISTICA DI PAZIENTI MOTONEURONALI

Periodo di riferimento: 1 marzo 2012 – 28 febbraio 2015

Polo scientifico: Bosisio Parini

Responsabile: Ing. Uberto Pozzoli

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. È 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.

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Cagliani Rachele, Fumagalli Matteo, Guerini Franca Rosa, Riva Stefania, Galimberti Daniela, Comi Giacomo Pietro, Agliardi Cristina, Scarpini Elio, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Caputo Domenico, Asselta Rosanna, Biasin Mara, Paraboschi Elvezia M., Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); IDENTIFICATION OF A NEW SUSCEPTIBILITY VARIANT FOR MULTIPLE SCLEROSIS IN OAS1 BY POPULATION GENETICS ANALYSIS; *Human Genetics*, 131(1):87-97

Doi: 10.1007/s00439-011-1053-2

PMID: 21735172

Cagliani Rachele, Riva Stefania, Marino Cecilia, Fumagalli Matteo, D'Angelo Maria Grazia, Riva Valentina, Comi Giacomo Pietro, Pozzoli Uberto, Forni Diego, Cáceres Mario, Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); VARIANTS IN SNAP25 ARE TARGETS OF NATURAL SELECTION AND INFLUENCE VERBAL PERFORMANCE IN WOMEN; *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(10):1705-1715

Doi: 10.1007/s00018-011-0896-y

PMID: 22193912

Cagliani Rachele, Guerini Franca Rosa, Fumagalli Matteo, Riva Stefania, Agliardi Cristina, Galimberti Daniela, Pozzoli Uberto, Goris A., Dubois B., Fenoglio Chiara, Forni Diego, Sanna S., Zara I., Pitzalis M., Zoledziewska M., Cucca F., Marini Federico, Comi Giacomo Pietro, Scarpini Elio, Bresolin Nereo, Clerici Mario, Sironi Manuela (2012); A TRANS-SPECIFIC POLYMORPHISM IN ZC3HAV1 IS MAINTAINED BY LONG-STANDING BALANCING SELECTION AND MAY CONFER SUSCEPTIBILITY TO MULTIPLE SCLEROSIS; *Molecular Biology and Evolution*, 29(6):1599-1613

Doi: 10.1093/molbev/mss002

PMID: 22319148

Cereda Matteo, Sironi Manuela, Cavalleri Matteo, Pozzoli Uberto (2011); GECO++: A C++ LIBRARY FOR GENOMIC FEATURES COMPUTATION AND ANNOTATION IN THE PRESENCE OF VARIANTS; *Bioinformatics*, 27(9):1313-1315

Doi: 10.1093/bioinformatics/btr123

PMID: 21398667

Fumagalli Matteo, Sironi Manuela, Pozzoli Uberto, Ferrer-Admettla Anna, Pattini Linda, Nielsen Rasmus (2011); SIGNATURES OF ENVIRONMENTAL GENETIC ADAPTATION PINPOINT PATHOGENS AS THE MAIN SELECTIVE PRESSURE THROUGH HUMAN EVOLUTION; *Plos Genetics*, 7(11):e1002355

Doi: 10.1371/journal.pgen.1002355

PMID: 22072984

Machado Lee R., Hardwick Robert J., Bowdrey Jennifer, Bogle Helen, Knowles Timothy J., Sironi Manuela, Hollox Timothy J. (2012); EVOLUTIONARY HISTORY OF COPY-NUMBER-VARIABLE LOCUS FOR THE LOW-AFFINITY FC γ RECEPTOR: MUTATION RATE, AUTOIMMUNE DISEASE, AND THE LEGACY OF HELMINTH INFECTION; *American Journal of Human Genetics*, 90(6):973-985

Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.018

PMID: 22608500

Manry Jérèmy, Laval Guillaume, Patin Etienne, Fornarino Simona, Itan Yuval, Fumagalli Matteo, Sironi Manuela, Tichit Magali, Bouchier Christiane, Casanova Jean-Laurent, Barreiro Luis B., Quintana-Murci Lluís (2011); EVOLUTIONARY GENETIC DISSECTION OF HUMAN INTERFERONS; *Journal of Experimental Medicine (The)*, 208(13):2747-2759

Doi: 10.1084/jem.20111680

PMID: 22162829

Sironi Manuela*, Guerini Franca Rosa*, Agliardi Cristina, Biasin Mara, Cagliani Rachele, Fumagalli Matteo, Caputo Domenico, Cassinotti Andrea, Ardizzone Sandro, Zanzottera Milena, Bolognesi Elisabetta, Riva Stefania, Kanari Yasuyoshi, Miyazawa Masaaki, Clerici Mario (2011); AN EVOLUTIONARY ANALYSIS OF RAC2 IDENTIFIES HAPLOTYPES ASSOCIATED WITH HUMAN AUTOIMMUNE DISEASES; *Molecular Biology and Evolution*, 28(12):3319-3329

* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Doi: 10.1093/molbev/msr164

PMID: 21680873

Sironi Manuela*, Biasin Mara, Forni Diego, Cagliani Rachele, De Luca Maria-cristina, Saulle Irma, Lo Caputo Sergio, Mazzotta Francesco, Macias Juan, Pineda Juan A., Caruz Antonio, Clerici Mario* (2012); GENETIC VARIABILITY

AT THE TREX1 LOCUS IS NOT ASSOCIATED WITH NATURAL RESISTANCE TO HIV-1 INFECTION; AIDS, 26(11):1443-1445

* Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro

Doi: 10.1097/QAD.0b013e328354b3c2

PMID: 22526516

Tollervey James R., Curk Tomaz, Rogelj Boris, Briese Michael, Cereda Matteo, Kayikci Melis, Konig Julian, Hortobagyi Tibor, Nishimura Agnes L., Zupunski Vera, Patani Rickie, Chandran Siddharthan, Rot Gregor, Zupan Blaz, Shaw Christopher E., Ule Jernej (2011); CHARACTERIZING THE RNA TARGETS AND POSITION-DEPENDENT SPLICING REGULATION BY TDP-43; Nature Neuroscience, 14(4):452-458

Doi: 10.1038/nn.2778

PMID: 21358640

LINEA DI RICERCA N. 8

ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI SANITARI

RESPONSABILE

DAMIANO RIVOLTA

Nato a Como il 21.07.1971



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 “Galgano & 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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- Determinazione del costo standard per percorsi riabilitativi

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Determinazione del costo standard per percorsi riabilitativi
- Verifica efficacia percorsi riabilitativi in uso presso i Centri di Riabilitazione dell'Associazione La Nostra Famiglia

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

De Polo Gianni, Pradal Monica, Bortolot Sonia (2011); ICF-CY NEI SERVIZI PER LA DISABILITÀ; Milano, FrancoAngeli

Leonardi Matilde, Sattin Davide, Giovannetti Ambra M., Pagani Marco, Strazzer Sandra, Villa Federica, Martinuzzi Andrea, Buffoni Mara, Castelli Enrico, Lipsi Maria Luisa, Trabacca Antonio, Gennaro Leonarda, Raggi Alberto (2012); FUNCTIONING AND DISABILITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A VEGETATIVE STATE AND A MINIMALLY CONSCIOUS STATE: IDENTIFICATION OF ICF-CY-RELEVANT CATEGORIES; International Journal of Rehabilitation Research, in press

Doi: 10.1097/MRR.0b013e328356425d

PMID: 22785047

Mosconi Paola, Taricco Mariangela, Bergamini Mirna, Fazzi Bosisio Luisella, Colombo Cinzia, Patrucco Valentina, Corti Maria Nella, Giobbe Dario, Guerreschi Massimo, Magnarella Maria Rita, Sallemi Giovanni (2011); FAMILY BURDEN AFTER SEVERE BRAIN INJURY; Patient, doi: 10.2165/11535550-000000000-00000, 4(1):55-65

Trabacca Antonio, Russo Luigi (2011); RICOVERI ALL'ESTERO PER NEURORIABILITAZIONE IN CENTRI DI ALTA SPECIALIZZAZIONE: CONFRONTO TRA LE REALTÀ REGIONALI ITALIANE; Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva, 31(1):17-22

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).

Publicazioni (ambito bioeticistico)

- “Medicina predittiva: un approccio antropologico” in C. Bresciani (ed.) *Genetica e medicina predittiva: verso un nuovo modello di medicina?*, Milano: Giuffré 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 (1999), Dottore di Ricerca in Filosofia del Diritto (2004)*

Prota Marta – *Laureata in Studi Internazionali, Culture e Diritti Umani, laureata in Fisioterapia*

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 buonsenso (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 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- La disabilità neurologica del paziente bambino: individuazione e sviluppo dei problemi etici e giuridici inerenti al pediatric biobanking
- Scenari socioculturali della riabilitazione infantile. Ricognizione delle pratiche di cura nei Paesi in via di sviluppo, identificazione delle questioni etiche, deontologiche, sociali ed elaborazione di un percorso di formazione per operatori
- Analisi esplorativa mediante RMF per immagini delle aree e funzioni cerebrali correlate al giudizio morale in soggetti sani in età evolutiva

Ricerca Ministeriale Corrente 2012

- Le biobanche e la ricerca nel campo delle malattie neurologiche pediatriche: cosa pensano le famiglie dei pazienti
- Scenari socioculturali della riabilitazione infantile. Ricognizione delle pratiche di cura nei Paesi in via di sviluppo, identificazione delle questioni etiche, deontologiche, sociali ed elaborazione di un percorso di formazione per operatori
- Analisi esplorativa mediante RMF per immagini delle aree e funzioni cerebrali correlate al giudizio morale in soggetti sani in età evolutiva

VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO “TRASLAZIONALE” DELLE RICERCHE CONDOTTE)

Ricerche sul Biobanking pediatrico

L'analisi condotta riguardo le pratiche, norme e opinioni dei ricercatori in tema di biobanking pediatrico ha consentito di raccogliere dati di tipo quantitativo e qualitativo utili per la definizione di una raccomandazione etica e regolatoria condivisa fra ricercatori che lavorano in diverse biobanche e laboratori europei nell'ambito del biobanking pediatrico. Tale raccomandazione (la cui approvazione è attualmente sottoposta ad un organismo competente della European Society of Human Genetics) individua questioni etiche, legali e sociali cruciali nella pratica del biobanking pediatrico e propone linee-guida di riferimento. In particolare tale raccomandazione identifica come condizioni necessarie nella gestione del biobanking pediatrico: a) il coinvolgimento del minore di età (paziente/soggetto di ricerca) nella presa di decisioni riguardanti la conservazione e l'uso del proprio materiale biologico e dei dati associati per finalità di ricerca, dal momento in cui viene raggiunta la maturità per compiere tali scelte in modo autonomo; b) la rappresentanza legale del minore di età da parte dei genitori o di altro soggetto nella presa di decisioni in tema di biobanking pediatrico, fino al momento in cui non venga raggiunta da parte del soggetto minorenne la condizione di maturità precedentemente richiamata; c) informare il minore e la sua famiglia dei risultati, clinicamente rilevanti, acquisiti nel corso dello sviluppo della ricerca con uso del materiale biologico e dei dati associati del minore stesso; d) adottare sistemi di protezione della privacy del minore – e nel caso di studi genetici della famiglia biologica - che consentano di risalire alla sua identità per necessità medica o per altre necessità, inclusa la richiesta di un consenso informato nuovo o rinnovato all'uso del suo materiale biologico e dei suoi dati per ricerca; e) laddove possibile nei termini di un ragionevole sforzo da parte del ricercatore, ricontattare il minore per chiedere il suo consenso informato alla continuata conservazione e/o uso del proprio materiale biologico e dei suoi dati per ricerca.

La definizione di linee-guida rispetto a tali questioni, ancora oggi dibattute nella comunità scientifica internazionale, permette di migliorare il processo del biobanking pediatrico nella sua complessità ottimizzando i tempi e le altre risorse necessarie all'assolvimento dei compiti propri della pratica ordinaria del biobanking pediatrico stesso, dall'ottenimento di un nuovo o rinnovato consenso informato del paziente/soggetto di ricerca diventato “capace” di prendere decisioni in modo autonomo, alla scelta dei sistemi informatici da

impiegare nella gestione dei campioni biologici e dei dati associati, all'adozione di una policy comune riguardo alla comunicazione delle informazioni al paziente/soggetto di ricerca e alla famiglia.

Ricerca "Scenari socio-culturali della riabilitazione infantile"

Le informazioni raccolte durante le varie fasi della ricerca verranno utilizzate all'interno del percorso formativo "Disabilità infantile, riabilitazione e presa in carico delle famiglie multietniche" realizzato in collaborazione con il Settore Formazione dell'Istituto. Il corso è rivolto agli operatori socio-sanitari dell'IRCCS e dell'Associazione La Nostra Famiglia e si propone lo scopo di fornire strumenti concettuali, interpretazione e abilità pratiche nella gestione quotidiana di una realtà crescente: la presa in carico di famiglie provenienti da contesti "altri".

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Hens Kristien, Van El Carla E., Borry Pascal, Cambon-Thomsen Anne, Cornel Martina C, Forzano Francesca, Lucassen Anneke, Patch Christine, Tranebjerg Lisbeth, Vermeulen Eric, Salvaterra Mariaelena, Tibben Aad, Dierickx Kris (2012); DEVELOPING A POLICY FOR PAEDIATRIC BIOBANKS: PRINCIPLES FOR GOOD PRACTICE; European Journal of Human Genetics, in press
Doi: 10.1038/ejhg.2012.99 PMID: 22713814

Salvaterra Mariaelena, Giorda Roberto, Bassi Maria Teresa, Borgatti Renato, Knudsen Lisbeth E., Martinuzzi Andrea, Nobile Maria, Pozzoli Uberto, Ramelli Gian P., Reni Gianluigi, Rivolta Damiano, Stazi Maria Antonietta, Strazzer Sandra, Thijs Carel, Toccaceli Virgilia, Trabacca Antonio, Turconi Anna Carla, Zanini Sergio, Zucca Claudio, Bresolin Nereo, Lenzi Leonardo, Pediatric Biobanking ELSI Working Group (Rossetto Maria Giovanna) (2012); PEDIATRIC BIOBANKING: A PILOT QUALITATIVE SURVEY OF PRACTICES, RULES, AND RESEARCHER OPINIONS IN TEN EUROPEAN COUNTRIES; Biopreservation and Biobanking, 10(1):29-36
Doi: 10.1089/bio.2011.0037

Salvaterra Mariaelena (2012); THE TIMING OF UMBILICAL CORD CLAMPING: SOME ETHICAL REFLECTIONS; in "ADVANCES IN MEDICINE AND BIOLOGY", Vol. 45, a cura di Berhardt Leon V., Nova Publishers

Salvaterra Mariaelena (2012); INFORMED CONSENT TO COLLECT, STORE AND USE HUMAN BIOLOGICAL MATERIALS FOR RESEARCH PURPOSES.

AN INTERNATIONAL FRAMEWORK; in "TRUST IN BIOBANKING" - Peter Dabrock, Jochen Taupitz, Jens Ried Editors, Springer; vol. 33:127-138

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

Dal 1 aprile 2012 ad oggi

- Direttore UOC di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Da Settembre 2000 al 1 Aprile 2012

- Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini, Direttore SC Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica – Ospedale dei Bambini “V. Buzzi” - Milano

Agosto 1985 - Settembre 2000

- Assistente e poi Aiuto presso il Servizio e Cattedra di Neuroradiologia, IRCCS Fondazione S. Raffaele, Milano

Affiliazione a Società Scientifiche

Associazione Italiana di Neuroradiologia AINR (Presidente dal 2011 ad oggi)
 Società Italiana di Radiologia Medica SIRM
 Società Europea di Radiologia ESNR
 American Society of Pediatric Neuroradiology ASPNR (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

Righini A, Parazzini C, Doneda C, Avagliano L, Arrigoni F, Rustico M, Consonni D, Re TJ, Bulfamante G, Triulzi F. Early formative stage of human focal cortical gyration anomalies: fetal MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Feb;198(2):439-47

Arrigoni F, Parazzini C, Righini A, Doneda C, Ramenghi LA, Lista G, Triulzi F. Deep medullary vein involvement in neonates with brain damage: an MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec;32(11):2030-6.

Triulzi F, Doneda C, Parazzini C. Neuroimaging of pediatric brain infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Jun;9(6):737-51.

Righini A, Doneda C, Parazzini C, Arrigoni F, Matta U, Triulzi F. Diffusion tensor imaging of early changes in corpus callosum after acute cerebral hemisphere lesions in newborns. *Neuroradiology.* 2010 Nov;52(11):1025-35

Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, Arrigoni F, Consonni D, Triulzi F. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology.* 2010 May;255(2):613-21.

COLLABORATORI

Per quanto riguarda i progetti di ricerca che impiegano tecniche RM sperimentali come la functional MRI ed il DTI, il CeSNE si avvale della collabora-

zione di due importanti esperti internazionali in materia: Francesco Di Salle e Carlo Pierpaoli

Francesco Di Salle, PhD, è attualmente professore di Neuroradiologia presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Salerno. La sua attività scientifica è da molti anni ormai rivolta allo studio dell'attività neuronale mediante imaging funzionale ed ha all'attivo in materia numerose pubblicazioni su riviste internazionali.

Carlo Pierpaoli, PhD, è ricercatore del NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) presso il National Institute of Health, Bethesda, US. Considerato tra i pionieri delle applicazioni del DTI a livello cerebrale, la sua attività di ricerca è finalizzata alla comprensione dei substrati anatomici alla base dello sviluppo cerebrale normale e delle patologie neurologiche. Le tecniche di imaging strutturale da lui messe a punto, hanno permesso di ottenere importanti risultati nella comprensione dell'impatto della patologia sulla organizzazione dell'architettura cerebrale

Il prof. Di Salle ed il dr. Pierpaoli collaborano a livelli diversi con il CeSNE, essendo coinvolti nella definizione di nuovi protocolli di ricerca, implementazione dei metodi di acquisizione, post-processing dei dati ed interpretazione dei risultati.

INDIRIZZI STRATEGICI GENERALI

L'attività della linea di ricerca è basata su due presupposti fondamentali

- la peculiarità della popolazione di pazienti pediatrici afferenti al centro, che comprende soggetti affetti da patologie rare, geneticamente determinate ma anche una casistica molto ampia di soggetti con lesioni acquisite, PCI e disturbi del movimento
- la dotazione di apparecchiature di livello tecnologico avanzato (RM 3T, bobina 32 canali, sistema di stimolazione fMRI, sistema di stimolazione combinata EEG-fMRI) per l'acquisizione di dati di imaging di qualità elevata.

La combinazione di questi due elementi fanno sì che il centro rappresenti un "unicum" nel panorama della ricerca scientifica nazionale dedicata al bambino con patologia neurologica.

Le linee di indirizzo che guidano l'attività di ricerca sono così sintetizzabili:

- sviluppare e acquisire un archivio di dati RM su soggetti normali, in età pediatrica come modello di riferimento per studi sulle modificazioni morfo-

strutturali dell'encefalo durante l'età infantile

- sviluppare e applicare metodi di imaging morfologico RM a risoluzione molto elevata per una migliore definizione di quadri malformativi complessi e di patologie rare.
- effettuare studi di correlazione tra fenotipo RM e genotipo, nei casi di sindromi/patologie geneticamente determinate.
- impiegare la RM e le tecniche derivate, come strumento di monitoraggio, verifica e validazione di terapie sperimentali in soggetti con disturbi del movimento, deficit cognitivi o alterazioni dello stato di coscienza

REPORT ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2011-2012

Ricerca Ministeriale Corrente 2011

- Studio RM ad alta risoluzione spaziale (3 Tesla con bobina 32 canali) per un miglior inquadramento diagnostico ed interventi di riabilitazione mirati e specifici in una popolazione di soggetti di età evolutiva affetti da patologie congenite ed acquisite
 - (Sottoprogetto 0) Protocollo di acquisizione di dati morfologici-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) in popolazione pediatrica con normale sviluppo neurologico
 - (Sottoprogetto 1) 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
 - (Sottoprogetto 2) 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
 - (Sottoprogetto 3) 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
- 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 2012

- Studio RM ad alta risoluzione spaziale (3 Tesla con bobina 32 canali) per un miglior inquadramento diagnostico ed interventi di riabilitazione mirati e specifici in una popolazione di soggetti di età evolutiva affetti da patologie congenite ed acquisite
 - (Sottoprogetto 0) Protocollo di acquisizione di dati morfologici-quantitativi e funzionali cerebrali con tomografo di risonanza magnetica a 3 Tesla (3T) in popolazione pediatrica con normale sviluppo neurologico
 - (Sottoprogetto 1) 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
 - (Sottoprogetto 2) 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
 - (Sottoprogetto 3) 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
- Studio di neuroimaging avanzato (volumetria, trattografia, spettroscopia, RMN e PET (F-FDG PET) in soggetti con malattia del I° motoneurone molecularmente definite

VALUTAZIONE RICADUTE CLINICHE (ASPETTO “TRASLAZIONALE” DELLE RICERCHE CONDOTTE)

1) Il gap esistente tra quadro clinico neurologico ed imaging cerebrale in alcune popolazioni pediatriche con patologie quali il ritardo mentale e, talora, l'epilessia, è ancora ampio. Lo sviluppo e l'applicazione di protocolli di imaging che prestino particolare attenzione alla risoluzione spaziale e alla qualità dei dati (sia nelle applicazioni morfologiche più tradizionali, che in quelle avanzate come il DTI) può contribuire alla riduzione di questo “gap”, migliorando le performances diagnostiche della metodica e fornendo al clinico elementi solidi anatomo-strutturali per una migliore definizione del quadro patologico

2) Nel caso dei disturbi geneticamente determinati e delle patologie rare, l'impiego di tecniche di imaging avanzato può fornire elementi di conoscenza innovativi relativi ai substrati strutturali e funzionali del danno cerebrale nelle diverse patologie, che possono risultare molto utili nello sviluppo di terapie e trattamenti mirati.

3) Nell'ambito dei disturbi motori e cognitivi, gli studi RM avviati possono fornire importanti indicazioni sulla efficacia dei trattamenti riabilitativi, monitorando gli effetti da essi prodotti sulla architettura cerebrale. L'impiego di tecniche quantitative, oggettive, ripetibili, rende la metodica un utile strumento di validazione e test per l'applicazione di nuove strategie terapeutiche nel bambino con deficit neurologico

ESTRATTO DELLE PUBBLICAZIONI 2011 - 2012

Brambilla Paolo, Como G., Isola Miriam, Taboga F., Zuliani Riccardo, Goljevscek S., Ragogna M., Brondani G., Baiano Monica, Perini Laura, Ferro Adele, Bazzocchi M., Zuiani C., Balestrieri Matteo (2012); WHITE-MATTER ABNORMALITIES IN THE RIGHT POSTERIOR HEMISPHERE IN GENERALIZED ANXIETY DISORDER: A DIFFUSION IMAGING STUDY; Psychological Medicine, 42(2):427-434

Doi: 10.1017/S0033291711001255

PMID: 21781374

Briguglio Marilena, Pinelli Lorenzo, Giordano Lucio, Ferraris Alessandro, Germano' Eva, Micheletti Serena, Severino Mariasavina, Bernardini Laura, Loddo Sara, Tortorella Gaetano, Ormitti Francesca, Gasparotti Roberto, the CBCD Study Group (Borgatti Renato, Romaniello Romina, Arrigoni Filippo), Rossi Andrea, Valente Enza Maria (2011); PONTINE TEGMENTAL CAP DYSPLASIA: DEVELOPMENTAL AND COGNITIVE OUTCOME IN THREE ADOLESCENT PATIENTS; Orphanet Journal of Rare Diseases, 6(1):36

Doi: 10.1186/1750-1172-6-36

PMID: 21651769

Delvecchio Giuseppe, Fossati Philippe, Boyer Patrice, Brambilla Paolo, Falkai Peter, Gruber Oliver, Hietala Jarmo, Lawrie Stephen M., Martinot Jean-Luc, McIntosh Andrew M., Meisenzahl Eva, Frangou Sophia (2012); COMMON AND DISTINCT NEURAL CORRELATES OF EMOTIONAL PROCESSING IN BIPOLAR DISORDER AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A VOXEL-BASED META-ANALYSIS OF FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDIES; European Neuropsychopharmacology, 22(2):100-113

Doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.003

PMID: 21820878

Hallahan Brian, Newell John, Soares Jair C., Brambilla Paolo, Strakowski Stephen M., Fleck David E., Kieseppa Tuula, Altshuler Lori L., Fornito Alex, Malhi Gin S., McIntosh Andrew M., Yurgelun-Todd Deborah A., Labar Kevin S., Sharma Verinder, MacQueen Glenda M., Murray Robin M., McDonald Colm (2009); STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN BIPO-

LAR DISORDER: AN INTERNATIONAL COLLABORATIVE MEGA-ANALYSIS OF INDIVIDUAL ADULT PATIENT DATA; *Biological Psychiatry*, 69(4):326-335
Doi: 10.106/J.BIOPSYCH.2010.08.029 PMID: 21030008

Romaniello Romina*, Tonelli Alessandra*, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Baschiroto Cinzia, Triulzi Fabio, Bresolin Nereo, Bassi Maria Teresa, Borgatti Renato (2012); A NOVEL MUTATION IN THE BETA-TUBULIN GENE TUBB2B ASSOCIATED WITH COMPLEX MALFORMATION OF CORTICAL DEVELOPMENT AND DEFICITS IN AXONAL GUIDANCE; *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(8):765-769

* *Autori che hanno contribuito in ugual misura al lavoro*

Doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04316.x PMID: 22591407

Tomasino Barbara, Skrap Miran, Rumiati Raffaella Ida (2011); CAUSAL ROLE OF THE SENSORIMOTOR CORTEX IN ACTION SIMULATION: NEUROPSYCHOLOGICAL EVIDENCE; *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(8):2068-2078

Doi: 10.1162/jocn.2010.21577 PMID: 20849231

Tomasino Barbara, Bellani Marcella, Perlini Cinzia, Rambaldelli Gianluca, Cerini Roberto, Isola Miriam, Balestrieri Matteo, Calì S., Versace Amelia, Pozzi Mucelli Roberto, Gasparini Anna, Tansella Michele, Brambilla Paolo (2011); ALTERED MICROSTRUCTURE INTEGRITY OF THE AMYGDALA IN SCHIZOPHRENIA: A BIMODAL MRI AND DWI STUDY; *Psychological Medicine*, 41(2):301-311

Doi: 10.1017/S0033291710000875 PMID: 20459886

Tomasino Barbara, Guatto Elisa, Rumiati Raffaella Ida, Fabbro Franco (2012); THE ROLE OF VOLLEYBALL EXPERTISE IN MOTOR SIMULATION; *Acta Psychologica*, 139(1):1-6

Doi: 10.1016/j.actpsy.2011.11.006 PMID: 22154347

Tomasino Barbara, Ceschia Martina, Fabbro Franco, Skrap Miran (2012); MOTOR SIMULATION DURING ACTION WORD PROCESSING IN NEUROSURGICAL PATIENTS; *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(3):736-748

Doi: 10.1161/jocn_a_00168 PMID: 22098262

Trabacca Antonio, Dicuonzo Franca, Gennaro Leonarda, Palma Michele, Cacudi Marilena, Losito Luciana, De Rinaldis Marta (2011); OS ODONTOID EUM AS A RARE BUT POSSIBLE COMPLICATION IN CHILDREN WITH DYSKINETIC CEREBRAL PALSY: A CLINICAL AND NEURORADIOLOGIC

STUDY; Journal of Child Neurology, 26(8):1021-1025

Doi: 10.1177/0883073810397835

PMID: 21616925