

LINEE DI RICERCA TRIENNIO 2009-2011

1. Epilessia

- a. Epilessia - Ricerca clinica
- b. Epilessia - Ricerca preclinica
- c. Percorso diagnostico e neurochirurgia delle lesioni cerebrali epilettogene

La linea "EPILESSIA" include progetti di ricerca clinica e di ricerca pre-clinica, con notevoli punti di integrazione riguardanti specifiche condizioni epilettologiche umane ed i modelli di laboratorio utili a conoscerne la patogenesi e a sviluppare strategie di trattamento. La buona collaborazione fra i ricercatori clinici e coloro preminentemente impegnati in campo pre-clinico permette l'integrazione delle conoscenze derivanti da tecniche diverse e, ove possibile, la diretta applicazione a problemi diagnostico-terapeutici delle metodiche innovative che sono messe a punto. I campi di ricerca preminenti riguardano a) Epilessie infantili precoci, patogenesi dei meccanismi di generazione delle crisi e dei deficit neurologici a carattere progressivo ad esse associati; b) Epilessie a determinate genetica, forme che direttamente risultano da mutazioni dei canali ionici, fisiopatologia e ricognizione di sviluppi terapeutici innovativi; c) Quadri di epilessia associati a malattie progressive del sistema nervoso centrale a carattere neurodegenerativo; d) Integrazione di tecniche di bioimmagine (elettrofisiologiche e neuro radiologiche) nello studio delle epilessie umane e delle sindromi mio cloniche; e) Epilessie da danno cerebrale acquisito o dovute a malformazione cerebrale, strategie di valutazione multidisciplinare e studio pre-chirurgico; f) Studio dei circuiti che generano e mantengono le epilessie limbiche e le disfunzioni cerebrali ad esse conseguenti.

2. Malattie dello sviluppo del cervello

- a. Neuroscienze cognitivo-comportamentali
- b. Riabilitazione motoria e cognitiva
- c. Correlazione genotipo-fenotipo e studio fisiopatogenetico delle malformazioni cerebrali umane e in modelli animali
- d. Sindromi genetiche e dismorfiche

Correlazioni genotipo-fenotipo e fisiopatologico delle malformazioni cerebrali (eterotopia periventricolare, schizencefalia e displasie focali) sia nell'uomo (con tecnica di ibridizzazione "in situ" per l'analisi dei patterns di espressione), che in modelli animali. Neuroscienze cognitivo – comportamentali: Correlazioni fra endofenotipi autistici e fenotipi con Ritardo Mentale sindromico e non, e alterazioni regionali della Sostanza Grigia e Bianca, attraverso l'uso della VBM (voxel based morphometry) e alterazioni strutturali della sostanza Bianca attraverso l'uso del DTI (Diffusion Tensor Imaging.). Correlazioni fra i Potenziali Evocati Evento Correlati ed i diversi tipi di Ritardo-Disturbo specifico di sviluppo del linguaggio e l'outcome dopo trattamento neuro riabilitativo. Neuroscienze neuro-riabilitative motorie e cognitive: applicazione di nuove metodologie neuro-riabilitative secondo i nuovi modelli di imagery del movimento e del sistema dei neuroni specchio. Sindromi genetiche e dismorfiche: studio clinico-strumentale di bambini con malformazioni congenite del cervello e con craniostenosi sindromiche e non, per la formulazione di protocollo diagnostici clinico-genetici, oltre che di protocolli di correzione neurochirurgia.

3. Patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale

- a. Clinica, neuropsicologia, genetica molecolare, markers biologici, patogenesi e terapia della neurodegenerazione nella malattia di Alzheimer, demenza fronto-temporale, malattia a corpi di Lewy, malattie da prioni
- b. Disturbi del movimento (Parkinson e parkinsonismi, Distonie, Coree)
- c. Malattie del motoneurone
- d. Atassie e Paraparesi spastiche



Questa linea di ricerca è volta allo studio delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale attraverso indagini cognitivo-comportamentali, strumentali, morfologiche, biochimiche e molecolari finalizzate alla comprensione dell'etiopatogenesi e allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. Lo studio della patogenesi e la valutazione di terapie sperimentali si avvale anche di modelli cellulari e animali, alcuni dei quali già disponibili, altri in via di sviluppo.

Le malattie neurodegenerative rappresentano un capitolo estremamente complesso della neurologia, comprendente malattie che interessano tutte le fasce di età –seppur prevalenti nell'anziano sono riscontrabili anche nel bambino e nel giovane adulto- alcune a difetto genetico o biochimico noto, altre a patogenesi ancora sconosciuta.. Queste condizioni costituiscono una delle grandi frontiere della scienza per gli aspetti conoscitivi e, trattandosi di malattie invalidanti per lo più a lenta evoluzione, e hanno una ricaduta assistenziale di grande rilievo.

La linea di ricerca si occupa dunque di un insieme eterogeneo di malattie caratterizzate dalla degenerazione di una o più funzioni nervose legate a una perdita neuronale più o meno diffusa, che può interessare determinati tipi di neuroni o determinate aree cerebrali, con andamento inesorabilmente progressivo

4. Genetica , patogenesi molecolare e terapie sperimentali delle malattie neurologiche ereditarie

- a. Malattie rare eredo-metaboliche
- b. Malattie rare eredo-degenerative
- c. Miopatie genetiche e biologia della cellula muscolare

La patologia metabolica e genetica del sistema nervoso è caratterizzata dalla relativa rarità delle singole forme morbose, che si configurano come Malattie Rare con prevalenza compresa tra 1/5.000 e 1/100.000. Tuttavia, considerata l'espressione di numerosissimi geni umani nel sistema nervoso, esse risultano patologie importanti in neurologia clinica, tanto che una larga parte della nosografia neurologica classica è costituita da malattie genetiche (ad es. la Corea di Huntington, le Atassie ereditarie, molte Neuropatie sensori-motorie etc). I progressi della genetica molecolare hanno permesso di individuare molti geni-malattia consentendo la diagnosi certa e il consiglio genetico in queste forme morbose. Una prima area di attività scientifica dell'Istituto ha perciò compreso l'individuazione di nuovi fenotipi clinici e la scoperta di nuovi geni-malattia. Inoltre, studi epidemiologici mirati su patologie ereditarie rare del sistema nervoso hanno costituito la base per l'allestimento di linee-guida e percorsi diagnostico-terapeutici razionali di queste entità oltre allo sviluppo della ricerca traslazionale su modelli cellulari ed animali volta all'individuazione di nuove terapie.

Le patologie su cui si concentra l'attività di questa linea di ricerca riguardano due gruppi principali: a) le malattie eredo-metaboliche con particolare riferimento alle malattie mitocondriali, leucoencefalopatie genetiche e malattie neurodegenerative comprese le distonie ed i parkinsonismi genetici; b) Le malattie neuromuscolari: neuropatie, miopatie genetiche rare e distrofie

Per ciascun gruppo saranno presentati progetti clinici e di ricerca traslazionale che riguardano sia le forme infantili che adulte.

5. Neuroimmunologia

- a. Patogenesi, immunobiologia e markers biologici nelle malattie neurologiche immuno-mediate;
- b. Approcci terapeutici immunosoppressivi e immunomodulatori: identificazione, sperimentazione e farmaco genomica
- c. Database clinico-biologici dei pazienti affetti da malattie neuroimmunologiche;
- d. Modelli sperimentali di malattie neurologiche immuno-mediate;
- e. Immunobiologia delle cellule staminali neurali

La linea "Neuroimmunologia" è dedicata alla ricerca clinica e pre-clinica applicata alla sclerosi multipla, alla miastenia grave, alle miopatie infiammatorie e ai disturbi del movimento associati ad infezioni da streptococco, patologie autoimmuni o immunomediate del sistema nervoso centrale e periferico.



Anche se queste patologie sono chiaramente distinte sia dal punto di vista clinico e patogenetico, esse condividono la necessità di identificare markers – biologici e/o molecolari – di malattia, di chiarire i meccanismi immunopatogenetici non ancora completamente chiariti, e di ricercare terapie più efficaci o di ottimizzare trattamenti di già provata efficacia (ad esempio attraverso la medicina “personalizzata”). La ricerca pre-clinica prevede l'utilizzo di modelli animali – miastenia grave sperimentale autoimmune (EAMG), encefalite allergica sperimentale (EAE) indotta da epitopi antigenici o da micro-organismi – e modelli cellulari in vitro con lo scopo di verificare quali aspetti possano essere cruciali per la identificazione di nuovi target molecolari e/o cellulari atti allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

6. Dolore Neuropatico e neuropatie periferiche

- a. Neurobiologia e modelli sperimentali per lo studio della patogenesi del dolore neuropatico
- b. Farmacogenomica del dolore neuropatico
- c. Modelli sperimentali in vitro ed in vivo per lo studio delle neuropatie periferiche
- d. Patogenesi, clinica, genetica molecolare, markers biologici e terapia nelle patologie del sistema nervoso periferico e del sistema nervoso autonomico

Il dolore neuropatico conseguente a danno del Sistema Nervoso Centrale e del Sistema Nervoso Periferico e le Neuropatie Periferiche rappresentano frequenti patologie nella popolazione generale. Scopo principale delle attività di ricerca incluse nella linea denominata “Dolore Neuropatico e neuropatie periferiche” è sviluppare studi preclinici e clinici per identificare meccanismi fisiopatologici e di neuroriparazione alla base della neuropatia diabetica e markers biologici e neuropatologici in grado di predire il rischio di sviluppare dolore e la risposta alle terapie farmacologiche. Relativamente alle terapie non farmacologiche del dolore neuropatico, un progetto sarà orientato a valutare preliminarmente l'efficacia della stimolazione elettrica periferica. Nel Nel contesto delle neuropatie genetiche, un progetto specifico sarà orientato alla validazione di una nuova metodica di analisi di mutazioni sul cromosoma 17p associate a malattia di Charcot-Marie-Tooth demielinizzante (CMT1) ed alla ricerca di mutazioni in geni più rari.

7. Dolore neurogenico, Cefalee e Algie cranio-facciali

- a. Clinica, classificazione e fattori predittivi
- b. Patogenesi e fisiopatologia delle cefalee primarie e del dolore neurogenico
- c. Terapia farmacologica delle cefalee e delle algie cranio-facciali e trials clinici
- d. Terapia comportamentale delle cefalee e del dolore neurogenico
- e. Terapie innovative di neuromodulazione del dolore: razionale e monitoraggio
- f. Genetica e farmacogenomica
- g. Cefalee secondarie: proposte e validazione di percorsi diagnostico-terapeutici innovativi

I progetti di ricerca afferenti alla linea 7 comprendono studi nell'area del dolore neurogenico e delle cefalee e algie cranio facciali. Tali progetti rappresentano sperimentazioni di tipo clinico scientifico e riguardano le applicazioni di tecniche terapeutiche innovative sia di tipo chirurgico sia di tipo comportamentale farmacologico in particolare per la cura di pazienti affetti da emicrania cronicizzata con abuso di analgesici e forme di cefalea a grappolo cronica farmacoresistente.

Da questi due ambiti applicativi più generali si delinano poi ambiti applicativi più specifici quali il trattamento delle forme di dolore cranio facciale in età adolescenziale e le forme di cefalea secondaria a ipotensione liquorale e ad altre patologie del SNC.

Infine si è elaborato un progetto di ricerca che ha come obiettivo la possibilità di uniformare diagnosi e metodologie terapeutiche tra i vari Centri Cefalee Italiani al fine di creare un unico linguaggio di ricerca.

In tal senso quindi i progetti della linea 7, rispondono ad una esigenza internazionale espressa all'interno della *International Headache Society* di innovare, ma anche di uniformare e dare rigore scientifico alla ricerca nell'ambito delle cefalee primarie e secondarie e delle forme dolorose nevralgiche e atipiche cranio facciali.



8. Malattie cerebrovascolari

- a. Caratterizzazione fenotipica e proteomica
- b. Farmacogenomica delle malattie cerebrovascolari
- c. Plasticità neuronale
- d. Vascular Neurology
- e. Trattamenti chirurgici elettivi

La linea di ricerca Malattie Cerebrovascolari si caratterizza, nella articolazione dei singoli progetti, per una spiccata valenza traslazionale e per una particolare attenzione a tutti quegli aspetti propri della “individual medicine”. La presenza nei singoli progetti di aspetti riguardanti i modelli animali di malattia e l’equivalente parallelismo con la situazione fisiopatologica presente nei pazienti è sottolineata dall’utilizzo di metodiche di neuroimaging e di neurofisiologia. Sempre in sintonia con la vocazione traslazionale è la ricerca di nuovi orizzonti terapeutici attraverso lo studio dei meccanismi propri della neuro plasticità in quanto risposta globale del sistema nervoso centrale all’insulto ischemico. La malattia cerebrovascolare è l’esempio più eclatante di malattia complessa. Le malattie complesse non possono prescindere dalla caratterizzazione dei singoli momenti neuropatologici in riferimento al singolo paziente (fenotipo). In linea con quest’ultimo approccio, proprio della “individual medicine” ampio spazio è dato nella linea di ricerca Malattie Cerebrovascolari della Fondazione allo studio delle relazioni genotipo-fenotipo indispensabili per possibili identificazioni di markers di malattia, di premessa all’indirizzo delle terapie (farmaco genomica) e al supporto di una avanzata prevenzione primaria.

9. Neuro-oncologia

- a. Integrazione dei marker genetici nel trattamento del paziente neuro-oncologico
- b. Immunoterapia con cellule dendritiche di pazienti con glioblastomi
- c. Studio delle alterazioni genetiche che sottendono la formazione di gliomi e medulloblastomi: interazione con cellule staminali e sviluppo di modelli animali
- d. Trattamento chirurgico delle neoplasie del Sistema Nervoso
- e. Sperimentazioni cliniche per il trattamento dei tumori di Sistema Nervoso

In ambito pre-clinico ci si propone di sviluppare l’attività di ricerca sui rapporti tra cellule staminali neurali e tumori cerebrali, con speciale attenzione ai gliomi maligni. Particolare interesse riveste lo studio di espressione di geni importanti per l’assetto epigenetico del tumore (geni del gruppo Polycomb, in particolare), di cui si vuole anche valutare il possibile targeting tramite immunoterapia, oltre che investigarne i meccanismi di regolazione dell’espressione. I rapporti tra tumore e microambiente sono particolarmente d’interesse in relazione alla possibilità di potenziare i risultati di strategie di immunoterapia con anticorpi o cellule dendritiche.

In ambito clinico si prevede di potenziare la diagnostica molecolare dei tumori cerebrali (includendo nuovi marker come IDH1 esviluppando la ricerca su possibili marker serici) come strumento cardine per la stratificazione dei pazienti in vista di trattamenti che abbiano basi solide di evidenza scientifica. L’Istituto prevede, in collaborazione crescente con la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), di partecipare a cinque nuovi trial clinici e di promuoverne indipendentemente due, basati sulla immunoterapia con cellule dendritiche. Queste sperimentazioni sono rivolte a pazienti affetti da gliomi maligni di prima diagnosi o recidivanti.

10. Bio-imaging

- a. Applicazione di tecniche RM avanzate fMRI-BOLD, perfusione, spettroscopia, tensore di diffusione (DTI) nelle patologie del SN
- b. Integrazione con i sistemi di neuronavigazione e con tecniche elettrofisiologiche
- c. Implementazione di Warehouse e laboratorio di bioimmagini

Grazie all’acquisizione anche di nuove apparecchiature RM, 3T, 1,5T che si somma alla recente messa in funzione di un’apparecchiatura 7T per studi su modelli animali, la linea di ricerca si propone di sviluppare e validare le applicazioni avanzate della RM, in particolar modo le tecniche di DTI e fMRI che possono dimostrare alterazioni precoci di sistemi neurali di cui è noto il coinvolgimento nelle fasi



cl clinicamente più rilevanti. La ricerca di alterazioni pre-cliniche può essere applicata a malattie del tutto eterogenee dal punto di vista fisiopatologico.

L'applicazione preoperatoria ed a patologie legate all'alterata attività neuronale in aree corticali coinvolte nello svolgimento di una funzione (e.g. epilessie, disordini del movimento, stroke). necessita la stretta integrazione con sistemi di neuro navigazione e con altre tecniche di tecniche neurofisiologiche per lo studio della eccitabilità e della connettività corticale

Verrà effettuata la valutazione postoperatoria delle aree eloquenti e dei fasci connessi, integrata con dati neuropsicologici, per acquisire nuovi dati sui meccanismi di riorganizzazione funzionale sia indotti dalla patologia, che dal trattamento chirurgico. Questi dati potrebbero da un lato modificare le tecniche chirurgiche e dall'altro permettere valutazioni prognostiche più accurate, che tengano conto della possibilità di evitare o di recuperare deficit neurologici.

Particolare attenzione sarà portata alle attività di telepatologia oncologica, in linea con le politiche di sviluppo in tema di innovazione tecnologica dell'Unione Europea che rappresentano un salto di qualità per l'Anatomia Patologica, rendendo possibile, anche in tempo reale, attività differenti (quali sessioni di consultazione, consenso, controllo di qualità, nonché sessioni didattiche e realizzazione di attività di ricerca) mediante l'impiego di un unico archivio centrale di immagini.

11. Terapie innovative in Neurochirurgia

- a. Deep Brain Stimulation
- b. Implementazione di sistemi per posizionamento di elettrodi, sonde, cateteri per mezzo di bracci meccanici robotizzati accoppiati a sistemi di neuronavigazione per la neurochirurgia funzionale
- c. Radioterapia e Radiochirurgia
- d. Neurochirurgia sperimentale

La linea di ricerca 11 riguarda le terapie innovative in neurochirurgia (deep brain stimulation; implementazione di sistemi per posizionamento di elettrodi, sonde, cateteri per mezzo di bracci meccanici robotizzati accoppiati a sistemi di neuronavigazione per la neurochirurgia funzionale; radioterapia e radiochirurgia, neurochirurgia sperimentale).

I progetti provenienti da aree neurologiche e neurochirurgiche riguardano la neurochirurgia funzionale. In particolare l'attenzione è sulle nuove indicazioni e scelta di nuovi target nelle procedure di stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation: DBS) per la cura dei disturbi del movimento, di patologie di interesse psichiatrico, di patologie degenerative e vascolari e dell'epilessia. Questi progetti contribuiscono allo sviluppo di sistemi di neuroimaging e di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio che potranno contribuire oltre che alla migliore conoscenza delle basi fisiopatologiche delle patologie in studio anche allo sviluppo di nuove metodiche chirurgiche.

Inoltre ci si occuperà di tecniche chirurgiche miniinvasive di endoscopia, di nuovi approcci chirurgici e biomateriali per la cura dei tumori o utilizzabili in chirurgia vertebrale.

All'interno della linea di Ricerca sono inclusi progetti di radioterapia e radiochirurgia nel trattamento dei tumori di differente grado di malignità e nella cura del dolore.

12. Sviluppo tecnologico e neurobiologia sperimentale

- a. Unità Produttiva per terapie cellulari
- b. Risonanza Magnetica 7T nelle neuroscienze sperimentali
- c. Nanomedicina in neuroscienze
- d. Biologia cellulare e delle sinapsi
- e. Piattaforma tecnologica per lo studio neurofisiologico di modelli animali di patologia neurologica

La ricerca biomedica ha subito negli ultimi anni un'accelerazione imponente soprattutto in ambito neurobiologico. Nuove opportunità diagnostiche e terapeutiche sono oggi in grande espansione e richiedono l'attivazione di linee di ricerca specifiche che, nei vari ambiti e discipline neurologiche, siano



in grado di valutare, potenziare e sviluppare nuove metodologie fruibili a breve medio termine in ambito clinico. Per questo motivo si è ritenuto opportuno attivare questa nuova linea di ricerca che comprenda vari settori innovativi e che valutino la possibilità di una reale traslazonalità delle nuove tecniche per un loro rapido utilizzo in ambito clinico neurologico. Questa nuova linea ha lo scopo quindi di coordinare non solo gli aspetti di implementazione tecnologica nei vari settori (bioimmagini, biomolecolare e neurofisiologico), ma anche in quello terapeutico per la messa a punto di metodiche diagnostiche e terapeutiche innovative in rapporto alla patologia elettiva di Istituto, perché possa mantenersi all'avanguardia nel campo delle neuroscienze.

13. Neuroepidemiologia, Organizzazione e Gestione della Ricerca clinica, scienze sociali

- a. Linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici
- b. Registri di malattia
- c. Validazione di outcome clinici in neurologia
- d. Sviluppo e gestione del data base clinico
- e. Metodologia dei trials clinici indipendenti
- f. Continuità dell'assistenza e implementazione informativa e relazionale
- g. Contenimento del rischio clinico
- h. Rete collaborativa istituzioni/sanità del territorio/volontariato
- i. Validazione di nuovi strumenti di descrizione e classificazione di salute e disabilità e strategie di prevenzione e cura
- j. Base Editoriale del gruppo Cochrane Sclerosis Multipla

La linea è composta da approcci diversificati, unificati sull'obiettivo dell'innovazione assistenziale e sul piano della metodologia di ricerca clinica e sperimentale. Le tematiche principali riguardano la valutazione di efficacia dei trattamenti e l'accuratezza dei test diagnostici. Entrambi questi obiettivi vengono perseguiti con la realizzazione di sperimentazioni cliniche indipendenti, studi primari di diagnosi e revisioni sistematiche Cochrane.

Appartengono a questa linea la produzione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici e la verifica dei loro risultati mediante indicatori di processo e di esito. I PDT riguardano anche le malattie neurologiche rare, ad alta complessità, elevata disabilità e importante ricaduta sul SSN. Inoltre ci si occuperà di implementare competenze e infrastrutture per la costruzione e la gestione di database clinici interattivi di grandi dimensioni. Ne è un esempio il database del Registro Tumori che include 11.116 pazienti al 31.12.2008.

Nell'ambito dell'organizzazione sanitaria la programmazione è focalizzata al contenimento del rischio clinico.

Un altro obiettivo, legato all'ambito "Scienza e Società", è quello di individuare e ridefinire il percorso di cura del paziente neurologico in ospedale e nel territorio, analizzarne i bisogni e la risposta offerta dalla rete integrata dei servizi socio-sanitari. Il progetto ha tra i suoi riferimenti operativi l'implementazione informativa e relazionale verso i pazienti, insieme alla costruzione di una rete collaborativa tra le istituzioni e la sanità nel territorio e in ambito di volontariato