



## FRONTESPIZIO DELIBERAZIONE

AOO: ASL\_BO  
REGISTRO: Deliberazione  
NUMERO: 0000140  
DATA: 12/04/2022 15:50  
OGGETTO: Adozione Piano Strategico 2022- 2024 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

### SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE DA:

Il presente atto è stato firmato digitalmente da Bordon Paolo in qualità di Direttore Generale  
Con il parere favorevole di Roti Lorenzo - Direttore Sanitario  
Con il parere favorevole di Ferro Giovanni - Direttore Amministrativo

Su proposta di Raffaele Lodi - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche - Direzione Scientifica  
che esprime parere favorevole in ordine ai contenuti sostanziali, formali e di legittimità del presente  
atto

### CLASSIFICAZIONI:

- [02-05-03]

### DESTINATARI:

- Collegio sindacale
- Servizio Unico Metropolitan Amministrazione Giuridica del Personale - SUMAGP (SC)
- UO Anticorruzione e Trasparenza (SC)
- UO Governo Clinico, Ricerca, Formazione e Sistema Qualità (SC)

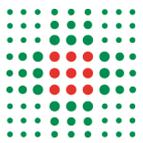
### DOCUMENTI:

| File                                  | Firmato digitalmente da                                      | Hash   |
|---------------------------------------|--|--|
| DELI0000140_2022_delibera_firmata.pdf | Bordon Paolo; Ferro Giovanni; Lodi<br>Raffaele; Roti Lorenzo | C08ED28320A2179EE656C8B580493D23A<br>EA43C00A6183C6D3EAC6303B144C901 |
| DELI0000140_2022_Allegato1.pdf:       |  | 8674387011F13B4E042BE0549B32C7545<br>B2629366D567F83F77FF2B7E2FC14AE |



L'originale del presente documento, redatto in formato elettronico e firmato digitalmente e' conservato a cura dell'ente produttore secondo normativa vigente.

Ai sensi dell'art. 3bis c4-bis Dlgs 82/2005 e s.m.i., in assenza del domicilio digitale le amministrazioni possono predisporre le comunicazioni ai cittadini come documenti informatici sottoscritti con firma digitale o firma elettronica avanzata ed inviare ai cittadini stessi copia analogica di tali documenti sottoscritti con firma autografa sostituita a mezzo stampa predisposta secondo le disposizioni di cui all'articolo 3 del Dlgs 39/1993.



## **DELIBERAZIONE**

OGGETTO: Adozione Piano Strategico 2022- 2024 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

### **IL DIRETTORE GENERALE**

Su proposta del Direttore Scientifico dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, sentito il parere favorevole del Direttore Operativo in ordine ai contenuti sostanziali e del Direttore dell'UOC Direzione Amministrativa IRCCS, in ordine ai contenuti formali e di legittimità del presente atto

Visto il regolamento di organizzazione e funzionamento dell'IRCCS "Istituto delle Scienze Neurologiche" dell'Azienda Usl di Bologna, approvato con atto della Direzione Generale n. 70 del 6.03.2020 esecutivo, laddove all'art 5 comma 2 pone in capo al Consiglio di Indirizzo e Verifica dell'Istituto la competenza a determinare le linee strategiche e di indirizzo dell'Istituto su base annuale e pluriennale (Piano Strategico) e a verificarne l'attuazione;

Dato atto che Il regolamento sopra richiamato pone in capo al Direttore Scientifico dell'Istituto il compito di informare il Comitato Tecnico Scientifico sulla attività dell'Istituto, anche relativamente alle scelte strategiche del Consiglio di Indirizzo e Verifica;

Visto il programma nazionale della ricerca sanitaria 2020 – 2022 che identifica nella ricerca traslazionale e organizzativa una opportunità per rendere più strutturata e competitiva la ricerca italiana, anche a livello europeo e, in particolare, per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico identifica nella pianificazione dell'attività di ricerca sanitaria, la base sulla quale costruire programmi e progetti, secondo le priorità indicate nel PNR stesso;

Richiamato il documento del Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - Programmazione Triennale 2022-2024 degli Istituti di ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) approvato nel dicembre 2021 dal Comitato Tecnico Sanitario del Ministero, che evidenzia le linee di ricerca dell'Istituto nell'area tematica della NEUROLOGIA con specifica individuazione di 4 linee di ricerca;

Preso atto del Piano Aziendale della Ricerca 2022 – 2024 di cui alla propria deliberazione n. 117 del 23.03.2022:

Dato atto:

- che nella seduta del 17/2/2022 il Comitato Tecnico Scientifico dell'Istituto, ha espresso parere positivo relativamente alle linee strategiche individuate e presentate dalla Direzione Scientifica;



- che nella seduta del 23/2/2022 il CIV ha preliminarmente esaminato la proposta di Piano Strategico 2022-2024, chiedendo di apportare alcune modifiche ed integrazioni;
- che dette modifiche sono state apportate ed il testo così emendato è stato condiviso ed approvato dai componenti CIV, mediante scambio di corrispondenza interna;
- che il Presidente del CIV, con nota del 08/04/2022, protocollata in data 11/04/2022 n. 44449 ha comunicato l'approvazione definitiva del CIV per l'adozione da parte del Direttore Generale del Piano Strategico 2022-2024 dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna;

Ritenuto di condividere il processo svolto e il contenuto del documento approvato dal Consiglio di Indirizzo e Verifica in via definitiva con nota del 08/04/2022, protocollata in data 11/04/2022 n. 44449.

Per le motivazioni espresse in premessa

### **Delibera**

1. di adottare il Piano Strategico 2022-2024 dell'IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna , approvato dal Consiglio di Indirizzo e Verifica in data 08/04/2022 come da documento allegato, da intendersi quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale e alle articolazioni organizzative aziendali interessate.

Responsabile del procedimento ai sensi della L. 241/90:

Cristina Gambetti

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

# Piano Strategico 2022-2024

Approvazione CTS 17 febbraio 2022

Approvazione CIV 8 aprile 2022

## Sommario

|  |    |
|--|----|
| Descrizione sintetica delle Linee di Ricerca 2022-2024.....                            | 3  |
| Principali linee innovative di sviluppo dell'Istituto nel triennio 2022-2024.....      | 6  |
| Descrizione dettagliata del piano strategico dell'Istituto nel triennio 2022-2024..... | 13 |
| Formazione.....  | 14 |
| Neuroepidemiologia.....  | 16 |
| Laboratori.....  | 23 |
| Area Neurologia Adulti Ospedale Bellaria.....  | 39 |
| Area Neurologia dell'età Evolutiva.....  | 49 |
| Area Neurochirurgia, oncologica e neuropatologica.....                                 | 52 |
| Area Neurologia d'urgenza.....   | 56 |
| Area Neuroriabilitazione.....  | 64 |
| Area diagnostico-interventistica.....  | 68 |

## Descrizione sintetica delle Linee di Ricerca 2022-2024

L'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB), nato dall'integrazione delle strutture aziendali che operano nell'ambito delle scienze neurologiche e della Clinica Neurologica dell'Università di Bologna, è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) riconosciuto dal Ministero della Salute con decreto del 12/4/2011 come struttura interna dell'Azienda USL di Bologna. L'Istituto è parte integrante del Servizio Sanitario della Regione Emilia-Romagna e si propone come centro di riferimento per le malattie del sistema nervoso centrale e periferico per la sua capacità di coniugare le attività cliniche con la più avanzata ricerca scientifica.

L'ISNB presenta un assetto istituzionale del tutto peculiare in quanto è stato il primo, e oggi è uno dei due, IRCCS pubblici inseriti in una azienda sanitaria territoriale. L'Azienda USL di Bologna è una delle maggiori Aziende sanitarie italiane per dimensioni, popolazione servita e complessità della rete dei servizi e delle strutture che operano nel suo contesto. L'Azienda serve infatti circa 880.000 persone, gestisce direttamente 8 strutture ospedaliere ed ha un bilancio pari al 20% dell'intero bilancio della Regione Emilia-Romagna.

Le attività dell'Istituto si svolgono attualmente su quattro sedi: Ospedale Bellaria, Ospedale Maggiore, il Polo Tecnologico Regionale per le Disabilità Corte Roncati e, più di recente, sono state sviluppate attività presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi.

In particolare, la sede dell'Ospedale Bellaria ed il Polo Tecnologico Regionale per la Disabilità Corte Roncati è dedicata all'attività clinico-chirurgica e riabilitativa in elezione, l'Ospedale Bellaria è sede dei laboratori dell'Istituto, della Biobanca e degli uffici ed infrastrutture della Direzione Scientifica a supporto della ricerca. Presso l'Ospedale Maggiore e Policlinico S. Orsola-Malpighi, sedi dei due Pronto Soccorso cittadini, vengono svolte le attività relative alla patologia cerebro-vascolare acuta e neurologica acuta, rispettivamente:

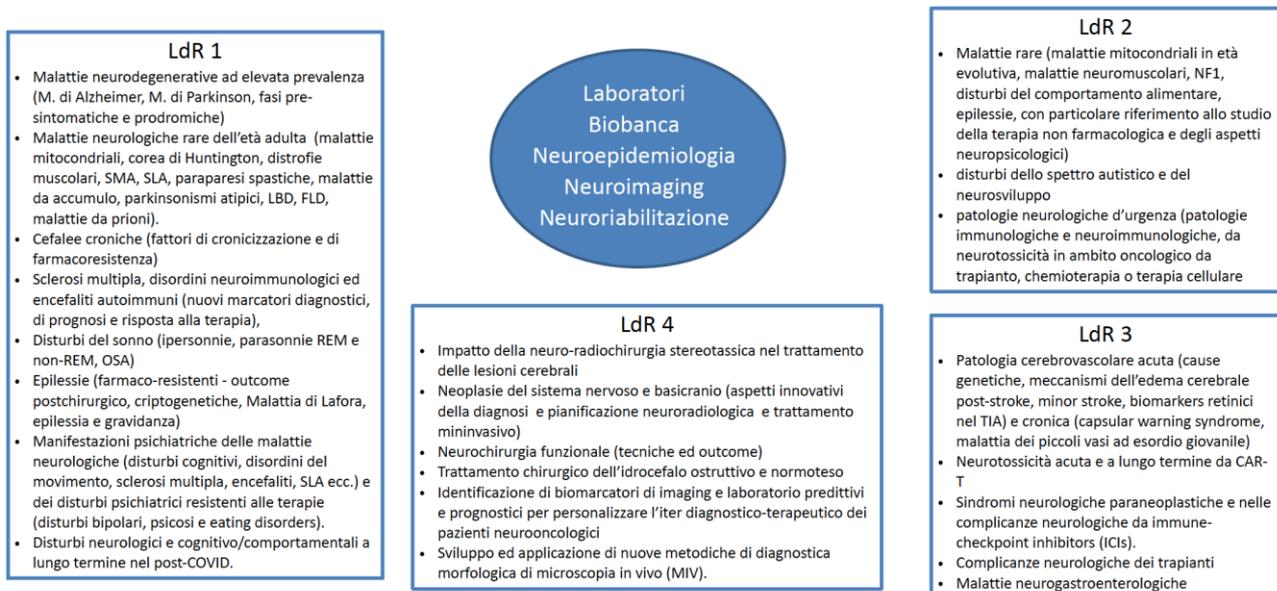


Figura 1

Il piano di sviluppo dell'Istituto pone enfasi sulla **implementazione di un modello di ricerca strettamente integrata all'assistenza** e forti relazioni con altre Istituzioni di ricerca quali altri IRCCS metropolitani e Regionali, Reti nazionali di IRCCS, Università di Bologna, CINECA, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) ed Istituto Italiano di tecnologia (IIT), e si riflette nella formulazione delle linee di ricerca della programmazione 2022-2024, nell'ambito dell'**area tematica Neurologia**, approvate nel dicembre 2021 dal CTS del Ministero della salute.

Di seguito sono indicate le principali aree di sviluppo scientifico nell'ambito delle nuove linee di ricerca (LdR) che verranno descritte in dettaglio nelle sezioni successive.

**LdR 1 - Malattie neurologiche e neuropsichiatriche dell'età adulta e dell'invecchiamento cerebrale: basi genetiche, meccanismi patogenetici, deep phenotyping e terapia personalizzata.**

La Linea di ricerca si occupa dello studio dei meccanismi di malattia e di approcci terapeutico-riabilitativi innovativi sia nelle malattie neurodegenerative ad elevata prevalenza (M. di Alzheimer, M. di Parkinson) - con particolare interesse alle fasi pre-sintomatiche e prodromiche, per l'identificazione di coorti dei soggetti candidati a trattamenti disease modifying, ed alla relazione con l'invecchiamento - sia delle malattie neurologiche rare su base genetica e non (malattie mitolab

condriali, corea di Huntington, distrofie muscolari, SMA, SLA, paraparesi spastiche, malattie da accumulo, parkinsonismi atipici, LBD, FLD, malattie da prioni). La linea di ricerca si occupa inoltre delle cefalee croniche (fattori di cronicizzazione e di farmacoresistenza), della sclerosi multipla, disordini neuroimmunologici ed encefaliti autoimmuni (nuovi marcatori diagnostici, di prognosi e risposta alla terapia), dei disturbi del sonno (ipersonnie, parasonnie REM e non-REM, OSA), delle epilessie (farmaco-resistenti - outcome postchirurgico-, criptogenetiche, Malattia di Lafora, epilessia e gravidanza), delle manifestazioni psichiatriche delle malattie neurologiche (disturbi cognitivi, disordini del movimento, sclerosi multipla, encefaliti, SLA ecc.) e dei disturbi psichiatrici resistenti alle terapie (disturbi bipolari, psicosi ed eating disorders). Infine studia l'incidenza e caratterizzazione dei disturbi neurologici e cognitivo/comportamentali a lungo termine nel post-COVID. La descrizione dettagliata dei principali progetti di ricerca clinici e preclinici è riportata nelle sezioni successive.

**LdR 2 - Malattie neurologiche e neuropsichiatriche acute e croniche dell'età evolutiva: basi genetiche, meccanismi patogenetici, deep phenotyping e terapia personalizzata.**

La Linea di ricerca si occupa dello studio dei meccanismi di malattia e di approcci terapeutico-riabilitativi innovativi in patologie dell'età evolutiva quali malattie rare, malattie mitocondriali in età evolutiva, malattie neuromuscolari, NF1, disturbi del comportamento alimentare, epilessie (con particolare riferimento alle epilessie rare e allo studio della terapia non farmacologica e degli aspetti neuropsicologici), disturbi dello spettro autistico e del neurosviluppo e patologie neurologiche d'urgenza (patologie immunologiche e neuroimmunologiche, da neurotossicità in ambito oncologico da trapianto, chemioterapia o terapia cellulare). La descrizione dettagliata dei principali progetti di ricerca clinici e preclinici è riportata nelle sezioni successive.

**LdR 3 - Neurologia d'urgenza**

La Linea di ricerca si occupa dello studio dei meccanismi di malattia e di approcci terapeutico-riabilitativi innovativi nella patologia cerebrovascolare acuta ischemica ed emorragica, con l'inclusione delle forme rare su base genetica, per quanto riguarda i trattamenti acuti farmacologici, endovascolari e chirurgici, l'individuazione di marcatori diagnostici, prognostici e di risposta alla terapia, grazie all'utilizzo di indagini avanzate di neuroimaging, neurofisiologiche, genetiche, multi-omiche, biochimiche, cellulari e morfologiche. Verranno inoltre studiati biomarkers retinici nel TIA e minor stroke, nella capsular warning syndrome e nella malattia dei piccoli vasi ad esordio giovanile. Verranno inoltre studiate le complicanze neurologiche degli interventi cardiocirurgici ed endovascolari sull'aorta con l'obiettivo di definire score clinico-strumentali prognostici, i markers precoci di neurotossicità acuta e a lungo termine da CAR-T, il ruolo della risposta immunitaria nella prognosi tumorale nelle sindromi neurologiche paraneoplastiche e nelle complicanze neurologiche da immune-checkpoint inhibitors (ICIs). Infine verranno studiate le complicanze neurologiche dei trapianti e le malattie neurogastroenterologiche come la pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO). La descrizione dettagliata dei principali progetti di ricerca clinici e preclinici è riportata nelle sezioni successive.

**LdR 4 - Neurochirurgia, Oncologia del Sistema Nervoso, Neuropatologia oncologica**

La Linea di ricerca si occupa dell'impatto della neuro-radiochirurgia stereotassica nel trattamento delle lesioni cerebrali; degli aspetti innovativi della diagnosi e trattamento delle neoplasie del sistema nervoso e

basicranio; delle tecniche ed outcome della neurochirurgia funzionale; della validazione dei criteri diagnostici dell' idrocefalo per la selezione candidati al trattamento chirurgico; identificazione di biomarcatori di imaging e laboratorio predittivi e prognostici in grado di migliorare e personalizzare l'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti oncologici e di guidare la valutazione della risposta ai trattamenti; dello sviluppo ed applicazione di metodiche di diagnostica morfologica di microscopia in vivo (MIV). La descrizione dettagliata dei principali progetti di ricerca clinici e preclinici è riportata nelle sezioni successive.

Come descritto in dettaglio nella sezione Area Neuroriabilitazione, pag. 64, verranno armonizzati protocolli neuroriabilitativi specifici per patologie studiate nelle quattro linee di ricerca (paralisi cerebrale infantile, Parkinson, SM, stroke ecc.) per la raccolta di dati multidimensionali omogenei da analizzare con strumenti avanzati di AI, deep learning ecc. con finalità prognostiche e soprattutto per ottenere indicatori di efficacia dell'intervento terapeutico. Nell'ambito della riabilitazione motoria e cognitiva, come descritto con maggior dettaglio nelle sezioni successive, verranno condotti studi di fattibilità di neuroriabilitazione domiciliare attraverso piattaforme di telemedicina, verranno prototipati ausili sensorizzati ed esoscheletri robotici, verranno validati metodi di valutazione dell'outcome motorio attraverso l'integrazione di dati eterogenei (es. sensoristica indossabile, Patient Reported Outcome Measures (PROMs), real-world data), verranno sviluppati sistemi brain-computer interface per facilitare la guida di carrozzine elettriche e di simulatori per percorsi virtuali.

Come descritto in dettaglio nelle sezioni successive, biomarcatori multidimensionali verranno forniti sia dalla piattaforma neuroradiologica (sezione Area diagnostica-interventistica) che dai laboratori esistenti presso l'Ospedale Bellaria (sezione Laboratori), che verranno potenziati (Laboratorio di Neurogenetica, Laboratorio di biologia molecolare e cellulare, Laboratorio Neuropatologia delle Malattie Neurodegenerative, Laboratorio Patologia Neuromuscolare dell'adulto e Neuroimmunologia, Laboratorio Brain Aging, Laboratorio Neuroimmagini), e dai laboratori di nuova realizzazione nel corso del triennio 2022-24 (Laboratorio di data science e bioinformatics, Laboratorio di bioingegneria della riabilitazione, Laboratorio di neurofisiologia cellulare, Laboratorio di proteomica, metabolomica e chimica bioanalitica, Laboratorio di neuropsicologia sperimentale). I principali programmi di ricerca preclinica o di prototipazione sono descritti nella sezione Area laboratori.

Supporto rilevante alle attività di ricerca sarà infine fornito dall'entrata in funzione delle Biobanca, la cui istituzione è stata deliberata nell'aprile 2022, la cui attività sarà caratterizzata dalla raccolta di campioni biologici di pazienti affetti da malattie neurodegenerative (demenze, disturbi del movimento, SLA), patologie cerebro-vascolari (acquisite e connettivopatie), malattie rare su base genetica (malattie mitocondriali, paraparesi spastica, SMA, malattia di Fabry) ma anche di tessuti (tumori primitivi del sistema nervoso e dell'ipofisi, biopsie muscolari, biopsie cutanee) e pezzi autoptici (malattie neurodegenerative) .

## Principali linee innovative di sviluppo dell'Istituto nel triennio 2022-2024

Si possono distinguere distinte traiettorie principali, per quanto integrate, di sviluppo dell'Istituto.

- A) Azioni di ulteriore consolidamento, con l'introduzione di rilevanti innovazioni anche sul piano organizzativo, nell'ambito assistenziale e scientifico sia di patologie neurologiche ad alta prevalenza quali le malattie cerebrovascolari acute, cefalee e malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer e Malattia di Parkinson), sclerosi multipla, autismo sia di patologie rare acquisite (sclerosi laterale amiotrofica) e malattie neurogenetiche.

È stato progettato e verrà realizzato entro i primi mesi del 2023 un importante adeguamento infrastrutturale e tecnologico presso la sede Ospedale Maggiore che avrà un impatto rilevante sulla gestione clinica e l'approccio terapeutico interventistico-chirurgico del paziente con stroke ischemico o emorragico.

Nei prossimi anni l'Istituto sarà inoltre impegnato nell'armonico sviluppo delle attività di neurologia dell'adulto e dell'età evolutiva, di neuroradiologia e di neurochirurgia pediatrica presso il polo Policlinico S. Orsola.

Il potenziamento dei laboratori esistenti che studiano ed implementano biomarcatori genetici, di imaging, di proteionopatia (liquor, sangue e tessuti), la realizzazione di nuovi laboratori (Laboratorio di data science e bioinformatics, Laboratorio di bioingegneria della riabilitazione, Laboratorio di neurofisiologia cellulare, Laboratorio di proteomica, metabolomica e chimica bioanalitica, Laboratorio di neuropsicologia sperimentale) unitamente ad un'armonizzazione dei protocolli clinico-strumentali garantirà un'accurata fenotipizzazione e stratificazione dei pazienti con diverse patologie neurologiche contribuendo sia alla comprensione di meccanismi di malattia che all'identificazioni di soggetti presintomatici o pauci-sintomatici potenziali candidati per trattamenti disease modifying. Un contributo importante verrà fornito da studi preclinici su modelli cellulari di malattia (malattie neurodegenerative e malattie mitocondriali).

- B) Azioni sostanzialmente innovative nell'area **neurochirurgica e neuroncologica** grazie all'istituzione di due strutture dipartimentali neurochirurgiche dedicate alla chirurgia dell'ipofisi e basicranio ed alla chirurgia pediatrica, entrambe riconosciute dalla Regione come centri regionali, di una struttura di unità operativa dedicata alla neurochirurgia d'urgenza, oltre all'istituzione nel settembre 2021 dell'Unità Operativa Oncologia del Sistema Nervoso e la progettazione di un'unità organizzativa dedicata alla neuropatologia chirurgica, coerentemente con il piano di sviluppo del DIAP (proposta dal CIV del 16 dicembre 2020). In ambito oncologico, lo sviluppo dei prossimi anni avrà come elemento centrale l'acquisizione di un sistema ibrido di Cyberknife per la **neuro-radiochirurgia** che sarà l'unico disponibile in una struttura pubblica sul territorio regionale.

Parallelamente sono stati fatti e vengono programmati ulteriori investimenti in settori strettamente correlati quali a) il neuroimaging con l'istituzione di una struttura dedicata alle indagini di neuroimaging più avanzato (RM 3T) e dotata di un Laboratorio di analisi delle immagini, in grado di contribuire, con partner sia industriali che accademici, alla realizzazione ed implementazione di sequenze innovative per la caratterizzazione della patologia e la pianificazione chirurgica; b) una piattaforma di genomica, unica a livello regionale, in via di realizzazione con la partnership del CINECA, per la caratterizzazione molecolare dei tumori cerebrali (genetica ed epigenetica) con impatto sia sulla diagnostica che la pianificazione terapeutica. Il completamento del riassetto organizzativo e degli investimenti in tale area permetterà all'Istituto di affrontare al proprio interno le complessità di tutti gli ambiti chirurgici e clinici della patologia oncologica del sistema nervoso.

Infine è in via di completamento la dotazione tecnologica (TC intraoperatoria, robot per stereo EEG, strumentazioni per co-registrazione EEG-fMRI) per la piena operatività della **chirurgia dell'epilessia**, che rappresenta una delle attività caratterizzanti il Centro Regionale interaziendale dell'Epilessia riconosciuto nel 2018.

- C) Il progetto potenzialmente più impattante per l'Istituto nei prossimi tre anni è quello neuroriabilitativo. L'ingresso in Istituto della struttura di Neuroriabilitazione dell'AUSL di Bologna, dedicata prevalente alla cerebrolesioni dell'età adulta, avvenuta alla fine del 2019 è stata seguita nel 2020 dalla sottoscrizione di un accordo pluriennale con **Montecatone Rehabilitation Institute**, struttura accreditata di proprietà pubblica (AUSL e Comune di Imola) e che è uno dei primi cinque centri europei per il trattamento delle mielolesioni. L'accordo è finalizzato a promuovere azioni comuni nell'ambito dei percorsi clinici per mielolesioni e cerebrolesioni, e nell'attività di ricerca con particolare riferimento allo sviluppo ed utilizzo delle nuove tecnologie per la neuroriabilitazione. **L'integrazione assistenziale e scientifica tra l'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna ed il Montecatone Rehabilitation Institute, impegnato nei prossimi mesi nella trasformazione dello stato giuridico da ente privato ad ente pubblico verrà sviluppato dalle Direzioni Aziendali e dell'Istituto seguendo le linee di programmazione che verranno definite dalla Giunta regionale.**
- D) L'attività scientifica dell'Istituto verrà promossa anche attraverso progetti integrati con: a) gli altri IRCCS metropolitani (come ad es., l'estensione delle infrastrutture della Biobanca dell'istituto presso il Tecnopolo di Bologna, progetto che vede capofila l'IRCCS IOR, e la realizzazione dell'Infrastruttura informatica denominata AlmaHealth DB - finalizzata a fornire uno strumento per l'utilizzo secondario dei dati sanitari - alla quale contribuiscono i tre IRCCS metropolitani e l'Università di Bologna); b) gli IRCCS regionali (piattaforma di genomica, con capofila l'Istituto, che verrà sviluppata con il contributo del CINECA, consorzio nel quale l'Istituto è entrato a far parte dal dicembre 2021, e l'IIT); c) gli IRCCS della Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione (RIN) alla quale partecipano 30 IRCCS e che ha strutturato le attività in cinque Istituti Virtuali Nazionali di patologia (Demenze, Parkinson e disturbi del movimento, SM e Malattie neuroimmunologiche, Malattie cerebrovascolari e Malattie rare) ed ai quali seguiranno altri IVN (Malattie del Motoneurone, Epilessia, Neuro-oncologia ecc.); d) gli IRCCS della Rete degli IRCCS Pediatrici (IDEA) della quale il nostro istituto è entrato a fare parte nel novembre 2021; l'insieme degli IRCCS nazionali attraverso il progetto inter-rete Health Big data, coordinato da Alleanza Contro il Cancro e che ha come partner tecnologico l'INFN; e) le reti europee grazie alla partecipazione dell'Istituto all'European Reference Network (ERN) Epi-CARE rivolto alle epilessie rare e complesse (dal 2017), all'ERN on Rare Adult Cancers (solid tumors) (dal settembre 2021) e, dal gennaio 2022, agli ERN dedicati alle malattie rare neurologiche (ERN-RND) ed alle malattie neuromuscolari (EURO-NMD).
- E) Lo sviluppo delle attività scientifiche programmate dall'Istituto avrà come risorsa centrale e fondamentale il **reclutamento del personale della ricerca ed a supporto della ricerca sanitaria** (ricercatori e collaboratori tecnici) ex L 205/2017 e DPCM 21.4.2021. **Attualmente sono in servizio un totale di 12 unità di personale (8 ricercatori e 4 collaboratori)** reclutate alla fine del 2019 ed all'inizio del 2020 in fase di prima applicazione della legge che prevedeva la "stabilizzazione" di quanti/e in possesso di specifici requisiti. Nell'ottobre 2021 è stato definito dal Direttore Scientifico il piano assunzione pluriennale (prot. 104533 del 20/10/2021) che prevede il reclutamento di un totale di ulteriori 75 unità di personale (40 unità nel 2022 e 35 unità nel 2023). I bandi di concorso dei primi 22 collaboratori alla ricerca sanitaria sono stati pubblicati sulla GU del 15 febbraio 2022. Questi primi bandi sono destinati sia a figure tecniche per le attività dei laboratori dell'Istituto sia ai profili professionali necessari al supporto alla ricerca da parte della Direzione Scientifica (data e project manager, figure amministrative di grant office, figure amministrative con competenze

giuridiche e con competenze informatiche per fornire, in quest'ultimo caso, un supporto in stretta relazione con la UOC ITC, ai diversi progetti in corso e programmati, finalizzati alla realizzazione ed utilizzo di infrastrutture per la gestione di dati clinici, di laboratorio e imaging).

La copertura economica relativa alle 12 unità di personale reclutate in fase di prima applicazione della L 205/2017, c. 432 e successive modifiche, nel biennio 2019-2020 ed al reclutamento delle 75 unità di personale programmate è integralmente imputata alle risorse aggiuntive e vincolate trasferite a ciascun IRCCS pubblico dal Ministero della Salute ex L 205/2017, c. 424 (€ 50 ml nel 2019, € 70 ml nel 2020, € 90 a decorrere dall'anno 2021):

|  | 2019        | 2020        | 2021        |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Trasferimenti dal MinSal                 | € 1.428.493 | € 2.034.806 | € 2.740.000 |
| Utilizzo                                 | € 4.521     | € 560.713   | € 569.942   |
| Accantonamento                           | € 1.423.972 | € 1.474.093 | € 2.170.058 |
| Accantonamento complessivo al 31-12 2021 | € 5.068.123 |             |             |

Di seguito è riportato il dettaglio delle figure professionali oggetto del reclutamento 2022-2023 approvato dal CTS dell'Istituto il 17 febbraio 2022:

| <b>Struttura</b>  | <b>Ricercatori (N.)</b> | <b>Collaboratori (N.)</b> | <b>TOTALE (N.)</b> |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Direzione Scientifica</b>  |                         |                           |                    |
| Area Giuridica  |                         | 1                         | 1                  |
| Area Attività della Ricerca (project management)                    |                         | 5                         | 5                  |
| Area Attività della Ricerca (Unità studi Clinici)                   |                         | 1                         | 1                  |
| Grant Office  |                         | 2                         | 2                  |
| Area Tecnologie informatiche per la ricerca                         |                         | 2                         | 2                  |
| <b>Laboratori Biologici</b>   |                         |                           |                    |
| Laboratorio Neurogenetica   | 3                       | 1                         | 4                  |
| Laboratorio di biologia molecolare e cellulare                      | 4                       | 1                         | 5                  |
| Piattaforma Novaseq 6000 (genomica)                                 | 1                       | 2                         | 3                  |
| Laboratorio Neuropatologia delle Malattie Neurodegenerative         | 5                       | 2                         | 7                  |
| Laboratorio Patologia Neuromuscolare dell'adulto e Neuroimmunologia | 2                       | 2                         | 4                  |
| Laboratorio di proteomica, metabolomica e chimica bioanalitica      | 2                       | 1                         | 3                  |
| Laboratorio Brain Aging   |                         | 1                         | 1                  |

|   |           |           |           |
|---|-----------|-----------|-----------|
| LUM OM  |           | 1         | 1         |
| Laboratorio Elettrofisiologia cellulare           | 1         | 1         | 2         |
| Biobanca  | 1         | 1         | 2         |
| <b>Laboratori</b>                                 |           |           |           |
| Laboratorio Neuroimmagini                         | 3         | 1         | 4         |
| Laboratori di neurofisiopatologia avanzata        |           | 5         | 5         |
| Neuropsicologia clinica sperimentale              | 6         |           | 6         |
| UOSI Epidemiologia e Statistica                   | 2         |           | 2         |
| Laboratorio Data Science-Bioinformatics           | 8         |           | 8         |
| Laboratorio di bioingegneria della riabilitazione | 2         | 2         | 4         |
| Laboratorio Fisioterapia per la neurodisabilità   |           | 2         | 2         |
| Anagiografia robotica OM                          |           | 1         | 1         |
| <b>TOTALE</b>                                     | <b>40</b> | <b>35</b> | <b>75</b> |

Per garantire il raggiungimento degli obiettivi dell'Istituto e la crescita professionale dei ricercatori reclutati nel biennio 2022-23, in particolare per quanto riguarda le attività dei nuovi laboratori di ricerca, verranno siglati accordi con l'Università di Bologna per la realizzazione di Piattaforme congiunte secondo lo schema di accordo condiviso tra il Ministero della Salute, la Regione Emilia-Romagna e l'Università di Bologna.

- F) Entro la fine del 2022 è prevista la completa digitalizzazione della gestione dei dati sanitari con **l'implementazione della cartella clinica informatizzata** in tutte le strutture dell'Istituto con relativo collegamento al dossier aziendale ed al Fascicolo Sanitario Elettronico. Nel corso del triennio è prevista la realizzazione di diversi progetti di Telemedicina, secondo anche le indicazioni regionali ed aziendali, alcuni dei quali sono stati avviati con finanziamenti di Ricerca Finalizzata (Epilessia, Narcolessia) o aziendali (M. di Parkinson). In particolare, verranno sviluppati progetti nell'ambito della teleneuroriabilitazione, stroke, malattie degenerative, malattie rare. La digitalizzazione favorirà l'utilizzo secondario di dati sanitari per la ricerca sfruttando **piattaforme** già a disposizione dei ricercatori dell'Istituto (**RedCap**) o che saranno a breve resi disponibili (**XNAT**) e che convergeranno nelle infrastrutture di cui è stata avviata la realizzazione a livello Metropolitano nell'ambito del progetto *AlmaHealth DB* che a sua volta sarà parte integrante del progetto nazionale Health Big data inter-rete che coinvolge tutti gli IRCCS.

Un supporto determinante allo sviluppo dell'Istituto verrà fornito dalla partecipazione dell'Istituto al consorzio CINECA che permetterà di progettare e realizzare "in house" le soluzioni tecnologiche indispensabili per la gestione dei dati clinici, di laboratorio e di imaging, in stretta integrazione con la cartella elettronica, e la loro analisi con i più avanzati strumenti a disposizione (deep learning, intelligenza artificiale ecc.).

- G) Per fornire un adeguato supporto alle sfide dei prossimi anni è stato definito e formalizzato (3 febbraio 2022, prot n. 0014158) un nuovo **assetto organizzativo** delle aree di attività in capo alla **Direzione Scientifica** (figura 1), grazie anche al reclutamento, in itinere, di collaboratori della ricerca. In particolare, verrà costituito un settore di coordinamento delle attività giuridiche (contratti e

convenzioni di ricerca) ed amministrativo-economico della ricerca (rendicontazione, fatturazione attiva e passiva), ed un'area di Coordinamento dell'attività scientifica della ricerca e di Grant Office. Per quanto riguarda in particolare le proposte progettuali europee, i tre IRCCS metropolitani hanno siglato un accordo con l'Università di Bologna che prevede un supporto tecnico-amministrativo coordinato tra i Grant Office dei quattro enti e che ha la finalità non solo di aumentare il numero di sottomissioni di progetti scientifici da parte dell'Istituto, ma anche di contribuire alla formazione delle nuove figure di Grant Office in via di reclutamento, e che con il prevedibile aumento delle attività verranno progressivamente incrementate. Le principali funzioni del Grant Office consisteranno in attività di: a) scouting, b) diffusione delle opportunità di finanziamento attraverso news letters con frequenza almeno bimestrale, c) incontri dedicati ai ricercatori anche a piccoli gruppi sulle opportunità di finanziamento, d) formazione diretta ai ricercatori di grant writing, e) supporto ai ricercatori nella valutazione dell'idea progettuale in relazione ai vincoli del bando e nella scrittura del progetto, f) supporto nella preparazione del grant agreement e del consortium agreement, g) stretta integrazione con l'ufficio amministrativo-economico della ricerca e quello di coordinamento delle attività della ricerca sia in fase di stesura del progetto che di rendicontazione amministrativo-scientifica. Nel nuovo settore di coordinamento delle attività della ricerca è previsto in una fase iniziale il reclutamento di 5 project manager che contribuiranno alla pianificazione ed al supporto degli studi dell'Istituto in stretta collaborazione il personale infermieristico e TLB dell'Unità studi clinici che, gestionalmente riferisce al DATER dell'IRCCS.

L'Ufficio segreteria e comunicazione sarà in particolare dedicato a: a) aggiornare il sito dell'Istituto, b) predisporre i comunicati stampa ed utilizzare i canali social (Facebook) per diffondere i risultati dell'Istituto, c) predisporre, con cadenza inizialmente trimestrale, una news letter ad uso sia interno che esterno, d) supportare attività culturali e di dissemination sul territorio anche attraverso il coinvolgimento di Associazioni di pazienti e Fondazioni e l'organizzazione di open days.

E' in via di pianificazione la strutturazione dell'attività di Technology Transfer attraverso una prima fase di mappatura delle potenzialità dell'Istituto che verrà affidata a società di consulenza specializzata.

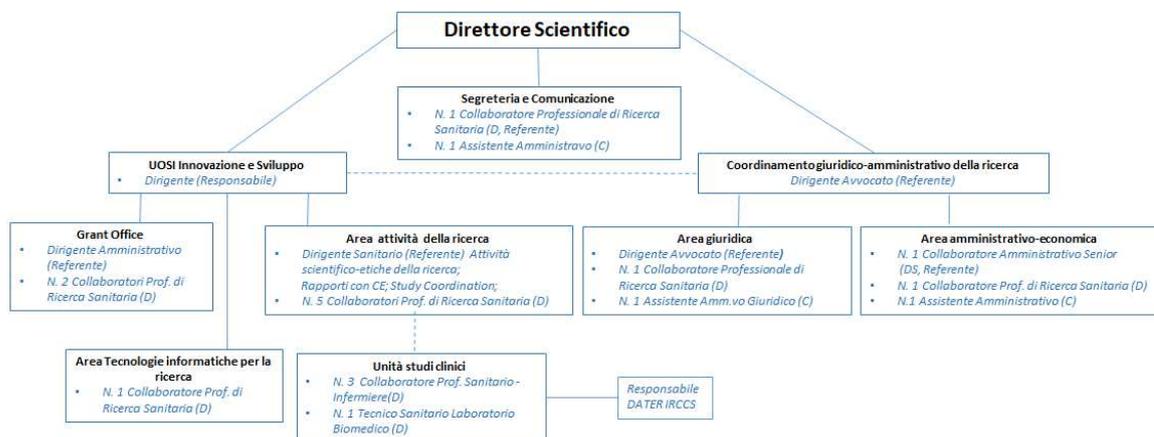


Figura 1 - Nuovo assetto organizzativo della Direzione Scientifica

H) Sono di seguito riportati i principali investimenti necessari per la realizzazione del piano di sviluppo dell'Istituto descritto in dettaglio nelle sezioni seguenti. Sono inoltre indicate le risorse già disponibili o acquisibili con certezza e quelle da acquisire nel corso del triennio. In particolare, gli ambiti di eccellenza dell'Istituto promuoveranno la partecipazione ai bandi delle traiettorie PNRR (Missione M6C2): a) Malattie Rare e tumori rari con utilizzo delle scienze omiche e dell'intelligenza artificiale, avente la finalità di sviluppare prevenzione, diagnosi e terapie mirate; b) Malattie croniche non

trasmissibili, in collegamento con gli interventi individuati dalla Traiettorie 2 - Azione 2.1 del Piano Operativo Salute 2018.

| <b>Intervento</b>   | <b>Sede</b>       | <b>Importo</b> |
|---|-------------------|----------------|
| Acquisizione di Cyberknife  | Ospedale Bellaria | 6.000.000 €    |
| Microscopio chirurgico dotato di laser confocale intraoperatorio  | Ospedale Bellaria | 800.000 €      |
| Sistema di imaging TC cone beam intraoperatorio (OB)  | Ospedale Bellaria | 600.000 €      |
| Sistema RM 3T ad elevate performance (OB)   | Ospedale Bellaria | 2.000.000 €    |
| Realizzazione dei nuovi laboratori di genomica, Sequenziatore NOVASEQ 6000 e pipeline di storage ed analisi (OB)  | Ospedale Bellaria | 1.200.000 €    |
| Sequenziatore NextSeq DX (Sostituzione NextSeq 500) (OB)  | Ospedale Bellaria | 230.000 €      |
| Microscopio super-risoluzione N-SIM S (OB)  | Ospedale Bellaria | 430.000 €      |
| Gas Cromatografo-spettrometro di massa ad alta risoluzione con auto-campionatore combinato con SPME per l'analisi di metaboliti volatili, (Volatiloma) e relativi software                    | Ospedale Bellaria | 100.000 €      |
| Cromatografo per purificazione proteine (OB)  | Ospedale Bellaria | 60.000 €       |
| Spettroscopio FTIR (OB)   | Ospedale Bellaria | 45.000 €       |
| Realizzazione del Laboratorio di neurofisiologia cellulare  | Ospedale Bellaria | 120.000 €      |
| Realizzazione day service neuroriabilitativo (1000 mq) comprendente ambulatori, palestre (OB)   | Ospedale Bellaria | 1.800.000 €    |
| Realizzazione di nuovi laboratori (data science & bioinformatics, Bioingegneria, analisi del movimento, neuroimmagini) presso il PT Pad A per una superficie complessiva di circa 500 mq (OB) | Ospedale Bellaria | 900.000 €      |
| Acquisizione angiografo biplano con TC cone beam dotato di un sistema robotico (OM)   | Ospedale Maggiore | 2.200.000 €    |
| Microscopio chirurgico per neurochirurgia vascolare (OM)  | Ospedale Maggiore | 200.000 €      |
| Sostituzione sistema RM 1.5 T esistente (OM)  | Ospedale Maggiore | 800.000 €      |
| Stroke unit e Neuroradiologia (OM)  | Ospedale Maggiore | 2.300.000 €    |

|   |            |                     |
|---|------------|---------------------|
| Altri interventi: adeguamento strumentazioni neurofisiologiche nelle tre sedi dell'Istituto per attività in elezione, d'urgenza ed in sala operatoria; piattaforma per la gestione e l'analisi dell'imaging neuroradiologico metropolitano; aggiornamento del Laboratorio di diagnostica neurosonologica Ospedale Maggiore, innovazioni tecniche/tecnologie chirurgiche | sedi IRCCS | 600.000 €           |
| <b>TOTALE</b>   |            | <b>20.385.000 €</b> |

| <b>Fondi disponibili/acquisibili con certezza</b>          |  | <b>Importo</b>      |
|--|--|---------------------|
| Attrezzature   |  | 3.200.000 €         |
| Interventi edili disponibili (fondo manutenzioni cicliche) |  | 4.200.000 €         |
| Accantonamenti ricerca                                     |  | 750.000€            |
| Conto capitale Ministero Salute                            |  | 1.500.000€          |
| Ricerca corrente Ministero Salute                          |  | 3.000.000€          |
| Fondi infrastruttura ricerca Regione E-R                   |  | 2.400.000€          |
| Finanziamenti a funzione dei Centri Regionali              |  | 600.000€            |
| Fondi aziendali (RM 1.5T)                                  |  | 800.000€            |
| <b>Fondi da acquisire nel triennio</b>                     |  |                     |
| AUSL BO, RER, Bandi PNRR, Fondazioni, altro                |  | 3.840.000,00 €      |
| <b>TOTALE</b>  |  | <b>20.385.000 €</b> |

*Gli importi sono indicativi e potranno variare in relazione alle modalità di acquisizione delle apparecchiature per le quali potrà essere valutato il noleggio con conseguente distribuzione degli oneri finanziari su un arco temporale superiore ai tre anni.*

# Descrizione dettagliata del Piano Strategico dell'Istituto nel triennio 2022-2024

## Formazione

Nei primi mesi del 2021 le Direzioni Scientifica ed Operativa dell'Istituto hanno realizzato una profonda riorganizzazione delle attività di formazione interna. I principali elementi del nuovo piano della formazione sono i seguenti:

- costituzione un team della formazione a supporto dell'operato del referente di istituto della formazione composto da un' **Unità di coordinamento** - composta dal Referente, il Vice-referente, un coordinatore amministrativo ed un facilitatore - che si rapporta a **cinque Esperti disciplinari** (ricerca, innovazione tecnologica, governo clinico dirigenza e DATER ed amministrazione) ed a **undici Referenti d'area** (neurologia, neurologia d'urgenza, neurochirurgia, neuroradiologia, neuroriabilitazione ecc.).
- rielaborazione delle modalità e contenuti del programma seminariale dell'Istituto. In particolare, è stata realizzata un'infrastruttura tecnologica in grado di supportare le attività formative in modalità a distanza ed è stata fatta un'attenta revisione dei contenuti estendendo i contenuti scientifici e professionali a tematiche relative alla **metodologia della ricerca e all'utilizzo di strumenti digitali** disponibili all'intero Istituto, quali piattaforme RedCap e XNat per la raccolta ed utilizzo di dati di ricerca clinico-laboratoristici e di imaging, rispettivamente;
- semplificazione delle procedure inerenti la formazione esterna dell'Istituto con il raggiungimento entro il primo semestre del 2022 della completa digitalizzazione;
- elaborazione un piano strategico della formazione di respiro quadriennale definito con il contributo capillare delle diverse unità organizzative dell'Istituto e dei singoli professionisti che tiene conto delle limitazioni imposte dalla attuale situazione pandemica sulle modalità di conduzione della formazione.

L'Istituto è la struttura di riferimento dell'Università di Bologna per lo svolgimento delle attività assistenziali essenziali alla didattica ed alla ricerca nel campo delle Scienze Neurologiche e nel campo specifico di alcune professioni sanitarie. In particolare, vengono svolte attività di tirocinio dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Biotecnologie Mediche, Tecniche di Neurofisiopatologia, Tecniche di Radiologia Medica, per immagini e radioterapia, Scienze Infermieristiche; Fisioterapia, Psicologia, Logopedia.

L'Istituto è sede del Corso di Laurea per Tecnici di Neurofisiopatologia e delle Scuole di Specializzazione in Neurologia (n. 43 iscritti), Neuropsichiatria infantile (n. 44) e Neurochirurgia (n.15). Presso l'istituto viene svolta la didattica professionalizzante di Neuroradiologia Diagnostica ed Interventistica della Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica (n. 98). L'Istituto è sede collegata delle Scuole di Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del dolore, Genetica medica, Medicina fisica e riabilitativa, Radioterapia.

L'Istituto è sede delle attività di ricerca di numerosi dottorandi dell'Università di Bologna in particolare iscritti al Corso di Dottorato in Scienze Biomediche e Neuromotorie (n. 18).

Saranno realizzati, in collaborazione con l'Università di Bologna, tre progetti formativi pilota:

- a) Realizzazione di una piattaforma per il caricamento di presentazioni e di video relativi alla descrizione di tecniche di imaging oltre a casi clinici. Destinatari: ricercatori e tecnici dell'IRCCS, Corsi di Laurea Magistrale, Corsi di Laurea Triennali, Scuole di Specializzazione e Corsi di Dottorato.
- b) Realizzazione di un Neurosurgical Training Center che fornisca formazione chirurgica in tecniche innovative in particolare mininvasive sia mediante dissezione anatomica, sia mediante simulatori e modelli operatori di realtà virtuale. Il progetto verrà sviluppato in stretta collaborazione con il Centro di Anatomia Clinica e Chirurgica Sperimentale e Molecolare del Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie dell'Università di Bologna che nel 2021 ha ottenuto il riconoscimento di centro di riferimento nazionale.
- c) Promozione di educazione sanitaria orientata alle persone con disabilità neurologica ed alle loro associazioni. In particolare, verrà dato seguito ai progetti in collaborazione con i) UNIBO (ENNEADI,

Erasmus+) per la valutazione di competenze specifiche nella formazione dei professionisti della neuroriabilitazione, con ii) le reti nazionali di Associazioni per le GCA (FNATC e La Rete) per la organizzazione della seconda conferenza di consenso e con iii) il Comitato Paralimpico per la promozione dello sport adattato nelle persone con disabilità neurologica.

## Neuroepidemiologia

La U.O.S.I. Epidemiologia e Statistica, dopo aver avviato dal 2014 alcune iniziali attività nell'ambito della Direzione Scientifica, opera dal 2018 sia come supporto ai programmi di ricerca di tutti i gruppi presenti all'interno dell'IRCCS, sia perseguendo obiettivi di ricerca propri, negli ambiti di competenza delle professionalità che la costituiscono. La UO si compone di professionalità mediche, statistiche, epidemiologiche, di neuroimaging ed editoriali nel campo biomedico.

Le principali aree di ricerca comprendono:

### **1 - Creazione e implementazione di sistemi di record-linkage per lo studio di malattie del SNC**

Il progetto **ParkLink Bologna**, avviato nel dicembre 2015, impiega metodologie di "Record Linkage System" e coinvolge i neurologi, pubblici e privati, operanti nel territorio dell'AUSL di Bologna. La piattaforma è finalizzata alla raccolta di dati clinici da parte dei neurologi durante la propria attività ambulatoriale e alla messa a punto di un sistema di linkage con dati disponibili dai flussi delle banche dati amministrative, consentendo la definizione di una coorte ben caratterizzata di pazienti sulla quale svolgere ricerche di tipo epidemiologico sulla definizione delle caratteristiche della malattia, di indicatori diagnostici precoci e prognostici, di utilizzo dei farmaci, di erogazione di prestazioni assistenziali etc. I dati ricavati dal linkage, possono alimentare sia la ricerca epidemiologica di base, sia quella traslazionale, costituendo la base per la costruzione di indicatori utili al monitoraggio e mappatura della qualità dell'assistenza erogata nell'ottica di un governo clinico mediante l'implementazione di PDTA.

Le attività ParkLink vengono svolte con ampio coinvolgimento delle associazioni dei pazienti del territorio, presenti all'interno del Comitato Tecnico Scientifico ParkLink che coordina le attività del progetto.

Durante la pandemia COVID la UO è stata particolarmente impegnata a studiare attraverso progetti di linkage l'impatto diretto e indiretto della infezione COVID su persone affette da sclerosi multipla e malattia di Parkinson.

### **2 - Supporto metodologico nella produzione di linee guida, documenti di consenso, registri di malattia**

La UO è stata impegnata a fornire un supporto metodologico, scientifico e organizzativo in diversi progetti per la produzione di linee guida e documenti consenso, quali:

- Conferenza di consenso internazionale della gestione dello stridor e disfagia nella Atrofia multisistemica (2017-2019)
- Linee guida europee sulla relazione tra sonno e malattia cerebrovascolare (2020); sul percorso diagnostico delle epilessie sonno-relate (2020); sulla gestione terapeutica della narcolessia (2021);
- Produzione di documenti per l'indirizzo metodologico di linee guida nell'ambito della European Academy of Neurology (2021-2022)
- Position paper sulle conoscenze e modalità di trattamento in ambito di medicina del sonno dei giovani neurologi europei a nome della Young European Sleep Neurologist Association (YESNA) della European Academy of Neurology (2021)
- Definizione dei nuovi criteri diagnostici della Atrofia multisistemica della Movement Disorder Society (2022)
- Linee guida nazionali sulle atassie infantili, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità
- Impianto metodologico del registro nazionale della narcolessia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare).
- Supporto metodologico nella produzione di linee guida e care pathways intersocietarie per la prevenzione della lussazione congenita dell'anca nelle paralisi cerebrali infantili, coordinata dalla UOC Medicina Riabilitativa Infantile IRCCS ISNB.
- Supporto metodologico, organizzativo ed editoriale per la conferenza di consenso e position paper internazionale sulla diagnosi, prognosi e trattamento della Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE).
- Supporto metodologico e organizzativo per la Seconda Conferenza Nazionale di Consenso delle Associazioni che rappresentano i familiari di persone in coma, stato vegetativo, minima coscienza e Gravi Cerebrolesioni Acquisite (GCA), redatto il 10 ottobre 2021 a conclusione del webinar della

“Giornata nazionale dei risvegli per la ricerca sul coma - vale la pena” promossa da Gli amici di Luca sotto l’Alto Patronato del Presidente della Repubblica.

La UOSI di Epidemiologia e Statistica è inoltre referente aziendale per l’utilizzo della **piattaforma RedCap**, fornendo supporto tecnico e metodologico ai ricercatori che desiderano utilizzarla per la raccolta di dati sperimentali. Nel corso del 2020-21 sono stati organizzati diversi incontri in teleconferenza per illustrare ai ricercatori le caratteristiche principali della piattaforma.

### 3 - Epidemiologia clinica

La UO è attivamente impegnata nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici con il ruolo di centro coordinatore o di centro collaboratore.

Progetti nei quali la UO ha svolto o sta svolgendo un ruolo di coordinamento:

- WP clinico del progetto **EnlightenME**, finanziato con fondi Europei Horizon 2020 (grant agreement No 945238). L’obiettivo generale del progetto è valutare l’impatto della luce (solare e artificiale) sulla salute e sul benessere delle persone. Il ruolo della UO nella parte clinica del progetto è di disegnare uno studio randomizzato controllato multicentrico su 3 città europee (Bologna, Amsterdam e Tartu) nel quale un campione di abitanti di un quartiere residenziale vengono randomizzati ad un intervento di illuminazione delle proprie abitazioni unitamente a interventi della autorità Comunale di competenza sulla illuminazione stradale e degli spazi pubblici del quartiere.
- Metodologia e analisi dello studio epidemiologico sullo stato epilettico (studio **STEPPER** bando finalizzata 2016) e di due trial controllati randomizzati sulla fattibilità ed efficacia della gestione in telemedicina di pazienti con narcolessia (studio **TENAR** bando finalizzata 2016) ed epilessia (studio **TELE-EPIC** (bando finalizzata 2018).
- Disegno ed analisi dello studio **ESPEA** (Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs) sul rischio di malformazioni in gravidanza a seguito di esposizione a farmaci anti-epilettici
- Disegno ed analisi dello studio sullo screening di **manifestazioni precliniche della malattia di Parkinson** in ambito di medicina generale, in collaborazione con la Università di Harvard.

### 4 - Attività scientifica ed editoriale Cochrane Review Group Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS

Dal 2018 la UO di Epidemiologia e Statistica è sede della base editoriale del Cochrane Review Group Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS, precedentemente ubicata presso la Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano.

La metodologia Cochrane viene considerata il gold standard per la produzione di revisioni sistematiche e metanalisi, che in tutto il mondo vengono utilizzate come sintesi delle prove scientifiche disponibili da società scientifiche, enti regolatori, istituti governativi per la salute e altre istituzioni pubbliche e private impegnate nell’assistenza sanitaria.

Dall’ottobre 2019 la UO Epidemiologia e Statistica ha ricevuto dal Geographic Groups' Executive Cochrane la nomina ufficiale a **Cochrane Affiliate** italiano. L’obiettivo del Cochrane Affiliate Centre è di diffondere e promuovere le attività Cochrane nell’ambito dell’Istituto e in Italia, in particolare per quanto riguarda argomenti neurologici sui quali la UO Epidemiologia e Statistica è maggiormente attiva (malattia di Parkinson, sclerosi multipla, epilessia), e più in generale di migliorare la conoscenza della ricerca secondaria (revisioni sistematiche e metanalisi) tra i ricercatori dell’Istituto.

Le attività svolte in tale ambito comprendono:

- produzione di revisioni sistematiche e metanalisi incentrate sulla SM e sulle malattie rare del SNC
- attività editoriale e di peer reviewing su titoli e protocolli di revisioni proposti da gruppi di ricerca per la pubblicazione sulla Cochrane Library
- coordinamento con altri gruppi Cochrane e con il Cochrane Central Editorial Service
- coordinamento di un network editoriale comprendente esperti da diversi paesi del mondo

Nel corso del 2020-2021 il Cochrane Review Group della UO è stato coinvolto come Evidence Review Team per creare la base di prove scientifiche finalizzate a informare le decisioni del gruppo **MOLT (Multiple Sclerosis Off-Label Task Force)**, un gruppo internazionale multidisciplinare con il mandato di produrre

raccomandazioni evidence-based sull'uso di farmaci senza indicazione registrata (off—label) nella SM. Il promotore del progetto è MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, una organizzazione che accomuna numerose società scientifiche a associazioni di advocacy delle persone con sclerosi multipla. Come Affiliate Centre la UO di Epidemiologia e Statistica ha collaborato alla realizzazione di un esercizio di prioritizzazione sui temi delle prossime revisioni sistematiche Cochrane riguardanti la sclerosi multipla, attraverso una survey internazionale coinvolgente pazienti, familiari, ricercatori e operatori sanitari coinvolti nella cura della malattia.

#### **5 – Supporto metodologico e statistico ai ricercatori dello IRCCS ISNB**

Tra le attività principali della UO vi è il supporto metodologico e statistico ai ricercatori nella ideazione e produzione di protocolli di ricerca, conduzione di studi clinici o di ricerca secondaria (revisioni sistematiche), e nella preparazione del materiale necessario alla sottomissione al Comitato Etico o nell'ambito di bandi di ricerca competitivi.

Questa ultima attività è svolta in collaborazione con l'Area Attività della Ricerca della Direzione Scientifica

#### **6 - Attività farmaco-regolatoria e di politica farmaceutica**

Tale attività si sviluppa un livello regionale e su un livello europeo.

Il primo consiste nella collaborazione con l'**Area Farmaco, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, regione Emilia-Romagna** per la definizione di raccomandazioni sull'uso dei farmaci per le malattie neurologiche (sclerosi multipla e malattia di Parkinson) e per il loro monitoraggio nell'ambito di un sistema regionale di governo della farmaceutica. Le competenze riguardo ai farmaci per le malattie neurologiche vengono altresì utilizzate anche nell'ambito della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), ogniqualvolta la Commissione ne ravveda la necessità.

A livello europeo, nel corso del 2021 si è concretizzato un rapporto con **European Medicines Agency (EMA)** nell'ambito del **Scientific Advisory Group Neurology (SAG-N)** per fornire supporto al Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) nella valutazione delle prove scientifiche per l'approvazione di nuovi farmaci per le malattie neurologiche. Recentemente la UO ha fornito un contributo per il percorso registrativo di aducanumab nella malattia di Alzheimer e di istradefillina come terapia add-on alla levodopa/carbidopa nella malattia di Parkinson.

Principali obiettivi di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24

| Area di intervento/progetto   | Azione/obiettivi   |
|---|--|
| <p>Creazione e implementazione di sistemi di record-linkage per lo studio di malattie del SNC</p> | <p><b>Progetto ParkLink Bologna</b><br/>                     Ampliamento della coorte di pazienti con malattia di Parkinson e Parkinsonismi; miglioramento della accuratezza degli algoritmi utilizzati per la definizione della coorte mediante validazione vs. dati clinici e utilizzo degli algoritmi su popolazioni di altre regioni italiane.<br/>                     Estensione della rete ParkLink con coinvolgimento di tutte le aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna (progetto di rete della Finalizzata FIN-RER 2021-2024)<br/>                     Attivazione di una collaborazione con l'Università di Bergen nell'ambito di un progetto per il repurposing di farmaci potenzialmente utili per la cura della malattia di Parkinson, attraverso l'interrogazione di banche dati della farmaceutica</p> <p><b>Progetto Epilink</b><br/>                     Costruzione di una coorte di pazienti con malattia epilettica con finalità di tipo prognostico (ad esempio monitoraggio del rischio Covid-19) e validativo (accuratezza di algoritmi diagnostici su dati di flussi sanitari amministrativi).</p> <p><b>Progetto Stroke link Bologna</b><br/>                     Supporto metodologico nella creazione di record linkage network di pazienti cerebrovascolari a partire dai dati contenuti nella cartella clinica elettronica (sCCE), con integrazione dei dati di monitoraggio multiparametrico, di dati provenienti dagli applicativi aziendali (Mysanità, RIS-PACS) e dalle banche dati aziendali (farmaceutica FED e AFT, ASA, SDO, progetto SOLE, anagrafe FEDERATO, ecc).<br/>                     Sviluppo di algoritmi diagnostici, di processo e prognostici dei pazienti con ictus.</p> <p><b>Rete NeuroEpiNet</b><br/>                     Partecipazione alla rete promossa dalla Regione Lazio per lo studio dell'impatto del COVID-19 nell'area di 5 malattie neurologiche croniche (demenza, malattia di Parkinson, epilessia, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica). La UOSI Epidemiologia e Statistica coordinerà l'area della malattia di Parkinson ed epilessia<br/>                     Acquisizione di competenze e risorse umane per ottimizzare la gestione di strumenti informatici, sviluppare tecniche di record linkage avanzate e implementare "common data models" per la condivisione di modelli e tecniche statistiche standardizzate.</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>Supporto metodologico nella realizzazione di linee guida, documenti di consenso, registri di malattia</p> | <p><b>Multiple Sclerosis Essential Medicine Panel (MEMP)</b><br/> Su mandato di Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) e in collaborazione con McMaster University, Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact (HEI), realizzazione di revisioni sistematiche su efficacia e sicurezza e su costo-efficacia dei farmaci disease modifying per la SM.<br/> Collaborazione con Bologna WHO Collaborative Center (Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, regione Emilia-Romagna) nella produzione di un dossier per l'inserimento di farmaci per la SM nella Lista dei Farmaci Essenziali WHO (WHO EML)</p> <p><b>Progetto COLT-MNGIE</b><br/> Mediante una collaborazione internazionale già in fase di definizione, coordinamento metodologico per la produzione di un Core Outcome Set da utilizzare per la valutazione della efficacia e sicurezza del trapianto di fegato ortotopico (OLT) nelle persone affette da MNGIE</p> <p><b>Progetto RECAGE-SCUB (Special Care Units for person with dementia and BPSD)</b><br/> In collaborazione con la Agenzia Sociale e Sanitaria Regionale Emilia-Romagna (ASSR) e con FERB, Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, Gazzaniga (Italy), realizzazione di un documento di consenso per orientare le scelte assistenziali per le persone con demenza e disturbi comportamentali che ne precludono la gestione domiciliare. (Il progetto è finanziato dallo European Union's Horizon 2020 research and innovation programme; grant agreement No 779237)</p> <p><b>Linee guida europee per la gestione della sindrome delle gambe senza riposo</b><br/> Su mandato della European Academy of Neurology, verranno aggiornate le linee guida europee della sindrome delle gambe senza riposo. La UO ha il compito di coordinare e supportare metodologicamente il gruppo di esperti europei.</p> <p><b>Documenti metodologici EAN</b><br/> Nell'ambito del Guideline Production Group della European Academy of Neurology, la UO supporta lo sviluppo di documenti metodologici utili alla produzione e diffusione delle linee guida neurologiche in ambito europeo</p> <p><b>Registri nazionali di malattia rara</b><br/> In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare) la UO supporterà la metodologia e sviluppo del registro nazionale della Narcolessia (REN&amp;IS) e della malattia di Lafora</p> <p><b>Costruzione MDS-UMSARS</b><br/> Su mandato della Movement Disorder Society, la UO supporta la metodologia di sviluppo della scala di gravità e disabilità della Atrofia Multisistemica (MSA).</p> |
|--|---|

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <p>Epidemiologia clinica</p> | <p><b>Progetto MNGIE</b><br/>         Costituzione di una coorte internazionale di persone affette da Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE)</p> <p><b>Progetti di neuroimaging</b><br/>         Sviluppo delle potenzialità di ricerca traslazionale nell'imaging quantitativo nelle malattie neurologiche.<br/>         Benchmarking mediante progetti di sintesi delle evidenze (metanalisi) e utilizzo di grandi dataset pubblici per la ricerca multidisciplinare (ad es. Allen Brain Institute gene expression atlas, NeuroSynth) e strumenti di post-processing in stretta collaborazione con il Laboratorio Neuroimmagini.</p> <p><b>Infodemiology</b><br/>         Acquisizione di competenze e risorse per lo studio della <b>infodemiologia</b> e la sorveglianza di flussi informativi da mezzi di informazione non strettamente di ambito biomedico (social media, web) in collaborazione con WHO Infodemic Management.<br/>         Partecipazione a gruppi interdisciplinari di ricerca infodemica sulla disinformazione in campo epidemiologico e biomedico (COVID-19 e malattie neurologiche croniche ad alto impatto assistenziale).</p> <p>Conclusione dello studio epidemiologico sullo stato epilettico in Emilia-Romagna (<b>STEPPER</b>) e dei trial controllati randomizzati sulla fattibilità ed efficacia della telemedicina nella gestione della narcolessia (<b>TENAR</b>) ed epilessia (<b>TELE-Epic</b>).</p> <p><b>Studio SCOVANE</b><br/>         "Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano" – "Self-Controlled Case Series on Post COVID Vaccination Neurological autoimmune disorders in Italy". Studio multiregionale, multicentrico con l'obiettivo di identificare i casi di poliradicoloneurite acuta e mielite trasversa associati a vaccinazione anti-COVID-19. La UO è responsabile del protocollo dello studio, coordinerà la raccolta dati e provvederà all'analisi dei risultati.</p> <p><b>ESPEA 2</b><br/>         Prosecuzione a livello multiregionale dello studio (ESPEA Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs) sugli effetti in gravidanza dei farmaci anti epilettici.<br/>         Collaborazione con l'Università di Harvard a studio sul ruolo della <b>vitamina D nello sviluppo di sclerosi multipla</b>.</p> |
|------------------------------|--|

|   |  |
|---|--|
| <p>Attività scientifica ed editoriale Cochrane Review Group Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Partecipazione al processo di miglioramento dell'integrità editoriale Cochrane (EIEP, Editorial Independence and Efficiency Project) con avvio di collaborazioni con altri centri di revisione Cochrane su malattie neurologiche e con istituzioni internazionali (WHO).</li> <li>• Allargamento delle attività editoriali Cochrane al campo delle malattie rare di ambito neurologico, in particolare quelle per cui le UUOO dell'IRCCS ISNB costituiscono centri di eccellenza</li> <li>• Allargamento della rete editoriale con coinvolgimento di <i>key stakeholders</i>: pazienti, esperti di farmacologia e di politiche farmaceutiche, professionisti clinici operanti in realtà svantaggiate (paesi a medio e basso reddito)</li> <li>• Potenziamento delle attività di knowledge translation per la diffusione e l'utilizzo di revisioni sistematiche sulla SM e malattie rare del SNC pubblicate nella Cochrane Library e di altri prodotti del centro Cochrane (sondaggi, esercizi di priority setting per individuare priorità di ricerca nell'ambito della SM e delle malattie rare)</li> <li>• Realizzazione di 6 revisioni sistematiche su argomenti neurologici, tra cui una network metanalysis sugli agenti immunosoppressori a immunomodulatori per la SM progressiva e una su quelli per la SM relapsing-remitting; una metanalisi sulla azatioprina nella SM.</li> </ul> |
| <p>Supporto metodologico e statistico ai ricercatori dello IRCCS ISNB</p>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Partecipazione al processo di miglioramento dell'integrità editoriale Cochrane (EIEP, Editorial Independence and Efficiency Project) con avvio di collaborazioni con altri centri di revisione Cochrane su malattie neurologiche e con istituzioni internazionali (WHO).</li> <li>• Allargamento delle attività editoriali Cochrane al campo delle malattie rare di ambito neurologico, in particolare quelle per cui le UUOO dell'IRCCS ISNB costituiscono centri di eccellenza</li> <li>• Allargamento della rete editoriale con coinvolgimento di <i>key stakeholders</i>: pazienti, esperti di farmacologia e di politiche farmaceutiche, professionisti clinici operanti in realtà svantaggiate (paesi a medio e basso reddito)</li> <li>• Potenziamento delle attività di knowledge translation per la diffusione e l'utilizzo di revisioni sistematiche sulla SM e malattie rare del SNC pubblicate nella Cochrane Library e di altri prodotti del centro Cochrane (sondaggi, esercizi di priority setting per individuare priorità di ricerca nell'ambito della SM e delle malattie rare)</li> <li>• Realizzazione di 6 revisioni sistematiche su argomenti neurologici, tra cui una network metanalysis sugli agenti immunosoppressori a immunomodulatori per la SM progressiva e una su quelli per la SM relapsing-remitting; una metanalisi sulla azatioprina nella SM.</li> </ul> |
| <p>7 - Attività farmaco-regolatoria e di politica farmaceutica</p>  | <p><b>EMA Scientific Advisory Group Neurology (SAG-N)</b><br/> Proseguimento del rapporto con EMA nell'ambito del SAG-N per fornire supporto al CHMP nella valutazione delle prove scientifiche per l'approvazione di nuovi farmaci per le malattie neurologiche</p> <p><b>Regione Emilia-Romagna, Area Farmaco</b><br/> Collaborazione con l'Area Farmaco, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, regione Emilia-Romagna per la definizione di raccomandazioni sull'uso dei farmaci per la sclerosi multipla e il loro monitoraggio nell'ambito di un sistema regionale di governo della farmaceutica.</p>  |

## Laboratori

L'area laboratori comprende diverse articolazioni le cui attività, pur avendo nel complesso rilevanti contenuti assistenziali, sono caratterizzate dallo sviluppo di attività scientifiche innovative e precliniche nell'ambito del paradigma della medicina traslazionale. I laboratori biologici nel 2020 sono stati riorganizzati in strutture autonome; il laboratorio Neuroimmagini, realizzato in collaborazione con l'Università di Bologna, formalizzato nel 2019, è un'articolazione del Programma Neuroimmagini Funzionali e Molecolari; Il Laboratorio di biologia molecolare e cellulare è stato realizzato in collaborazione con l'Università di Bologna grazie al finanziamento Dipartimenti eccellenti ex L 232/2016; la Biobanca Neuroscienze di Bologna per campioni biologici e tessuti ha ottenuto nel dicembre del 2021 l'approvazione del comitato etico AVEC e l'istituzione è stata deliberata nell'aprile 2022:

- Laboratorio di Neurogenetica (Programma UOSI)
- Il Laboratorio di biologia molecolare e cellulare
- Laboratorio Neuropatologia delle Malattie Neurodegenerative (Programma UOSI)
- Laboratorio Neurofarmacologia clinica (Programma UOSI)
- Laboratorio Patologia Neuromuscolare dell'adulto e Neuroimmunologia (Programma UOS)
- Laboratorio Brain Aging
- Laboratorio Neuroimmagini (Programma UOSI)
- Biobanca Neuroscienze di Bologna

Nel corso del triennio 2022-2024 verranno realizzati nuovi laboratori di ricerca trasversali alle attività dell'Istituto grazie alla realizzazione di nuovi spazi ed al reclutamento di ricercatori e collaboratori della ricerca sanitaria ex L205/2017:

- Laboratorio di data science e bioinformatics
- Laboratorio di proteomica, metabolomica e chimica bioanalitica
- Laboratorio di bioingegneria della riabilitazione
- Laboratorio di neuropsicologia sperimentale
- Laboratorio di neurofisiologia cellulare

Il **Programma di Neurogenetica** fornisce un'offerta assistenziale di diagnostica molecolare e biochimica nell'ambito delle patologie rare neurogenetiche, con particolare riferimento alle malattie mitocondriali, e delle patologie neurodegenerative e non solo (neurosviluppo, atassie, paraparesi spastiche, leucoencefalopatie, malattie del motoneurone, Parkinson e Parkinsonismi), includendo anche le epilessie e le patologie vascolari monogeniche. L'attività di ricerca e laboratoristica ha due articolazioni principali che sono il **Laboratorio di genomica**, equipaggiato con la strumentazione per il sequenziamento di nuova generazione (NGS), e il **Laboratorio di biologia molecolare e cellulare**, recentemente implementato (2019-2021) in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie che ha destinato alla sua realizzazione una parte delle risorse ottenute con il finanziamento "Dipartimenti Eccellenti" ex L 232/2016.

Il **Laboratorio di genomica** ha in corso un notevole aggiornamento tecnologico con l'acquisizione del sequenziatore a maggior produttività sul mercato (NovaSeq 6000, Illumina) e l'implementazione dell'analisi bioinformatica. A seguito di tale aggiornamento, verrà avviata un'attività di sequenziamento del genoma umano, che andrà ad aggiungersi all'analisi dell'esoma, già disponibile, ma che sarà implementata, anche in ambito assistenziale in quanto verranno estratti *in silico* i pannelli diagnostici e le varianti identificate validate con sequenziamento Sanger. Questo nuovo paradigma permetterà di avere disponibili dati genetici per analisi future, integrandoli con i dati clinici e strumentali (MRI, proteomica, metabolomica, etc.) generati all'interno dell'Istituto e la biobanca. L'attività di sequenziamento NGS per ricerca include anche la trascrittomica (RNAseq) e l'epigenetica.

Il **Laboratorio di biologia molecolare e cellulare** è complementare all'attività di "gene discovery" della genomica, implementando lo studio dei meccanismi patogenetici e delle strategie terapeutiche allo stadio preclinico utilizzando linee cellulari primarie derivate da pazienti e investendo fortemente sulla generazione da pazienti di induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) e cellule/organoidi da esse differenziate. Le competenze dei due laboratori e la loro alta integrazione garantiscono il pieno sviluppo della capacità di validare nuove mutazioni patogenetiche, identificare nuovi geni malattia e studiarne la funzione biologica attraverso l'utilizzo di tecnologie avanzate come gene editing (CRISPR/Cas9), di live imaging cellulare (es. microscopia confocale e intelligenza artificiale) analisi su singola cellula, anche "multiomiche" (profili di espressione genica e epigenetica). Sulla base del meccanismo patogenetico, usando i modelli avanzati quali le iPSCs e cellule/tessuti differenziati, possono essere elaborate e testate terapie avanzate, sia di natura molecolare che farmacologica, anche tramite applicazioni *high-throughput* come librerie CRISPR o librerie di farmaci, completando il paradigma della medicina traslazionale.

Il Programma **Neuropatologia delle Malattie Neurodegenerative** svolge attività clinico diagnostica e di ricerca volta a migliorare la conoscenza sulla eziopatogenesi, l'espressione fenotipica e la suscettibilità individuale delle malattie neurodegenerative. Si occupa, inoltre, dello sviluppo e validazione di biomarcatori liquorali e plasmatici utili alla diagnosi precoce, alla valutazione prognostica, e alla terapia individualizzata delle malattie neurodegenerative. Fornisce, infine, un servizio di diagnostica neuropatologica, biochimica clinica e genetico-molecolare avanzata per la diagnosi delle malattie neurodegenerative.

L'attività assistenziale include un servizio di diagnostica neuropatologica autoptica e di analisi di biomarcatori proteici (mediante Western blotting, ELISA standard e in chemiluminescenza, e metodiche ultrasensibili quali RT-QuIC e SiMOA) e di analisi genetico-molecolari strumentali al conseguimento della diagnosi delle malattie neurodegenerative con demenza quali le malattie da prioni (malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate), la malattia di Alzheimer, le demenze fronto-temporali, e le sinucleinopatie (demenza con corpi di Lewy, malattia di Parkinson, atrofia multisistemica).

L'attività di ricerca è dedicata allo studio dei meccanismi patogenetici e al miglioramento della diagnostica molecolare (sia *in vitam* che *post-mortem*) delle malattie neurodegenerative, con particolare riferimento alle malattie con demenza o parkinsonismo, da prioni o prion-like. L'attività si avvale dell'integrazione di un approccio classico di caratterizzazione fenotipica clinico-patologica con metodiche ultrasensibili di tipo biochimico e genetico-molecolare di ultima generazione.

L'attuale Laboratorio di **Neurofarmacologia clinica** ha sviluppato, validato ed applicato metodi d'analisi quantitativa di farmaci e di composti endogeni possibili "biomarcatori" nelle patologie neurologiche. Da diversi anni le metodiche analitiche sono state messe a punto utilizzando una piattaforma di cromatografia liquida ad ultra alta pressione abbinata a spettrometro di massa con trappola ionica lineare (UHPLC-QTrap-MS/MS).

Di recente si è conclusa l'installazione di una seconda piattaforma di micro-cromatografia liquida abbinata a spettrometro di massa ibrido con sistema quadrupolare e tempo di volo (microLC-QTOF), al momento una delle poche sul territorio nazionale. Si tratta di uno degli strumenti di spettrometria di massa ad alta risoluzione più sensibili ad oggi disponibile, il cui principale campo di applicazione è l'analisi quali-quantitativa di molecole a medio-alto peso molecolare (metaboliti, peptidi, proteine, lipidi). La nuova piattaforma offre grosse potenzialità di utilizzo nel campo delle "omiche". Le omiche consentono la caratterizzazione sempre più dettagliata dei processi biologici (genetici, cellulari e biochimici) correlati con i fenotipi clinici e l'identificazione delle differenze interindividuali, fornendo un inquadramento diagnostico sempre più dettagliato e preciso e lo sviluppo di terapie personalizzate (precision medicine), più efficaci e sicure. Il Laboratorio verrà riqualificato nel **Laboratorio di Proteomica, Metabolomica e Chimica Bioanalitica** che, grazie alle più avanzate tecniche di spettrometria di massa combinata a cromatografia sarà in grado di fornire profili quali-quantitativi di proteine e metaboliti, quali espressioni di condizioni fisio-patologiche. La possibilità di utilizzare in sinergia entrambe le piattaforme di spettrometria di massa offre una ampia capacità di analisi qualitativa e quantitativa di molecole conosciute e sconosciute, dagli analiti di piccole dimensioni,

come farmaci e metaboliti endogeni, alle molecole di peso molecolare maggiore, quali i peptidi e le proteine. L'utilizzo coordinato e integrato delle due apparecchiature si configura come *una core-facility per analisi in spettrometria di massa*, per progetti di ricerca sia all'interno che all'esterno dell'Istituto.

Il **Programma di patologia Neuromuscolare e Neuroimmunologia** fornisce un'attività assistenziale di diagnostica nell'ambito delle patologie neuromuscolari e neuroimmunologiche. In particolare, l'attività diagnostica del Programma è focalizzata sulle neuropatie delle fibre di piccolo calibro e la ricerca di biomarcatori per le malattie neurodegenerative e genetiche rare (come la malattia di Fabry), sulle miopatie, malattie del motoneurone e sulle patologie immuno-mediate sia del sistema nervoso centrale che periferico. L'attività è rivolta allo studio dell'innervazione cutanea in **biopsie di cute** con tecniche di immunofluorescenza indiretta, allo studio delle **biopsie muscolari** con tecniche di immunoistochimica, immunofluorescenza e western blot per lo studio istopatologico del tessuto muscolare ed allo studio dei disordini **neuroimmunologici** grazie all'utilizzo di tecniche immunoistochimiche, di immunofluorescenza indiretta e cell-based assay per identificare anticorpi diretti contro numerosi antigeni, anche laddove questi non sono riscontrati mediante tecniche di screening di primo livello. Le competenze dei tre settori garantiscono la corretta diagnosi tissutale di numerose malattie neuromuscolari e la identificazione di anticorpi diretti contro proteine neuronali e gliali in pazienti con patologie neurologiche di sospetta origine autoimmune. L'azione diagnostica dei laboratori è poi implementata da numerose attività di ricerca orientate a sviluppare nuovi modelli di studio per la patogenesi delle proteine anomale, "misfolded" come l'alfa-sinucleina fosforilata, attraverso l'analisi –anche grazie a collaborazioni internazionali - ultrastrutturale del tessuto cutaneo (microscopia super-risoluzione, microscopia immuno-elettronica e crio-elettronica) ed a identificare nuovi targets e biomarcatori per le patologie neuroimmunologiche (mediante citofluorimetria). Per l'attività di ricerca nell'ambito delle malattie rare neuromuscolari, strettamente integrata all'attività di diagnostica genetica, sono applicate metodiche di analisi multiomiche su singola cellula da biopsie muscolari, che si avvalgono di approcci quali il Laser Capturing e la "spatial trascittomics" direttamente sulle sezioni istologiche.

Il **Laboratorio di Brain Aging** ha come interesse principale lo studio della relazione tra malattie neurodegenerative e invecchiamento, secondo un approccio definito "geroscienza". L'attività di ricerca, incentrata prevalentemente sullo studio della Malattia di Parkinson, della Malattia di Alzheimer e della Sindrome di Down, si basa sull'utilizzo di approcci sperimentali e bioinformatici per la caratterizzazione delle alterazioni molecolari che accompagnano invecchiamento fisiologico e patologico, con particolare riguardo allo studio dell'epigenetica e all'applicazione di tecnologie omiche per l'analisi degli acidi nucleici. Tali analisi vengono condotte prevalentemente su campioni biologici accessibili (sangue, urine, feci) con il fine ultimo di sviluppare biomarcatori che permettano di identificare precocemente e di monitorare l'invecchiamento del sistema nervoso.

Il **Laboratorio di Neuroimmagini**, articolazione del Programma Neuroimmagini Funzionali e Molecolari, dispone di un server con 18 Tb di data storage su Lepida, workstation dedicate e software, alcuni dei quali proprietari, per la gestione ed analisi di immagini morfologiche, di dati molecolari, di dati di fMRI (resting state e task related) e di ricostruzioni trattografiche.

La **Biobanca delle Neuroscienze di Bologna (BNB)**, realizzata con risorse in parte provenienti dal Conto Capitale 2017 del Ministero della salute, dispone attualmente di un locale a temperatura controllata che si estende su una superficie di circa 40 metri quadri in cui sono allocati diversi ultracongelatori, ciascuno dei quali monitorato da sistema di controllo della temperatura bizona e triplice allarme e nei quali sono raccolti campioni biologici e tessuti. Nel 2021 sono stati stanziati i fondi per potenziare la sicurezza del locale biobanca in previsione della certificazione specifica al biobancaggio ISO-20387, è stato installato il sistema di chiusura digitale (badge CISA®) del locale e del corridoio antistante, garantendo così un accesso tracciato e selezionato ai soli operatori biobancari. È stata duplicata la potenza del sistema di condizionamento

preesistente ed aggiunto un nuovo sistema di condizionamento di backup autonomo. È stato installato un nuovo sistema di monitoraggio della concentrazione di ossigeno nell'ambiente, associato ad allarme sonoro e visivo per permettere la futura installazione dei sistemi di crioconservazione ad azoto liquido.

La biobanca utilizza un nuovo software LIMS (Modul-Bio®) che permette allo staff di aggiungere i dati associati ai campioni in entrata in modo veloce, attraverso la lettura di codici a barre. Questo sistema permette la condivisione interna della documentazione con i laboratori a cui i biocampioni sono destinati. Inoltre, il software LIMS permette lo stoccaggio codificato in provette tri-coded che garantiscono sia una praticità d'uso che una sicurezza dei dati pseudonimizzati o anonimizzati in biobanca.

Nel corso del 2021 la BNB è stata identificata come terza parte in un progetto europeo sul COVID-19 (progetto Orchestra) e, una volta terminate le analisi, conserverà tutti i biocampioni che potrà poi rendere disponibili per la ricerca.

Le principali azioni di sviluppo scientifico, con relative ricadute assistenziali, sono le seguenti:

| Area di intervento/progetto | Azione/obiettivi   |
|-----------------------------|--|
| Laboratorio di Genomica     | <p>Obiettivi primari sono la messa a regime del sequenziatore Novaseq 6000, il cui utilizzo è condiviso in una rete di 5 IRCCS (Conto Capitale 2020), per il sequenziamento massivo di genomi umani, esomi, trascrittomi, single-cell, e la realizzazione di un'adeguata infrastruttura informatica per l'analisi dei dati genetici e l'integrazione con dati clinici e strumentali, per la realizzazione della quale è in fase di avvio la collaborazione con CINECA e IIT. Il progetto verrà sviluppato in stretta integrazione con il progetto interaziendale tra l'Istituto e l'IRCCS Sant'Orsola, per l'attività diagnostica e di ricerca del Programma di Neurogenetica e della UOC Genetica Medica del Sant'Orsola e con il progetto AlmaHealthDB che vede coinvolti i 3 IRCCS metropolitani e l'Università di Bologna. A completamento delle analisi genetiche è necessario sostituire il sequenziatore NextSeq500, parzialmente superato dal NovaSeq 6000, con la versione DX che permetterebbe l'analisi di microarray, per l'analisi del metiloma e GWAS, e pannelli di geni validati per la diagnostica, sia oncologici che non.</p> <p>Le attività di genomica inoltre saranno armonizzate con la piattaforma nazionale di genomica della Rete IRCCS RIN che verrà completata nel 2022 (Finanziamento MEF 2017).</p> <p>Verrà inoltre implementata la tecnologia di sequenziamento nanopore, complementare al Novaseq 6000 per la possibilità di sequenziamento di <i>long reads</i>.</p> <p>Infine, i risultati dell'attività di genomica contribuiranno allo sviluppo della Biobanca dell'Istituto, per quello che concerne la conservazione di campioni di DNA e relativi dati generati dal sequenziamento.</p> <p>Vi sono alcuni progetti in corso di allestimento e altri già attivi da svolgere nell'arco del prossimo triennio che prevedono l'analisi sia del trascrittoma che dell'intero genoma:</p> <p><b>Nuovi approcci massivi per la definizione genetica di pazienti con patologie neurologiche rare: il paradigma delle neuropatie ottiche ereditarie.</b> Circa il 50% dei casi rimane irrisolto e l'analisi dell'intero genoma permetterebbe l'identificazione di varianti in regioni non coperte dall'analisi del solo esoma (regioni codificanti del genoma) o varianti strutturali. Inoltre, altre cause genetiche verranno identificate mediante la combinazione di analisi omiche, come il genoma, il trascrittoma, il metaboloma e il proteoma valutate sui tessuti target (biopsia muscolare per le miopatie e le malattie metaboliche mitocondriali) o linee cellulari somatiche (fibroblasti) o ri-differenziate (neuroni) da cellule staminali pluripotenti riprogrammate (iPSCs). Questo</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>progetto ha avuto un finanziamento dedicato alle neuropatie ottiche ereditarie, Ricerca Finalizzata GR-2016-02361449 "Italian Project on Hereditary Optic Neuropathies (IPHON): from genetic basis to therapy".</p> <p><b>Variabilità della penetranza nelle neuropatie ottiche ereditarie (LHON e DOA).</b> Il progetto ha lo scopo di identificare specifici background genetici che modulano la penetranza in queste due patologie mitocondriali a penetranza incompleta e diversa espressività clinica, mediante il sequenziamento combinato dell'intero genoma nucleare e del relativo genoma mitocondriale. L'identificazione di profili genetici di rischio per lo sviluppo di malattia o di malattia severa permetterà la stratificazione dei pazienti per gli approcci terapeutici sperimentali in corso di studio (trial di terapia genica in LHON, per esempio) e il razionale per finestre terapeutiche molto precoci.</p> <p><b>Definizione dei fattori di rischio genetici delle malattie neurodegenerative apparentemente sporadiche.</b> Con particolare riferimento a malattia di Parkinson e Parkinsonismi e patologie del motoneurone (SLA), lo studio prevede l'identificazione di cluster di fattori di rischio genetici che combinati impattano in modo prevalente come causa genetica di malattia, con una modalità non strettamente monogenica. L'approccio corrente è stato anche applicato ad alcune patologie specifiche, come i disordini dello spettro autistico, investigati nel progetto di ricerca finalizzata GR-2013-02357561 "Deep genetic and phenotypic characterization of Autism Spectrum Disorder (ASD) families: analysis of the nuclear and mitochondrial genome"</p> <p><b>Studio del DNA mitocondriale come variabile genetica nelle patologie umane, nell'invecchiamento e nella risposta agli stress.</b> Il DNA mitocondriale risponde e si adatta più rapidamente ai cambiamenti. Infatti, nell'evoluzione si sono selezionate varianti in risposta al clima, all'alimentazione e alle malattie. Stiamo studiando in particolare il suo ruolo nella gravità dei sintomi da infezione da virus SARS-CoV2 (progetto UE H2020 "ORCHESTRA" grant agreement No 101016167), nell'alterazione dei ritmi circadiani dovuto all'illuminazione artificiale sia pubblica che privata (pregetto UE H2020 "ENLIGHTENME" grant agreement No 945238), e nella risposta ai colpi di calore, anche considerando la sua interazione con il microbiota intestinale e la variabilità del genoma nucleare (progetto UE H2020 "TRIGGER").</p> |
| Laboratorio di biologia molecolare e cellulare | <p>Verrà consolidato il protocollo di generazione e utilizzo delle iPSCs per modelli di malattia da studiare, in particolare dedicandosi al differenziamento neuronale o allo sviluppo di organoidi cerebrali/retinici. La caratterizzazione dei modelli cellulari e di organoidi si avvarrà oltre che delle metodiche standard, quali analisi delle proteine (elettroforesi e western blot per la valutazione dell'espressione, co-immunoprecipitazione per valutare l'interazione di proteine), microscopia confocale, analisi biochimiche in <i>live cells</i> (analisi del metabolismo cellulare tramite strumento Seahorse), preparazione di costrutti tramite clonaggio genico, trasfezione o elettroporazione per la sovraespressione genica o silenziamento genico (RNA interference), anche di metodiche più avanzate come gene editing per il knockout e mutagenesi (CRISPR/Cas9), caratterizzazione dei profili di espressione tramite NGS (RNAseq), metabolomica e proteomica. In particolare grazie all'acquisizione dello strumento Chromium (10x Genomics) sarà possibile analizzare i profili di espressione genica a livello della singola cellula, sia in cellule che in tessuti/organoidi derivati dai pazienti. Con questa tecnologia è altresì possibile combinare più analisi "omiche", come ad esempio espressione genica e epigenetica, riuscendo ad ottenere entrambe le informazioni nella stessa cellula analizzata. Il sequenziamento in singola cellula permetterà lo sviluppo della comparazione sistematica dei modelli sviluppati</p>  |

*in vitro* con i tessuti bioptici *ex-vivo* e *post-mortem* dei pazienti con la stessa patologia, consentendo l'analisi delle specifiche cellule colpite dalle malattie in studio, come ad esempio le cellule ganglionari della retina nelle neuropatie ottiche ereditarie o i neuroni dopaminergici nel Parkinson. Inoltre, le librerie di silenziamento CRISPR/Cas9 potranno essere utilizzate per l'identificazione di bersagli terapeutici molecolari specifici per le patologie studiate e potranno essere affiancate a librerie di farmaci commerciali per eventuali *drug screening*. Un'ulteriore implementazione riguarderà la microscopia confocale, con l'acquisizione della tecnologia super-risoluzione. Con questa tecnologia verranno visualizzate le strutture intracellulari (organelli, microtubuli, actina, vescicole) e le loro interazioni, anche in modo dinamico, così da poter studiare i processi cellulari in tempo reale. Un primario campo di applicazione di tale tecnologia sarà quello delle malattie neurodegenerative (demenze, disturbi del movimento, SLA), dove la morfologia, il funzionamento e le interazioni fra gli organelli e le altre strutture cellulari hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi.

Ci sono 3 progetti finanziati, ed alcuni supportati dalla ricerca corrente in corso di svolgimento per il prossimo triennio:

**Patogenesi e screening di approcci terapeutici nelle neuropatie ottiche ereditarie.** Nell'ambito di questo progetto sono state già generate molte linee di iPSCs da pazienti con LHON e DOA, e sono in corso di svolgimento gli studi di caratterizzazione del meccanismo patogenetico in modelli neuronali e lo screening di approcci terapeutici volti alla correzione del fenotipo patologico legato a queste neuropatie ottiche ereditarie. Alcuni risultati di rilievo sono già stati conseguiti e pubblicati o in corso di pubblicazione (*Peron et al, Stem Cell Res 2020; Palombo et al., Stem Cell Reports 2021; Danese et al., Cell Reports 2022 in revisione*). Questo progetto ha avuto un finanziamento di ricerca finalizzata "REtinal ganglion cells and ORganoids from Inherited Optic Neuropathies: light on pathogenesis to fight blindness (REORION Project)" (RF-2018-12366703).

**Studio della funzione della proteina OPA1.** Nell'ambito di questo progetto di base sono in corso studi su diversi modelli cellulari (MEF, HeLa, iPSC-derived NPCs) volti a chiarire come la proteina di fusione mitocondriale OPA1, la composizione dei fosfolipidi della membrana mitocondriale e il mtDNA interagiscono per regolare la replicazione e segregazione dei nucleoidi del mtDNA ancorati alla membrana. Questo progetto contribuirà alla comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie legate al gene OPA1, dalla DOA al parkinsonismo ed è in parte finanziato dal progetto PRIN "Keeping mitochondrial DNA in shape in health and disease: cracking the elusive relationship between the fusion protein OPA1, mitochondrial membrane lipid composition and maintenance of membrane-anchored mtDNA nucleoids" (20172T2MHH).

**Nuovi approcci terapeutici per le malattie mitocondriali.** In questo progetto sono in corso di generazione iPSCs da PBMCs di pazienti affetti dalla encefalomiopatia MERRF, da cui verranno differenziati neuroni e organoidi cerebrali. E' previsto lo studio di vari approcci terapeutici, da quelli farmacologici con Rapamicina (un primo articolo è in corso di pubblicazione, *Capristo et al, Molecular Medicine in revisione*) agli approcci di terapia genica finalizzati allo shift della eteroplasmia del DNA mitocondriale mutante (in collaborazione con l'Università di Miami, FL, USA) e all'uso di peptidi correttivi la malfunzione dei tRNA (in collaborazione con la Sapienza, Roma). Il progetto è supportato dal finanziamento Telethon "Cure MERRF: from fibroblasts to organoids speeding basic science into clinical trials for mitochondrial diseases" (GGP20115).

**Studio funzionale della proteina OPA3 e caratterizzazione delle mutazioni causative della DOA e cataratta.** Questo progetto è nato dalla collaborazione con il gruppo del Prof. Guy Lenaers (Università di Angers) ed è incentrato sulla identificazione del ruolo della proteina OPA3 e sulla caratterizzazione di alcuni suoi mutanti. Gli studi sono basati su modelli di over-espressione delle singole isoforme della proteina OPA3 e sulla loro soppressione tramite RNA interference e CRISPR/Cas9 in modelli cellulari e sullo studio di fibroblasti derivati da pazienti portatori di mutazioni in OPA3. La fenotipizzazione delle funzioni cellulari è incentrata sulla dinamica mitocondriale, sulla mitofagia e su vari parametri funzionali della catena respiratoria mitocondriale. È in corso di studio anche l'interazione tra OPA3 e fosfolipidi di membrana ed è in programma la generazione di iPSCs knock-out (tramite CRISPR/Cas9) da differenziare in progenitori neurali e neuroni. Due linee di iPSCs da individui sani sono state generate e sono in corso di caratterizzazione genetica.

**DNMT1 e neurodegenerazione: caratterizzazione della proteina mutante/metilazione del DNA mitocondriale.** Lo studio ha l'obiettivo di identificare le alterazioni legate alle mutazioni del gene DNMT1 in fibroblasti derivati da pazienti ADCA-DN e HN-IE. Un primo lavoro è stato pubblicato nel 2020 (*Maresca et al, Hum Mol Genet 2020*), mentre una seconda parte dello studio è in fase finale e ha previsto l'integrazione dei dati di metiloma e trascrittoma nei fibroblasti mutanti e lo studio di due possibili approcci farmacologici.

**Studio della proteina NUTF2 (OPA8) e dell'effetto patogeno delle mutazioni in fibroblasti derivanti da pazienti.** Il progetto studia la funzione della proteina NUTF2 con la finalità di identificare il meccanismo patogenetico che lega NUTF2, proteina citoplasmatica e nucleare, alla disfunzione mitocondriale causante la DOA. Sono utilizzati fibroblasti derivati dai pazienti e due modelli cellulari silenziati per la proteina NUTF2 tramite shRNA ed il sistema CRISPR-Cas9. La caratterizzazione delle funzioni cellulari concerne principalmente la dinamica mitocondriale, il mantenimento del genoma mitocondriale e vari parametri funzionali della catena respiratoria mitocondriale, stress ossidativo e i processi di autofagia e mitofagia, in condizioni normali o a seguito a stress metabolici. È in programma la generazione di iPSCs derivate da alcuni pazienti da cui potranno essere differenziati progenitori neurali e neuroni per uno studio su tessuto target del meccanismo patogenetico.

**Studio del DNA mitocondriale circolante e extracellulare in campioni di plasma e cellule derivati da pazienti affetti da MELAS.** Questo progetto nasce a seguito dello studio su biomarcatori per le malattie mitocondriali pubblicato nel 2020 (*Maresca et al, J Mol Med 2020*) e si propone di validare il biomarcatore cell free-mtDNA (cf-mtDNA) e di identificare nuovi biomarcatori per la malattia MELAS. Il progetto prevede analisi su plasma di cf-mtDNA e marcatori di neuro-infiammazione (proteomica e metabolomica). Caratterizzazione dei fibroblasti (vitalità, respirazione mitocondriale, quantità di mtDNA) e valutazione del cf-mtDNA in condizioni normali di crescita e dopo stress. Analisi nei fibroblasti di espressione genica di pathways correlati al rilascio di mtDNA in ambiente extracellulare (apoptosi, stress ossidativo e infiammazione). Analisi di espressione genica correlate a eteroplasmia del mtDNA con single cell-RNA sequencing. Un'estensione di questo studio è stata presentata come progetto Giovani Ricercatori (bando finalizzata 2021). Questo progetto prevede il follow-up longitudinale di pazienti MELAS che verranno studiati anche tramite MRI.

|   |  |
|---|--|
| <p>Laboratorio di Proteomica, Metabolomica e Chimica Bioanalitica</p> | <p>Le attività del Laboratorio di Proteomica e Metabolomica, oltre a portare avanti le analisi chimiche attualmente svolte dal Laboratorio di Farmacologia Clinica, saranno in parte riqualificate focalizzando l'attività del triennio 2022-2024 allo sviluppo, messa a punto e convalida di metodi analitici e bioanalitici innovativi volti allo studio delle scienze "omiche", grazie alla piena messa in funzione della nuova piattaforma di spettrometria di massa.</p> <p>Le scienze "omiche" nella loro completezza consentono la caratterizzazione sempre più dettagliata dei processi biologici (proteine-proteomica, genigenomica, metaboliti-metabolomica, trascritti-trascrittomica) correlati con i fenotipi clinici.</p> <p>In particolare, la proteomica per la determinazione quali-quantitativa di proteine e delle loro modifiche (modifiche post-traduzionali, PTM), è entrata largamente negli studi dei meccanismi patogenetici e di ricerca dei biomarcatori di malattia. Le PTM delle proteine (ad es., metilazione, fosforilazione, acetilazione, glicosilazione, isoprenilazione) fanno parte dei meccanismi dinamici di diversificazione delle funzioni proteiche.</p> <p>Il ruolo esercitato dalle proteine come tali ma soprattutto delle PTM verranno studiati nell'ambito delle patologie neurodegenerative e nell'invecchiamento cerebrale. In particolare lo sviluppo prevede applicazioni nell'analisi proteomica di base, sia "target" sia "untarget", nella proteomica post-traduzionale.</p> <p>La piattaforma analitica inoltre, grazie all'utilizzo di tecniche combinate con spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) e ad alta sensibilità, permetterà studi di metabolomica per l'analisi sia untarget che target di molecole coinvolte in patologie come marker o come possibili bersagli di strategie terapeutiche). Proteomica e metabolomica saranno finalizzate allo studio dei meccanismi patogenetici sottesi a diverse patologie (Demenze, Malattie da Prioni, Malattie Mitocondriali, Disordini del Movimento, Neuropatie Periferiche, Encefalomiopatie, Patologie Autoimmuni Neurologiche) oggetto dell'attività clinico-diagnostica e di ricerca d'Istituto. Lo scopo è quello di raffinare la diagnosi, anche precoce della malattia, e contribuire alla messa a punto di trattamenti terapeutici che, se somministrati in una fase pre-clinica, possano essere efficaci nel bloccarne o almeno rallentarne lo sviluppo.</p> <p>Verranno implementate le dotazioni hardware (GC-MS ad alta risoluzione con auto-campionatore classico e per SPME per l'analisi di metaboliti volatili, Volatiloma e/o sistema UHPLC da connettere all'alta risoluzione) e software (es: banche dati per il riconoscimento di proteine e metaboliti) necessarie per la gestione ed analisi dei dati, ed in particolare per l'analisi dei dati omici verrà realizzata una pipeline in collaborazione con CINECA e IIT. Il personale specializzato del costituendo Laboratorio di Data Science fornirà un supporto alle analisi LC-MS/MS e all'analisi bioinformatica dei dati omici.</p> <p>I progetti di ricerca del laboratorio nel triennio 2022-24 saranno incentrati sullo sviluppo e applicazione di metodi analitici per la caratterizzazione del profilo metabolico e proteico correlati a diversi tipi di patologie neurologiche, oltre a proseguire l'attività di ricerca di analisi mirata di bersagli molecolari di farmaci e di farmaci stessi.</p> <p>Tra i progetti di metabolomica untarget verranno sviluppati metodi per Identificazione e definizione di pannelli di metaboliti plasmatici statisticamente convalidati per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e diverse forme di parkinsonismo atipico, nell'ambito di un progetto Carisbo in collaborazione con il Centro per lo Studio e la Cura dei Disordini del Movimento.</p> |
|---|--|

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>Metabolomica untarget e proteomica insieme all'analisi di molecole target saranno inoltre applicate alla caratterizzazione a livello molecolare di Encefalomiopatia mitocondriale Acidosi lattica ed episodi stroke-like (MELAS), in collaborazione con il Programma di Neurogenetica.</p> <p>Nell'ambito della telemedicina proseguirà lo studio comparativo di sistemi di prelievamento di plasma, (tradizionale, microcampionamento fatto al domicilio dai pazienti, microcampionamento in ospedale) per il dosaggio di farmaci antiepilettici in collaborazione con il centro epilessie.</p> <p>Altri progetti relativi all'analisi untarget e target di biomarcatori (metaboliti e/o proteine) in plasma, urina, o liquido cerebrospinale saranno avviati in collaborazione con altri gruppi come quello di Neuroimmunologia (proteomica in pazienti con encefalite autoimmune) e quello delle epilessie (interazione tra antiepilettici e anticoagulanti, concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo e metaboliti).</p>  |
| <p>Laboratorio Brain Aging</p> | <p>Nel corso del triennio verrà completata la dotazione di base del laboratorio, la cui infrastruttura sarà integrata con quella del Laboratorio di genomica incluse le infrastrutture informatiche. Con il supporto del personale specializzato del costituendo Laboratorio di Data Science verranno condotti studi ad alta dimensionalità e analisi dei dati biologici mediante approcci di <i>machine learning</i> e <i>systems biology</i> e che verrà assegnato al Laboratorio di data Science di nuova istituzione. Saranno inoltre implementate collaborazioni nazionali e internazionali che consentano di accedere a nuove tecnologie, incluso il sequenziamento di terza generazione. Infine, il Laboratorio intende instaurare e/o consolidare collaborazioni all'interno dell'Istituto, applicando il know-how tecnico acquisito (per esempio, nell'analisi epigenomica).</p> <p>I temi di ricerca che saranno sviluppati nei prossimi anni includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'identificazione di biomarcatori di invecchiamento e la loro misurazione in campioni di pazienti con patologie neurodegenerative, quali Malattia di Parkinson e di Alzheimer e le rispettive condizioni precliniche e prodromiche. A tal fine saranno condotte caratterizzazioni di tipo omico degli acidi nucleici, quali epigenomica, trascrittomica e metagenomica, utilizzando prevalentemente materiali biologici accessibili (sangue intero o popolazioni cellulari purificate, altri fluidi biologici, feci). Particolare attenzione verrà rivolta allo studio di molecole circolanti nel plasma (biopsia liquida).</li> <li>• la caratterizzazione molecolare di campioni biologici ottenuti da soggetti adulti con Sindrome di Down, al fine di studiare il particolare fenotipo di invecchiamento precoce/accelerato e l'aumentato rischio di patologie neurodegenerative.</li> </ul> <p>I principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24 sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• valutazione della metilazione del DNA e dei profili glicomici come biomarcatori di declino cognitivo nella Sindrome di Down (progetto Finalizzata GR 2019-12369983 e progetto spontaneo AgingInT21;</li> <li>• studio dell'invecchiamento nelle persone con Trisomia 21: valutazione longitudinale di marcatori molecolari e degli aspetti clinico-funzionali, neuropsicologici e cognitivi;</li> <li>• valutazione del profilo di metilazione del DNA genome-wide in un modello murino di Sindrome di Down rispetto a topi euploidi e dopo un intervento farmacologico (in collaborazione con l'Università di Bologna);</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• approccio radiogenomico per l'identificazione precoce della Malattia di Alzheimer: uso combinato della biopsia liquida basata sulla metilazione del DNA e di sequenze di risonanza magnetica avanzate (finanziamento dall'Associazione AirAlzh nell'ambito del bando Airalzh-Grants-for-Young-Researchers 2020);</li> <li>• messa a punto di un saggio target per la predizione dell'età biologica in campioni umani;</li> <li>• analisi della metilazione del DNA di regioni genomiche target in campioni di sangue di pazienti con Malattia di Alzheimer;</li> <li>• isolamento di vescicole di origine neuronale da plasma ed analisi della metilazione del DNA in esse contenuto;</li> <li>• valutazione della relazione tra metilazione del DNA e numero di copie del locus del DNA ribosomiale durante l'invecchiamento e in condizioni neurodegenerative;</li> <li>• analisi di biomarcatori in campioni di sangue di pazienti con REM behaviour sleep disorder;</li> <li>• utilizzo di approcci di machine learning per la predizione della risposta al trattamento nel disturbo depressivo maggiore;</li> <li>• analisi di biomarcatori in campioni di sangue di pazienti con emicrania, cefalea a grappolo e cefalea da iperuso di farmaci.</li> </ul>   |
| <p>Laboratorio Neuropatologia delle Malattie Neurodegenerative</p> | <p><b>Sezione Neuropatologia delle malattie degenerative.</b><br/>I principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24 sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementazione ed organizzazione di un programma di donazione d'organo per pazienti con malattie neurodegenerative afferenti all'IRCCS-ISNB, mirato alla raccolta di tessuti per ricerca a supporto di studi volti alla definizione dello spettro fenotipico di malattia, la validazione di modelli cellulari e di nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici e all'identificazione di modulatori genetici ed epigenetici. In particolare, il progetto ha l'obiettivo di estendere l'esperienza fatta sulle malattie da prioni (800 encefali raccolti) ad altre malattie neurodegenerative (in particolare sinucleinopatie, taupatie e patologie associate a depositi di proteina TDP-43);</li> <li>• sviluppo di colture cellulari 2D e 3D (Organotypic Slice Culture Assay, organoidi) per lo studio di modelli cellulari di malattia. Verranno in particolare sviluppati modelli che sostengono la propagazione dei ceppi prionici umani e modelli che sfruttano la nuova tecnologia della traduzione-inversa a partenza da cellule prelevate dai pazienti affetti da malattie neurodegenerative associate a mutazioni ad alta penetranza per sviluppare una maggiore capacità predittiva e traslazionale;</li> <li>• studio dell'effetto di geni/polimorfismi modulatori sull'espressione fenotipica di mutazioni geniche responsabili di malattie neurodegenerative ad elevata penetranza (PRNP/GRN etc.) tramite RNAseq ed analisi del metiloma.</li> </ul> <p><b>Sezione biomarcatori liquorali, plasmatici e tissutali.</b><br/>I principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24 sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• identificazione e validazione di biomarcatori per la diagnosi, la stadiazione e la prognosi nelle malattie neurodegenerative. Il lavoro si focalizzerà soprattutto sull'applicazione di metodiche ultrasensibili di ultima generazione (SIMOA, RT-QuIC, spettroscopia di massa triplo</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>TOF) che permettono l'identificazione e la quantificazione di molecole di origine neuronale presenti in piccole quantità in tessuti accessibili come la cute, il sangue e la mucosa olfattiva; verrà effettuata la validazione su sangue dei biomarcatori ad oggi dimostrati efficaci solo su liquido cefalorachidiano; verranno, inoltre, ricercati e validati nuovi biomarcatori, con alta specificità per patologia o processo patologico (ad es. attivazione astrocitaria o microgliale) con valore diagnostico e/o prognostico. I dati biochimici ottenuti verranno analizzati in relazione alla diagnosi patologica e al profilo e andamento clinico, allo scopo di studiarne il valore diagnostico, prognostico e predittivo di malattia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verrà esplorata, inoltre, la possibilità di estendere l'applicazione della RT-QuIC, già validata per prionopatie e sinucleinopatie, ad altre malattie neurodegenerative (taupatie e malattie con accumuli di TDP-43).</li> </ul>  |
| <p>Laboratorio Patologia Neuromuscolare dell'adulto e Neuroimmunologia</p> | <p>La <b>sezione di biopsia di cute</b> è attualmente impegnato in attività sia diagnostiche che di ricerca ricevendo campioni cutanei da vari centri nazionali ed internazionali. Le attività diagnostiche includono principalmente l'identificazione delle neuropatie delle fibre di piccolo calibro e di biomarcatori cutanei in alcune malattie neurodegenerative come le alfa-sinucleinopatie e nella malattia di Fabry. Il principale obiettivo di ricerca e di sviluppo futuro è orientato verso lo sviluppo di nuovi modelli tissutali per studiare la patogenesi dell'accumulo di proteine "misfolded" come l'alfa-sinucleina fosforilata con l'ausilio della microscopia super-risoluzione, microscopia immuno-elettronica e crio-elettronica e nella ricerca di nuovi biomarcatori tissutali cutanei, come la presenza di accumuli eosinofili anomali (EILs) riscontrati nei nuclei di varie cellule in patologie associate a mutazione del gene NOTCH2 espresso anche a livello cutaneo.</p> <p>Principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• caratterizzazione degli accumuli di alfa-sinucleina cutanea nelle diverse varianti cliniche di sinucleinopatia attraverso tecniche di microscopia avanzata;</li> <li>• messa a punto nuove tecniche immunofluorescenti per la ricerca di biomarcatori nelle sinucleinopatie e la malattia di Fabry in tessuti extracutanei come cuore, intestino e rene;</li> <li>• sviluppo di nuove metodiche immunoistochimiche per la ricerca di biomarcatori specifici in varie malattie neurodegenerative nel tessuto olfattivo e nella cute trigeminale</li> </ul> <p>La <b>sezione di biopsia di muscolo</b> contribuisce in forma integrata al percorso diagnostico terapeutico assistenziale dei pazienti affetti da patologie neuromuscolari rare attivo presso l'IRCCS. Negli ultimi anni il laboratorio ha iniziato a rappresentare un punto di riferimento per la diagnostica delle malattie neuromuscolari rare anche per altre strutture sanitarie regionali permettendo un progressivo incremento della casistica esaminata relativa alle differenti malattie neuromuscolari rare (malattie muscolari primitive e autoimmuni, malattie mitocondriali, malattie del motoneurone, etc.). Grazie all'implementazione delle risorse, in termini di strumentazione e personale, del programma di Neurogenetica dell'istituto è ora possibile offrire, anche alle strutture esterne, un percorso diagnostico completo per i pazienti affetti da malattie neuromuscolari rare (comprensivo di caratterizzazione della biopsia muscolare e identificazione del difetto genetico molecolare mediante analisi dell'esoma).</p> <p>Il laboratorio si propone di sviluppare, nel prossimo triennio, in collaborazione con il Programma di Neurogenetica, i seguenti progetti:</p> |

|                           |   |
|---------------------------|---|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• identificazione di nuovi geni malattia in casi di malattie neuromuscolari rare risultati negativi all'analisi dell'esoma mediante l'applicazione di analisi di genomica e/o trascrittomiche sul tessuto target (biopsia di muscolo);</li> <li>• caratterizzazione della disfunzione mitocondriale sulla singola fibra muscolare mediante l'applicazione di metodiche di sequenziamento, di quantificazione in real time PCR del numero di copie di DNA mitocondriale e di quantificazione delle delezioni del DNA mitocondriale in digital PCR nelle miopatie mitocondriali primarie e nelle miopatie con interessamento mitocondriale secondario.</li> </ul> <p>La <b>sezione di neuroimmunologia</b> si occupa della identificazione di anticorpi diretti contro proteine neuronali e gliali in pazienti con patologie neurologiche di sospetta origine autoimmune. L'attività diagnostica ha portato recentemente ad un progressivo aumento dei campioni sierici e liquorali provenienti da diversi centri della Regione ma anche da altre Regioni per la ricerca di anticorpi contro antigeni rari per la diagnosi di encefalite autoimmune. Per quanto riguarda lo sviluppo futuro il laboratorio è attivo nella individuazione di nuovi targets e biomarcatori che permetteranno di creare un centro di riferimento per la diagnosi delle patologie neuroimmunologiche. In particolare, lo sviluppo della immunofenotipizzazione, mediante citofluorimetria, potrebbe consentire di individuare nuovi biomarcatori di prognosi e risposta alla terapia nelle patologie immuno-mediate.</p> <p>Principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studio pilota su biomarcatori liquorali associati ad encefaliti sieronegative mediante unbiased proteomic analysis;</li> <li>• sviluppo di nuovi assays per l'identificazione di anticorpi associati a dolore neuropatico e neuropatia delle piccole fibre;</li> <li>• sviluppo di un nuovo assay per l'identificazione di anticorpi anti-neurofilamenti catena leggera e correlazione con markers di neurodegenerazione.</li> </ul> |
| Laboratorio Neuroimmagini | <p>La superficie del laboratorio verrà raddoppiata (36 mq) e verrà potenziata in maniera significativa la potenza di calcolo del server attualmente realizzato su Lepida ottimizzando la pipeline di analisi e gestione delle immagini grazie anche alla collaborazione con CINECA ed IIT, anche con la finalità di contribuire ad alimentare la Biobanca di istituto.</p> <p>Il laboratorio contribuirà allo sviluppo ed applicazione delle più avanzate metodiche di acquisizione di neuroimaging RM - strutturale, funzionale, molecolare, e microstrutturale - e TC finalizzate alla diagnosi e studio delle patologie neurologiche, neuropsichiatriche e neurochirurgiche dell'adulto e dell'età evolutiva.</p> <p>Lo sviluppo metodologico riguarderà in particolare la realizzazione di strumenti computazionali finalizzati a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analisi di immagini: morfometriche, volumetriche, voxel-based, ricostruzioni trattografiche di immagini in diffusione, carico lesionale, suscettività magnetica (QSM), perfusione (ASL e DCE), vessel wall imaging;</li> <li>• analisi di dati di task e resting state fMRI e di coregistrazione EEG-fMRI;</li> <li>• analisi computazionali complesse: algoritmi di machine learning (support vector machine, deep learning, reti neurali); network analysis;</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• implementazione e validazione di procedure avanzate di segmentazione di immagini mediche (TAC, RM, PET) basate sulle tecniche “Graph cut” e “signed distance function”.</li> </ul> <p>Principali progetti di ricerca che verranno sviluppati nel triennio 2022-24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studio con tecniche avanzate di RM funzionale delle funzioni cognitive, in particolare visuo-spaziali, in malattie neurodegenerative e nei disturbi del sonno (RBD, narco-cataplessia etc.); verrà realizzato e validato un protocollo di riabilitazione cognitiva ad hoc. Il progetto è in parte supportato dal finanziamento di Ricerca Finalizzata “Shedding Light on Dementia with Lewy Bodies: a Randomized Controlled Trial using a multimodal 'Bright Light Treatment' to modulate brain functional responses through the eyes” (GR 2019-12369242);</li> <li>• implementazione dello studio morfologico dei solchi cerebrali per l’identificazione di marcatori di neuroimaging di conversione da MCI a demenza;</li> <li>• studio dell’impatto sulla qualità della vita dell’implementazione della ricostruzione trattografica dei nervi cranici nella pianificazione pre-chirurgica. Particolare attenzione sarà rivolta alla caratterizzazione della via ottica anteriore e del network olfattivo in pazienti con lesioni ipofisarie e del basicranio candidati ad approcci chirurgici mini-invasivi transfenoidali;</li> <li>• studio con tecnica QSM (quantitative susceptibility mapping) in pazienti con SM per l’identificazione di lesioni croniche attive o “smoldering”;</li> <li>• Fenotipizzazione dei gliomi cerebrali con sequenze RM metaboliche avanzate ed i cui codici verranno ottimizzati, per la caratterizzazione diagnostica e l’identificazione di marcatori predittivi di risposta alla terapia (amide proton transfer, APT; spettroscopia 2OH, in collaborazione con Siemens Healthcare);</li> <li>• sviluppo dell’imaging metabolico del Sodio per lo studio del paziente con patologia oncologica e infiammatoria (in collaborazione con Siemens Healthcare);</li> <li>• studio del correlato metabolico del danno della sostanza bianca e delle funzioni cognitive (visuospaziali, visuo-costruttive e visuo-percettive) in pazienti con distrofia miotonica;</li> <li>• studio di validazione dell’imaging di RM nella diagnosi delle miopatie infiammatorie;</li> <li>• studio di RM volto all’identificazione di marcatori utili alla diagnosi differenziale dei disturbi mentali in giovani adulti al primo accesso ai servizi di salute mentale;</li> <li>• identificazione dei fattori di vulnerabilità delle placche carotidee utilizzando metodiche innovative quale l’OCT trans-catetere con analisi di radiomica delle immagini.</li> </ul> |
| <p>Laboratorio di Data science e Bioinformatics</p> | <p>Verrà realizzato un Laboratorio di ricerca di circa 55 mq complessivi, che avrà come obiettivo primario l’attività di ricerca nell’ambito della analisi dati, con particolare riferimento alla implementazione ed applicazione di metodologie di Machine Learning, Intelligenza Artificiale, Bioinformatiche, Meccanica Statistica, di modelli a reti neurali ed a network per l’analisi di dati clinici e biomedici quali: misure cliniche, fisiologiche, multi-omiche (epigenomica), trascrittomica, proteomica etc e le diverse tipologie di imaging. Le competenze del laboratorio forniranno un supporto trasversale alle attività sviluppate nell’ambito di tutte e quattro le linee di ricerca dell’Istituto.</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Utilizzando dati multidimensionali clinici, di imaging, di laboratorio( dati multi-omici, dati bioimaging) che verranno analizzati con pipeline di statistica avanzata e Intelligenza Artificiale (Deep Learning) con target di classificazione, identificazione di signature diagnostiche/prognostiche, miglioramento della qualità dei dati), nel triennio 2022-24verranno sviluppate due principali tematiche di ricerca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• generazione di dati sintetici per aumentare la consistenza statistica dei dataset senza violare i vincoli imposti da privacy e GDPR, utilizzando metodologie di Manifold Learning, Generative Adversarial Networks, Variational Autoencoders;</li> <li>• all'interno di specifici use case identificati in collaborazione con i gruppi clinici, verrà approfondito lo studio dei modelli implementati (varie tipologie di Deep Neural Networks) con obiettivi di explainability, per a) meglio comprenderne il funzionamento e i limiti; b) proporre ulteriori soluzioni migliorative. L'integrazione con la componente clinica permetterà di verificare i risultati ottenuti dai modelli di explainability, permettendo di migliorare i modelli stessi fornendo risultati più facilmente interpretabili rispetto ad analisi puramente "black box".</li> </ul>  |
| <p>Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione</p> | <p>L'attività del Laboratorio, di circa 135 mq, sarà rivolta alla <b>bioingegneria della riabilitazione</b>, con particolare riferimento allo studio di soluzioni innovative per la neuroriabilitazione motoria e cognitiva. Svilupperà competenze nella progettazione, utilizzo, validazione ed applicazione clinica di tecnologie, metodi, modelli per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'analisi strumentale del movimento umano, in condizioni controllate ed in condizioni di vita reale;</li> <li>• il supporto all'intervento preventivo, assistivo, riabilitativo, ed all'esercizio fisico, nel contesto sanitario e al domicilio attraverso strumenti di telemedicina;</li> <li>• l'integrazione di metodi misurativi strumentali con altri strumenti di valutazione tradizionali (indicatori funzionali, scale e questionari), per una migliore stratificazione dei pazienti ed una più accurata stima dell'outcome riabilitativo;</li> <li>• l'avanzamento di un approccio di medicina personalizzata al percorso riabilitativo;</li> <li>• il supporto funzionale e comunicativo per persone con gravi disabilità attraverso interfacce neurali (Brain Computer Interfaces).</li> </ul> <p>Principali progetti di ricerca relativi a studi di fattibilità e prototipazione che verranno sviluppati nel triennio 2022-24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ricerca di biomarcatori digitali per la identificazione precoce e la mitigazione d'impatto di malattie neurodegenerative (demenza/parkinsonismo) in pazienti in fase pre-sintomatica/pauci-sintomatica;</li> <li>• ricerca di biomarcatori digitali per l'ottimizzazione terapeutica con tecniche closed-loop e la personalizzazione dei trattamenti in pazienti con impianti di Deep Brain Stimulation;</li> <li>• sviluppo e validazione clinica su popolazioni rappresentative (disturbi neuromotori acquisiti-stroke, SM, parkinsonismi) di nuovi metodi per la valutazione dell'outcome motorio e la predizione di eventi avversi (es. cadute, freezing) attraverso l'integrazione di dati eterogenei (es. sensoristica indossabile, PROMs, real-world data);</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ricerca sui meccanismi alla base dell'efficacia di interventi non farmacologici in pazienti con malattie neurodegenerative (es. riabilitazione su treadmill per persone con malattia di Parkinson) tramite analisi del movimento (in laboratorio ed in real-world), e dei segnali elettroencefalografici ed elettromiografici;</li> <li>• studi di fattibilità per programmi di neuroriabilitazione domiciliare somministrabili attraverso piattaforme di telemedicina e mobile health;</li> <li>• PAINLESS: valutazione del dolore in pazienti in neuroriabilitazione. Studio di fattibilità sull'utilizzabilità di segnali fisiologici registrati mediante sensori indossabili per a) valutare assenza o presenza di dolore, b) discernere fra dolore nocicettivo e dolore neuropatico, c) valutare l'intensità del dolore, d) realizzare classificatori automatici basati su tecniche di Intelligenza Artificiale addestrati mediante outcome ricavati da scale e questionari;</li> <li>• prototipazione, sviluppo e personalizzazione di ausili sensorizzati ed esoscheletri robotici per il supporto della mobilità e del controllo posturale in pazienti pediatrici ed adulti;</li> <li>• VR-PMP: sviluppo di simulatori di guida basati su realtà virtuale per migliorare l'appropriatezza della powered mobility (ausili posturali per gli spostamenti autonomi) e l'addestramento alla guida di pazienti con disabilità neuromotorie;</li> <li>• sviluppo di sistemi brain-computer interface per facilitare la guida di carrozzine elettriche e di simulatori per percorsi virtuali</li> </ul> |
| Laboratorio di neuropsicologia sperimentale | <p>Verrà realizzato un Laboratorio di ricerca di circa 60mq complessivi che avrà come obiettivi primari lo sviluppo e l'armonizzazione di competenze tecniche e metodologiche avanzate in ambito neuropsicologico con particolare riferimento alle attività promosse dalla Rete IRCCS delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione. In particolare il laboratorio dovrà sviluppare le seguenti attività:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• somministrazione e valutazione dei test per le funzioni cognitive, emozionali-affettive e i tratti di personalità, per ricerche di tipo sia case-control che longitudinali e propriamente sperimentali;</li> <li>• utilizzo di metodiche di indagine elettrofisiologica (potenziali evocati, high-density EEG, attigrafia, etc) e di neuroimaging (fMRI, DTI, etc) per lo studio dei processi cognitivi ed emozionali;</li> <li>• utilizzo di metodiche di indagine psicofisica per le funzioni sensoriali, in particolare di tipo optometrico (per es., l'eye tracker, etc.) e audiometrico (per es., i sound and voice analyzers and synthetizers), anche in interazione con i processi cognitivi ed emozionali-motivazionali</li> </ul>  |
| Laboratorio di Elettrofisiologia Cellulare  | <p>In stretta integrazione con il Laboratorio di biologia molecolare e cellulare verrà allestito un laboratorio, di circa 20 mq) dedicato alla caratterizzazione elettrofisiologica di iPSC ed organoidi generati da cellule di pazienti riprogrammabili in neuroni, cellule muscolo-scheletriche etc..</p> <p>Il Laboratorio contribuirà alla fenotipizzazione cellulare in patologie neurologiche (epilessia, malattie neurodegenerative etc.) contribuendo alla comprensione delle basi fisiopatologiche.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>Biobanca Neuroscienze di Bologna (BNB)</p> | <p>È in via organizzazione di una Squadra di Emergenza Biocampioni con reperibilità H24 7/7 che assicurerà la continuità della catena del freddo in qualsiasi momento, anche in caso di guasti o eventi avversi ai locali.</p> <p>Verrà realizzato un sito web dedicato finalizzato ad aumentare progressivamente la fruibilità della biobanca da parte dei ricercatori e disseminando le attività della stessa.</p> <p>E' prevista la duplicazione degli spazi disponibili per la BNB presso il Padiglione G dell'Ospedale Bellaria attraverso la predisposizione di un'ulteriore locale di pari metratura (circa 35mq).</p> <p>Obiettivo del prossimo triennio è l'accreditamento internazionale di qualità per il biobanking ISO-20387.</p> <p>Infine nel corso del triennio verrà definito ed attuato l'accordo con l'IRCCS IOR relativamente alla infrastruttura in via di realizzazione con fondi della RER presso il nuovo Polo Scientifico "Tecnopolo" di Bologna che prevede la realizzazione di una struttura per il biobancaggio alla quale, in parte, avrà accesso anche l'Istituto.</p> <p>Nella fase iniziale delle attività, nel triennio 2022-2024 l'attività della Biobanca sarà caratterizzata dalla raccolta di campioni biologici di pazienti affetti da malattie neurodegenerative (demenze, disturbi del movimento, SLA), patologie cerebro-vascolari (acquisite e connettivopatie), alcune malattie rare su base genetica (malattie mitocondriali, paraparesi spastica, SMA, malattia di Fabry) ma anche di tessuti (tumori primitivi del sistema nervoso e dell'ipofisi, biopsie muscolari e cutanee) ed autoptici (malattie neurodegenerative).</p> |
|---|--|

## Area Neurologia Adulti Ospedale Bellaria

Le seguenti articolazioni dedicano presso la sede Ospedale Bellaria le proprie attività alle patologie neurologiche dell'età adulta ed invecchiamento:

- *UOC Clinica Neurologica*
- *UOC Neurologia OB*
- *UOC Clinica Neurologica Rete Metropolitana NeuroMet interaziendale*
- *UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla*
- *UOSI Programma SLA, Atassia, Amiloidosi e Miastenia*
- *UOSI Programma Epilessia*

Nell'ambito delle patologie neurologiche dell'adulto e dell'invecchiamento l'Istituto proseguirà nel 2022-2024 il consolidamento, grazie anche alle nuove piattaforme tecnologiche già disponibili o che saranno realizzate nel corso del triennio, delle aree di eccellenza sanitaria e scientifica riconosciute a livello nazionale ed internazionale, quali, le malattie neurodegenerative ad elevata prevalenza (M. di Alzheimer, M. di Parkinson), le malattie rare su base genetica (malattie mitocondriali, malattie neuromuscolari ecc.) e non (sclerosi laterale amiotrofica), disturbi del sonno (narcolessia, OSA ecc.), le epilessie e le cefalee croniche.

Il recente ingresso dell'Istituto nell'ERN malattie rare neurologiche e nell'ERN malattia neuromuscolari (1 gennaio 2022) rappresenta sia un riconoscimento dell'eccellenza dell'Istituto in tali ambiti che un fondamentale strumento di ulteriore crescita internazionale dell'Istituto stesso. Molte attività verranno sviluppate anche nell'ambito di quattro dei cinque Istituti Virtuali Nazionali della Rete nazionale di IRCCS RIN (IVN Demenze, IVN Parkinson e disturbi del movimento, IVM Sclerosi Multipla e Malattie neuroimmunologiche, IVN Malattie rare) nelle cui attività sono direttamente coinvolti oltre 60 ricercatori dell'Istituto.

Particolare attenzione verrà inoltre data allo sviluppo degli aspetti assistenziali e di ricerca nella Sclerosi Multipla e malattie Neuroimmunologiche che si avvarrà del potenziamento dell'attività del laboratorio di neuroimmunologia, della possibilità di utilizzare nuovi biomarcatori resi disponibili nei laboratori biologici e di neuroimmagini dell'Istituto.

Obiettivo del prossimo triennio è quello di consolidare le attività nelle seguenti macro-aree assistenziali e scientifiche:

- Malattie neurodegenerative ad alta prevalenza (Demenze, Parkinson)
- Malattie rare acquisite ed ereditarie
- Malattie rare neuromuscolari
- Disturbi del sonno
- Epilessie
- Cefalea cronica
- Sclerosi Multipla e malattie Neuroimmunologiche
- Long neurocovid
- Rete Neurologica Metropolitana

Nel corso del triennio 2022-2024 verranno definite ed implementate nuove attività trasversali che contribuiranno alla crescita della qualità delle attività assistenziale ed alimenteranno l'attività scientifica strettamente correlata:

- Unità organizzativa di neuropsicologia clinica

- Unità organizzativa dedicata ai disturbi psichiatrici ed alle manifestazioni psichiatriche delle malattie neurologiche
- Centro malattie mitocondriali e neuromuscolari rare
- Struttura assistenziale per la presa in carico di patologie neuromuscolari ad alta complessità
- Servizio di neuroftalmologia

Per quanto riguarda le **malattie neurodegenerative ad alta prevalenza** (Demenze, Parkinson) verranno caratterizzate e studiate, unitamente alle relative manifestazioni psichiatrico-comportamentali e alle basi biologiche, le fasi precliniche e paucisintomatiche (pre-MCI, MCI, iRBD, iPAF) con la finalità di individuare soggetti a rischio di sviluppare o che si trovano nelle fasi iniziali di malattia e che potrebbero beneficiare dei trattamenti che verosimilmente saranno disponibili nei prossimi anni. L'Istituto contribuirà, nell'ambito delle reti assistenziali regionali, al processo diagnostico e di presa in carico soprattutto dei casi più complessi ed avanzati che possano beneficiare di trattamenti specialistici multidisciplinari, come ad es. la *deep brain stimulation* (DBS) in pazienti con M. di Parkinson.

**Malattie rare acquisite ed ereditarie.** Le malattie rare sono un insieme di patologie genetiche e acquisite dell'adulto e dell'età pediatrica molto eterogenee per caratteristiche cliniche, patogenesi, gravità, possibilità terapeutiche ed incidenza. In relazione a ciò, queste patologie richiedono una diagnostica e percorsi terapeutico-assistenziali differenziati e, dato il possibile interessamento multisistemico e/o il lungo decorso evolutivo, possono necessitare di interventi combinati multispecialistici e di un'azione congiunta del neurologo e del neuropsichiatra infantile. Queste patologie rappresentano uno dei principali settori di attività clinica e di ricerca per l'IRCCS, come dimostrato dall'ingente numero di pazienti assistiti e dalle numerose pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali ad alto fattore d'impatto e dagli importanti finanziamenti per la ricerca ottenuti, sia pubblici (Unione Europea, Ministero della Salute, MIUR), che privati (Telethon, Fondazioni bancarie, ecc.). Dal 2017 l'IRCCS fa parte dell'European Reference Network (ERN) Epi-CARE rivolto alle epilessie rare e complesse, e dal gennaio 2022 è incluso anche negli ERN dedicati alle malattie rare neurologiche (ERN-RND) e alle malattie neuromuscolari (EURO-NMD). Le **malattie rare neuromuscolari** rappresentano il maggiore contingente di malattie rare di competenza neurologica, comprendendo molte condizioni diverse a patogenesi sia genetica che acquisita, il che le rende, nel loro insieme, di riscontro non infrequente. Questo aspetto, unitamente al carattere spesso invalidante e al decorso cronico, che rende necessari lunghi e complessi percorsi di cura e assistenza multidisciplinari (si pensi in tal senso alle amiotrofie spinali, alle distrofie muscolari, alle malattie mitocondriali, ecc.), rende ragione dell'alto impatto sociale, oltre che sanitario, associato a tali patologie. In considerazione in particolare della complessità delle **malattie del motoneurone** (SLA, atrofia muscolare spinale) in relazione all'altissimo impatto psicologico, sociale ed assistenziale di patologie così invalidanti, si rende necessaria una caratterizzazione quanto più possibile completa al fine di poter porre una corretta e precoce diagnosi. Dal 2018, presso l'IRCCS è stato implementato un database di raccolta dei dati epidemiologici, clinici, neurofisiologici, di neuroimaging, genetici e di laboratorio.

All'interno dell'ISNB, per il quale le Malattie Neuromuscolari rappresentano uno dei principali ambiti di ricerca, sono stati costruiti percorsi che offrono le procedure necessarie per la diagnostica di queste patologie e gli approcci terapeutici disponibili. Più in particolare, sono attivi dei PDTA dedicati alle malattie neuromuscolari rare dell'età evolutiva e dell'adulto e alla SLA. Tali percorsi permettono di indirizzare alla diagnosi i pazienti e di seguirli con appropriati follow-up. Nonostante ciò, per alcune patologie neuromuscolari (SLA, distrofie muscolari, SMA, ecc.) la complessità assistenziale in determinate fasi evolutive è particolarmente elevata e tale da richiedere un approccio multidisciplinare omni-service (neurologico, pneumologico, cardiologico, riabilitativo, ecc.) presso strutture adeguate. Pertanto è cruciale potere istituire una struttura *ad hoc* in grado di rispondere alle esigenze delle persone affette da queste patologie e di garantire un migliore accesso alle cure oltre che il monitoraggio per la ricerca clinica.

Lo studio dei **disturbi del sonno** rappresenta uno degli ambiti storici della neurologia bolognese. L'attività degli ultimi anni – con il supporto infrastrutturale di n. 8 PL dedicati con monitoraggio polisonnografico h24 – è stata incentrata sulla diagnosi, cura ed attività scientifica nell'ambito delle i) ipersonnie del sistema nervoso centrale in età pediatrica ed adulta con un approccio multidisciplinare e traslazionale; ii) sonno e malattie rare; iii) sonno e malattie neurodegenerative; bioritmi circadiani e termoregolazione; iv) parasonnie ed epilessie notturne; v) sonno e patologie del neurosviluppo; e vi) qualità e soddisfazione del sonno, sonno e qualità della vita, sonno e sport. Sono in corso numerosi trials clinici (anche di fase II-III) per il trattamento della narcolessia in età pediatrica ed adulta, il trattamento della sonnolenza nella malattia di Parkinson, il trattamento dell'insonnia nel soggetto anziano. Verranno proseguiti gli studi per la ricerca di marcatori biologici e neurofisiologici in pazienti con ipersonnia ed in pazienti con malattie neurodegenerative con disturbo comportamentale in sonno REM (RBD). Ambiti più innovativi in via di avvio sono il tema del rapporto tra alterazioni del microbiota intestinale ed insonnia cronica.

L'Istituto è centro Interaziendale di riferimento Regionale per la cura, la diagnosi e la ricerca dell'**Epilessia** non solo a livello regionale e nazionale ma anche internazionale, partecipando attivamente a diversi network internazionali (EURAP, Epi25, FAME consortium) ed della rete ERN-EpiCARE per lo studio delle epilessie rare complesse. L'IRCCS è il centro HUB regionale per la chirurgia dell'epilessia unitamente al Dipartimento Integrato di Neuroscienze dell'Ospedale civile di Baggiovara di Modena. Entrambe le sedi condividono i percorsi diagnostici e terapeutici e la selezione dei pazienti (bambini ed adulti) da sottoporre a chirurgia, con i centri Spoke in Regione che compongono la rete. La selezione dei candidati all'intervento chirurgico e la programmazione dello stesso viene guidato dalle correlazioni anatomo-elettro-cliniche, per le quali sono necessarie indagini neurofisiologiche e di imaging avanzate (EEG/fMRI, SEEG fMRI, DTI, PET).

Il **Centro Cefalee** dell'Istituto eroga circa 3000 visite all'anno e raccoglie ampie coorti di pazienti affetti da cefalee primarie e secondarie che hanno permesso la partecipazione a progetti preclinici e traslazionali come lo studio EPIMODE (Studio dei meccanismi epigenetici alla base della Medication overuse headache: confronto tra due tecniche di dissuasione) e il progetto OMIGRAINE (pattern epigenetici, glicomici e metagenomici associati all'emicrania episodica e cronica, alla cefalea a grappolo e alla cefalea da iperuso di farmaci sintomatici). Lo scopo è l'individuazione di markers utili per la prognosi, il monitoraggio clinico e per la ricerca di nuovi target terapeutici. Consolidata è l'attività di ricerca sulle terapie non convenzionali (ACUMIGRAN) sul valore diagnostico-prognostico delle variabili cliniche e strumentali nelle cefalee da alterata dinamica liquorale (ipotensione liquorale e ipertensione endocranica idiopatica) e sull'effetto dello stress nella cronicizzazione dell'emicrania.

Al Centro è affidato il coordinamento della Rete dei "Centri Cefalee Emilia-Romagna" (DGR n.1787-2013) e rappresenta il riferimento regionale per i trattamenti avanzati delle cefalee più difficili da trattare come:

- terapie infiltrative per la cefalea a grappolo (coorte di circa 100 pazienti) e neurostimolazione
- utilizzo della tossina botulinica tipo A nell'emicrania cronica (coorte di circa 400 pazienti)
- utilizzo di anticorpi anti CGRP (coorte di circa 500 pazienti)
- modelli di dissuasione nella Medication Overuse Headache

Il centro Riabilitazione **Sclerosi Multipla** si occupa delle malattie infiammatorie/demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale - le più frequenti delle quali sono la Sclerosi Multipla e la Neuromielite ottica - fornendo l'inquadramento clinico, eseguendo o prescrivendo le indagini diagnostiche e somministrando le più avanzate terapie disponibili. L'attività assistenziale è finalizzata alla diagnosi, trattamento farmacologico, riabilitativo e psicologico di pazienti con diagnosi sospetta o certa di Sclerosi Multipla e malattie demielinizzanti. Nella struttura svolgono attività tutti i professionisti necessari per la presa in carico della persona: neurologo, infermiere, fisiatra, e fisioterapista, logopedista, psicologo che collaborano tra loro costituendo un team multidisciplinare. L'attività di ricerca è focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici, sull'individuazione di biomarcatori precoci di prognosi o utili per orientare la scelta terapeutica nella Sclerosi Multipla. Le attività si svolgono in modo coordinato con gli altri centri della Regione Emilia-Romagna e nell'ambito di collaborazioni nazionali ed internazionali.

**Long Neuro-Covid.** In un numero rilevante di soggetti colpiti da COVID-19 le manifestazioni cliniche non si esauriscono nelle prime settimane della fase acuta sintomatica ma possono prolungarsi con un eterogeneo insieme di manifestazioni cliniche subacute e croniche che precludono un pieno ritorno al precedente stato di salute. Questa condizione di persistenza di sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia severità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta come un'entità clinica specifica, denominata Long- COVID. Sebbene l'ampiezza dello spettro sintomatologico renda complesso definirne quadro clinico ed epidemiologia, la condizione ha un rilevante impatto clinico, che richiede dal punto di vista della presa in carico appositi provvedimenti e la creazione di percorsi di diagnosi ed assistenza basati su un approccio multidisciplinare. Tuttavia le modalità organizzative per la presa in carico di questa condizione, nonché le modalità di risposta già attuate sul territorio nazionale in termini di creazione di centri specifici di diagnosi e assistenza sembrano essere eterogenee, con ampie variazioni a livello regionale. Presso l'IRCCS è attivo un percorso clinico assistenziale per la presa in carico e studio dei pazienti affetti specificamente da Long Neuro-Covid. In aggiunta l'IRCCS partecipa, nell'ambito della Rete IRCCS RIN, ad un progetto biennale avviato alla fine del 2021, ad un progetto finanziato dal Ministero della Salute attraverso l'ISS, dal titolo "Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (Long-COVID)", che ha tra gli obiettivi principali il censimento dei casi e la definizione di buone pratiche cliniche ed assistenziali.

**Rete Neurologica Metropolitana.** Nell'ambito del progetto aziendale "Equità delle cure: semplificare l'accesso alla specialistica neurologica ambulatoriale", è stata individuata l'area Neurologica come quella in cui realizzare una rete clinico-organizzativa fra Specialisti e le strutture ospedaliere e territoriali in cui operano. Il progetto trae origine da una importante criticità, rappresentata dalla mancanza di un percorso integrato per il paziente neurologico, conseguente alla assenza di collegamenti ben definiti e consolidati tra i Neurologi operanti nel territorio collocati nei Poliambulatori territoriali Pubblici e Privati Accreditati (centri spoke) e nell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche (centro hub). A tale proposito è stata realizzata la rete clinico-professionale dell'area neurologica attraverso la quale i professionisti territoriali possono richiedere una second opinion o la presa in carico di pazienti particolarmente complessi e selezionati ai neurologi dell'IRCCS. Nel prossimo triennio si prevede un consolidamento delle attuali attività e la possibilità da parte dei neurologi territoriali di programmare direttamente presso l'IRCCS indagini diagnostiche non presenti sul territorio.

I principali interventi **assistenziali** che verranno realizzati nel triennio 2022-2024 sono i seguenti:

| Area di intervento                               | Azione   |
|--|--|
| Malattie neurodegenerative ad elevata prevalenza | L'Istituto contribuirà ad implementare le reti regionali sia per quanto riguarda le demenze che i disturbi del movimento con particolare riferimento sia alla fenotipizzazione diagnostica che alla presa in carico del paziente rafforzando le relazioni con i servizi del territorio.<br>Le UOC di Neurologia dell'Istituto condivideranno protocolli clinici, neuropsicologici e di diagnostica strumentale.<br>Verrà potenziato ulteriormente il supporto diagnostico che potrà avere valenza regionale per quanto riguarda la genetica ed i marcatori liquorali di neurodegenerazione e la definizione di linee guida per le indagini di imaging (RM, MIGB cardiaca, DAT-scan e PET cerebrale). |
| Centri di riferimento malattia di Huntington     | L'IRCCS è un centro di riferimento al livello regionale e nazionale per la malattia di Huntington. Dal 2008 il team dei professionisti dedicati è stato coinvolto nel registro internazionale nato con lo scopo di migliorare le conoscenze relative a tale malattia. Da allora sono state dedicate energie crescenti alla diagnosi, cura e studio della malattia di Huntington. L'esperienza maturata grazie alla collaborazione multidisciplinare di specialisti che garantiscono percorsi clinici e diagnostici dedicati, e percorsi terapeutici di alto livello; è stata concretizzata alla redazione di un PDTA regionale dedicato alla malattia di Huntington.                                 |

|   |  |
|---|--|
| <p>Centro di riferimento regionale per le malattie mitocondriali e neuromuscolari</p>                 | <p>L'IRCCS è un centro di riferimento al livello regionale e nazionale per le malattie mitocondriali e neuromuscolari rare. Infatti in questa sede afferiscono eccellenze specialistiche in grado di garantire per queste patologie dei percorsi clinici, diagnostici (neurofisiologici, neuropatologici, neuroimmunologici, genetici, ecc.) e terapeutici di alto livello, rivolti sia all'età evolutiva che adulta. In relazione a ciò verrà formalizzata la richiesta di l'istituzione di un centro regionale per le malattie mitocondriali e neuromuscolari rare.</p>  |
| <p>Struttura assistenziale per la presa in carico di patologie neuromuscolari ad alta complessità</p> | <p>Per alcune patologie neuromuscolari (SLA, distrofie muscolari, SMA, ecc.) la complessità assistenziale in determinate fasi evolutive è particolarmente elevata e tale da richiedere un approccio multidisciplinare omni-service (neurologico, pneumologico, cardiologico, riabilitativo, ecc.) presso strutture adeguate. Pertanto è cruciale potere istituire una struttura <i>ad hoc</i> in grado di rispondere alle esigenze dei pazienti affetti da queste patologie e di garantire un migliore accesso alle cure oltre che il monitoraggio per la ricerca clinica.</p>   |
| <p>SLA e malattie del motoneurone</p>   | <p>Valutazione del processo diagnostico dei pazienti affetti da malattie del motoneurone, nell'ambito del già presente PDTA aziendale, tramite la realizzazione di un protocollo multidisciplinare condiviso.</p>  |
| <p>Servizio di neuro-oftalmologia</p>   | <p>L'IRCCS è un centro di livello internazionale per la diagnostica e la ricerca relative alle neuropatie ottiche e partecipa a diversi progetti di ricerca in ambito terapeutico, ivi inclusa la terapia genica. Attualmente i pazienti in carico, che provengono da diverse regioni italiane e da alcuni paesi europei, sono diverse centinaia. Il servizio di neuro-oftalmologia svolge un ruolo cruciale sia per la diagnosi che per il follow up di queste patologie. Verrà formalmente istituito un servizio multidisciplinare con anche competenze oculistiche per fornire un approccio organico a tale ambito di patologia.</p>  |
| <p>Disturbi del Sonno</p>   | <p>Aggiornamento delle dotazioni tecnologiche di tutti i PL dedicati alla medicina del sonno, che verranno tutte dotate di un sistema di telemetria, ed aggiornamento hardware e software dei poligrafi.</p> <p>Implementazione del PDTA regionale OSA con ampliamento delle dotazioni sia infrastrutturali che strumentali per la diagnosi e il trattamento dell'OSA secondo i requisiti del PDTA regionale.</p> <p>Definizione e realizzazione di percorsi ed ambulatori multidisciplinari dedicati per diversi disturbi del sonno (narcolessia, OSA, insonnia), utilizzando anche strumenti di telemedicina e con realizzazione di piattaforme web per creazione registri patologie, con possibile coinvolgimento multidisciplinare e di medicina di base.</p> <p>Sviluppo di metodi di cura non farmacologici e psicoterapeutici nei disturbi del sonno, in primis terapia cognitivo-comportamentale dell'insonnia e delle ipersonnie del SNC.</p> |

|   |   |
|---|---|
| Epilessie                               | <p>Epilessie farmaco-resistenti. Consolidamento grazie ad un approccio neurochirurgico e di neuroimaging avanzato della terapia chirurgica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avvio registrazioni stereo-EEG con studio pre-chirurgico invasivo con impianto di elettrodi intracranici grazie anche alla prossima dotazione di TC intraoperatoria;</li> <li>• implementazione monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.</li> <li>• Implementazione dell'analisi quantitativa del segnale EEG e delle analisi delle indagini co-registrate EEG/fMRI</li> <li>• Implementazione della Vagal Nerve Stimulation.</li> </ul> <p>Stato Epilettico. Ulteriore miglioramento della cura dei pazienti con Stato Epilettico (SE) consolidando il Progetto STEPPER, di cui l'Istituto è coordinatore, e che è un network regionale costituito da 17 unità operative di neurologia e dalle relative terapie intensive, attraverso la strutturazione di un Osservatorio regionale permanente degli SE in regione ER; centralizzando presso l'Ospedale Bellaria i casi di SE superefrattario dell'area metropolitana.</p> <p>Verrà potenziata l'attività dedicata all' epilessia e gravidanza fornendo assistenza altamente qualificata nel planning preconcezionale, gravidanza, parto e puerperio alle donne con epilessia in stretta collaborazione con gli ostetrici ginecologi strutturata nel PDTA <i>Percorso nascita</i> interaziendale.</p> <p>Verrà data continuità e potenziamento al follow-up a distanza di pazienti con epilessia, avviato sperimentalmente in era COVID-19, garantendo la pronta disponibilità di un team di esperti a pazienti residenti in tutto il territorio nazionale. In particolare, i pazienti verranno monitorati anche utilizzando devices elettronici per le segnalazione e monitoraggio a distanza delle crisi e verrà offerta la possibilità di trasmettere tracciati EEG/RM e altre indagini per teleconsulto a distanza</p> |
| Cefalee croniche                        | <p>Consolidamento del PDTA regionale delle cefalee con ampliamento della rete regionale dei centri cefalee organizzati in modo multidisciplinare.</p> <p>Potenziamento l'attività dedicata ai pazienti con cefalee croniche farmacoresistenti di cui l'Istituto è centro di riferimento regionale per il trattamento dei casi complessi di cefalea a grappolo, emicrania cronica e della Medication Overuse Headache.</p>   |
| Servizio di consulenza di Neurogenetica | <p>Parallelamente allo sviluppo delle attività di diagnostica molecolare, descritte nella sezione Laboratori, verrà strutturato un servizio di consulenza di neurogenetica collegata ai test genetici da eseguire o eseguiti, o prenatale/preimpianto, che erogherà consulenze cliniche ed imposterà, in collaborazione con i neurologi e neuropsichiatri dell'Istituto, i complessi percorsi di diagnostica molecolare.</p>  |
| Servizio Neuropsicologia Clinica        | <p>La crescita della richiesta assistenziale di valutazioni neuropsicologiche e di presa in carico del paziente affetto da alterazioni cognitive, emozionali-affettive e comportamentali conseguenti a patologie acute o croniche del sistema nervoso centrale (SNC) ha contribuito a far emergere la necessità di migliorare ed armonizzare i settori di neuropsicologia clinica e sperimentale presso l'IRCCS. Verrà istituito un servizio di Neuropsicologia Clinica ed un laboratorio di Neuropsicologia Sperimentale, come da indicazioni del Comitato di Indirizzo e Verifica dell'IRCCS (sedute del 16/12/2020 e 25/2/2021).</p>   |

|   |   |
|---|---|
| <p>Unità organizzativa dedicata ai disturbi psichiatrici ed alla manifestazioni psichiatriche delle malattie neurologiche</p> | <p>Anche in seguito alla recente (provvedimento del CTS del dicembre 2021, in corso di registrazione) riclassificazione degli IRCCS sulla base della/e tematica/e individuata/e, ed dell'inclusione nella <i>Tematica Neurologia</i> dell'istituto anche delle malattie psichiatriche, le Direzioni dell'Istituto stanno definendo un progetto che prevede all'interno dell'Istituto la realizzazione un'unità organizzativa dedicata alla diagnosi, cura e studio dei disturbi Psichiatrici resistenti alle terapie oltre che delle manifestazioni psichiatriche di malattie neurologiche (disturbi cognitivi, disordini del movimento, sclerosi multipla, encefaliti, SLA ecc.)<br/>L'attività di ricerca avrà un'impronta strettamente biologica e sfrutterà le piattaforme di neurofisiologia, neuroimaging, neuroimmunologia, genomica ed altre omiche e biomarcatori liquorali/ematici disponibili in Istituto.</p> |
| <p>Sclerosi Multipla e Disordini Neuroimmunologici</p>  | <p>L'Istituto contribuirà ad implementare le raccomandazioni regionali ed il PDTA della AUSL di Bologna sia per quanto riguarda la sclerosi multipla che lo spettro della neuromielite ottica (NMOSD e MOGAD). Verranno realizzate azioni finalizzate alla crescita complessiva della qualità clinico-assistenziale - sia in termini diagnostici/prognostici che terapeutici - nella sclerosi multipla e nelle malattie neuroimmunologiche, implementando i protocolli che verranno armonizzati nell'IVN Sclerosi Multipla e Disordini Neuroimmunologici avvalendosi anche delle competenze e del contributo degli stakeholders coinvolti nell'IVN quali FISM, AINI, e SIN. Da integrare nello staff uno psicologo per attività di riabilitazione cognitiva mirata</p>  |
| <p>Long Neurocovid</p>  | <p>Consolidamento del percorso clinico-assistenziale dei pazienti affetti da Long Neuro-Covid e partecipazione a progetti di ricerca inerenti questa tematica.</p>  |
| <p>Rete Neurologica Metropolitana</p>   | <p>Verrà potenziata l'attuale attività mediante l'incremento del numero delle prestazioni dedicate e sarà implementato un percorso che permetterà al neurologo territoriale di richiedere indagini diagnostiche non comuni.</p>   |

L'attività di ricerca che verrà sviluppata nel triennio 2022-2024 sarà strettamente correlata con l'attività clinica:

| Progetto  | Descrizione ed obiettivi   |
|---|--|
| Identificazione di fasi prodromiche-paucisintomatiche di demenza e disturbi del movimento | <p>Verranno effettuati studi di coorte finalizzati all'identificazione dei soggetti a rischio per demenza (M. di Alzheimer ecc.) e disturbi del movimento (M. di Parkinson ecc.) su base degenerativa in una fase pre-sintomatica o pro-dromica, indagati i pathways molecolari attivi nelle fasi precoci di malattia al fine di definire possibili target terapeutici individuando i soggetti candidati per trattamenti <i>disease modifying</i> che potrebbero essere disponibili nei prossimi anni. L'accurata e standardizzata fenotipizzazione clinica e neuropsicologica sarà associata alla raccolta standardizzata dei dati neurofisiologici, di imaging, di neurosensoristica e di biomarcatori ottenuti sia su liquor che sangue. Verranno studiati le sottostanti cause genetiche e epigenetiche delle coorti identificate.</p> <p>La strutturazione del servizio neuro-oftalmologia, grazie alla dotazione altamente sofisticata disponibile (2 OCT e angio-OCT, pupillometria) ed alle competenze maturate negli anni da alcuni professionisti, permetterà lo svolgimento di diversi programmi di ricerca di neuroscienze, finalizzati all'uso dell'occhio come biomarcatore precoce di malattie neurodegenerative età'-correlate quali la malattia di Alzheimer e Parkinson.</p> <p>L'Istituto sarà impegnato nella realizzazione del progetto di rete finanziato dalla Regione ER "La medicina di precisione nella malattia di Parkinson e parkinsonismi: dai protocolli di diagnosi clinica, per immagini, liquorale e molecolare al monitoraggio personalizzato territoriale" che ha la finalità di estendere a livello regionale l'esperienza maturata a livello della provincia di Bologna del progetto di record linkage tra dati clinici e flussi regionali <i>Parklink</i>. Tale modello potrà essere esteso ad altri ambiti della patologia come le demenze, in particolare ad esordio giovanile, sfruttando le sinergie nazionali attraverso la Rete IRCCS RIN negli IVN Demenze e INV Parkinson e disturbi del movimento.</p> |
| SLA e malattie del motoneurone  | L'analisi integrata dei dati clinici e strumentali sarà fondamentale per: la caratterizzazione della variabilità fenotipica e genotipica, l'identificazione dei marcatori strumentali (di imaging e neurofisiologici) e di laboratorio maggiormente utili ai fini di un corretto inquadramento diagnostico, l'identificazione di indici utili (imaging, neurofisiologici e biomolecolari) per la quantificazione della severità e della progressione della malattia, nonché stratificazione dei pazienti in vista degli approcci terapeutici sperimentali che dovrebbero essere disponibili nei prossimi anni.   |
| Malattia di Huntington  | Verranno proseguiti studi sperimentali spontanei e sponsorizzati volti alla comprensione di aspetti clinici poco conosciuti della malattia di Huntington ed alla sua cura come lo studio osservazionale ENROLL-HD, lo studio farmacologico interventistico PROOF-HD, e verranno al contempo avviati nuovi trial grazie all'ampia coorte di pazienti in carico all'Istituto.  |
| Altre malattie rare neurologiche dell'adulto  | L'Istituto proseguirà l'attività nell'ambito di consolidate linee di ricerca in malattie rare come le malattie mitocondriali, malattie neuromuscolari (distrofie miotoniche, miastenie, malattie del motoneurone, polineuropatie rare), narcolessia, malattia di Fabry, SCA, paraparesi spastiche, epilessie rare o complesse, utilizzando anche i nuovi strumenti e piattaforme disponibili che permetteranno studi neurofisiologici, omici, di imaging e di caratterizzazione del fenotipo anche a livello cellulare.  |
| Cefalee croniche  | Potenziamento dell'attività di ricerca translazionale per la ricerca di fattori di cronicizzazione e di farmacoresistenza delle cefalee primarie con la possibilità di fornire nuovi modelli di trattamento e prevenzione.   |

|  |  |
|--|--|
| <p>Sclerosi Multipla e Disordini Neuroimmunologici</p> | <p>Verrà implementata l'attività di raccolta dati sia clinici, che RM che di laboratorio (siero, plasma, liquor cerebrospinale) tramite "Registro della SM", che include anche la raccolta di casi di NMOSD e MOGAD. Verranno proseguite le attività di correlazione tra dati RM, utilizzando anche nuove tecniche quali imaging del sodio ed RM quantitativa (QSM), di laboratorio (k index, catene leggere dei neurofilamenti (NFL) sierici tramite metodica SIMOA), neurofisiologici (potenziali evocati multimodali) e di tomografia ottica computerizzata (OCT).</p> <p>In collaborazione con il gruppo di genetica si studieranno i casi familiari afferenti al Centro SM.</p> <p>Infine proseguiranno le attività di ricerca dedicate al fine vita ed all'utilizzo di strumenti per raccogliere la pianificazione condivisa delle cure (PCC).</p>   |
| <p>Disturbi psichiatrici</p>                           | <p>Verranno studiati disturbi Psichiatrici resistenti alle terapie quali disturbi bipolari, psicosi e eating disorders oltre che delle manifestazioni psichiatriche di malattie neurologiche (disturbi cognitivi, disordini del movimento, sclerosi multipla, encefaliti, SLA ecc.) L'attività di ricerca avrà un'impronta strettamente biologica e sfrutterà le piattaforme di neurofisiologia, neuroimaging, neuroimmunologia, genomica ed altre omiche e biomarcatori liquorali/ematici disponibili in Istituto.</p>  |
| <p>Encefaliti autoimmuni</p>                           | <p>Verranno studiate le correlazioni le immunofenotipiche con il coinvolgimento delle altre neurologie regionali. Parallelamente verranno studiati nuovi biomarcatori di prognosi e risposta alla terapia nelle patologie. Una parte importante dei progetti di ricerca verranno sviluppati nell'ambito della rete IRCCS RIN.</p>  |
| <p>Disturbi del sonno</p>                              | <p>Ipersonnie. Saranno studiati nuovi biomarcatori –genetici, biochimici, di neuroimaging – strumenti di screening e monitoraggio per le ipersonnie del sistema nervoso centrale e per l'RBD.</p> <p>Parasonnie e dei disturbi motori e respiratori in sonno. Saranno messi a punto protocolli per lo studio dell'impatto diurno di tali patologie notturne. Inoltre sarà studiato il ruolo prognostico dello Stridor Notturmo nella Atrofia Multisistemica.</p> <p>Disturbi comportamentali complessi in sonno. Caratterizzazione clinica, neurofisiologica, e studio della evoluzione delle parasonnie non-REM e dei disturbi alimentari in sonno.</p> <p>OSA. Promuovere, implementare e coordinare un approccio e raccolta dati integrata multidisciplinare ad altre patologie del sonno, in particolare per i pazienti affetti da OSA (oltre ad altri disturbi respiratori in sonno, malattie rare, disturbi del neurosviluppo, malattie neurodegenerative, insonnia)</p> <p>Telemedicina. Implementazione dell'home monitoring video-polisonnografico.</p> <p>Collaborazione allo sviluppo e validazione di nuovi device per lo studio del sonno, dei disturbi del sonno e dei disturbi del ritmo circadiano, di strumenti di screening digitali</p> <p>Neuroimaging. Studio di imaging quantitativo avanzato su coorti di pazienti con narcolessia, parasonnie non-REM e RBD.</p> <p>Altri ambiti di ricerca. Psicofisiologia delle emozioni e sonno.</p> <p>Sonno e malattie internistiche e cardiologiche;</p> <p>Sonno, sport e body-composition, sonno e alimentazione, sonno e benessere</p> |

|           |  |
|-----------|--|
| Epilessia | <p>Epilessie farmaco resistente. Studio dei marker biologici predittori dell'outcome postchirurgico.</p> <p>Epilessie criptogenetiche. Circa il 50% delle epilessie sono ad eziologia sconosciuta. Finalità del progetto è la caratterizzazione anatomo-elettro-clinica e genetica delle epilessie rare e complesse. In particolare, l'identificazione di nuovi geni coinvolti permetterà di chiarire i meccanismi molecolari alla base delle epilessie e sviluppare e applicare precocemente terapie mirate (medicina di precisione). Parallelamente verranno studiati marcatori biologici di prognosi e risposta alla terapia, essenziali per la cura delle epilessie rare e complesse. Verrà proposta la creazione di registri per forme di epilessie rare come la Malattia di Lafora. Verranno definiti protocolli con tecniche di indagine avanzata sia di imaging (PET) che di genetica (Whole Exome Sequencing, studio delle dimensioni dell'espansione intronica, single cell reverse transcription PCR, analisi trascrittoma, analisi DNA circolante su liquor, analisi con nanopore).</p> <p>Epilessia in gravidanza. Estensione dello studio sui farmaci anticrisi e gravidanza ad altre regioni italiane con estensione della ricerca oltre la gravidanza ad ambiti di genere (anche maschile), organizzando la prossima giornata nazionale di neurologia di genere (primo semestre 2022) presso il nostro Istituto.</p> <p>Telemedicina. Proseguimento dei progetti di ricerca in essere in essere (TELE-EPIC, GR-2018-12365475) in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS la Lega Italiana Contro l'Epilessia Commissione Telemedicina</p> |
|-----------|--|

## Area Neurologia dell'età Evolutiva

- *UOC Interaziendale Neuropsichiatria dell'età pediatrica*
- *UOS Malattie neuromuscolari dell'età evolutiva*
- *UOS Disturbi dell'alimentazione e della nutrizione*
- *UOSI Disturbi dello Spettro Autistico*

Negli ultimi due anni l'Istituto ha avviato una profonda riorganizzazione dell'area Neurologia dell'età evolutiva che, una volta conclusa, ricondurrà all'Istituto tutta l'attività nel territorio Metropolitano. In particolare, a) nel 2020 è stata costituita la UOSI Disturbi dello Spettro Autistico (Hub regionale Autismo per Area Vasta Centro) che coordina le attività diagnostiche, gli interventi abilitativi nell'ambito dei Disturbi del Neurosviluppo in due diverse sedi, Ospedale Bellaria e Casa del Giardiniere (Corte Roncati), b) nel 2021 è stata costituita la UO interaziendale di Neuropsichiatria dell'età Pediatrica, che ha permesso l'ampliamento delle attività dell'IRCCS svolte presso l'Ospedale Bellaria all'area Pediatrica del Policlinico S. Orsola, e nella quale sono state convogliate tutte le attività di neurologia pediatrica metropolitana. All'interno della UO interaziendale è presente il Programma disturbi alimentari in età evolutiva che è Centro regionale al quale si è aggiunto nel 2021 la UOS Malattie Neuromuscolari dell'età evolutiva.

Il Policlinico di S. Orsola è una sede privilegiata per l'attività neurologica, neuropsichiatrica e neurochirurgica dell'età evolutiva garantendo all'interno dell'area pediatrica competenze specialistiche anche intensivistiche, supporto indispensabile al trattamento di patologie acute, complesse e gravi.

Le principali aree di intervento in ambito **assistenziale** nel periodo 2022-2024 saranno relative alla integrazione e razionalizzazione dell'attività sulle due sedi Policlinico S. Orsola e Ospedale Bellaria. L'attività di degenza per pazienti con patologie acute, complesse e gravi verrà concentrata presso la sede Policlinico S. Orsola grazie anche al potenziamento e consolidamento delle attività di Neurochirurgia Pediatrica e Neuroradiologia Pediatrica dell'Istituto svolte presso il Policlinico. Parallelamente, nella sede Ospedale Bellaria verranno implementate attività dirette alla diagnosi e trattamento della patologia neurologica, neuropsichiatrica e neurochirurgica a minore intensità di cura, in ambiti specialistici strategici come le patologie neuromuscolari, i disturbi del comportamento alimentare con anche lo sviluppo di un'area di degenza integrata a valenza neuroriabilitativa.

| Area di intervento                                   | Azione   |
|--|--|
| Neuroriabilitazione pediatrica                       | Implementazione dei percorsi assistenziali e rimodulazione degenza in ambito riabilitativo pediatrico con sviluppo di area di degenza integrata (NPI, NCH pediatrica e MRI) a valenza riabilitativa.   |
| Malattie rare neurologiche                           | Integrazione delle attività e dei percorsi clinici metropolitani a favore dei bambini con patologie rare neurologiche: <ul style="list-style-type: none"><li>• potenziamento dell'attività sulle malattie rare neurologiche e del Centro Hub regionale NF1 e Neurocutanee;</li><li>• creazione di reti metropolitane integrate per le malattie rare neurologiche tramite anche telemedicina/condivisione database con consolidamento del ruolo attrattivo regionale e extraregionale</li><li>• potenziamento terapie di precisione con particolare riferimento alle patologie neurogenetiche e neurodegenerative</li></ul> |
| Disturbi dello Spettro Autistico e del Neurosviluppo | Progettazione di interventi intensivi abilitativi (settimanali) in modalità di DH e implementazione attività per l'identificazione di indicatori precoci e di fattori preventivi   |

|   |   |
|---|---|
| Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione in età evolutiva | <p>Il forte aumento dei Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, con età di esordio molto precoce richiede importanti interventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• consolidamento e nuova organizzazione rete metropolitana per attività di assistenza in fase acuta e riabilitativa</li> <li>• Potenziamento dell'utilizzo di metodiche di indagine laboratoristico, strumentale (es. genomica, neuroimaging) per la diagnosi e lo studio di queste patologie.</li> </ul>   |
| Neuropsicologia   | Creazione di rete di neuropsicologia per le principali patologie neurologiche pediatriche e neuropsichiatriche (malattie rare, epilessia, disturbi del neurosviluppo, disturbi alimentazione) coinvolgente le due sedi Ospedaliere e il Centro regionale disabilità Linguistiche e Cognitive (Ceredilico)   |
| Malattie neuromuscolari   | Integrazione dei percorsi clinici e di ricerca sulle sedi Bellaria e S. Orsola<br>Ottimizzazione delle attività valutative funzionali e di implementazione della fisioterapia respiratoria con acquisizione della figura del fisioterapista dedicato.<br>Ottimizzazione reti metropolitane e regionali per le malattie neuromuscolari   |
| Neurologia d'Urgenza  | Riorganizzazione dei percorsi di cura e degenza per le urgenze neurologiche e neurochirurgiche pediatriche sulle sedi Policlinico S. Orsola ed Ospedale Bellaria per intensità di cura  |
| Epilessia   | Integrazione delle attività e dei percorsi clinici e di ricerca a favore dei bambini con epilessia sulle sedi Bellaria e S. Orsola<br>Potenziamento attività di cura e ricerca neurofisiologica e genetica delle epilessie rare<br>Implementazione delle attività di terapia non farmacologica (chirurgia dell'epilessia, stimolazione del nervo vago, dieta) per l'epilessia in età evolutiva<br>Implementazione della neuropsicologia dell'epilessia sia in ottica assistenziale (es. chirurgia dell'epilessia) sia di ricerca (in modo integrato con studi neurofisiologici e di neuroimaging) |

**L'attività di ricerca** sarà focalizzata su aspetti clinici e terapeutici delle malattie neurologiche e neuropsichiatriche sia acute che croniche dell'età evolutiva utilizzando risorse e competenze trasversali ai vari ambiti specialistici dell'area di neuroscienze dell'età evolutiva quali la neurofisiologia, la neuroradiologia e la neurogenetica, oltre alla neuropsicologia e la telemedicina, e con particolare riferimento alle manifestazioni neurologiche delle condizioni mediche e chirurgiche complesse dell'area Pediatrica del Policlinico S. Orsola.

| Progetto   | Descrizione ed obiettivi   |
|--|--|
| Neuroriabilitazione pediatrica                       | Acquisizione e implementazione di metodiche di robotica e di IA in collaborazione con altre UO Riabilitative dell'Istituto   |
| Malattie rare  | Verranno studiati i meccanismi patogenetici e nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici, grazie all'utilizzo di metodiche innovative (neuroimaging avanzato, -omiche ecc.) dei quadri sindromici neurogenetici, delle malattie mitocondriali in età evolutiva, dei disturbi del neurosviluppo, delle malattie neuromuscolari ed epilessie rare.<br>Sviluppo e partecipazione a trial per le terapie innovative e di precisione nelle patologie neurogenetiche e neurodegenerative.  |
| Disturbi dello Spettro Autistico e del Neurosviluppo | Studio di indicatori precoci e di fattori preventivi tramite creazione di reti integrate con la Pediatria di Libera scelta (monitoraggio e interventi su atipie del Neurosviluppo in età precocissima, 0-24 mesi)  |
| Disturbi dell'Alimentazione e Nutrizione             | Sviluppo di attività di ricerca diretta ad analizzare vari aspetti quali il fenotipo clinico, la comorbidità, i fattori socio-culturali e familiari, gli strumenti diagnostici, gli interventi terapeutici, con l'utilizzo anche di tecniche multi-omiche  |
| Malattie neuromuscolari                              | Verranno implementate terapie innovative e terapie geniche e sviluppato un progetto di screening neonatale genetico per la SMA   |
| Malattie Mitocondriali                               | Studi preclinici in modelli di malattie mitocondriali dell'età evolutiva, in stretta integrazione con il Laboratorio di Neurogenetica ed il Laboratorio di biologia molecolare e cellulare:<br>-Specificità tessutale dei disordini del metabolismo del DNA mitocondriale<br>-Sviluppo di nuove strategie terapeutiche per i disturbi mitocondriali da sbilanciamento del pool nucleotidico<br>-Studio di cellule staminali di pazienti con difetto del metabolismo del DNA mitocondriale<br>-Sviluppo di brain organoids per malattia NUBPL e di altre malattie mitocondriali<br>-Targeting HIF1A per il trattamento dei disturbi da deplezione del DNA mitocondriale |
| Epilessia  | Studi clinici per la caratterizzazione clinica, neurofisiologica e genetica delle epilessie rare e complesse in infanzia e nell'età evolutiva.<br>Lo studio delle basi genetiche e dei meccanismi di epilettogenesi delle epilessie rare potrà porre le basi per terapie di precisione.<br>Ricerca di biomarker neurofisiologici predittivi di evoluzione e di risposta terapeutica sia nelle forme lesionali che nelle forme genetiche  |
| Neuropsicologia                                      | Studi sull'evoluzione neuropsicologica e sviluppo neuromotorio di popolazioni infantili a rischio (es. neonati pretermine, patologie neurogenetiche rare, epilessie rare e farmaco-resistenti)   |
| Neurologia d'urgenza                                 | Sviluppo di studi clinici e neurofisiologici delle manifestazioni acute e subacute delle patologie immunologiche e neuroimmunologiche e delle neurotossicità in particolare in ambito oncologico pediatrico (es. neurotossicità da trapianto, chemioterapia o terapia cellulare) in collaborazione con area pediatrica di IRCCS S. Orsola  |

## Area Neurochirurgia, oncologica e neuropatologica

In tale area l'Istituto ha definito un'articolazione che garantisce un'offerta multispecialistica indispensabile per affrontare la complessità ed affermare la leadership sia assistenziale sia scientifica:

- UOC Neurochirurgia
- UOS Programma di Neurochirurgia Vascolare e d'urgenza e neurotraumatologia
- UOSI Programma Neurochirurgia Ipofisi
- UOSI Programma Neurochirurgia Pediatrica interaziendale
- UOC Oncologia del sistema nervoso
- UOSI Programma Neuropatologia chirurgica (proposta di istituzione CIV 16 dicembre 2020)
- UOC Anestesia e Rianimazione

Obiettivo del prossimo triennio è quello sia di consolidare che portare a completamento le funzioni ed attività delle seguenti aree grazie anche al contributo di discipline assenti nel precedente riconoscimento quali **l'oncologia dei tumori del sistema nervoso e la neuropatologia chirurgica:**

- Oncologia\*
- Patologia ipofisaria e basi cranica \*\*
- Epilessia\*\*\*
- Idrocefalo e disturbi del sistema ventricolare adulto e pediatrico
- Neurochirurgia Pediatrica\*\*
- Radiocirurgia e chirurgia funzionale stereotassica
- Chirurgia vascolare e traumatologica

\* Centro di riferimento ERN EURACAN

\*\* Centri regionali di riferimento

\*\*\* Centro interaziendale dell'epilessia con l'AOSP di Modena

Oltre al consolidamento ed ulteriore sviluppo, assistenziale, scientifico e formativo di importanti realtà chirurgiche quali la chirurgia della patologia ipofisaria e basi cranica e pediatrica, le cui unità organizzative hanno ottenuto il riconoscimento di centri di riferimento regionale, e di percorsi ad elevata complessità e multi-disciplinari quali il trattamento chirurgico dell'epilessia farmacoresistente e dell'idrocefalo e disturbi del sistema ventricolare, elementi di rilevante innovazione e di forte impatto assistenziale e scientifico verranno realizzati nel triennio 2022-2024 in ambito neuro-oncologico:

- realizzazione di un'unità organizzativa dedicata ai trattamenti di **Radiochirurgia Stereotassica** della patologia neuro-oncologia, neuro-vascolare e neurologica (malattia di Parkinson ad es.), trattamenti attualmente non erogati da strutture pubbliche in Regione Emilia-Romagna, utilizzando le infrastrutture già disponibili presso la sede Ospedale Bellaria in ambito radioterapico attraverso l'acquisizione di un sistema ibrido CyberKnife.
- strutturazione ed implementazione della attività della neoistituita UOC di **Oncologia del Sistema Nervoso** per favorirne l'impatto clinico-assistenziale e scientifico-traslazionale relativo a:
  - studio e trattamento delle neoplasie primitive del sistema nervoso e del basicranio (lesioni gliali, medulloblastomi, germinomi, ependimomi, craniofaringiomi, tumori dei seni paranasali, SNUC, SNEC ecc.),
  - studio e trattamento delle metastasi cerebrali
  - valutazione e trattamento della tossicità neurologica e neuropsicologica legate ai trattamenti oncologici
  - ideazione e conduzione di trials clinici con strategie e farmaci valutazione dei determinanti oncologici clinici, biologici, socioeconomici e di qualità della vita

- realizzazione, coerentemente con il piano di sviluppo del DIAP, di un'unità organizzativa di **Neuropatologia Chirurgica** (delibera CIV 16 dicembre 2020) con missione incentrata sullo studio della patologia neuro-oncologia e l'epilessia settori che trattano malattie rare ad elevata complessità, che richiedono personale dedicato con formazione specifica e familiarità all'approccio diagnostico multidisciplinare (neurochirurgia, neurologia, neurofisiologia, neuro-oncologia, neuroimaging, genetica). Verrà così completata l'offerta dell'Istituto in ambito anatomico-patologico polispecialistico che già vede attive dal giugno 2020 due ulteriori strutture una dedicata alla Neuropatologia delle malattie neurodegenerative (Centro di riferimento regionale malattie da prioni) ed una di Mio-patologia per la diagnosi e studio delle patologie neuromuscolari dell'età adulta.

Rimandando all'area Neurologia d'urgenza e all'area Neuropediatria per la descrizione del progetto di sviluppo assistenziale e scientifico Neurochirurgia Vascolare e d'urgenza e neurotraumatologia e della Neurochirurgia pediatrica, rispettivamente, le principali aree di intervento in ambito assistenziale, strettamente correlate con progetti di ricerca clinica e patogenetici sono le seguenti:

| Area di intervento                 | Azione   |
|------------------------------------|--|
| Neuro-radiochirurgia stereotassica | Aggiornamento dell'infrastruttura di radioterapia presente presso la sede Ospedale Bellaria con l'acquisizione di un sistema ibrido CyberKnife ed istituzione di un'unità organizzativa multidisciplinare (neurochirurghi, radioterapisti, tecnici) - dedicata prevalentemente anche se non unicamente al trattamento della patologia neuro-oncologica - unica in ambito pubblico in Regione Emilia-Romagna. In fase iniziale sono previsti trattamenti su almeno 300 pz/anno, 1700 visite ambulatoriali/anno, 500 esami RM e 700 TC /anno.  |
| Oncologia del sistema nervoso      | <p>Completamento dell'organico e strutturazione delle attività della nuova UOC. In particolare verranno attuati i seguenti interventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) revisione e potenziamento dei percorsi per la gestione della patologia oncologica del sistema nervoso e basicranio e dei servizi sanitari della rete metropolitana e regionale (anche in forma di consulto/seconda opinione);</li> <li>b) potenziamento delle prestazioni di ricovero e cura di alta complessità specialmente per le neoplasie rare ed ultra-rare, per i pazienti inclusi in protocolli sperimentali e per il management delle tossicità da trattamenti oncologici;</li> <li>c) implementazione delle prestazioni di Day Service ambulatoriale ed ambulatorio oncologico per permettere un più facile accesso a terapie sperimentali e mirate;</li> <li>d) implementazione delle prestazioni dell'ambulatorio oncologico per permettere l'accesso dei pazienti con neoplasie rare e ultrarare a valutazioni ad alto expertise;</li> <li>e) elaborazione della proposta di centro hub regionale basato sui requisiti già applicati dalla regione per altre patologie (ad es. GIST, tumori neuroendocrini).</li> <li>f) potenziamento delle attività di ricerca clinica attraverso protocolli clinici spontanei e sponsorizzati (ad es. European Organization for Treatment and Research of Cancer – EORTC) e a studi relativi ai determinati socioeconomici e di qualità della vita</li> </ul> |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Neuropatologia Chirurgica    | <p>Realizzazione di un'unità organizzativa con missione incentrata sulla diagnosi e studio della patologia neurooncologica e l'epilessia, patologie rare ad elevata complessità. E' previsto lo sviluppo delle seguenti funzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) caratterizzazione istologica ed immunohistochemica dei tumori del sistema nervoso centrale e periferico, del basi-cranio, della regione ipotalamo/ipofisaria e delle lesioni epilettogene;</li> <li>b) caratterizzazione molecolare della patologia neuro-oncologica, coerentemente con la programmazione del DIAP, utilizzando la piattaforma di genomica disponibile presso l'Istituto (sequenziatore di DNA MiSEQ, NextSEQ500 e NovaSEQ6000) nella UOSI Programma di Neurogenetica;</li> <li>c) consulenza istologica e molecolare di casi operati in altra sede ed elaborazione di proposta come Centro Hub regionale per la diagnostica molecolare oncologica;</li> <li>d) esami citologici su liquor;</li> <li>e) esami estemporanei intraoperatori presso le sale operatorie del Blocco G presso l'Ospedale Bellaria e presso l'AOSP per la chirurgia pediatrica</li> </ul> <p>In fase iniziale sono previsti almeno 1.700 referti/anno dei quali 1.100 di neuropatologia oncologica (tumori encefalici dell'età adulta e pediatrica, dell'ipofisi e basicranio) e lesioni epilettogene. Convenzioni con altre strutture regionali porteranno ad un progressivo aumento delle prestazioni istologiche e molecolari.</p> |
| Monitoraggio intraoperatorio | <p>Strutturazione dell'attività di monitoraggio neurofisiologico e neuropsicologico intraoperatorio con definizione ed utilizzo di misure di outcome correlate con i parametri clinico-neuropsicologici e di imaging strutturale funzionale preoperatorio.</p>   |

L'attività di **ricerca** che verrà sviluppata nel triennio 2022-2024, strettamente correlata con l'attività clinico-chirurgica, sarà indirizzata prevalentemente all'ambito oncologico. Si rimanda all'area Neurologia d'urgenza (pagg 42 e 47), Neuropediatria (pag 17) ed Epilessia (pag 8) per le attività scientifiche dei relativi ambiti di competenza chirurgica.

| <b>Progetto</b>  | <b>Descrizione ed obiettivi</b>  |
|--|--|
| Impatto della Neuro-radiochirurgia stereotassica nel trattamento delle lesioni cerebrali | <p>Valutazione dell'impatto della terapia radiochirurgica – confrontata con quello neurochirurgico craniotomico - in termini di outcome clinico, qualità della vita ed aspetti organizzativo-economici nelle patologie cerebrali con particolare riferimento a quelle benigne come i meningiomi, neurinomi dell'acustico, malformazioni vascolari inclusi i disturbi funzionali come il dolore.</p>  |
| Diagnosi e trattamento delle neoplasie del sistema nervoso e basicranio                  | <p>Nuovi approcci diagnostici e terapeutici basati su studi di imaging molecolare e metabolico, di neuropatologia e dei profili di biologia molecolare delle neoplasie del sistema nervoso e del basicranio.</p> <p>Sviluppo di approcci diagnostici e terapeutici integrati finalizzati alla modulazione sia dei diversi trattamenti multistep chirurgici (micro-endo-esoscopiche e radiochirurgiche) che delle terapie oncologiche con l'obiettivo di una effettiva personalizzazione delle cure.</p> <p>Conduzione e partecipazione a studi clinici sperimentali con nuovi approcci terapeutici mirati.</p> |

|  |   |
|--|---|
| Neuropatologia interventista                   | <p>Sviluppo ed applicazione di metodiche di diagnostica morfologica di microscopia in vivo (MIV) finalizzate a: a) orientare la diagnosi durante l'intervento chirurgico, b) guidare la sede del prelievo bioptico e c) contribuire al planning chirurgico grazie alla diretta visualizzazione dell'intero campo operatorio.</p> <p>Verranno sviluppati modelli di intelligenza artificiale con l'integrazione tra i dati di neuroimaging (RM ad alto campo, PET) e morfologici in vivo, e quelli immuno-istologici e molecolari con l'obiettivo di una diagnosi precoce ed accurata, per contribuire alla definizione di un percorso terapeutico personalizzato.</p>   |
| Neurochirurgia funzionale                      | <p>Implementazione e valutazione impatto delle tecnologie avanzate e definizione di nuovi standard di trattamento. In particolare: valutazione dei benefici dell'imaging intraoperatorio mediante O-Arm. Valutazione impatto della robotica per la massima precisione nel posizionamento dell'elettrodo. Analisi dei potenziali elettrici profondi attraverso la tecnologia "sensing" e individuazione delle caratteristiche in relazione alle manifestazioni della malattia. Passaggio alla stimolazione "adattativa", basata cioè non sulla programmazione medica, ma in risposta a specifici potenziali elettrici e valutazione dei benefici. Valutazione del ruolo dell'imaging avanzato nella definizione del target, di target innovativi e nella connettività cerebrale dopo stimolazione cerebrale profonda. Conduzione e partecipazione a studi clinici in riferimento ai nuovi approcci terapeutici. Creazione di un centro training per la Deep Brain Stimulation.</p> |
| Idrocefalo e disturbi del sistema ventricolare | <p>Implementazione del progetto "ProHydro" e del registro di pazienti affetti da idrocefalo e validazione dei criteri diagnostici per la selezione candidati a trattamento chirurgico. Implementazione/integrazione con criteri diagnostici clinico-radiologici innovativi. Valutazione dell'efficacia del trattamento endoscopico. Creazione di una consensus conference internazionale per la validazione dei criteri di selezione. Conduzione e partecipazione a studi clinici multi-istituzionali.</p>  |
| Piattaforma raccolta dati neurochirurgici      | <p>Utilizzo della piattaforma RedCap per la raccolta strutturata ed elaborazione dei dati diagnostici (neuroradiologici, neurofisiologici, istologico-molecolari) al fine del loro utilizzo intra-operatorio integrato, e per realizzare un database neurochirurgico, che comprenda oltre ai dati medici (informazioni cliniche, laboratoristiche e legate al neuroimaging e neuromonitoring) anche dati biologici, genetici ed epigenetici delle patologie trattate.</p>   |
| Implementazione tecnologica in NCH             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi dell'utilizzo intra-operatorio di strumenti tecnologici innovativi: robot, O-arm, ecografo con funzioni avanzate (integrazione con navigazione, visualizzazione di mezzo di contrasto);</li> <li>• acquisizione della LITT (laser interstitial thermal therapy) e sua applicazione per il trattamento di selezionate neoplasie cerebrali mediante approccio robot guided;</li> <li>• Sviluppo della neurochirurgia oncologica fluorescence guided (attualmente eseguita esclusivamente mediante 5-ALA) con l'acquisizione di filtro per la fluoresceina</li> </ul>   |
| Neuroncologia                                  | <p>Identificazione di biomarcatori predittivi e prognostici in grado di migliorare e personalizzare l'iter terapeutico dei pazienti oncologici e di guidare la valutazione della risposta ai trattamenti.</p> <p>Realizzazione di studi clinici con trattamenti farmacologici di nuova generazione e personalizzati.</p> <p>Contributo, all'interno della Rete EUROCAN, alla realizzazione nuovi registri di tumori del SNC.</p>  |

## Area Neurologia d'urgenza

La separazione tra il percorso di emergenza-urgenza presso i Poli Ospedale Maggiore e Policlinico S. Orsola da quello di attività in elezione presso l'Ospedale Bellaria, privo di PS, garantisce una corretta programmazione delle attività di quest'ultimo su un'articolata gamma di attività specialistiche in elezione.

### **Polo IRCCS Ospedale Maggiore**

- *UOC Neurologia e Rete Stroke metropolitana*
- *UOSI Neuroradiologia Ospedale Bellaria*
- *UOSI Neurochirurgia vascolare e d'Urgenza e Neurotraumatologia*
- *UOC Medicina Riabilitativa e Neuroriabilitazione*
- *UOC Interaziendale Neuropsichiatria dell'età pediatrica*

Le attività delle Neuroscienze presso il Polo Ospedale Maggiore sono prevalentemente dedicate alla diagnosi ed al trattamento della patologia neurologica e neurochirurgica acuta del paziente adulto, ed in particolare alla patologia vascolare e traumatica.

L'Ospedale Maggiore è HUB metropolitano interaziendale delle reti tempo-dipendenti. E' dotato di PS con DEA di II livello e pertanto fornisce al suo interno un percorso diagnostico e terapeutico al paziente neurologico e neurochirurgico acuto nella sua complessità.

La riorganizzazione della Rete Stroke metropolitana di Bologna iniziata nel 2018 ha individuato l'Ospedale Maggiore come unico Hub per la trombolisi e la trombectomia meccanica nell'ictus ischemico. La Stroke Unit dell'Ospedale Maggiore è stata individuata come Stroke Unit di II livello in area metropolitana, nella rete stroke provinciale (IRCCS S. Orsola, Ospedale di San Giovanni in Persiceto, Ospedale di Bentivoglio) ed extra-provinciale con l'Ospedale S. Maria della Scaletta di Imola, unico ospedale Spoke della rete che esegue trombolisi e di cui l'Ospedale Maggiore è Hub per la trombectomia meccanica.

La riorganizzazione della Rete Stroke Metropolitana ha determinato nel triennio 2018-2020 (media annua di trombolisi = 265 e trombectomie = 161) un netto aumento dei trattamenti fibrinolitici ed endovascolari rispetto al triennio precedente 2015-2017 (media annua trombolisi = 95 e trombectomie = 34).

L'Istituto delle Scienze Neurologiche negli ultimi tre anni è risultato la prima struttura italiana per numero di trombolisi e trattamenti di trombectomia.

La UOC Neurologia e Rete Stroke metropolitana dell'Ospedale Maggiore nell'anno 2020 ha registrato 1.289 ingressi - 539 negli 8 letti monitorati e 750 nei letti a degenza ordinaria- (dati Areas), sono stati dimessi 810 pazienti cerebrovascolari acuti, 696 ictus ischemici, 106 emorragie cerebrali e 8 emorragie subaracnoidee, volumi di attività ben superiori ai 500 ricoveri/anno richiesti dalle Stroke Unit di 2° livello del DM70/2015. I restanti ricoveri sono relativi a patologia neurologica acuta non vascolare (encefaliti, stati di male epilettico, GuillainBarré, miastenien, ecc.).

Il nuovo PDTA Stroke interaziendale metropolitano attivato nel dicembre del 2020, è inserito in un percorso di certificazione ISO con ente esterno (RINA Service spa di Genova).

Ulteriori importanti sviluppi nel corso del 2020 volti a rafforzare il setting assistenziale e le potenzialità di ricerca sono stati:

- marzo 2020 spostamento della guardia neuroradiologica diagnostica (notti e festivi) all'Ospedale Maggiore, con reperibilità (notti e festivi) per indagini urgenti presso Ospedale Bellaria
- ottobre 2020 installazione di Monitor multiparametrici (n=8) presso Stroke Unit del Maggiore, pur senza le caratteristiche prescritte in una terapia semintensiva, e rinnovo sistema di Telemetria (n=7) nei restanti letti di degenza ordinaria della Neurologia OM
- aprile 2020 certificazione SINSEC (Società Italiana di Neurosonologia ed Emodinamica Cerebrale) del servizio di Neurosonologia attivato nel 2019 per l'esecuzione di Ecocolordoppler TSA e Transcranico.

L'analisi delle **attività assistenziali** dell'urgenza-emergenza delle Neuroscienze svolte presso il polo IRCCS Ospedale Maggiore sviluppate, in particolare, dal 2018, la pianificazione dell'ulteriore sviluppo delle stesse

nei prossimi anni per aumentare il numero e qualità delle prestazioni ed il completamento della implementazione della Rete Stroke metropolitana individua i seguenti elementi che verranno sviluppati nel prossimo triennio:

| Area di intervento   | Azione  |
|--|---|
| Stroke Unit semintensiva   | Realizzazione di un nuovo reparto UOC Neurologia OM dotato di una Stroke Unit semintensiva (8 PL) e degenza ordinaria Neurologia (16 PL) presso un Corpo D (piano 7). Collocazione nel medesimo piano (ala lunga, piano 7) anche delle restanti strutture della Neurologia (Day Service Neurologico, Ambulatori di Neurologia, Neurofisiologia e Neurosonologia, studi medici). |
| Sala angiografica dedicata all'attività neuroradiologica                           | Realizzazione in contiguità con la Stroke Unit di sala angiografica dedicata alle attività neuroradiologiche con acquisizione di angiografo biplano (dotato di TC cone beam) con relativa creazione di area dedicata neuroradiologica comprendente anche TC 128 strati, per lo studio della patologia neurologica/neurochirurgica tempo dipendente ed urgente                   |
| Tempistiche del percorso intra-ospedaliero del paziente con ictus ischemico        | Riorganizzazione e razionalizzazione della logistica delle diverse attività della UOC Neurologia e Rete Stroke metropolitana (degenze, day servizi ed ambulatori, neurofisiologia) e della UOC Neuroradiologia (angiografia, TC, area refertazione e guardia attiva)  |
| Gestione dei ricoveri neurologici acuti urgenti non vascolari presso l'OM          | Concentrazione dei ricoveri presso la UOC Neurologia e Rete Stroke metropolitana anziché dispersione presso UUOO del Dipartimento medico o Medicina d'Urgenza e realizzazione di attività integrata con Clinica Neurologica Neuromet presso IRCCS-AOSP S. Orsola) e le altre UOC di Neurologia presso il polo IRCCS Ospedale Bellaria.  |
| Attuazione del Programma Neurochirurgia Vascolare e d'Urgenza e Neurotraumatologia | Adeguamento tecnologico delle sale operatorie dell'OM e dotazione di PL al fine di ottimizzare il trattamento chirurgico del paziente con stroke emorragico e realizzazione di un'area dedicata alla neuroranimazione con implementazione di attività di consulenza neuroanestesiologica oltre ad assistenza dedicata in sala angiografica.                                     |
| Offerta Neurofisiologica   | Progetto di miglioramento per quanto riguarda le indagini per pazienti interni ricoverati, specialmente nei reparti di terapia intensiva e per il monitoraggio neurofisiologico in sala operatoria ortopedica per chirurgia del rachide   |

|  |   |
|--|---|
| Offerta Neurosonologica  | L'ambulatorio di Neurosonologia (certificato SINSEC da Aprile 2020) proseguirà potenziandole progressivamente le attività su: a) patologia cerebrovascolare su ictus ischemico e TIA; b) monitoraggio TCCD dei pazienti con ESA per prevenzione/monitoraggio vasospasmo cerebrale; c) studio con Ecodoppler transcranico del paziente con politrauma o arresto cardiocircolatorio; d) studio della finestra orbitaria (optic nerve sheath diameter -ONSD: studio della guaina e del nervo ottico in varie tipologie di pazienti: ipertensione endocranica, pseudotumor cerebri, idrocefalo, infarto maligno di MCA, neurite ottica).  |
| Offerta neuropsicologica   | Creazione di un ambulatorio di Neuropsicologia presso Ospedale Maggiore per lo studio in fase acuta e di follow up della patologia cerebrovascolare e neurologica acuta: ictus ischemici e emorragici moderati-gravi con interessamento corticale (oltre a forme talamiche), ESA, encefaliti acute infettive e non infettive, sia a fini diagnostici che prognostici per impostare il programma riabilitativo individuale (PRI) e pianificare la riabilitazione cognitiva.<br><br>Particolare attenzione verrà data anche a pazienti con patologie cerebrovascolari su base genetica (CADASIL, FABRY), connettivopatie, vasculiti SNC, amiloidosi cerebrale, demenza vascolare. |
| Percorso diagnostico-terapeutico del paziente con ictus ischemico acuto presso l'Ospedale di Imola (Spoke)   | Realizzazione di un PDTA interaziendale con risoluzione delle problematiche relative alla impossibilità di eseguire neuroimaging avanzato per trombolisi >4.5 ore e alla mancanza di procedura TEST per trasporto urgente.  |
| Offerta neuroradiologica di esami RM a fini assistenziali e di ricerca per pazienti cerebrovascolari e con patologia neurologica e neurochirurgica acuta | Sostituzione del sistema RM 1.5T esistente.   |
| Gestione del paziente con dell'attacco ischemico transitorio (TIA)   | Realizzazione nuovo PDTA TIA interaziendale metropolitano integrato con la Clinica Neurologica Neuromet presso il Policlinico S. Orsola.  |

L'**attività scientifica** del Polo IRCCS OM è strettamente integrata con l'attività assistenziale ed è indirizzata all'ambito delle patologie cerebrovascolari con studi clinici, organizzativi ed in alcuni casi traslazionali. L'attività di ricerca negli ultimi due anni ha avuto un impulso significativo: nel 2018 erano attivi 2 studi (un RCT di fase 3 e uno studio osservazionale) mentre tra il 2019 e il 2020 sono stati attivati 5 RCT su ictus ischemico acuto (di cui 2 di fase 2) e sull'emorragia cerebrale acuta e 10 studi osservazionali in ambito cerebrovascolare, tutti attivi e con reclutamento di pazienti. Tale attività ha contribuito ad un sensibile incremento nell'ultimo biennio del n. delle pubblicazioni e dei progetti in ambito neurovascolare.

Principali temi di ricerca che verranno sviluppati nel periodo 2022-2024

| Progetto   | Descrizione ed obiettivi  |
|--|---|
| ONE STOP: the Direct to Angio Suite workflow- DTAS   | Implementazione di un setting assistenziale - unico sul territorio nazionale - con il trasporto diretto in sala angiografica del paziente con stroke ischemico ed esecuzione, grazie all'angiografo biplano di ultima generazione, in via di acquisizione, di TC cerebrale, angio-TC e TC perfusione e, se indicato, intervento di edoarteriectomia con significativa riduzione dei tempi di trattamento.   |
| Robotica e intelligenza artificiale in Neurointerventistica  | Acquisizione di un sistema robotico integrato all'angiografo che utilizzerà anche strumenti di Intelligenza Artificiale (AI) e di learning machine con l'integrazione con sistemi automatizzati di valutazioni del neuroimaging (RAPID-AI), e di robotica correlata alla attività neurointerventistica. L'innovazione della robotica applicata alla neurointerventistica favorirà una sempre maggiore standardizzazione ed automatizzazione delle procedure, permettendo di svolgere in maniera standardizzata compiti ripetitivi (aumento delle performance) e complessi (aumento della sicurezza). Rappresenta anche un importante strumento formativo che potrà favorire la leadership del centro neurointerventistico dell'Istituto |
| OTC endovascolare e studio di parete   | Studio di imaging endovascolare con tecnica OCT della patologia carotidea in corso di stenting. Studio RM con tecniche di Vessel Wall Imaging (VWI) nei pazienti con patologia cerebrovascolare (es vasculiti). Lo strumento acquisto grazie al finanziamento di Fondazione Bancaria.   |
| Correlati clinici radiologici e neuropsicologici e strategie neuroriabilitative in fase acuta e cronica nell'ictus ischemico | Definizione di percorsi specifici per la raccolta sistematica di indicatori prognostici clinico-strumentali-laboratoristici in pazienti con ictus ischemico ed emorragico; verrà definito il follow up neuropsicologico con l'individuazione dei piu' appropriati percorsi neuro-riabilitativi utilizzando strumenti a) di riabilitazione cognitiva (disturbi visuo-spaziali e Neglect, agnosie e aprassie; b) rTMS con Campi Elettromagnetici Pulsati (PulsedElectroMagneticFields, PEMF) e in particolare con campi magnetici a bassa frequenza e bassa intensità (ELF-MF). Per il trattamento in fase acuta dell'ictus.  |
| Valutazione emocoagulativa per un trattamento personalizzato   | Implementazione del tromboelastogramma (ROTEM) nei pazienti con ictus ischemico sottoposto a trombolisi e in quelli con emorragia cerebrale spontanea (vedi anche RF2019, studio FIBER, PI Dr. Zini).<br><br>Studi di aggregazione piastrinica (aggregometria ad impedenza; es Multiple ElectrodeAggregometry - Multiplate Analyzer®, Roche Diagnostics International Ltd Switzerland) nei pazienti con ictus ischemico in corso di terapia antiaggregante o naive dimessi con prevenzione secondaria con terapia antiaggregante, nei pazienti sottoposti a interventi endovascolari con posizionamento di stent extra e/o intracranici.  |
| Determinanti genetici delle patologie cerebrovascolari   | Definizione protocolli di studio genetico (pannelli) e genomico delle connettivopatie, delle malattia dei piccoli vasi cerebrali e delle patologie emorragiche cerebrali, con la finalità di comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici e stratificazione dei pazienti per il corretto indirizzo a specifici approcci terapeutici in particolare preventivi.   |

|  |  |
|--|--|
| Studi omici della patologia cerebrovascolare | In collaborazione con il Laboratorio Unico Metropolitano che ha sede all’Ospedale Maggiore realizzazione delle facilities e definizione dei percorsi finalizzati alla raccolta sistematica di liquidi biologici (siero e liquor) e tessuti (coaguli/trombi) in pazienti con patologie cerebrovascolari, in particolare in fase acuta, con la possibilità di eseguire studi omici e di alimentare la Biobanca dell’Istituto.  |
| Telemedicina                                 | Implementazione di consulenza <i>TeleStroke</i> per gli ospedali periferici dell’AUSL Bologna ed Imola nelle fasi acute e <i>Teleconsulenza neurologica</i> domiciliare per la fase di follow up.<br><i>Teleriabilitazione</i> nel paziente con ictus ischemico dimesso con modalità di Early Support Discharge (ESD)  |
| Stroke LINK                                  | Creazione di rete dati di linkage dei pazienti cerebrovascolari a partenza dalla cartella clinica elettronica (sCCE), con integrazione dei dati di monitoraggio multiparametrico, con database aziendali (Mysanità, RIS-PACS) e regionali (banche dati farmaceutica FED, AFT, banca dati ISTAT per mortalità, progetto SOLE, ecc). Sviluppo di algoritmi diagnostici, di processo e prognostici dei pazienti con ictus utilizzando intelligenza artificiale (AI) e learning machine. |

## **Polo IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di S. Orsola**

- *UOC Interaziendale Neuromet, UOS-Neurologia-AOU*
- *UOC Interaziendale Neuropsichiatria dell'età pediatrica*
- *UOSI Interaziendale Programma Neuroradiologia con Tecniche ad elevata Complessità*
- *UOSI Interaziendale Neurochirurgia Pediatrica*

Presso il Polo Policlinico di S. Orsola operano strutture dell'Istituto con funzioni interaziendali le cui attività assistenziali ed i programmi di ricerca sono focalizzate sulla patologia neurologica non-vascolare sia dell'adulto che dell'età evolutiva e sulla patologia neurochirurgica pediatrica che utilizza il supporto intensivistico neonatale e pediatrico assente presso il Polo dell'Ospedale Bellaria, e con il supporto specialistico fornito dalla struttura di neuroradiologia diagnostica interaziendale.

Per garantire da parte dell'Istituto una efficace integrazione sul territorio metropolitano delle funzioni neurologiche dell'adulto e dell'età evolutiva dal 1 Gennaio 2019 la UOC di Neurologia del Policlinico è stata inserita nella UOC interaziendale Clinica Neurologica - Rete Neurologica Metropolitana (NeuroMet), assorbendone le funzioni, mentre a partire dal 1 gennaio 2020 la UOC di Neuropsichiatria con la UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Bellaria ha dato vita alla UOC Interaziendale Neuropsichiatria dell'età pediatrica.

L'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna è sede della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Alma Mater Studiorum di Bologna. Il Policlinico è dotato di 87 Unità Operative con 1.515 posti letto con un organico totale di quasi 7.000 dipendenti e docenti medici universitari in convenzione. Nel Policlinico si effettuano circa 49.000 ricoveri all'anno e oltre 3.300.000 prestazioni specialistiche per esterni. Il Policlinico nel settembre 2020 è stato riconosciuto IRCCS sulle tematiche dei trapianti e del paziente critico e per la gestione medica e chirurgica integrata delle patologie oncologiche.

In ambito assistenziale la *UOS Neurologia AOU* rappresenta il punto di riferimento per le patologie del sistema nervoso centrale e periferico, con esclusione dell'età infantile. L'attività è articolata in: i) consulenze ai pazienti ricoverati e al PS con copertura delle urgenze e reperibilità per l'accertamento della morte cerebrale; attività diagnostica in ambito neurofisiologico e neuropsicologico; ii) attività ambulatoriale per patologie specifiche e malattie rare e per la gestione delle complicanze neurologiche di patologie complesse gestite al Policlinico; iii) trattamenti ad alto costo quali terapie immunomodulanti e con farmaci biologici per malattie rare neuromuscolari, paraneoplastiche ed autoimmuni.

La Neurologia AOU contribuisce inoltre ad assicurare un significativo apporto alle esigenze assistenziali neurologiche espresse nel bacino di utenza metropolitano, nell'ambito di PDTA per patologia (disturbi del movimento, disturbi neurocognitivi e comportamentali, - sede di CDCD per le demenze- malattie neuromuscolari, malattie cerebrovascolari -TIA, minor stroke e ad esordio giovanile, familiare-), integrati con le altre Strutture Neurologiche dell'Istituto e con il territorio.

Le prestazioni, tutte ambulatoriali o di consulenza hanno nei primi 9 mesi del 2021 raggiunto il numero di 13.000 in aumento di oltre il 20% rispetto allo stesso periodo del 2017. L'attività assistenziale è accompagnata ad attività formativa di tutoraggio degli studenti dei corsi di studio di I, II e III Ciclo della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna.

Le principali aree di intervento in ambito **assistenziale** nel periodo 2022-24 sono le seguenti:

| Area di intervento   | Azione   |
|--|--|
| Dotazione di posti letto destinati neurologia d'urgenza              | Superando un limite evidente fin dalla istituzione negli anni '90 della UOC di Neurologia presso l'AOU, nell'ambito della Medicina d'urgenza dell'AOU verrà istituita un'area di degenza di Neurologia d'Urgenza. È prevista una dotazione di almeno 6 PL per patologia neurologica urgente non cerebrovascolare. L'intervento faciliterà la della gestione della fase acuta anche attraverso un diretto accesso ai laboratori dell'Istituto e all'eventuale trasferimento nella fase-post presso le strutture dell'Istituto dell'Ospedale Bellaria se indicato. |
| Apertura di un DH-DS Neurologico                                     | Verranno individuate risorse e spazi per l'attivazione di un day hospital e day service  |
| Monitoraggi neurofisiologici in Terapia intensiva                    | Verrà strutturato il monitoraggio neurofisiologico in Terapia Intensiva del paziente con disturbo della coscienza, stato di coma, stato epilettico, delirium, deficit periferico post ventilazione assistita ecc., e durante interventi cardiocirurgici e durante interventi in endoscopia sull'aorta  |
| Adeguamento tecnologico e logistico delle attività neurofisiologiche | Verranno acquisite tecnologie per la diagnostica neurofisiologica, anche per l'utilizzo in sala operatoria e terapia Intensiva unitamente all' acquisizione di spazi per ambulatori, laboratori (EEG, EMG, PE e neuropsicologia), studi del personale e area per gli specializzandi, tirocinanti, laureandi.   |

**L'attività di ricerca** si è sviluppata sia su aspetti clinici, epidemiologici e terapeutici delle malattie neurologiche classiche che sugli aspetti neurologici delle condizioni mediche e chirurgiche complesse che si gestiscono nel Policlinico. In particolare all'interno del Policlinico, si sono sviluppate strette collaborazioni su filoni di ricerca peculiari con le Unità di Onco-ematologia, Trapianti d'organo, ed in particolare il trapianto di fegato, Oncologia, Terapie intensive, PS Medicina d'Urgenza, Cardiologia, Cardiocirurgia, Chirurgia Vascolare, Gastroenterologia, Malattie Infettive e Clinica Oculistica.

I 17 progetti di ricerca in corso interessano i seguenti ambiti: i) Neurologia d'urgenza, TIA, Stroke, ii) Neurologia delle condizioni mediche e chirurgiche complesse, iii) Invecchiamento cerebrale e neurodegenerazione, neuroriabilitazione, iv) Malattie neuromuscolari, malattie rare e neuroimmunologiche

La UOS Neurologia AOU svilupperà e consoliderà nuove aree della ricerca strettamente correlate al contesto multidisciplinare medico-chirurgico di eccellenza ed elevata complessità del Policlinico e grazie alla collaborazione con i Laboratori e le strutture dell'Istituto. Le principali linee di sviluppo scientifico sono le seguenti:

| Progetto  | Descrizione ed obiettivi  |
|---|---|
| Patologie cerebrovascolari  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuazione di nuovi biomarcatori nelle malattie cerebrovascolari: biomarkers retinici nel TIA e minor stroke, sia per la diagnosi differenziale nel TIA sia a scopo predittivo-prognostico sulla recidiva di stroke;</li> <li>• Caratterizzazione della malattia dei piccoli vasi ad esordio giovanile e della Capsular Warning Syndrome (CWS)</li> <li>• Partecipazione al Registro italiano sul doppio antiaggregante nel TIA e minor stroke</li> <li>• Ricerca organizzativa: efficacia sulla riduzione del rischio di stroke a lungo termine del modello assistenziale Fast Track-TIA</li> </ul>   |
| Complicanze neurologiche della cardiocirurgia e degli interventi endovascolari sull'aorta | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definizione di uno score predittivo delle complicanze neurologiche sia a breve che a lungo termine, comprese quelle cognitive.</li> <li>• Predittori neurofisiologici di danno midollare</li> </ul>  |
| Patologie Onco-ematologiche   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurotossicità acuta e a lungo termine da CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. markers precoci di neurotossicità (profilo citochinico, biomarkers, items neuropsicologici, markers neurofisiologici, di neuroimaging e del metabolismo cerebrale)</li> <li>b. Registro italiano neurotossicità da CAR-T</li> </ul> </li> <li>• Neurotossicità da anticorpi bi-specifici: epidemiologia e caratterizzazione clinica</li> </ul>  |
| Patologie oncologiche   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromi neurologiche paraneoplastiche (SNP): ruolo della risposta immunitaria nella prognosi tumorale</li> <li>• Definizione delle complicanze neurologiche da immune-checkpoint inhibitors (ICIs)</li> </ul>   |
| Neurologia dei trapianti e Neurogastroenterologia   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicanze neurologiche acute e a lungo termine (cognitive) nel trapianto di fegato e di cuore</li> <li>• Trapianto di fegato nella MNGIE (studio internazionale)</li> <li>• Incidenza di cause genetiche nella pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO)</li> </ul>   |
| Disturbi Cognitivi e Comportamentali  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia della stimolazione elettrica transcranica a basso voltaggio sull'apatia nelle Demenze neurodegenerative</li> <li>• Utilizzo della stimolazione emozionale per l'enhancement cognitivo nelle demenze degenerative iniziali e correlazioni di neuroimaging funzionale</li> <li>• Telemedicina: validazione test di screening e batteria neuropsicologica completa (studi italiani in corso)</li> <li>• Incidenza e caratterizzazione dei disturbi cognitivo/comportamentali a lungo termine nel post-COVID; per il gruppo di pazienti con infezione da COVID ricoverati in Terapia Intensiva., lo studio è già in corso. Impatto dei nuovi anticorpi monoclonali sulla Malattia di Alzheimer (dal 2023)</li> </ul> |

## Area Neuroriabilitazione

- *UOC Medicina Riabilitativa e Neuroriabilitazione*
- *UOC Medicina Riabilitativa Infantile*
- *UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla*
- *UOSI Medicina Riabilitativa Ospedale Bellaria*

Le quattro unità organizzative dell'area di neuroriabilitazione nel biennio 2019-2020, hanno nel complesso generato 664 ricoveri di riabilitazione intensiva, di cui 146 di alta specialità neuroriabilitativa, ai quali si aggiungono 432 ricoveri di day hospital riabilitativo intensivo. Questo volume di attività assistenziale è generato complessivamente da 28 PL di degenza ordinaria, di cui 10 di alta specialità, e da 3 PL. di day hospital.

L'attività ambulatoriale è incentrata prevalentemente alla riabilitazione dello Stroke, della Malattia di Parkinson e parkinsonismi, della Sclerosi Multipla, della SLA, del neuro-trauma cerebrale e spinale, delle disabilità neuromotorie dall'infanzia. La produzione ambulatoriale si attesta su circa 20.000 prestazioni/anno (19.308 nel 2019).

Presso l'Istituto la cura e l'assistenza delle malattie neurologiche croniche a più elevato impatto epidemiologico sono organizzate mediante Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), che pongono l'Istituto in relazione con la quasi totalità dei dipartimenti clinici dell'Azienda USL e con i centri spoke del modello a rete regionale, in modo tale da garantire la continuità fra degenza ospedaliera, terapia ambulatoriale e assistenza domiciliare. Un tale approccio applicato agli ambiti delle patologie neurologiche cronico-degenerative, neurovascolari e neurotraumatiche consente di promuovere opportunità per la pratica professionale e ricerca traslazionale.

I percorsi della neuroriabilitazione dell'IRCCS ISNB sono integrati nell'ambito di reti di patologia:

- Nel sistema metropolitano, secondo i PDTA (PDTA del paziente con malattia di Parkinson; PDTA per il paziente con Sclerosi Multipla; PDTA del paziente con SLA; PDTA del paziente con Stroke; PDTA per le malattie neuromuscolari rare dell'età evolutiva e dell'adulto; PDTA del paziente con Gravi Cerebrolesioni; Percorso del paziente con mielolesioni traumatiche.
- In Regione Emilia-Romagna, nelle reti multidisciplinari e della riabilitazione (Rete GRACER; Rete Mielolesioni; Rete/osservatorio Sclerosi Multipla; Rete per la riabilitazione delle gravi disabilità neuromotorie in età evolutiva.
- Nella rete nazionale IRCCS RIN, nei programmi e progetti di neuroriabilitazione dell'Istituto virtuale nazionale Parkinson – Disordini del Movimento, dell'Istituto virtuale nazionale SM - disordini neuroimmunologici e di altri Istituti virtuali di prossima attivazione, così come nelle attività della piattaforma di teleneuroriabilitazione della RIN.

Nel 2020 è stato sottoscritto un accordo pluriennale fra IRCCS ISNB e Montecatone Rehabilitation Institute, uno dei primi cinque centri europei per il trattamento delle lesioni midollari, finalizzato a promuovere azioni comuni nel contesto dei percorsi clinici per mielolesioni e cerebrolesioni, nel contesto delle procedure e tecnologie per la neuroriabilitazione e nel contesto delle attività di ricerca.

L'integrazione assistenziale e scientifica tra l'Istituto delle Scienze Neurologiche ed il Montecatone Rehabilitation Institute rappresenta una dei progetti più rilevanti del piano strategico e verrà sviluppato dalle Direzioni dell'istituto seguendo le linee di programmazione che verranno definite dalla Giunta regionale.

Le principali azioni in ambito **assistenziale** sono le seguenti:

| Area di intervento   | Azione  |
|--|---|
| <p>Setting delle attività neuroriabilitative ed introduzione di nuove tecnologie a supporto dei processi di riabilitazione e di vita indipendente presso il polo Ospedale Bellaria</p> | <p>Verrà realizzato un Day Service Riabilitativo (DSR) su una superficie di circa 1000 mq integrato e multidisciplinare orientato alle tecnologie per la valutazione e per la riabilitazione ed alle procedure specialistiche di tipo interventistico per lo sviluppo di programmi riabilitativi individuali. L'area clinica di intervento riguarderà i percorsi multi-specialistici e/o PDTA per Sclerosi Multipla, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Malattia di Parkinson, Disabilità neuromotorie dall'infanzia all'età adulta, neuro-trauma (Cerebrolesioni e Mielolesioni), cerebrovascolare (Stroke) ed altre disabilità neurologiche. Verranno condivise le risorse tecnologiche ad alto costo (es. robotica) grazie anche alla implementazione di nuove professionalità e competenze (bioingegnere, TO, ecc).</p> <p>Il team multidisciplinare del DSR opererà in raccordo e continuità con l'HUB ambulatoriale inviante ed il team leader (medico fisiatra) della linea ambulatoriale inviante. Verranno considerate le possibili integrazioni con il Day Service Riabilitativo dell'Ospedale Maggiore e con il contesto di Corte Roncati.</p> <p>La realizzazione del progetto prevede: i) un piano di investimenti tecnologici; ii) accordi con UNIBO per l'acquisizione di qualificate competenze Bioingegneristiche; iii) accordi con strutture del privato accreditato per la collaborazione su strumentazioni robotiche; iv) accordi con Istituti di Ricerca per lo sviluppo tecnologico (ad es integrando la convenzione in essere con IIT); v) adeguamento del set di risorse professionali (neuropsicologia, terapia occupazionale, tecnico di neurofisiopatologia, tecnico ortopedico).</p> <p>Le "funzioni esperte" da realizzare nel DSR sono: Laboratorio per la diagnosi e trattamento delle ipertonie muscolari e deformità; Laboratorio di Riabilitazione Robotica e Realtà Virtuale; Laboratorio di Assistive technology; Laboratorio di Tele-riabilitazione; Laboratorio di neuromodulazione e neurostimolazione; Laboratorio di diagnosi e riabilitazione delle funzioni cognitive; Laboratorio di analisi del movimento.</p> |
| <p>Pool di professionisti della riabilitazione dedicato alle attività neuroriabilitative dei poli Ospedale Bellaria ed Ospedale Maggiore.</p>  | <p>Realizzazione di un'Unità Assistenziale all'interno dell'Istituto composta da circa 30 professionisti della riabilitazione (fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali) che verranno stabilmente impegnati in attività assistenziali per la neuroriabilitazione nei due poli ospedalieri dell'IRCCS.</p> <p>Tale setting configurerà un modello efficiente ed efficace sia sul piano assistenziale che della ricerca clinica.</p> <p>Le competenze multidisciplinari ultraspecialistiche permetteranno di fare fronte ai rilevanti volumi di attività erogati in tali ambiti (negli anni 2018 e 2019 oltre 100.000 prestazioni/anno) favorendo il supporto alle attività di ricerca correlate.</p>   |
| <p>Supporto strutturato all'attività di ricerca e formativa neuroriabilitativa</p>   | <p>Istituzione di un Programma (UOSI) di Fisioterapia per le neurodisabilità. In collaborazione con l'Università di Bologna la nuova struttura sarà composta da docenti del Settore Scientifico Disciplinare MED/48 e da almeno 5 fisioterapisti dedicati (in parte dipendenti del SSR ed in parte con contratto da collaboratore della ricerca sanitaria ex L 205/2017). La nuova struttura contribuirà allo sviluppo che la neuroriabilitazione nell'IRCCS sta assumendo con l'introduzione delle nuove tecnologie a supporto dei processi di riabilitazione e di vita indipendente quali in particolare telemedicina/teleriabilitazione e riabilitazione robotica.</p>   |

|   |  |
|---|--|
| <p>Ulteriori aree di intervento organizzativo</p> | <p>Organizzazione di un'area di degenza integrata (NPI, NCH pediatrica e Medicina Riabilitativa infantile) a valenza riabilitativa per il paziente pediatrico e rimodulazione organizzativa e logistica della neuroriabilitazione acuta e semintensiva riabilitativa nella linea neurotrauma e neurovascolare nell'Ospedale Maggiore.</p> <p>Istituzione di un percorso specialistico di riabilitazione neuro-oncologica.</p> <p>Sviluppo di linee di integrazione tra l'Istituto e Montecatone Rehabilitation Institute. L'integrazione avverrà in particolare nell'ambito dei percorsi integrati per mielolesioni e per cerebrolesioni, dei protocolli per riabilitazione robotica del cammino, della implementazione di tecnologie e procedure per tele-riabilitazione, della costruzione di database per la raccolta armonizzata dei dati.</p> |
|---|--|

L'attività scientifica sviluppata in ambito neuroriabilitativo è strettamente integrata con l'attività assistenziale ed è indirizzata ai seguenti ambiti: a) funzione del cammino nel paziente Parkinsoniano (GT-LT MAECI Italia-Israele), b) teleneuroriabilitazione (protocolli VRRS nella RIN), c) rieducazione robotica del cammino con esoscheletri (RF GR-2018), d) interfacce di controllo per sistemi robotici (FETPROACT-EIC-05-2019 MAIA), e) prevenzione delle deformità dell'anca nei bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile, f) studio care pathways riabilitativi per bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile, g) marcatori neuropsicologici e neuroradiologici di connettività cerebrale (CO-CRAN), h) neuromodulazione nel disturbo di attenzione lateralizzato (SMART-ATLAS e SMART-TRACE SG-2018-12367527).

Principali temi di ricerca che verranno sviluppati nel periodo 2022-2024

| Progetto   | Descrizione ed obiettivi   |
|--|--|
| <p>Armonizzazione dei protocolli riabilitativi ed analisi con AI</p> | <p>Verranno armonizzati protocolli riabilitativi specifici per patologia (Paralisi Cerebrale Infantile, Parkinson, SM, Stroke ecc.) per la raccolta di dati multidimensionali omogenei da analizzare con strumenti avanzati di AI, deep learning ecc. con finalità prognostiche e soprattutto per ottenere indicatori di efficacia dell'intervento terapeutico.</p>  |
| <p>Piattaforme tecnologiche e di telemedicina</p>                    | <p>Implementazione e sviluppo della piattaforma tecnologica di teleneuroriabilitazione realizzata nell'ambito della Rete IRCCS RIN; sviluppo delle funzioni di telemedicina/teleriabilitazione nella rete dei servizi dell'area metropolitana bolognese; realizzazione di una piattaforma tecnologica per rehab/assistive technology (inclusa riabilitazione con mezzi robotici); realizzazione di database per la raccolta armonizzata di dati e di una Cartella Elettronica Riabilitativa. Sviluppo di piattaforme tecnologiche integrate di "home training", rivolte anche alle persone con profili severi di disabilità.</p> |

|  |  |
|--|--|
| Biosensoristica in neuroriabilitazione | Studio di biomarkers e biosegnali utilizzati per l'accuratezza diagnostica e prognostica (coscienza, funzioni, ritmi, regolazione vegetativa) e per il monitoraggio funzionale unitamente allo sviluppo di interfacce uomo/macchina e per interazioni "smart" con l'ambiente (ambienti interattivi e facilitanti).                   |
| Carrozzina intelligente                | Studio e realizzazione della "carrozzina intelligente", basata su sistemi di AI per <i>powered mobility</i> per pazienti con severa compromissione motoria e cognitiva, sia di età adulta che di età pediatrica. Il progetto verrà realizzato in collaborazione con IIT nell'ambito di una convenzione quadro sottoscritta nel 2021. |
| Validazione di protocolli terapeutici  | Definizione e validazione di protocolli di i) rieducazione robotica del cammino tramite esoscheletri, nel paziente mieloleso (in collaborazione con Montecatone Rehabilitation Institute); ii) di misure di functioning (menomazione, attività e partecipazione) e di outcome.   |
| Ricerca organizzativa                  | Sviluppo e studio dei modelli di PDTA e del loro impatto in termini di salute e vita indipendente.   |

## Area diagnostico-interventistica

L'attività neuroradiologica diagnostica ed interventistica dell'Istituto si avvale della seguente dotazione tecnologica:

| Strumentazione                        | Anno di acquisizione | Principali dotazioni  |
|---------------------------------------|----------------------|---|
| RM 3 T – Ospedale Bellaria            | 2017                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bobina head/neck 64 canali <sup>1</sup>H</li><li>• Bobina head/neck 20 canali <sup>31</sup>P</li><li>• Head Coil <sup>23</sup>Na</li><li>• Strumentazioni RM compatibili per stimolazione (visiva, uditiva, termica) e registrazione di segnali neurofisiologici EEG ed EMG</li></ul> |
| RM 1.5 T - Ospedale Bellaria          | 2017                 | Bobina head/neck 20 canali <sup>1</sup> H   |
| TC - Ospedale Bellaria                | 2017                 | 128 strati  |
| Agiografo biplano - Ospedale Bellaria | 2012                 |   |
| RM 1.5 T – Ospedale Maggiore          |                      | Head coil <sup>1</sup> H  |
| TC – Ospedale Maggiore                |                      | 128 strati  |

L'assetto organizzativo attuale delle attività Neuroradiologica dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna è stato definito nel dicembre 2019 e nel dicembre del 2021 con la finalità di potenziare le specificità sia diagnostiche che interventistiche strumentali alle articolate attività clinico-chirurgiche dell'Istituto un:

- *UOC Neuroradiologia*
- *UOSI Neuroradiologia Ospedale Maggiore*
- *UOSI Programma Neuroimmagini Funzionali e Molecolari e Laboratorio Neuroimmagini*
- *UOSI Programma interaziendale Neuroradiologia con Tecniche ad elevata complessità*

I principali obiettivi che l'Area Diagnostica dell'IRCCS perseguirà nel prossimo triennio sono riconducibili ai seguenti temi:

- Integrazione dell'attività delle quattro strutture che contribuiscono alle attività dell'Area Diagnostica dell'IRCCS
- Implementazione di tecniche diagnostiche attualmente non disponibili (in particolare in ambito di Risonanza Magnetica), ed applicazione estensiva in ambito Neurologico e Neurochirurgico nell'età adulta, pediatrica, neonatale e fetale

E' prevista l'acquisizione presso la sede Ospedale Bellaria di un ulteriore scanner RM ad alto campo (3T) ad elevate performance e con aggiornamento stato dell'arte delle sequenze di acquisizione, per prioritariamente incrementare l'offerta assistenziali con conseguenti ricadute scientifiche, evitando l'attuale

dispersione in strutture accreditate di esami su pazienti in carico all'Istituto (1500 esami/anno), di "prese in carico urgenti" (1.900 esami/anno) e per fare fronte ai circa 500 esami/anno di RM previsti nella fase iniziale di avvio delle attività di neuro-radiochirurgia.

**Attività assistenziale.** L'estensione dell'attività assistenziali neuroradiologiche dell'Istituto in Area Metropolitana si integrerà nel progetto di qualificazione e razionalizzazione dell'assetto delle funzioni neurologiche dell'età adulta ed evolutiva in via di completamento nell'ambito del territorio della provincia di Bologna.

In particolare verranno sviluppate le seguenti attività di prevalente impatto assistenziale:

| Area di intervento  | Azione  |
|---|---|
| Neuroradiologia metropolitana   | Organizzazione della nuove attività di neuroradiologia diagnostica (RM e TC) nelle nuovi sedi di attività presso il Policlinico S. Orsola e l'Ospedale di Imola.  |
| Refertazione metropolitana  | Realizzazione di un'unica piattaforma Neuroradiologica, che consenta la valutazione dei singoli casi da parte dei Neuroradiologi maggiormente esperti di quella specifica patologia (patologia oncologica, epilessia, malattie neurodegenerative, malattie neurometaboliche, malattie autoimmuni, etc.), anche in urgenza; con ulteriore crescita professionale dei Neuroradiologi dell'IRCCS ed e facilitazione della raccolta della casistica nell'ambito di progetti di ricerca. |
| Complicanze neurologiche non vascolari  | Implementazione di protocolli di indagine neuroradiologica per lo studio delle complicanze neurologiche in ambito onco-ematologico, dei trapianti d'organo e degli interventi di chirurgia cardiaca e vascolare.  |
| Neuroradiologia pediatrica  | Ulteriore sviluppo ed ottimizzazione di protocolli di indagine e percorsi per la diagnosi ed il trattamento della patologia pediatrica, neonatale ed anche fetale con riferimento, in particolare, all'apparecchiatura RM 3T di prossima installazione presso il Policlinico S. Orsola.<br>Attuazione del Progetto "0 Tesla" (RisoAmica) rivolto ai piccoli pazienti ed alle loro famiglie, che fornirà un contributo significativo all'umanizzazione dei percorsi di cura.         |
| Neuroradiologia e tecniche neurochirurgiche di nuova introduzione                       | Implementazione di protocolli neuroradiologici ottimizzati per la pianificazione ed esecuzione dei trattamenti di neuro-radiochirurgia, neurochirurgia funzionale (DBS) e per gli interventi laser in Neurochirurgia pediatrica.  |
| MR conditional  | Definizione di percorsi per l'esecuzione di esami RM in pazienti portatori di device "MR conditional", in collaborazione con le strutture di Fisica Sanitaria delle diverse sedi Ospedaliere.   |
| Nuove tecniche neuroradiologiche per lo studio della patologia cerebrovascolare cronica | Implementazione di tecniche avanzate, attualmente non disponibili, quali lo studio dettagliato in RM con bobine dedicate (di superficie, etc.) della patologia ateromastica carotidea e, più in generale, della patologia cerebrovascolare cronica.   |
| Controllo di qualità  | Definizione, valutazione e condivisione di metodologie per il controllo di qualità in diagnostica per immagini, sfruttando l'esperienza maturata nello studio avviato nel 2020 in collaborazione con IRCCS SDN.   |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Protocolli RM e TC       | Estensione ed armonizzazione dei protocolli diagnostici dell'IRCCS nell'intera area Metropolitana, per garantire la qualità dell'attività assistenziale e garantire la raccolta di dati omogenei per l'attività di ricerca.  |
| Attività interventistica | <p>Presso la sede Ospedale Bellaria è previsto un incremento dell'attività endovascolare e percutanea in elezione per patologia tumorale e vascolare anche in relazione alla recente istituzione del centro di riferimento regionale di Neurochirurgia Pediatrica che opera anche presso la sede dell'IRCCS presso il Policlinico S. Orsola.</p> <p>Verrà consolidata la strutturazione dei percorsi clinico-interventistici per il trattamento della patologia degenerativa discale.</p> <p>Verranno sviluppati di nuovi approcci interventisti mini-invasivi per il trattamento della patologia ateromasica carotidea ed il trattamento dell'Idrocefalo comunicante "eShunt" (in collaborazione con il gruppo clinico-chirurgico dedicato a questa patologia nell'IRCCS)</p> |

L'attività di ricerca, associata ad attività formativa e divulgativa sarà focalizzata a) sull'introduzione di nuove tecniche di neuroimaging ed ottimizzazione di protocolli di acquisizione, b) alla realizzazione di pipeline di analisi e c) all'introduzione nella pratica clinica e chirurgica di innovative modalità di imaging. In ambito neuro-interventistico verranno affrontati studi su device endovascolari innovativi e terapia spinale.

| Progetto                                | Descrizione ed obiettivi  |
|---|---|
| TC di perfusione nello stroke ischemico | Definizione dei protocolli di acquisizione ed analisi per studi di perfusione TC (CBF, CBV, MTT, circoli collaterali, etc.) in pazienti con stroke ischemico al fine di creare un database contenente anche i relativi dati clinici e laboratoristici, che consenta una simulazione della affidabilità dei parametri utilizzati per l'identificazione del core ischemico e della penombra ischemica (critica e non critica) anche in considerazione della prossima adozione, su base Regionale, e relativa necessaria configurazione, del Software Rapid per l'analisi degli studi di Perfusione TC in pazienti con stroke ischemico.   |
| Neuroimaging avanzato quantitativo      | <p>Implementazione delle seguenti sequenze encefaliche di RM (scanner ad alto campo 3T) e, grazie al contributo integrato del Laboratorio Neuroimmagini, delle relative pipeline di analisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)</li> <li>• Imaging del sodio</li> <li>• Spettroscopia per la rilevazione del D-2-idrossiglutarato (D2-HG) ed imaging con trasferimento di protoni ammidici (APT)</li> <li>• Arterial spin labelling (ASL)</li> <li>• Co-registrazione del segnale EEG e BOLD-fMRI (EEG fMRI)</li> </ul> <p>Le nuove sequenze e relative pipelines di analisi verranno applicate per lo studio delle seguenti patologie: malattie neurodegenerative (QSM, ASL, MRF), metaboliche (QSM, ASL), immuno-mediate ed oncologiche (QSM, imaging del sodio, sequenza D2-HG, APT, ASL), sclerosi multipla (QSM, imaging del sodio); epilessia e disordini del sonno (EEG fMRI).</p> |

|   |   |
|---|---|
| <p>Tecniche di intelligenza artificiale e deep learning applicate all'imaging</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementazione di algoritmi di Deep Learning ("superisoluzione") per incrementare la risoluzione spaziale dell'imaging morfo-strutturale (sequenze pesate in T1-, T2- e imaging di diffusione).</li> <li>• Definizione di parametri normativi multimodali per il confronto con i dati di imaging acquisiti localmente, realizzazione di dataset per testare e validare modelli avanzati di analisi di dati multimodali (Big Data ed AI). Verranno utilizzati database pubblici online di imaging morfo-strutturale e funzionale, unitamente ad altri dati multimodali (clinici, neuropsicologici, genetici, molecolari etc) quali Cam-CAN (The Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience), TGCA (The Cancer Genome Atlas Program), HBP (Human Brain Project), UK Biobank.</li> </ul>   |
| <p>Neurochirurgia imaging-guidata</p>   | <p>In stretta collaborazione con le strutture di Neurochirurgia dell'adulto e pediatrica e dell'Oncologia del sistema nervoso centrale, verranno ideate ed introdotte soluzioni innovative per migliorare il planning dell'approccio neurochirurgico, ridurre i tempi operatori e migliorare l'outcome.</p> <p><u>Chirurgia oncologica, vascolare e funzionale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• implementazione della tecnica di spettroscopia multivoxel del protone per identificare il target metabolico per guidare la biopsia stereotassica frameless, permettendo il prelievo di mirati e adeguati volumi di tessuto patologico sia nel caso di multiple lesioni che di una singola lesione;</li> <li>• implementazione della trattografia (DTT) con analisi along-tract dei principali fasci di sostanza bianca: fascio cortico-spinale, aslant, fascicolo uncinato, fascicolo longitudinale inferiore, corpo calloso.</li> <li>• integrazione delle immagini elaborate di trattografia dei fasci di sostanza bianca (DTT) e di RM funzionale (fMRI) nel sistema di neuronavigazione per il loro utilizzo intraoperatorio unitamente allo studio morfologico-strutturale.</li> </ul> <p><u>Chirurgia dell'ipofisi con approccio transfenoidale e chirurgia del basicranio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementazione della trattografia dei nervi cranici ed integrazione delle immagini elaborate nel sistema di neuronavigazione per l'utilizzo intraoperatorio unitamente allo studio morfologico-strutturale.</li> </ul> <p><u>Chirurgia dell'epilessia focale lesionale farmaco-resistente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• implementazione della tecnica di registrazione combinata EEG -fMRI per una migliore accuratezza nella identificazione del focus epilettogeno;</li> <li>• co-registrazione dell'imaging RM morfo-strutturale e funzionale con quelle dell'indagine di PET per il loro utilizzo intraoperatorio unitamente allo studio morfologico-strutturale.</li> </ul> |
| <p>Radiogenomica nelle malattie del sistema nervoso centrale</p>                  | <p>Identificazione di marcatori multimodali diagnostici, predittivi di malattia e surrogati di efficacia di trattamento- di imaging, genetici, epigenetici-molecolari, clinici, neuropsicologici- utilizzando tecniche di Intelligenza Artificiale (includendo metodiche di Machine Learning e Statistical Learning, come Support-Vector Machines, clustering con modelli bayesiani non parametrici, metodi UMAP -Uniform Manifold Approximation and Projection-, metodi di Deep Learning e Reti Neurali).</p>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>Comunicazione e Divulgazione scientifica</p> | <p>Presentazione dell'Istituto ai neo-assunti.<br/>Istituzione di due giornate annuali di Presentazione dell'Istituto alla comunità civile, incentrate sul ruolo delle figure professionali coinvolte nelle diverse fasi di cura del malato, dall'accoglienza alle attività cliniche e di diagnostica strumentale e di laboratorio, con la partecipazione delle Associazioni di Volontariato attive presso l'Istituto. Finalità: sensibilizzazione del cittadino alla partecipazione a studi scientifici, reclutamento per le attività di volontariato.</p> |
| <p>Interventistica endovascolare e spinale</p>  | <p>Partecipazione a studi multicentrici su device per il trattamento della patologia vascolare come ad esempio spirali da embolizzazione endovascolare.<br/>Studi di confronto tra il trattamento spinale trascuraneo e l'approccio chirurgico.</p>   |