



# **IRCCS – Istituto Giannina Gaslini**

## **Report Scientifico 2017**

## Sommario

<b>LA RICERCA AL GASLINI .....</b>	<b>- 1 -</b>
PRESENTAZIONE DEL DIRETTORE SCIENTIFICO .....	- 2 -
TOP ITALIAN SCIENTISTS (TIS) DELLA VIA ACADEMY .....	- 4 -
PUBBLICAZIONI - ANNO DI RIFERIMENTO 2017 .....	- 6 -
CONTRIBUTO DELLE VARIE UNITÀ OPERATIVE ALLA PRODUZIONE SCIENTIFICA 2017 .....	- 9 -
<b>LINEE DI RICERCA E PUBBLICAZIONI 2017 .....</b>	<b>- 13 -</b>
LINEA DI RICERCA 1: STRATEGIE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE .....	- 14 -
LINEA DI RICERCA 2: PEDIATRIA CLINICA, MEDICINA PERINATALE E CHIRURGIE PEDIATRICHE.....	- 27 -
LINEA DI RICERCA 3: IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE E REUMATOLOGIA.....	- 59 -
LINEA DI RICERCA 4: ONCO-EMATOLOGIA E TERAPIE CELLULARI .....	- 74 -
LINEA DI RICERCA 5: PATOLOGIE MUSCOLARI E NEUROLOGICHE .....	- 86 -
<b>SEMINARI 2017 .....</b>	<b>- 104 -</b>
<b>POTENZIALITÀ PROGETTI ANNO 2017 .....</b>	<b>- 106 -</b>
<b>PRESIDENTE E CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE .....</b>	<b>- 111 -</b>
<b>DIREZIONE SCIENTIFICA.....</b>	<b>- 112 -</b>
CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM .....	- 113 -
STAFF.....	- 115 -
U.O.S.I.D. EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA.....	- 120 -
U.O.S.I.D. CENTRO TRIAL.....	- 125 -
<b>TRIALS CLINICI ANNO 2017 .....</b>	<b>- 127 -</b>
<b>DIREZIONE GENERALE .....</b>	<b>- 150 -</b>
<b>DIREZIONE AMMINISTRATIVA .....</b>	<b>- 153 -</b>
<b>DIREZIONE SANITARIA.....</b>	<b>- 154 -</b>
<b>UOC E UOSD DELLA AA LABORATORI RICERCA .....</b>	<b>- 155 -</b>
U.O.C. GENETICA MEDICA .....	- 156 -
U.O.C. LABORATORIO DI IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE .....	- 166 -
U.O.C. LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE.....	- 170 -
U.O.C. LABORATORIO CELLULE STAMINALI POST-NATALI E TERAPIE CELLULARI.....	- 174 -
U.O.S.D. LABORATORIO DI NEUROGENETICA E NEUROSCIENZE .....	- 180 -
U.O.S.D. CENTRO MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE E IMMUNODEFICIENZE .....	- 184 -
U.O.S.D. LABORATORIO TERAPIE SPERIMENTALI IN ONCOLOGIA.....	- 185 -
U.O.S.D. LABORATORIO DI GENETICA MOLECOLARE E BIOBANCHE .....	- 188 -
U.O.S.D. LABORATORIO DI GENETICA GENOMICA DELLE MALATTIE RARE.....	- 191 -
CORE FACILITIES.....	- 193 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO DI SCIENZE PEDIATRICHE ED EMATO-ONCOLOGICHE .....</b>	<b>- 198 -</b>
U.O.C. CLINICA PEDIATRICA E REUMATOLOGIA .....	- 199 -
U.O.C. CLINICA PEDIATRICA E ENDOCRINOLOGIA .....	- 206 -
U.O.C. GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA.....	- 211 -
U.O.C. PEDIATRIA D'URGENZA E PRONTO SOCCORSO.....	- 214 -
U.O.C. EMATOLOGIA.....	- 218 -
U.O.C. ONCOLOGIA .....	- 222 -
U.O.C. MALATTIE INFETTIVE .....	- 226 -
U.O.C. NEFROLOGIA E TRAPIANTO RENE .....	- 229 -
U.O.S.D. PRONTO SOCCORSO E OBI .....	- 232 -
U.O.S.D. AREA CRITICA MEDICA .....	- 237 -
U.O.S.D. CENTRO DI DIALISI .....	- 241 -
U.O.S.D. CENTRO NUTRIZIONALE.....	- 245 -
U.O.S.D. CENTRO MALATTIE RARE .....	- 246 -
U.O.S.D. CENTRO DI TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO.....	- 249 -

U.O.S.D. CENTRO DI EMOSTASI E TROMBOSI.....	- 252 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO CHIRURGIA E ALTA INTENSITÀ CUTE (AIC) .....</b>	<b>- 255 -</b>
U.O.C. CARDIOLOGIA.....	- 256 -
U.O.C. DERMATOLOGIA E CENTRO ANGIOMI .....	- 260 -
U.O.C. CHIRURGIA PEDIATRICA.....	- 262 -
U.O.C. RADIOLOGIA.....	- 267 -
U.O.S.D. TEAM DELLE VIE AEREE .....	- 271 -
U.O.S.D. CENTRO DI ANESTESIOLOGIA, TERAPIA DEL DOLORE ACUTO E PROCEDURALE.....	- 273 -
U.O.S.D. CENTRO DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PEDIATRICA .....	- 276 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO NEUROSCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE E RIABILITAZIONE-CONTINUITÀ CURE (RCC) .....</b>	<b>- 279 -</b>
U.O.C. NEUROCHIRURGIA .....	- 279 -
U.O.C. ORTOPEDIA.....	- 286 -
U.O.C. OTORINOLARINGOIATRIA.....	- 287 -
U.O.C. OCULISTICA .....	- 289 -
U.O.C. MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE .....	- 291 -
U.O.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE .....	- 293 -
U.O.C. NEURORADIOLOGIA .....	- 298 -
U.O.C. ODONTOSTOMATOLOGIA E ORTODONZIA PEDIATRICA.....	- 305 -
U.O.S.D. HOSPICE (PERCORSO INIZIATO COME ASSISTENZA DOMICILIARE).....	- 306 -
U.O.S.D. MICROCHIRURGIA RICOSTRUTTIVA E CHIRURGIA DELLA MANO .....	- 308 -
<b>AREA AGGREGAZIONE SERVIZI E LABORATORI DIAGNOSTICI .....</b>	<b>- 310 -</b>
U.O.C. LABORATORIO ANALISI.....	- 311 -
U.O.C. IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE .....	- 316 -
U.O.C. ANATOMIA PATOLOGICA.....	- 319 -
U.O.S.D. PSICOLOGIA.....	- 323 -
<b>AREA AGGREGAZIONE MALATTIE NEURO-MUSCOLARI E RESPIRATORIE .....</b>	<b>- 326 -</b>
U.O.C. NEUROLOGIA PEDIATRICA E MALATTIE MUSCOLARI.....	- 327 -
U.O.C. PNEUMOLOGIA PEDIATRICA ED ENDOSCOPIA RESPIRATORIA .....	- 330 -
U.O.S.D. CENTRO DI MILOGIA TRASLAZIONALE E SPERIMENTALE .....	- 336 -
U.O.S.D. CENTRO FIBROSI CISTICA.....	- 339 -
U.O.S.D. CENTRO ALLERGOLOGIA .....	- 340 -
<b>AREA AGGREGAZIONE MAMMA - BAMBINO.....</b>	<b>- 342 -</b>
U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA.....	- 343 -
U.O.C. PATOLOGIA NEONATALE .....	- 345 -
U.O.S.D. CENTRO DI DIAGNOSTICA GINECOPATOLOGICA E PATOLOGIA FETO-PERINATALE .....	- 348 -



# La Ricerca al Gaslini

---

---

## Presentazione del Direttore Scientifico

---



Il 2017 è stato un altro anno positivo per la ricerca al Gaslini.

La produzione scientifica si è mantenuta sugli eccellenti livelli dell'anno precedente e sono state avviate nuove importanti iniziative. Sulla base degli ottimi risultati conseguiti il Ministero della Salute ha confermato quest'anno al Gaslini la qualifica di "Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico".

Grazie alla presenza, da maggio 2017, di un nuovo dirigente amministrativo della direzione scientifica è stata avviata una importante riorganizzazione di tutte le attività (gestione della contabilità, "grant" office, attività brevettuale, biblioteca ecc.).

In contemporanea è iniziata una ristrutturazione degli spazi per dare collocazione più adeguata a tutti i servizi di supporto forniti dalla direzione scientifica compreso il nuovo "clinical trial office".

Abbiamo anche avuto un incremento delle risorse dedicate alla ricerca grazie al reindirizzo di parte dei fondi della ricerca corrente ed alla vincita da parte del personale dell'Istituto di sei ricerche finalizzate ministeriali e di altri numerosi "grants" italiani ed europei.

Il numero di ricercatori del Gaslini con un H-index superiore a 30, valore considerato da VIA Academy come livello di eccellenza, è salito a 34. Ciò non toglie che è indispensabile prevedere per tempo un necessario ricambio. Proprio per formare e selezionare le nuove leve della ricerca è stato istituito l'anno scorso un Dottorato di Ricerca in Pediatria tramite una convenzione tra Istituto Gaslini e Università di Genova. Entrambe le Istituzioni si sono impegnate ad erogare ciascuna, ogni anno, un numero minimo di 3 borse di dottorato.

La disponibilità annuale di un numero congruo di borse rappresenterà un vantaggio indiscutibile per lo sviluppo della ricerca in Istituto.

La collaborazione con altre istituzioni di ricerca è oggi essenziale per ottenere una massa critica che permetta di competere efficacemente a livello internazionale.

L'Istituto Gaslini è membro attivo delle reti specialistiche che il Ministero della Salute ha istituito per favorire la collaborazione tra i vari IRCCS. Continua e si è incrementata la collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia che ora spazia dalla riabilitazione alla robotica, dalla proteomica alla "drug discovery", dalle nanotecnologie alla genomica dei disturbi del neurosviluppo.

E' stata anche proseguito il processo di rivisitazione dei laboratori di ricerca per renderli sempre più competitivi, strettamente agganciati alle attività cliniche dell'Istituto e indirizzati a una ricerca di tipo traslazionale. Sono state definite tre piattaforme principali. La prima dedicata alla patologia immunitaria ed infiammatoria, la seconda all'oncologia ed alle terapie cellulari e la terza alla genomica.

Nell'ambito delle terapie cellulari è in atto un potenziamento delle attività della "cell factory" mentre nell'ambito della genomica è in corso la creazione di una "core facility" per le ricerche con "Next Generation Sequencing (NGS)" ivi compreso lo studio della composizione dei batteri presenti sulle mucose (microbiota).

In particolare, nella creazione di questa “core facility” è stata avviata una collaborazione con il Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell’Università di Genova con lo scopo di creare una massa critica condivisa di esperti in bioinformatica che permetta di analizzare al meglio la grande mole di dati prodotti in Istituto dai laboratori di genomica, proteomica e metabolomica (OMICS) nella prospettiva di una medicina sempre più personalizzata.

Lo scopo, come sempre, è quello di fornire quell’eccellenza nella ricerca che è premessa indispensabile per l’eccellenza delle cure.

Alberto Martini  
Direttore Scientifico

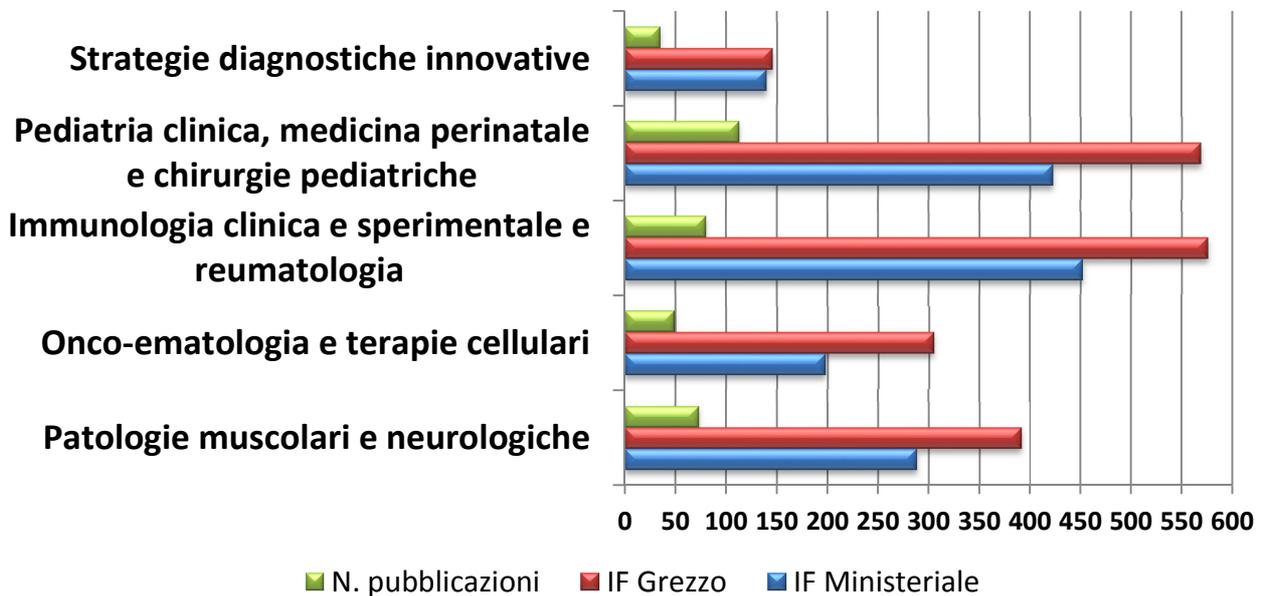
## Top Italian Scientists (TIS) della Via Academy

	Ricercatore	Area	H-index >30	N. citazioni
1	Alberto Martini	Reumatologia	88	30847
2	Cristina Bottino	Immunologia	75	23047
3	Angelo Ravelli	Reumatologia	73	19868
4	Nicolino Ruperto	Reumatologia	71	18782
5	Francesco Frassoni	Terapie Cellulari/Ematologia	68	24626
6	Angela Pistorio	Epidemiologia e Biostatistica	61	12224
7	Roberto Biassoni	Biologia Molecolare/Immunologia	60	17576
8	Gian Marco Ghiggeri	Nefrologia	59	13898
9	Carlo Minetti	Malattie Neuromuscolari	55	9697
10	Pasquale Striano	Malattie Neuromuscolari	51	9654
11	Federico Zara	Malattie Neuromuscolari	50	10590
12	Marco Gattorno	Reumatologia	50	10272
13	Claudia Cantoni	Immunologia	49	11000
14	Isabella Ceccherini	Genetica Medica	48	16126
15	Michela Falco	Immunologia	45	8108
16	Elio Castagnola	Malattie infettive	45	7663
17	Mirco Ponzoni	Oncologia	45	5818
18	Dario Paladini	Ostetricia/Medicina e Chir. Fetale	45	5817
19	Mohamad Maghnie	Endocrinologia	44	6141
20	Alberto Garaventa	Oncologia Pediatrica	41	6530
21	Claudio Bruno	Malattie Neuromuscolari	41	5734
22	Riccardo Haupt	Oncologia/Epidemiologia	41	5696
23	Andrea Rossi	Neuroradiologia	41	5399
24	Marina Podestà	Terapie Cellulari/Ematologia	41	5332
25	Maja Di Rocco	Genetica /Malattie Metaboliche	41	5327
26	Lizzia Raffaghello	Oncologia/Immunologia	41	5044
27	Edoardo Lanino	Oncoematologia, Trapianto	40	8064
28	Gianluca Caridi	Nefrologia	39	5494
29	Armando Cama	Neurochirurgia	38	4698
30	Giovanni Candiano	Nefrologia	36	5914
31	Mirella Filocamo	Malattie Metaboliche	34	4006
32	Luca A. Ramenghi	Neonatologia/Neurologia	33	3563
33	Stefano Parodi	Epidemiologia e Biostatistica	31	3599
34	Girolamo Mattioli	Chirurgia	31	3081
			<b>1651</b>	

Dati aggiornati al 7 maggio 2018

La Via Academy ha individuato i “Top Italian Scientists” (TIS) sulla base di dell’H-index  
 Il Gaslini annovera ben 34 TIS che lo pone ai primissimi posti tra gli IRCCS  
 La tabella riporta la lista dei TIS del Gaslini con indicazione del loro H-index e del numero di citazioni

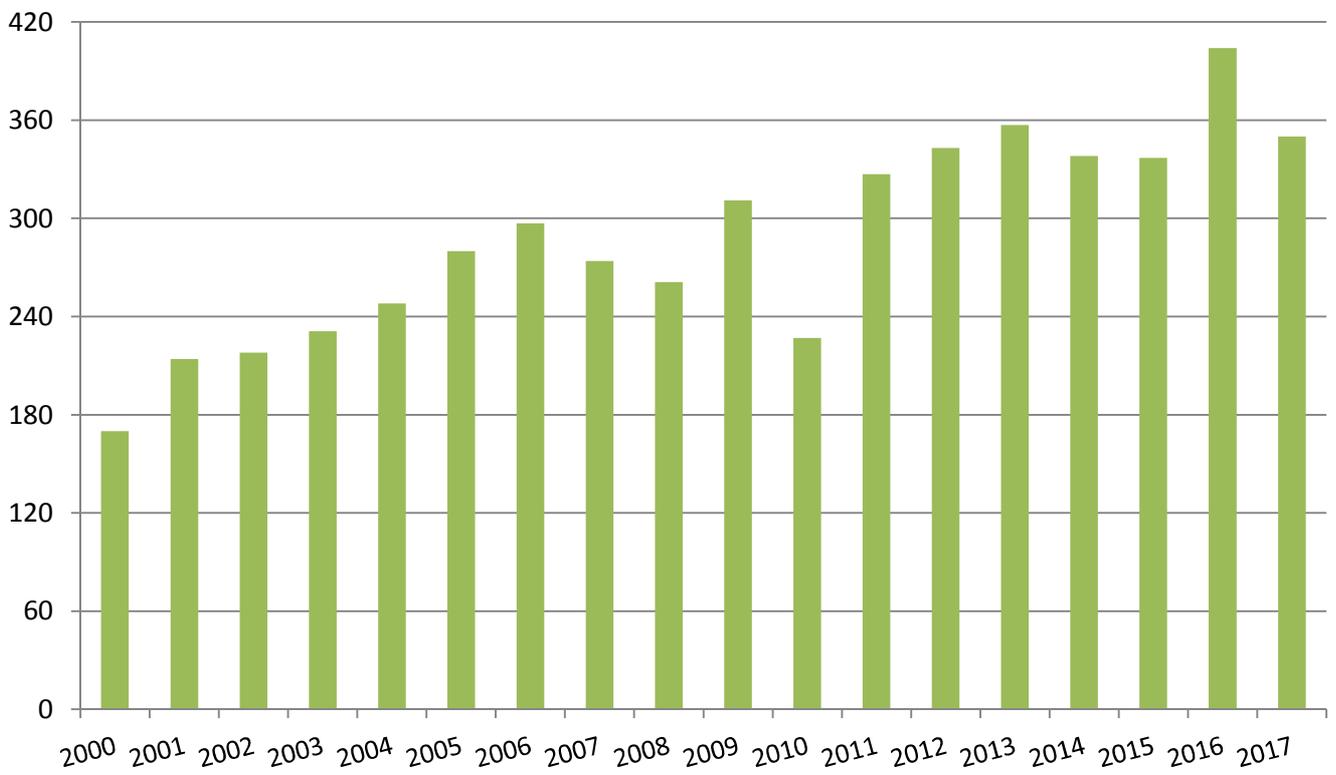
## Produzione Scientifica anno 2017 per Linea di Ricerca



Dati aggiornati all'11 aprile 2018

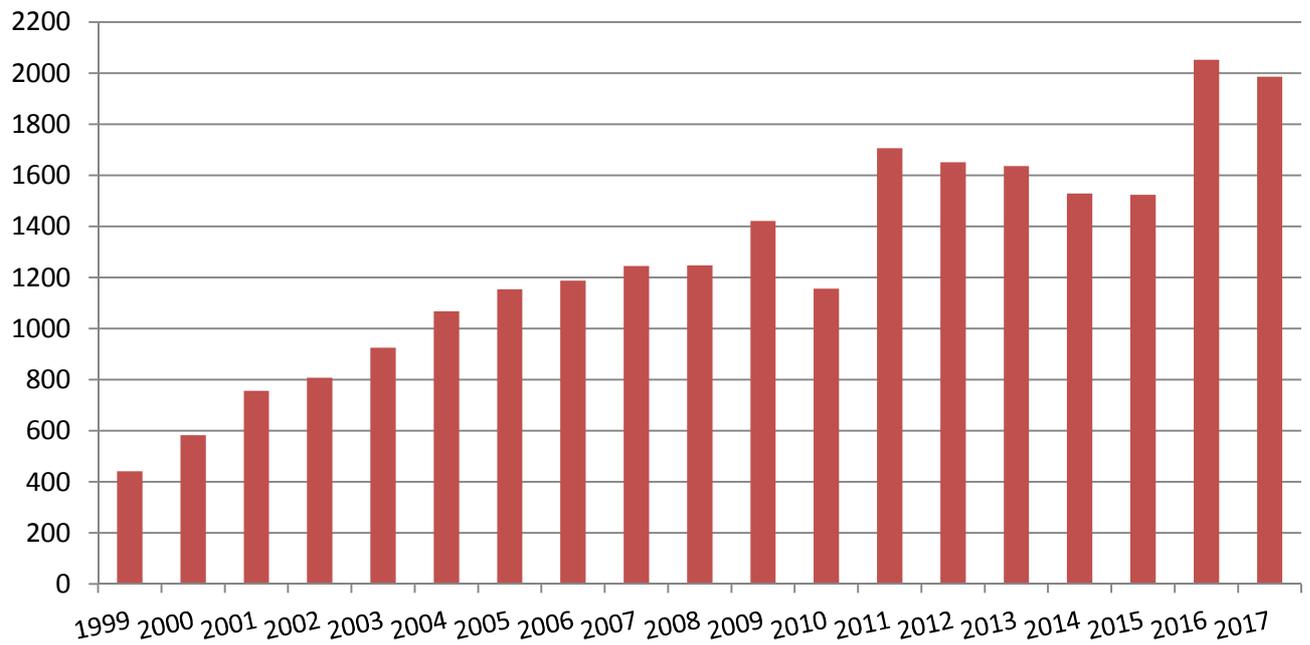
<b>Linea di ricerca anno 2017</b>	<b>N. Pubbl.</b>	<b>IF Grezzo</b>	<b>IF Ministeriale</b>
<b>1. Strategie diagnostiche innovative</b>	35	145,561	139,5
<b>2. Pediatria clinica, medicina perinatale e chirurgie pediatriche</b>	113	568,575	422,7
<b>3. Immunologia clinica, sperimentale e reumatologia</b>	80	575,516	451,8
<b>4. Onco-ematologia e terapie cellulari</b>	49	304,754	197,9
<b>5. Patologie muscolari e neurologiche</b>	73	391,587	288,1
<b>Totale</b>	<b>350</b>	<b>1985,993</b>	<b>1500</b>

## N. Pubblicazioni



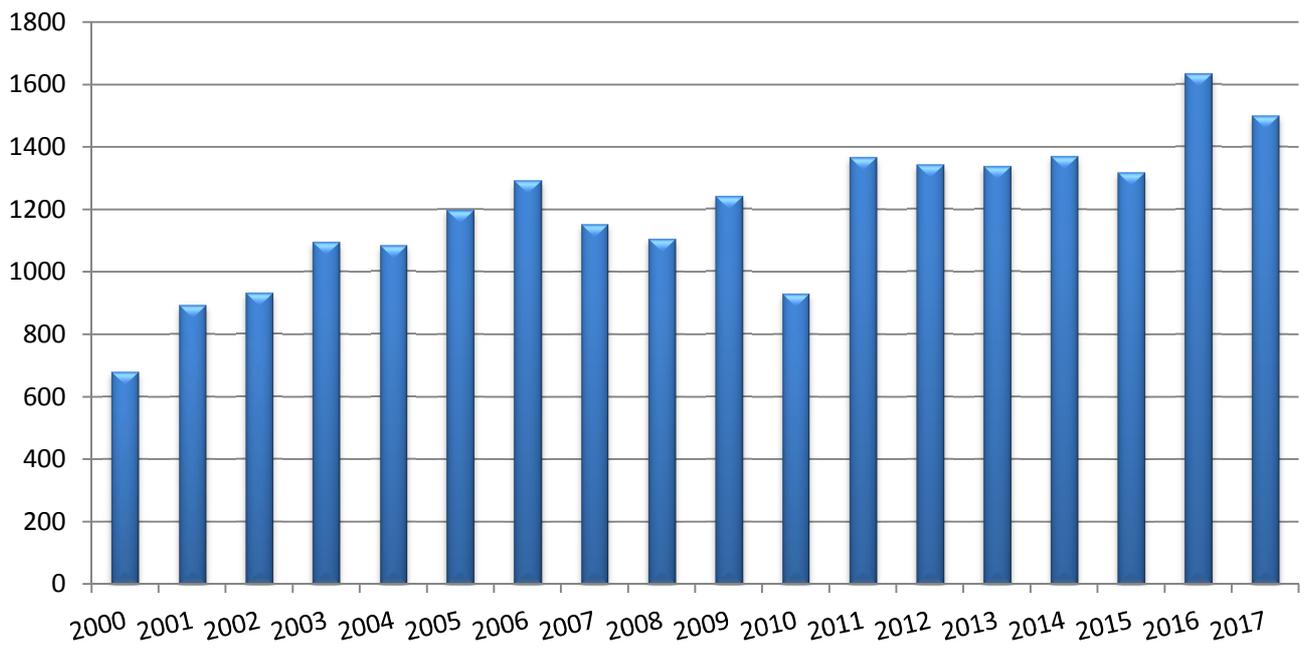
Dati aggiornati all'11 aprile 2018

## Impact Factor Grezzo



Dati aggiornati all'11 aprile 2018

## Impact Factor Normalizzato



Dati aggiornati all'11 aprile 2018

### Contributo delle varie unità operative alla produzione scientifica 2017

**Tabella 1 - Pubblicazioni per Unità Operativa (primo, ultimo, secondo o primo autore interno)**

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Minist.
Clinica Pediatrica e Reumatologia (UOC)	45	387,971	280,8
Nefrologia e Trapianto di Rene (UOC)	17	144,699	92
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	32	143,837	127,1
Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale (UOSD)	11	129,614	33,6
Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia (UOSD)	19	105,181	98
Genetica Medica (UOC)	17	85,714	69,5
Ematologia (UOC)	14	75,786	57
Centro di Medicina Fetale e Perinatale (UOC)	6	71,381	34,5
Centro Trapianto Midollo Osseo (UOSD)	8	68,474	21,1
Patologia Neonatale (UOC)	8	65,695	30
Clinica Pediatrica ed Endocrinologia (UOC)	10	57,856	37,5
Oncologia (UOC)	9	56,725	43,5
Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	9	55,394	43
Neuroradiologia (UOC)	11	43,234	54
Epidemiologia e Biostatistica (UOSID)	9	43,108	37
Centro di Neuro-Oncologia (UOSD)	4	38,292	29
Malattie Infettive (UOC)	6	35,332	23,5
Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria (UOC)	11	35,255	34
Neurochirurgia (UOC)	8	35,071	37
Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica (UOC)	8	33,428	35
Laboratorio Analisi (UOC)	8	27,732	38
Laboratorio di Neurogenetica e neuroscienze (UOSD)	5	27,617	18,4
Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva (UOC)	6	26,162	27
Centro Malattie Rare (UOSD)	7	26,005	28
Chirurgia Pediatrica (UOC)	13	22,015	33
Radiologia (UOC)	9	19,077	18
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	7	18,19	24
Centro di Emostasi e Trombosi (UOSD)	4	16,473	10,3
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	3	14,429	12
Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche (UOSD)	3	12,412	13
Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso (UOC)	5	12,088	13,2
Dip. Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie	2	10,46	6
Cardiologia (UOC)	2	8,888	10
Centro di Dialisi (UOSD)	1	7,623	8
Team delle Vie Aeree (UOSD)	2	6,124	5
Lab. Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari (UOC)	1	5,168	3
Dermatologia e Centro Angiomi (UOC)	3	4,647	7

Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia Feto-Perinatale (UOSD)	3	3,43	3,5
Medicina Fisica e Riabilitazione (UOC)	1	1,95	2
Ostetricia e Ginecologia (UOC)	1	1,585	2
Assistenza Domiciliare (UOSD)	1	1,233	0,5
Chirurgia Ricostruttiva e della Mano (UOSD)	1	0,638	1
<b>Totale</b>	<b>350</b>	<b>1985,993</b>	<b>1500</b>

**N:** numero di lavori in extenso sul Journal Citation Reports. Nel caso di lavori collaborativi tra due o più U.O. del Gaslini il lavoro viene assegnato nell'ordine: al primo autore, all'ultimo autore o all'autore che occupa la prima posizione intermedia. Questo al fine di computare una sola volta la pubblicazione

**IF Grezzo:** Impact Factor riportato sul Journal Citation Report

**IF Ministeriale:** Impact Factor "normalizzato" secondo le disposizioni ministeriali

Tabella 2 - Pubblicazioni totali e relativo Impact Factor delle Unità Operative

Unità Operativa	N.	IF Grezzo	IF Ministeriale
Clinica Pediatrica e Reumatologia (UOC)	49	404,146	295,8
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	45	262,627	168,3
Epidemiologia e Biostatistica (UOSID)	28	159,055	133
Nefrologia e Trapianto di Rene (UOC)	23	166,959	120
Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia (UOSD)	21	114,379	110
Neuroradiologia (UOC)	22	88,029	107
Genetica Medica (UOC)	23	117,082	103,5
Neurochirurgia (UOC)	18	93,717	99
Laboratorio Analisi (UOC)	21	81,361	98,6
Ematologia (UOC)	23	110,927	95
Anatomia Patologica (UOC)	16	76,617	84
Oncologia (UOC)	18	150,151	80,5
Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze (UOSD)	15	98,795	69
Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	12	66,761	59
Malattie Infettive (UOC)	16	62,18	57,1
Chirurgia Pediatrica (UOC)	20	37,678	55
Clinica Pediatrica ed Endocrinologia (UOC)	14	69,725	53,5
Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica (UOC)	13	44,181	52
Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria (UOC)	14	52,139	50
Centro di Medicina Fetale e Perinatale (UOC)	8	77,63	44,5
Centro di Neuro-oncologia (UOSD)	6	50,737	43
Centro Trapianto Midollo Osseo (UOSD)	13	81,221	42,1
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	11	99,926	41
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (UOC)	7	29,9	39
Patologia Neonatale (UOC)	10	70,199	38
Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale (UOSD)	13	136,22	37,6
Centro Malattie Rare (UOSD)	9	39,307	37
Radiologia (UOC)	13	27,252	32
Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva (UOC)	7	27,417	29
Centro di Emostasi e Trombosi (UOSD)	7	35,628	27,3
Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica (UOSD)	6	13,878	23
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	5	20,529	22
Cardiologia (UOC)	5	17,276	22
Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso (UOC)	7	18,914	21,2

Centro di Dialisi (UOSD)	4	18,233	20
Centro di Anestesiologia, Terapia del Dolore Acuto e Procedurale (UOSD)	7	10,896	17
Centro di Neuroradiologia e Radiologia Interventistica (UOSD)	2	17,521	16
Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche (UOSD)	3	12,412	13
Dermatologia e Centro Angiomi (UOC)	5	8,003	12
Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari (UOC)	3	10,248	11
Team delle Vie Aeree (UOSD)	4	8,939	8
Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia Feto-Perinatale (UOSD)	4	8,14	6,5
Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie	2	10,46	6
Ostetricia e Ginecologia (UOC)	2	3,848	6
Medicina Fisica e Riabilitazione (UOC)	2	74,356	5
Direzione Generale	2	2,51	4
Otorinolaringoiatria (UOC)	1	1,976	4
Controllo di Gestione, Qualità e Sicurezza	2	2,275	3
Farmacia (UOC)	1	1,255	2
Chirurgia Ricostruttiva e della Mano (UOSD)	1	0,638	1
Ortopedia (UOC)	1	0,638	1
Assistenza Domiciliare (UOSD)	1	1,233	0,5

N: numero totale di lavori (compresi quelli in collaborazione con altre U.O.)

IF Grezzo: Impact Factor riportato sul Journal Citation Report

IF Ministeriale: Impact Factor "normalizzato" secondo le disposizioni ministeriali

## **Linee di ricerca e Pubblicazioni 2017**

---

---

**Linea di ricerca 1: Strategie Diagnostiche Innovative**

---

**Titolo**

**Studi clinici, molecolari e funzionali per lo sviluppo o l'ottimizzazione di nuovi approcci di diagnosi e cura**

**Coordinatori**

Professor Roberto Ravazzolo, Dottor Luigi Varesio

**Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

Il principio ispiratore di questa linea di ricerca è lo studio dei meccanismi patogenetici di malattia come base per il trasferimento alla clinica in termini di sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e nuove strategie terapeutiche. Queste ricerche seguono diversi approcci nell'ambito delle Unità incluse nella Linea di Ricerca e trovano applicazione nelle seguenti tematiche:

- utilizzazione delle nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di test genetici per geni responsabili di patologie ereditarie;
- nuove tecnologie di sequenziamento per lo sviluppo di metodi molecolari per la diagnostica di patologie virali e batteriche nell'ambito del controllo delle infezioni nosocomiali;
- nuove tecnologie per la messa a punto di screening diagnostici di anomalie cromosomiche in gravidanza;
- strategie terapeutiche per malattie genetiche e patologie tumorali. Quest'ultima tematica è in fase particolarmente attiva per quanto riguarda gli screening molecolari e i test in vitro per identificare molecole biologiche (siRNA) e piccole molecole chimiche che intervengano a diversi livelli di meccanismi fisiopatologici. Nel caso della Fibrosi Cistica la ricerca di bersagli molecolari che possono essere implicati nel processamento e nel trasporto alla membrana della proteina CFTR indirizza verso l'impiego di siRNA mirati verso bersagli specifici. Nel caso della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, della Malattia di Alexander e del Neuroblastoma si eseguono screening di composti chimici rivolti a modificare l'espressione di geni di interesse per il meccanismo patogenetico e, per il Neuroblastoma in particolare, l'impiego di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti.

**Responsabili Scientifici del Progetto**

Dottorssa Angela Rita Sementa – U.O.C. Anatomia Patologica

Dottor Luigi Varesio/Dottorssa Alessandra Eva – U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Laboratorio Analisi

Professor Roberto Ravazzolo/Dottorssa Isabella Ceccherini – U.O.C. Genetica Medica

Dottorssa Mirella Filocamo – U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche

Professor Ezio Fulcheri – U.O.S.D. Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia Feto-Perinatale

Dottor Francesco Frassoni – Core Facilities

**Attività 2017*****U.O.C. Anatomia Patologica – Direttore: Dottoressa Angela Rita Sementa***

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2017 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla U.O.C. nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2017, alla raccolta di dati su oltre 133 nuovi pazienti, ed è prevedibile che entro la fine dell'anno i casi centralizzati e indagati raggiungano circa il 95% dei casi diagnosticati sul territorio nazionale. Queste attività hanno consentito di ampliare il pannello di indagini immunoistochimiche allestite a scopo diagnostico e prognostico; sono state inoltre validate le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o risposta ai nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio della amplificazione del gene ALK e le indagini di espressione delle proteine MYCN e c-MYC, correlate alla possibile individuazione di pazienti a rischio prognostico particolarmente grave, nell'ambito della definizione di un protocollo cosiddetto "ultra-high risk"). Lo studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione.

***U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare – Direttore: Dottor Luigi Varesio/Dott.ssa Alessandra Eva***

Abbiamo caratterizzato il ruolo del microambiente ipossico nella polarizzazione funzionale dei macrofagi umani, con l'obiettivo di definire nuovi meccanismi patogenetici e potenziali bersagli terapeutici. Abbiamo identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come importante regolatore della polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi nel microambiente ipossico e potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile, una malattia infiammatoria cronica di presunta eziologia autoimmunitaria.

Abbiamo utilizzato un modello animale, da noi generato, della Glicogenosi 1a epatica per studiare le alterazioni del fegato, tra cui lo sviluppo e la caratterizzazione di adenomi e carcinomi epatici con tecniche di risonanza magnetica, immunoistochimica e proteomica. Dal momento che nel nostro modello murino si può seguire la progressione delle complicazioni epatiche abbiamo studiato il profilo di espressione di microRNA esosomiali nel plasma di questi topi nell'arco di 18 mesi di vita. Abbiamo anche eseguito esperimenti di proteomica su pezzi di fegato degli stessi topi sempre nell'arco di 18 mesi di vita. Abbiamo caratterizzato un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b da noi generato. Abbiamo studiato le caratteristiche e la funzionalità dei neutrofili che nei pazienti con questa malattia hanno un'attività molto compromessa.

Abbiamo studiato l'utilizzo di biopsie liquide nella prognosi del neuroblastoma in uno studio Europeo multicentrico. Abbiamo identificato dei microRNA presenti negli esosomi circolanti nel plasma dei pazienti la cui espressione si associa con la resistenza/suscettibilità al trattamento farmacologico. Una pipeline dedicata allo studio

dei microRNA circolanti è stata specificamente disegnata per sviluppare questo progetto ed analizzare i risultati.

Abbiamo studiato anche il profilo di espressione dei microRNA esosomali rilasciati da cellule di neuroblastoma in condizioni di normossia ed ipossia. Abbiamo già dimostrato come l'ipossia sia un fattore prognostico indipendente nel neuroblastoma, pertanto abbiamo caratterizzato il contenuto di esosomi rilasciati dalle cellule tumorali in ipossia per identificare microRNA che possano essere utilizzati come biomarcatori dello stadio della neoplasia o come potenziali target terapeutici per un trattamento mirato alle zone ipossiche, che sono tipiche dei tumori solidi quali il neuroblastoma e si associano a una maggiore aggressività del tumore.

La caratterizzazione dei micro RNA esosomali è stata estesa al plasma e liquido sinoviale isolati da pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile e al plasma di pazienti affetti da glicogenosi 1a. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo raccolto 53 campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei microRNA, presenti negli esosomi. Abbiamo inoltre stabilito una collaborazione con il Dr. D. Weinstein, Connecticut Children's Hospital, per lo studio d'espressione di microRNA negli esosomi del plasma di 100 pazienti con glicogenosi 1a. I dati ottenuti dall'analisi d'espressione dei microRNA esosomali nei pazienti con quelli ottenuti nei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

#### ***U.O.C. Laboratorio Analisi - Dottor Gino Tripodi***

Sviluppo di micrometodi per il dosaggio di farmaci e metaboliti utilizzando la tecnologia gold-standard (cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa-tandem ad alta risoluzione). Validazione di metodi per uso clinico secondo linee guida internazionali.

Nel corso del 2017 il laboratorio ha rinnovato la strumentazione (gold standard per il dosaggio dei farmaci): cromatografia ad alte prestazioni UPLC-MS/MS (UHPLC Ultimate 3000 accoppiati a 2 differenti spettrometri a triplo quadrupolo: TSQ Quantum Access Max, TSQ Endura della ThermoScientific oltre che due nuovi HPLC (Ultimate 3000 ThermoScientific) accoppiati a rivelatori UV, Questa tecnologia consente il dosaggio quantitativo di una notevole varietà di molecole a partire da volumi ridotti di campioni biologici.

Il settore ha sviluppato inoltre un notevole expertise per quanto riguarda:

- Sviluppo di tecniche estrattive da differenti matrici biologiche (liquido-liquido, SPE, proteinprecipitation, SPE on line).
- Sviluppo di Tecniche di Microsampling (mediante driedblood spot, dried plasma spot, volumetricabsorptivemicrosamplingdevices o VAMS).
- Sviluppo di metodi HPLC-UV, EC, FI, UHPLC-DAD, LC-MS/MS.
- Validazione dei metodi quantitativi seguendo le linee guida FDA, ICH e EMA (vedi procedure di laboratorio SOP CHI 0705385: procedure di validazione di metodi bioanalitici, CHI 0705354: integrazione dei cromatogrammi, CHI 0705353: criteri di accettazione dei batch analitici).
- Molte metodiche sviluppate e validate sono utilizzate come metodi di routine del Laboratorio Centrale di Analisi (dosaggio piperacillina, tazobactam, linezolid, meropenem, ceftazidime, colistina, amfotericina B, isavuconazolo, micafungina,

teicoplanina, tigeciclina, amoxicillina, vancomicina, gentamicina, tobramicina e ruxolitinib).

Il laboratorio può perciò essere considerato all'avanguardia per il proprio settore come confermato dalle numerose pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni e dalla partecipazione (come speaker) a congressi e conferenze del settore.

Nel corso del 2017 abbiamo inoltre partecipato ad una survey internazionale organizzata dall'azienda farmaceutica Basilea per il dosaggio di un nuovo farmaco antifungino (isavuconazolo) che ha coinvolto 34 laboratori europei (9 italiani) ottenendo ottime performance. I risultati verranno presentati al prossimo congresso ECMID e pubblicati su una rivista internazionale.

### **Cellule Natural Killer e HIV**

Allo scopo di analizzare la risposta immunitaria nativa in patologie ad eziologia virale abbiamo sviluppato un sistema di analisi di supratipizzazione HLA di classe I, che associato ad un analogo sistema di genotipizzazione dei loro recettori espressi dalle cellule "Natural Killer (NK)" ci da la possibilità di studiare la risposta immune nativa. L'uso combinato di tali marcatori genetici ha permesso di dimostrare il ruolo delle cellule NK nel controllare la viremia in soggetti con infezione da HIV, così che alcuni pazienti sebbene infetti erano in grado di controllare a lungo termine, anche decenni, senza necessità di alcuna terapia tale infezione. Questo dato è suggestivo di possibili interventi terapeutici innovativi nel controllo delle infezioni virali studi collaborativi a tale scopo sono in corso.

### **Genetica batterica: sequenziamento di ceppi batterici farmaco-resistenti e analisi del microbioma**

E' proseguita anche quest'anno l'analisi di ceppi batterici allo scopo di poter limitare a livello ospedaliero le infezioni nosocomiali, compresa una accurata analisi genetica di batteri produttori carbapenemasi (CPE). A tale scopo sono state utilizzate le tecnologie più innovative nel campo del sequenziamento del DNA, per l'analisi dell'intero genoma dei ceppi batterici. Queste analisi ci permettono di definire la clonalità dei ceppi (stretta parentela) a scopo epidemiologico, basata sull'accurata analisi e comparazione crociata della sequenza di migliaia di geni batterici. Inoltre, queste analisi ci danno la possibilità di analizzare in dettaglio i geni codificanti ed i loro meccanismi di regolazione, per marcatori di resistenza al trattamento con antibiotici allo scopo di tracciare e contenere non solo i ceppi farmaco-resistenti, ma di poter avere informazioni sui ceppi più virulenti (produttori di tossine o fattori di virulenza).

Nel corso dell'anno abbiamo analizzato il microbioma intestinale di 220 soggetti per studiare la composizione delle differenti popolazioni microbiche in differenti patologie o condizioni cliniche. In particolare abbiamo chiuso con successo l'analisi del microbioma di soggetti con intolleranza al lattosio, che trattati allo scopo con prebiotici ha avuto una reversione della sintomatologia nel 84% degli individui analizzati. L'analisi statistica delle variazioni del popolazioni batteriche del microbioma intestinale è attualmente in corso. Sono, invece, ancora allo studio le popolazioni batteriche del microbioma intestinale associate a diverse patologie quali il diabete mellito di tipo I al suo esordio e nel tempo dove nel corso dell'anno abbiamo raccolto ed analizzato 38 casi, la disbiosi associata a sindrome metabolica. La disbiosi del microbioma intestinale nel caso di malattia di Hirschsprung è stata analizzata a livello di campionamento pre e post-operatorio con differenti prelievi nel tempo e soprattutto in caso di sospetta

enterocolite, così da poter definire i ceppi batterici che ne possono essere causa più frequente.

**U.O.C. Genetica Medica** – Direttore: Professor Roberto Ravazzolo/Dottoressa Isabella Ceccherini

L'U.O.C. Genetica Medica svolge attività di ricerca nell'ambito delle malattie genetiche rare, prevalentemente ad insorgenza in età neonatale ed infantile, dalla sua fondazione (1985). Negli anni, ci si è focalizzati su specifici disordini e sull'applicazione di particolari approcci sperimentali, cosicché la suddetta Unità manifesta oggi una serie di singolarità e di competenze sulle quali è riconosciuta e apprezzata. Due sono i principali settori dell'attività di ricerca:

**Mappatura ed identificazione di geni responsabili di malattie genetiche rare** utilizzando diversi approcci: a) studio di geni candidati; b) caratterizzazione molecolare di riarrangiamenti cromosomici; c) analisi genomiche mediante sequenziamento massivo di DNA, in particolare analisi dell'Esoma e del Genoma per malattie caratterizzate da vasta eterogeneità genetica e per malattie di difficile inquadramento diagnostico; d) analisi della segregazione intrafamiliarmente di difetti genetici e individuazione di genitori portatori asintomatici, prevalentemente a mosaico

1. **Studio dei processi cellulari e delle loro alterazioni in malattie di rilevanza pediatrica**, volto alla 1) comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie di interesse e 2) individuazione di nuovi bersagli farmacologici, al fine di sviluppare approcci terapeutici innovativi. Il laboratorio ha in particolare un'esperienza pluridecennale nella ricerca di nuove terapie per la correzione del difetto di base in fibrosi cistica.

Di seguito, un elenco di quanto sopra in forma schematica e sintetica:

#### APPROCCIO NGS

1. Ricerca & sviluppo di pannelli genici basati sull'approccio NGS (sequenziamento di nuova generazione) per patologie di ambito emato-immuno-reumatologico e per lo stroke pediatrico.
2. Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante Whole Exome Sequencing.

#### APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI

1. Ricerca di nuovi bersagli molecolari e di modulatori farmacologici, per malattie genetiche o di rilevanza pediatrica, mediante tecniche di high-throughput screening (HTS) su modelli cellulari.
2. Sviluppo di nuovi modelli e saggi basati su high-content imaging & analysis per lo studio di processi biologici fisio-patologici.

#### MALATTIE GENETICHE DI INTERESSE

1. **Ipoventilazione centrale congenita (CCHS)**: i) high throughput screening (HTS) per ricerca farmaci candidati seguita da verifiche funzionali, ii) caratterizzazione del trascrittoma e predizione farmaci capaci di revertire effetto mutazioni e iii) studio delle mutazioni, sia germline che a mosaico, del gene PHOX2B.
2. **Malattia di Alexander (AxD)**: i) studio del meccanismo patogenetico della malattia e test di farmaci potenzialmente benefici, ii) ricerca di fattori genetici capaci di modificare il decorso della malattia e iii) messa a punto di un modello in Zebrafish per lo studio della malattia di Alexander.

3. **Enteropatie:** miopatie viscerali e neuropatie intestinali (CIPO + HSCR). Determinazione delle diverse componenti genetiche responsabili di tali disordini e correlazione genotipo-fenotipo relativamente a due geni causativi miopatie viscerali: ACTG2 e MYH11.
4. **Fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP):** Sviluppo di nuovi approcci terapeutici ed implicazioni per altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente.
5. **Sindrome di Poland:** studio della eterogeneità genetica ipotizzata per tale condizione, e delle diverse vie molecolari coinvolte.
6. **Atassia:** ruolo del gene Grm1 nell'atassia oltre che in altri disordini neurologici.
7. **Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva:** ricerca delle componenti genetiche mediante diversi approcci genomici
8. **Sindromi autoinfiammatorie:** Approcci diagnostici mediante i) sviluppo di pannelli genici, ii) ricerca di nuovi geni e iii) studio dei meccanismi genetici alla base della patogenesi di malattia
9. **Ipopituitarismo congenito con malformazioni della linea mediana, casi di Oloprosencefalia SHH negativi e malattie ad eziologia sconosciuta o caratterizzate da estrema eterogeneità genetica:** analisi dell'esoma in trio familiari per la ricerca di nuovi geni responsabili di questo tipo di patologie.
10. **Fibrosi cistica**
  - Ricerca di modulatori farmacologici (correttori e potenziatori) della proteina CFTR.
  - Definizione di nuovi bersagli molecolari per il recupero della proteina CFTR mutata mediante approcci di genomica funzionale e biologia chimica.
  - Sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati su piccole molecole trasportatori di anioni per la correzione del difetto nella fibrosi cistica.
  - Nuovi farmaci per il trattamento di infezioni polmonari e per la riepitelizzazione della mucosa bronchiale. Sviluppo di nanoparticelle polimeriche per la veicolazione a livello polmonare.
  - Studio delle proprietà del muco delle vie aeree e dei cambiamenti indotti dalla modulazione dell'attività di CFTR e dalla somministrazione di bicarbonato.
11. **Sindrome di Down:** Identificazione di modulatori di DYRK1A, un nuovo possibile bersaglio farmacologico, mediante saggi basati su analisi altamente informative in microscopia ad alta risoluzione di singole cellule.
12. Modulazione farmacologica della **netosi dei neutrofili** indotta da stimoli fisiopatologici in patologie di rilevanza pediatrica

**U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche** – *Direttore: Dottoressa Mirella Filocamo*

L'attività di ricerca della U.O.S.D. riguarda lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina, ed è interconnessa con quella della biobanca genetica, attiva dal 1976 presso la stessa U.O.S.D.

Nel corso dell'anno è proseguita la valutazione dei dati ottenuti dall'analisi degli esomi, effettuati con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS), di campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, che sono stati nel tempo biobancati per una definizione diagnostica. Tale analisi ha permesso di raggiungere la diagnosi in 8 pazienti,

identificando nuovi difetti genetici. In particolare, l'identificazione del difetto molecolare alla base del fenotipo di 2 pazienti (non imparentati) con una rara canalopatia ha permesso di espandere lo spettro fenotipico della sindrome di EAST.

Inoltre, la disponibilità nella biobanca di linee cellulari provenienti da pazienti affetti da malattia di Hurler (mucopolisaccaridosi I), ha consentito uno studio collaborativo per studi di terapia enzimatica "in vitro" basato sull'utilizzo di nanoparticelle per il trasporto dell'enzima carente (alfa-iduronidasi) ai lisosomi, dove in condizioni normali svolge la sua funzione degradativa.

Un altro filone di ricerca era dedicato a studi mirati ad approfondire con diverse metodiche "in vitro" un interessante fenomeno di correzione di trascritti mutati a trascritti normali, osservato "ex vivo" in pazienti con malattia di Hunter (mucopolisaccaridosi II). Evidenza del fenomeno è stata dimostrata in modelli cellulari tramite microscopia confocale e citometria a flusso per immagine. Rimane tuttavia ancora da capire e dimostrare il meccanismo molecolare alla base della correzione.

Infine, sempre nella malattia di Hunter, è in corso uno studio collaborativo in modelli animali (zebrafish e topo) e cellulari (fibroblasti di pazienti con diversi tipi di mutazioni) per la identificazione dei meccanismi cellulari alla base della patologia ossea.

**U.O.S.D. Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia feto-perinatale** –  
*Direttore: Professor Ezio Fulcheri*

*Impianto, sviluppo e adattamento della placenta del secondo e terzo trimestre*

### **Obiettivo**

Definire il ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto. Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici con quadri clinici ed evolutivi dei neonati pretermine (sotto le 37 settimane gestazionali) in particolare in quelli delle forti prematurità (sotto le 33 settimane gestazionali)

### **Descrizione**

Si è trattato di una ricerca traslazionale focalizzata su:

studio dell'attività proliferativa del trofoblasto villare (cito trofoblasto, sincizio trofoblasto e trofoblasto intermedio villare) in casi di sofferenza ipossica come pure di stati reattivi ed adattativi ad uno stato di ipossia o ipo perfusione. La proteina p63 (marker specifico del cito trofoblasto) e il marcatore della proliferazione cellulare Ki67 (espresso prevalentemente nel trofoblasto intermedio villare) hanno consentito di definire pattern di crescita villare ridotti, normali o incrementati per reazione o compensazione ed ancora correlare questi con IUGR o neonati "small for date";

studio dell'attività del trofoblasto intermedio extravillare (EVIT), finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell' EVIT di accrescersi e invadere la decidua. Particolare attenzione è stata rivolta allo sviluppo della branca dello studio che riguarda le proprietà e le caratteristiche del trofoblasto di proliferare a cellule isolate, infiltrando i tessuti deciduali o miometriali questo tramite la dimostrazione dell'interazione delle molecole di adesione e di anti adesione (CD 146 e E-caderina) cellulare.

**Core Facilities** – *Responsabile: Dottor Francesco Frassoni*

### **Settore Proteomica**

Mediante un approccio di Proteomica o di Metabolomica possiamo sequenziare e quindi identificare e quantificare migliaia di proteine/metaboliti in poco tempo, con costi ridotti e

senza l'impiego di reagenti specifici. Attraverso questa mappatura e mediante l'utilizzo di software dedicati, riusciamo a studiare i networks, il signaling, i pathways e il metabolismo cellulare. Al fine di una concreta ottimizzazione dei protocolli diagnostici e terapeutici, è necessaria una valutazione globale della malattia nella sua complessità, attraverso l'utilizzo delle più moderne tecnologie quali ad esempio la Proteomica e la Metabolomica. Nell'ambito delle collaborazioni attivate i risultati ottenuti hanno principalmente riguardato: a) Oncologia: sono stati pubblicati dati relativi al neuroblastoma e al tumore prostatico (come modello di sviluppo e di resistenza acquisita) analizzando i cambiamenti a carico del proteoma cellulare o nei pattern proteici associati alla produzione di esosomi; inoltre sono in corso di caratterizzazione una ampia corte di retinoblastoma e diversi tumori cerebrali; b) Immunologia: sono stati prodotti dati significativi relativi ai processi che regolano la NETosi con particolare riferimento ad autoimmunità ed infiammazione. Si stanno caratterizzando le variazioni di proteotipo NK associate allo stimolo di uno specifico ligando NCR (paper under revision). Infine si stanno caratterizzando sotto popolazioni NK PD1 positive e negative a partire da pazienti di controllo per poi estendere l'analisi ai fenotipi espressi in diversi tumori; c) Nefrologia: sono stati pubblicati dati relativi all'identificazione di potenziali biomarcatori urinari nella malattia del rene a spugna; d) Neonatologia: sono stati studiati i modelli metabolici di microvescicole appartenenti a cellule staminali mesenchimali di cordone ombelicale sia di neonati pre-termine e non, evidenziando le differenze funzionali. Sono stati inoltre caratterizzati tessuti di amnios di parti pre-termine e la valutazione statistica-funzionale è in corso d'opera; e) Oncoematologia: sono stati prodotti dati relativi allo studio del proteoma in corso di trapianto di CSE nel modello aploidentico; f) Reumatologia: sono stati prodotti dati preliminari relativi allo studio del proteoma nei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID).

### **Settore citometria e cell imaging del laboratorio**

Il settore è coinvolto in molteplici progetti interni ed esterni all'Istituto. Le principali collaborazioni vertono su sviluppo ed analisi di pannelli immuno-fenotipici complessi con eventuale separazione, via FACS, delle popolazioni d'interesse allo scopo di consentire successive analisi proteomiche o di gene expression. Altre collaborazioni si concentrano invece su studi di funzionalità cellulare sfruttando due approcci complementari, cioè la citometria tradizionale e l'imaging flow cytometry.

Alcuni dei risultati ottenuti nel 2017 sono già stati pubblicati mentre altri sono tuttora in via di svolgimento o in fase di pubblicazione: a) Nefrologia: conferma citometrica di una metodica di purificazione esosomiale (paper under submission); b) Diagnostica prenatale: La Core Facilities ha contribuito a fornire evidenza di una modificazione patologica nell'espressione lisosomiale dell'IDS protein attraverso un approccio di imaging flow cytometry; c) Genetica: individuazione immuno-fenotipica di marcatori in grado di suggerire un possibile pathway di evoluzione della malattia. d) Reumatologia: Separazione mediante FACS di sottopopolazioni d'interesse per effettuare studi genetici sul mosaicismo di una patologia; e) Immunologia: caratterizzazione del ligando di un NCR. La Core Facilities ha contribuito a fornire evidenza dell'espressione di tale ligando sulla superficie cellulare attraverso un approccio di imaging flow cytometry; f) Neuroblastoma: caratterizzazione del trend di espressione di una molecola di possibile valore diagnostico/terapeutico in linee cellulari di neuroblastoma. Il progetto è tuttora in svolgimento; malattie metaboliche: caratterizzazione di un modello murino inducibile di

glicogenosi. La Core Facilities ha fornito supporto per lo svolgimento di tutti i test di funzionalità dei neutrofili (fagocitosi e burst ossidativo) sia in citometria che in imaging.

---

## Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2017

---

- Balbi C, Piccoli M, Barile L, Papait A, Armirotti A, Principi E, Reverberi D, Pascucci L, Becherini P, Varesio Luigi, Mogni M, Coviello D, Bandiera T, Pozzobon M, Cancedda R, Bollini S. First Characterization of Human Amniotic Fluid Stem Cell Extracellular Vesicles as a Powerful Paracrine Tool Endowed with Regenerative Potential. *Stem Cells Translational Medicine* 2017; 6(5): 1340-1355. [IF grezzo: 4; IF Ministeriale: 3].
- Barco Sebastiano, Castagnola Elio, Moscatelli Andrea, Rudge J, Tripodi Gino, Cangemi Giuliana. Volumetric adsorptive microsampling-liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of four antibiotics in human blood: Method development, validation and comparison with dried blood spot. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2017; 25: 704-710. [IF grezzo: 3.255; IF Ministeriale: 6].
- Barco Sebastiano, Zunino A, D'Avolio A, Barbagallo Laura, Maffia Angelo, Tripodi Gino, Castagnola Elio, Cangemi Giuliana. A rapid and robust UHPLC-DAD method for the quantification of amphotericin B in human plasma. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2017; 138: 142-145. [IF grezzo: 3.255; IF Ministeriale: 6].
- Bisio MP, Sala P, Vellone VG, Minetti G, Gaggero CR, Foppiano M, Fulcheri Ezio, De Biasio P. Virtopsy in conJOined Ischiopagus twins. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2017; 44(2): 288-291. [IF grezzo: 0.429; IF Ministeriale: 0.5].
- Bonifacino T, Cattaneo L, Gallia E, Puliti Aldamaria, Melone M, Provenzano F, Bossi S, Musante I, Usai C, Conti F, Bonanno G, Milanese M. In-vivo effects of knocking-down metabotropic glutamate receptor 5 in the SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropharmacology* 2017; 123: 443-445. [IF grezzo: 5.012; IF Ministeriale: 3].
- Campora M, Olivero A, Toncini C, Spina B, Fulcheri Ezio, Terrone C, Vellone VG. Zinner Syndrome: A Diagnostic Challenge. The Aid of Morphology, Embryology, and Immunohistochemistry. *UROLOGY* 2017; 108: e3-e5. [IF grezzo: 2.309; IF Ministeriale: 2].
- Cil O, Phuan PW, Son JH, Zhu JS, Ku CK, Tabib NA, Teuthorn AP, Ferrera L, Zachos NC, Lin R, Galiotta Luis Juan V, Donowitz M, Kurth MJ, Verkman AS. Phenylquinoxalinone CFTR activator as potential prosecretory therapy for constipation. *Translational Research* 2017; 182: 14-26. [IF grezzo: 4.652; IF Ministeriale: 3].
- Colletti M, Petretto Andrea, Galardi A, Di Paolo V, Tomao L, Lavarello Chiara, Inglese Elvira, Bruschi M, Lopez AA, Pascucci L, Georger B, Peinado H, Locatelli F, Di Giannatale A. Proteomic Analysis of Neuroblastoma-Derived Exosomes: New Insights into a Metastatic Signature. *Proteomics* 2017; 17: 1600430. [IF grezzo: 4.041; IF Ministeriale: 6].
- Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, Akdis M, Andrä I, Annunziato F, Bacher P, Barnaba V, Battistini L, Bauer WM, Baumgart S, Becher B, Beisker W, Berek C, Blanco A, Borsellino G, Boulais PE, Brinkman RR, Büscher M, Busch DH, Bushnell TP, Cao X, Cavani A. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. *European Journal of Immunology* 2017; 47: 1584-1797. [IF grezzo: 4.227; IF Ministeriale: 6].

- Costa R, Urbani A, Salvalaio M, Bellesso S, Cieri D, Zancan I, Filocamo Mirella, Bonaldo P, Szabò I, Tomanin R, Moro E. Perturbations in cell signaling elicit early cardiac defects in mucopolysaccharidosis type II. *Human Molecular Genetics* 2017; 26: 1643-1655. [IF grezzo: 5.34; IF Ministeriale: 3].
- Del Zotto Genny, Marcenaro E, Vacca P, Sivori S, Pende D, Della Chiesa M, Moretta F, Ingegnere T, Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry Part B-Clinical Cytometry* 2017; 92(2): 100-114. [IF grezzo: 2.474; IF Ministeriale: 4].
- Di Zanni E, Adamo A, Belligni E, Lerone Margherita, Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Pini Prato Alessio, Ravazzolo Roberto, Silengo M, Bachetti Tiziana, Ceccherini Isabella. Common PHOX2B poly-Alanine contractions impair RET gene transcription, predisposing to Hirschsprung disease. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 2017; 1863: 1770-1777. [IF grezzo: 5.476; IF Ministeriale: 6].
- Di Zanni E, Bianchi Giovanna, Ravazzolo Roberto, Raffaghello Lizzia, Ceccherini I, Bachetti T. Targeting of PHOX2B expression allows the identification of Oncotarget 2017; 8: 72133-72146. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 6].
- Ferrari N, Granata I, Capaia M, Piccirillo M, Guarracino MR, Venè R, Brizzolara A, Petretto A, Inglese E, Morini M, Astigiano S, Amaro AA, Boccardo F, Balbi C, Barboro P. Adaptive phenotype drives resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Cell Communication and Signaling* 2017; 15: 51. [IF grezzo: 3.943; IF Ministeriale: 2].
- Gui H, Schriemer D, Cheng WW, Chauhan RK, Antiñolo G, Berrios C, Bleda M, Brooks AS, Brouwer RW, Burns AJ, Cherny SS, Dopazo J, Eggen BJ, Griseri Paola, Jalloh B, Le TL, Lui VC, Luzón-Toro B, Matera Ivana, Ngan ES, Pelet A, Ruiz-Ferrer M, Sham PC, Shepher. Whole exome sequencing coupled with unbiased functional analysis reveals new Hirschsprung disease genes. *Genome Biology* 2017; 18(1): 48. [IF grezzo: 11.908; IF Ministeriale: 8].
- Lantieri F, Malacarne M, Gimelli S, Santamaria Giuseppe, Coviello D, Ceccherini Isabella. Custom Array Comparative Genomic Hybridization: the Importance of DNA Quality, an Expert Eye, and Variant Validation. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18: 609. [IF grezzo: 3.226; IF Ministeriale: 6].
- Lasigliè Denise, Mensa-Vilaro A, Ferrera D, Caorsi Roberta, Penco Federica, Santamaria Giuseppe, Di Duca Marco, Amico G, Nakagawa K, Antonini F, Tommasini A, Consolini R, Insalaco A, Cattalini M, Obici L, Gallizzi R, Santarelli F, Del Zotto Genny, Severin Cryopyrin-associated Periodic Syndromes in Italian Patients: Evaluation of the Rate of Somatic NLRP3 Mosaicism and Phenotypic Characterization. *Journal of Rheumatology* 2017; 44: 1667-1673. [IF grezzo: 3.15; IF Ministeriale: 4].
- Liberatore F, Bucci D, Mascio G, Madonna M, Di Pietro P, Beneventano M, Puliti Alda Maria, Battaglia G, Bruno V, Nicoletti F, Romano MR. Permissive role for mGlu1 metabotropic glutamate receptors in excitotoxic retinal degeneration. *Neuroscience* 2017; 363: 142-149. [IF grezzo: 3.277; IF Ministeriale: 2].

- 
- Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, Ulivi V, Principi E, Pascucci L, Becherini P, Bosco Maria Carla, Varesio Luigi, Franzin C, Pozzobon M, Cancedda R, Tasso R. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization. *Stem Cells Translational Medicine* 2017; 6(3): 1018-1028. [IF grezzo: 4; IF Ministeriale: 3].
  - Lualdi S, Zotto Genny, Zegarra-Moran Olga, Pedemonte Nicoletta, Corsolini Fabio, Bruschi M, Tomati V, Amico G, Candiano Giovanni, Dardis A, Cooper DN, Filocamo Mirella. In Vitro recapitulation of the site-specific editing (to Wild-Type) of mutant IDS mRNA transcripts, and characterization of IDS protein translated from the edited mRNAs. *Human Mutation* 2017; 38: 849-862. [IF grezzo: 4.601; IF Ministeriale: 6].
  - Malnati MS, Ugolotti Elisabetta, Monti MC, Battista D, Vanni I, Bordo D, Sironi F, Larghero P, Di Marco Eddi, Biswas P, Poli G, Vicenzi E, Riva A, Tarkowski M, Tambussi G, Nozza S, Tripodi Gino, Marras Francesca, Maria A, Pistorio Angela, Biassoni Roberto. Activating Killer Immunoglobulin Receptors and HLA-C: a successful combination providing HIV-1 control. *Scientific Reports* 2017; 7: 42470. [IF grezzo: 4.259; IF Ministeriale: 6].
  - Marzano AV, Damiani G, Ceccherini Isabella, Berti E, Gattorno Marco, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *British Journal of Dermatology* 2017; 176(6): 1588-1598. [IF grezzo: 4.706; IF Ministeriale: 3].
  - Musante I, Mattinzoli D, Otescu LA, Bossi S, Ikehata M, Gentili C, Cangemi Giuliana, Gatti C, Emionite L, Messa P, Ravazzolo Roberto, Rastaldi MP, Riccardi D, Puliti Aldamaria. Phenotypic characterization of Grm1(crv4) mice reveals a functional role for the type 1 metabotropic glutamate receptor in bone mineralization. *Bone* 2017; 94: 114-123. [IF grezzo: 4.14; IF Ministeriale: 6].
  - Pagani A, Colucci S, Bocciardi Renata, Bertamino Marta, Dufour Carlo, Ravazzolo Roberto, Silvestri L, Camaschella C. A new form of IRIDA due to combined heterozygous mutations of TMPRSS6 and ACVR1A encoding the BMP receptor ALK2. *BLOOD* 2017; 129(25): 3392-3395. [IF grezzo: 13.164; IF Ministeriale: 5].
  - Paysal J, Sarret C, Merlin E, Ravazzolo Roberto, Bocciardi Renata, Garcier JM, Monnot S, Laffargue F, Baujat G, Echaubard S. Anomalie réductionnelle transverse et fibrodysplasie ossifiante progressive atypique, à propos d'un cas de diagnostic tardif. Transverse reductional anomaly and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva: A case diagnosed late. *Archives De Pédiatrie* 2017; 24(6): 547-551. [IF grezzo: 0.372; IF Ministeriale: 0.5].
  - Raggi F, Pelassa S, Pierobon D, Penco Federica, Gattorno Marco, Novelli F, Eva Alessandra, Varesio Luigi, Giovarelli M, Bosco Maria Carla. Regulation of Human Macrophage M1-M2 Polarization Balance by Hypoxia and the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 1097. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 6].
  - Sestito S, Filocamo Mirella, Ceravolo F, Falvo F, Grisolia M, Moricca MT, Cantaffa R, Grossi Serena M, Strisciuglio P, Concolino D. Norrbottnian clinical variant of Gaucher disease in Southern Italy. *Journal of Human Genetics* 2017; 62(4): 507-511. [IF grezzo: 2.471; IF Ministeriale: 4].

- Sondo Elvira, Pesce Emanuela, Tomati V, Marini M, Pedemonte Nicoletta. RNF5, DAB2 and Friends: Novel Drug Targets for Cystic Fibrosis. *Current Pharmaceutical Design* 2017; 23: 176-186. [IF grezzo: 2.611; IF Ministeriale: 4].
- Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini Isabella, Weese-Mayer DE, Kragesteen BK, Harabula I, Krawitz P, Birchmeier C, Leonard N, Mundlos S. Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. *Journal of Medical Genetics* 2017; 54: 754-761. [IF grezzo: 5.451; IF Ministeriale: 3].
- Spigaglia P, Barbanti F, Castagnola Elio, Diana Maria Cristina, Pescetto L, Bandettini Roberto. *Clostridium difficile* causing pediatric infections: New findings from a hospital-based study in Italy. *Anaerobe* 2017; 48: 262-268. [IF grezzo: 2.278; IF Ministeriale: 2].
- Tassano Elisa, Giacomini T, Severino M, Gamucci A, Fiorio Patrizia, Gimelli G, Ronchetto P. Characterization of the Phenotype Associated with Microduplication Reciprocal to NF1 Microdeletion Syndrome. *Cytogenetic and Genome Research* 2017; 152(1): 22-28. [IF grezzo: 1.354; IF Ministeriale: 1].
- Truong EC, Phuan PW, Reggi AL, Ferrera Loretta, Galietta LJV, Levy SE, Moises AC, Cil O, Diez-Cecilia E, Lee S, Verkman AS, Anderson MO. Substituted 2-Acylaminocycloalkylthiophene-3-carboxylic Acid Arylamides as Inhibitors of the Calcium-Activated Chloride Channel Transmembrane Protein 16A (TMEM16A). *Journal of Medicinal Chemistry* 2017; 60: 4626-4635. [IF grezzo: 6.259; IF Ministeriale: 3].
- Vellone VG, Sala P, Abete L, Sarocchi F, Parodi L, Valenzano Menada M, Fulcheri Ezio High cellularity and mitotic activity in a primary ovarian fibro-theomatous tumor of a young patient: a diagnostic and clinical challenge. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2017; 2: 294-295. [IF grezzo: 0.692; IF Ministeriale: 1].
- Zegarra Moran Olga, Galietta LJ. CFTR pharmacology. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2017; 74(1): 117-128. [IF grezzo: 5.788; IF Ministeriale: 6].

---

**Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche**

---

**Titolo****Studi clinico-traslazionali delle patologie perinatali e pediatriche con basi genetiche o immunologiche****Coordinatori**

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

**Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

L'obiettivo generale della linea di ricerca è creare una connessione diretta fra ricerca di base ed applicabilità dei concetti che da essa deriva. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la multifocalità associate alla disponibilità di risorse sperimentali e laboratoristiche. Esiste infine un legame fra i gruppi di ricerca che rende fisiologica l'interazione. Le grandi aree sono le malattie ad alto impatto, le potenzialità basate sulla disponibilità di tecnologie nell'area della genetica molecolare, della proteomica e della immunologia di base. Si propongono i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie ad alto impatto sociale quali il diabete mellito, l'asma, le malformazioni renali e dell'apparato respiratorio, le alterazioni dell'embriogenesi della tiroide; in parallelo si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino); identificare cause genetiche di diabete gestazionale, di ritardo di crescita intrauterino, di deficit di ormone della crescita, delle malattie ipotalamo-ipofisarie, delle displasie scheletriche e di alcune malattie ossee, di diabete neonatale. Alcune malattie rare "multidisciplinari" che interessano il sistema nervoso centrale rappresentano un'opportunità di ricerca trasversale. Altro tema prioritario è lo studio dei meccanismi degenerativi precoci a carico di vari organi e tessuti, temi che coinvolgono la biologia cellulare e modelli sperimentali. Infine, sarà incrementata la ricerca nel trapianto d'organo solido. Come nei passati progetti esistono poi dei temi specialistici portati avanti da gruppi di ricerca mirati e che sono ri-confermati: markers ematici di stress ossidativo predittivi di danno cerebrale in fase acuta in pazienti con quadro clinico di sofferenza cerebrale acuta da ipo/anossia afferenti al PS del DEA, parametri dermoscopici peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione maligna.

**Responsabili Scientifici del Progetto**

Professor Mohamad Maghnie – U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia  
Dottor Corrado Ocella – U.O.C. Dermatologia e Centro Angiomi  
Dottor Arrigo Barabino – U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva  
Dottor Gian Marco Ghiggeri – U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene  
Dottor Oliviero Sacco – U.O.C. Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria  
Dottor Salvatore Renna – U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso  
Dottor Marco Adriano – U.O.C. Ostetricia e Ginecologia  
Dottor Luca Antonio Ramenghi – U.O.C. Patologia Neonatale  
Dottor Gian Michele Magnano – U.O.C. Radiologia  
Dottor Pietro Tuo – U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica  
Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia  
Dottor Giuseppe Cervo/Dottor Giuseppe Pomè – U.O.C. Cardiochirurgia

Professor Girolamo Mattioli – U.O.C. Chirurgia Pediatrica  
Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica  
Dottor Silvio Boero – U.O.C. Ortopedia  
Dottor Vincenzo Tarantino – U.O.C. Otorinolaringoiatria  
Dottor Dario Paladini - U.O.C. Medicina Fetale e Perinatale  
Dottor Nicola Laffi – U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica  
Dottor Riccardo Haupt – U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica  
Dottor Nicolino Ruperto – U.O.S.I.D. Centro Trial  
Dottor Salvatore Renna - U.O.S.D. Area Critica Medica  
Dottoressa Emanuela Piccotti - U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI  
Dottor Paolo Fiore – U.O.S.D. Centro Nutrizionale  
Dottor Enrico Verrina – U.O.S.D. Centro di Dialisi  
Dottor Filippo M. Senes – U.O.S.D. Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della mano  
Dottor Michele Torre – U.O.S.D. Team delle Vie Aeree  
Dottor Giovanni Montobbio – U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale  
Dottor Andrea Moscatelli – U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva e Pediatrica

#### **Attività 2017**

**U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia** - *Direttore: Professor Mohamad Maghnie*

#### **Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antitumorale in età pediatrica**

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1; dati da confermare da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta; 16 pazienti hanno concluso 4 anni di protocollo raggiungendo gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento

#### **Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterina**

I dati preliminari su 40 neonati pretermine valutati ad un'età corrispondente alla 40<sup>a</sup> settimana gestazionale e 8 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

#### **Valutazione del fenotipo immunologico in pazienti con Sindrome Rohhadnet**

Iniziato arruolamento dei pazienti, ad oggi 7.

#### **Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry-Kamper, interventistico, multicentrico internazionale (9 nazioni)**

Alcune forme di fenilchetonuria (PKU) possono essere responsive alla BH4 cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina (Kuvan) è versione sintetica della BH4. L'obiettivo primario consiste nella valutazione della sicurezza a lungo termine nei soggetti trattati; secondariamente, ottenere informazioni su indicatori di crescita, grado di aderenza alla terapia e alla dieta e su sensibilità a lungo termine. Attualmente sono stati inseriti dal nostro Centro 10 pazienti.

**U.O.C. Dermatologia e Centro Angiomi – Direttore: Dottor Corrado Occella***Studio Clinico-Dermatoscopico del Tumore di Spitz Atipico in età pediatrica*

Nel corso del 2017 sono state asportate e ed è stato eseguito esame istologico di 30 lesioni spitzoidi: 25 nevi di spitz e 5 tumori di spitz atipici.

13 nevi di spitz risultavano pigmentati (nevi di Reed) e 12 non pigmentati.

La totalità dei tumori atipici di spitz risultava non pigmentato.

Non vi era differenza statisticamente significativa nelle dimensioni delle lesioni asportate.

La totalità dei tumori di spitz atipici si presentava come lesioni palpabili (papule/noduli) mentre i nevi di spitz erano non palpabili (macule) nel 50% dei casi.

Il patter dermatoscopico dei tumori atipici di spitz è risultato polimorfo in 4 lesioni (75%) e vascolare in una lesione (25%).

Nei nevi di spitz i pattern dermatoscopici prevalenti erano il pattern vascolare e starburst (65%) mentre il pattern polimorfo era presente in 4 lesioni (23%).

La palpabilità della lesione e la presenza di un pattern polimorfo risultano i criteri più predittivi della diagnosi di tumore di spitz atipico.

**U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva - Direttore: Dottor Arrigo Barabino**

Nel corso del 2017 sono stati pubblicati i seguenti studi collaborativi, multicentrici, italiani:

- Studio caso-controllo sulla dose di azatioprina e sulla sua farmacocinetica nelle malattia infiammatorie croniche intestinali (MICI) ad esordio precoce.
- Ottenimento della remissione endoscopica ed istologica in bambini con MICI trattati con talidomide.
- Fattori di rischio e decorso della neuropatia periferica indotta dalla talidomide in una coorte bambini con MICI.
- Sanguinamento intestinale nel bambino: position paper della Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP).
- Dissociazione esofago-gastrica totale con chirurgia mini-invasiva mediante assistenza robotica in bambini con neurodisabilità severa.
- Insufficienza cronica benigna pediatrica in Italia: report dell'indagine condotta nel 2016 dalla SIGENP.
- Stesura del libro "Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease", Ed Springer, collaborando con la scrittura di due capitoli.

**U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene – Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri**

1. **Meccanismi Autoimmunità.** Auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica), loro uso come biomarcatori di outcome clinico. E' stato concluso lo studio condotto nelle forme di glomerulo nefrite autoimmune primitiva. I principali risultati riguardano la possibilità di predire i 'poor-outcomers'. Sono state consolidati avanzamenti nella patogenesi della nefrite lupica. Gli studi sono stati condotti nell'ambito dello studio Zeus nel quale sono stati arruolati circa 1400 pazienti. E' stata affrontata con successo la definizione dei meccanismi di formazione degli anticorpi messi in relazione alla formazione di NETs. Gli studi sulla NETs di natura prevalentemente proteomica hanno dato risultati di interesse soprattutto centrati sulla composizione proteica e sulle trasformazioni

biochimiche delle proteine. La stessa concentrazione di NETs circolanti è stato dimostrato essere uno dei potenziali biomarcatori di attività della malattia.

2. **Sindrome nefrosica, terapia.** Per quanto riguarda la sindrome nefrosica umana sono in fase di conclusione studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di anticorpi anti-CD20 nell'indurre stabile remissione della malattia. E' previsto che tali studi continueranno nel prossimo triennio avendo come target fasi meno avanzate di malattia.
3. **Sindrome nefrosica, genetica.** E' stata conclusa la messa a punto della diagnostica specifica per malattie renali ereditarie tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica della sindrome nefrosica. Tale pannello è in fase di validazione in pazienti già caratterizzati e che appartengono al data base 'sindrome Nefrosica' costruito negli anni a cui afferiscono circa 500 pazienti.

**U.O.C. Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria** – *Direttore: Dottor Oliviero Sacco*

### AREA PNEUMOLOGICA

Ci siamo focalizzati soprattutto su due aree di ricerca clinica, entrambe riconducibili a sintomi respiratori ricorrenti/persistenti, scarsamente responsivi all'usuale terapia medica che il medico impiega nei sintomi respiratori tipici dell'età pediatrica, come il broncospasmo ricorrente, la difficoltà respiratoria e la tosse persistente anche al di fuori degli episodi infettivi. In entrambe le nostre due aree di ricerca, siamo ricorsi all'esame endoscopico delle vie aeree (broncoscopia), essenziale tra le altre procedure per diagnosticare e caratterizzare al meglio l'eziopatologia dei sintomi respiratori ricorrenti nel singolo paziente.

#### Le compressioni estrinseche sulle vie aeree centrali da parte degli anelli vascolari

Una causa non comune, ma potenzialmente grave, di disordini respiratori durante le età pediatriche è rappresentata da anomalie vascolari congenite che determinano compressioni estrinseche sulle vie aeree centrali da parte di anelli vascolari o vasi anomali.

Le forme più gravi sono di solito diagnosticate in occasione delle ormai routinarie ecografie fetali morfologiche, mentre le forme meno gravi sono per lo più diagnosticate solo in età successive, quando sintomi respiratori apparentemente senza causa o occasionali episodi di disfagia richiedono un inquadramento più approfondito come una radiografia o un'endoscopia. In letteratura viene riportato come circa due terzi dei casi rimanga "non diagnosticato" e per questo motivo, la vera incidenza di queste condizioni, stimato fino al 3%, è in realtà difficile da valutare.

Abbiamo pertanto rivisto la nostra casistica costituita da neonati e bambini con anelli vascolari anatomicamente completi allo scopo di valutarne la presentazione clinica e le manifestazioni più frequenti, l'età di esordio dei sintomi e quella di diagnosi, l'eventuale ricorso al trattamento chirurgico e gli esiti, soprattutto nei pazienti con alcune particolari anomalie come il doppio arco aortico e l'arco aortico destro con legamento sinistro. Su 35 bambini, 18 avevano un doppio arco aortico e 17 avevano un arco aortico destro di cui 8 con diverticolo associato a Kommerell.

Nell'intera popolazione, l'età media all'esordio dei sintomi, alla diagnosi e all'intervento era rispettivamente di 3,0 (3,0-36,0), 10,0 (1,0-72,0) e 36,0 (7,5-84,0) mesi. L'intervallo di

tempo tra i) l'età alla comparsa dei sintomi e la diagnosi, ii) l'età all'esordio dei sintomi e l'intervento chirurgico e iii) l'età alla diagnosi e l'intervento chirurgico erano significativamente più bassi nel gruppo con doppio arco aortico rispetto al gruppo arco aortico destro ( $p < 0,05$ , ciascun confronto). In tutta la popolazione, le manifestazioni più frequenti alla diagnosi erano tosse cronica (74%), dispnea (37%), infezioni delle vie aeree distali (37%) e disfagia/rigurgito (34%), quest'ultimo sintomo significativamente più frequente nel gruppo con doppio arco aortico che nel gruppo con arco aortico destro ( $p < 0,05$ ). A causa della gravità dei sintomi e della mancanza di risposta al trattamento medico, tutti i pazienti sono stati sottoposti a broncoscopia per verificare in vivo il grado di compressione e la presenza di malacia di parete, quindi ad intervento chirurgico: resezione del minore tra i due archi del doppio arco aortico e rilascio dell'anello vascolare nei pz con arco aortico destro, con resezione del diverticolo di Kommerell, quando presente, e trasposizione dell'arteria succlavia sinistra all'arteria carotide sinistra. L'aortopessi anteriore è stata eseguita in 4 pazienti. Non sono state segnalate complicanze rilevanti in entrambi i gruppi e la morbilità era principalmente correlata alla tracheomalacia o alla broncomalacia, che hanno prolungato la degenza postoperatoria. Alla valutazione di follow-up [mediana: 10 (9-13) mesi] dopo l'intervento chirurgico, in entrambi i gruppi è stata riportata una risoluzione dei sintomi gastroesofagei e un miglioramento dei sintomi respiratori, anche in quelli con malacia residua delle vie aeree. In entrambi i gruppi di pazienti, la terapia chirurgica può essere eseguita con una morbilità molto bassa e senza mortalità e con buoni risultati clinici.

#### Gli eventi ricorrenti di reflusso gastroesofageo con sintomi respiratori

I disturbi respiratori ed il reflusso gastroesofageo (GER) coesistono frequentemente nell'infanzia e spesso una relazione causale tra queste due condizioni è difficile da provare, anche con l'ausilio di specifici test diagnostici. La patogenesi di questa condizione è multifattoriale, essendo correlata non solo alla frequenza e alla durata degli eventi di reflusso e alla capacità del paziente di evitare o limitare l'aspirazione, ma anche alle caratteristiche biochimiche del contenuto del reflusso. Con l'avvento della pH-impedenzometria, è diventato possibile dimostrare che i reflussi debolmente acidi e alcalini sono frequenti nella popolazione pediatrica e che possono indurre sintomi respiratori, come tosse persistente e/o notturna, bronchite e asma, infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore, apnea e laringospasmo. Per caratterizzare i cambiamenti infiammatori indotti da reflussi debolmente acidi, abbiamo sottoposto i pazienti con GER e sintomi respiratori cronici/ricorrenti a broncoscopia con lavaggio bronco alveolare. Nei 13 bambini con reflusso debolmente acido (WAR) e negli 11 bambini con reflusso acido (AR), il numero di cellule recuperate mediante BAL era simile e in entrambi i gruppi sono stati rilevati alveolite neutrofila ed un elevato "lipid index" ad indicare una cospicua inalazione di materiale alimentare nelle vie aeree. Nei soggetti con WAR, sono stati riscontrati una percentuale più elevata di cellule epiteliali, segno di maggior danno alle vie aeree. A supporto di questo risultato, è stata anche trovata una correlazione significativa tra la % di cellule epiteliali ed il numero di eventi di reflusso debolmente acidi. Infine, in entrambi i gruppi sono state osservate elevate concentrazioni nel BAL di sostanza P e di pepsina. Questi risultati dimostrano come gli eventi di reflusso debolmente acidi possano associarsi ad una significativa infiammazione delle vie aeree e a lesioni che, a causa dei meccanismi biochimici coinvolti, non sono probabilmente completamente prevenibili e/o contrastati dai trattamenti anti-acidi.

## AREA FIBROSI CISTICA

Il Centro regionale FC ha proseguito nel corso dell'anno 2017 la collaborazione con il Clinical Trial Network della Società Europea FC e in particolare ha partecipato attivamente a 3 studi clinici controllati internazionali.

E' continuata la collaborazione con Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Registro Italiano di patologia. La Prof.ssa Laura Minicucci fa parte del Comitato Scientifico del Registro come rappresentante della Società Italiana Fibrosi Cistica ed è coautore del Report dati Registro 2011-2014 pubblicato su Rivista Associazione Italiana Epidemiologia (Suppl 1. Gennaio-Febbraio 2018)

E' in atto la collaborazione con la UOC Laboratorio di Genetica Medica I.G.G. con l'istituzione di un corso di dottorato di Ricerca in Genetica applicata alla Fibrosi Cistica ("Verso un approccio personalizzato nella terapia della Fibrosi Cistica". Tutors: Nicoletta Pedemonte. Laura Minicucci Direttore Carlo Minetti).

## AREA ALLERGOLOGIA

E' stata aggiornata la Flow Chart IGG per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali, per il corretto utilizzo della adrenalina. L'adrenalina infatti è spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Nel corso del 2017, sono stati raccolti tutti i casi di sospetta anafilassi: in 6 di questi, l'anafilassi è stata accertata e diagnosticata secondo le indicazioni riportate nelle LG. L'applicazione della Flow Chart ha permesso in questi 6 casi l'utilizzo corretto con adrenalina intramuscolo

Per quanto riguarda lo studio dell'applicazione nella pratica clinica della Diagnostica Molecolare per la diagnosi di allergia, è stato condotto uno studio teso alla valutazione dell'impatto dell'età sui livelli sierici di IgE, partendo dai dati della letteratura, che suggeriscono come le funzioni del sistema immunitario, tra cui la produzione di IgE, diminuiscano progressivamente con gli anni. Sono stati analizzati con metodo ISAC, i sieri di 2788 pazienti [età media: 23 aa (1° e 3° quartili: 9.7-49.7 aa)] e sono stati dosate le IgE specifiche per singole molecole allergeniche come Phl p1, Bet v1, Ole e1, Cup a1, Par j2, Can f1, Der p2, e Fel d1. Il numero di test positivi (= sensibilizzazione) tendeva ad aumentare dalla nascita fino alla prima età adulta per le varie componenti molecolari (Phl p1, Bet v1, Ole e1, Cup a1, Par j2, Can f1, Der p2), tranne che per Fel d 1. I risultati dimostrano che i livelli sierici di IgE specifiche per le componenti molecolari di vari allergeni inalanti, tendono a diminuire con l'età, ma con differenze tra i vari allergeni. Questo fenomeno deve essere adeguatamente valutato nella gestione di pazienti allergici.

E' stato, inoltre, avviato l'arruolamento di paziente per l'esecuzione di uno studio nazionale, multicentrico, osservazionale e prospettico in real life per la valutazione del controllo dell'asma in pediatria (Studio ControlASMA). L'obiettivo principale di questo studio, condotto in un campione rappresentativo della popolazione italiana di 5-17 anni di età affetta da asma è quello di valutare la percentuale di soggetti con asma controllata, parzialmente controllata e non controllata che afferiscono ai centri pediatrici partecipanti.

### **U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso – Direttore: Dottor Salvatore Renna**

Nel 2017, a distanza di 5 anni dalla prima edizione, è stata effettuata una revisione delle linee-guida italiane sull'ALTE (Apparent Life-Threatening Events), cui il nostro gruppo ha

contribuito in maniera sostanziale. Recentemente l'AAP (American Academy of Pediatrics) ha proposto una nuova entità, il BRUE, un acronimo per Brief Resolved Unexplained Events, che nelle linee-guida italiane viene utilizzato per definire casi di lieve entità, idiopatici, piuttosto che per rimpiazzare l'acronimo ALTE, ancora utilizzato per casi gravi che risultano essere non spiegabili dopo l'esecuzione di esami di primo e di secondo livello. Sebbene il termine ALTE possa essere utilizzato per descrivere i sintomi comuni all'esordio, a eziologia ancora da definire, la diagnosi finale può essere meglio specificata come convulsioni, reflusso gastro-esofageo, infezione, aritmia, ect. Infine si è dato rilievo al problema emergente del cosiddetto SUPC (Sudden Unespected Postnatal Collapse), che può essere considerato come una forma severa di ALTE ad esordio nella prima settimana di vita. Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto DATIS: referente Dr. C. Debbia): Nel 2017 è stato effettuato un aggiornamento (6/09/2017) del manuale operativo del progetto SEPES (Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola). Altra mission della nostra U.O.C. è la gestione, in collaborazione con colleghi di altre specialità, di pazienti complessi, quali una bambina di 11 anni con SHM (sporadic hemiplegic migraine), ritardo mentale, atrofia cerebellare, portatrice della mutazione del gene CACNA1A, affetta da episodi acuti di SHM, convulsioni e coma associati ad edema cerebrale monolaterale. Non esistono linee-guida relative al trattamento degli attacchi acuti, spesso effettuato su base empirica. L'associazione tra impiego precoce di corticosteroidi e soluzione ipertonica nel nostro caso ha condotto ad una ripresa più rapida della crisi di cefalea emiplegica. In ogni caso si tratta di un'esperienza singola e non è ancora possibile dimostrarne l'efficacia sulla totalità dei pazienti affetti da SHM correlata a edema cerebrale e portatori di una mutazione CACNA1A. Infine, da sottolineare la partecipazione a studi multicentrici nazionali e non, che ha condotto lo scorso anno alla pubblicazione di uno studio multicentrico retrospettivo, patrocinato dalla SINP (Società Italiana di Neurologia Pediatrica) sulla diplopia acuta in età compresa tra 4 e 17 anni come motivo di accesso in Pronto Soccorso. I casi di diplopia risultano 3,6 ogni 10.000 accessi pediatrici, in maggior parte causati da patologie non gravi (in 1/4 dei pazienti cefalea, seguita da disturbi oculari o traumi cranici minori). I casi potenzialmente a rischio vitale (tumori cerebrali, malattie demielinizzanti, ipertensione endocranica idiopatica e traumi cranici maggiori) raggiungono la percentuale del 18,8% vs 35,8% in età adulta. Diplopia monoculare si verifica nel 16,1% dei casi, ma, a differenza dell'adulto, soltanto in 1/5 dei casi è correlata con una patologia a rischio vitale (in tali casi, nella casistica esaminata, la diplopia è sempre risultata associata ad altre "red flags", cioè segni o sintomi neurologici rilevanti).

#### **U.O.C. Ostetricia e Ginecologia** – *Direttore: Dottor Marco Adriano*

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla presenza della UOC Medicina Fetale e Perinatale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il prof. Fulcheri (U.O.S.D. Centro di diagnostica gineco-patologica e patologia fetoperinatale) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie fetoneonatali. Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana). Prosegue la collaborazione con IRCCS AOU San Martino- IST nell'ambito dello studio del carcinoma mammario in gravidanza (PREFER2).

**U.O.C. Patologia Neonatale** – *Direttore: Dottor Luca Antonio Ramenghi*

L'attività di ricerca è incentrata su alcune linee, quali quella del Trasporto Neonatale (diverse pubblicazioni) e quella delle lesioni cerebrali della prematurità. Ci si è soffermati sulla diagnostica MRI delle lesioni emorragiche minori che sfugge ad un rilevamento ecografico e sugli effetti di queste lesioni nella sostanza bianca peri-ventricolare (pubblicazioni più numerose). Sono stati inoltre conclusi studi sull'identificazione dei fattori di rischio delle lesioni cerebrali tipiche della prematurità. In particolare, diversi studi sono stati condotti riguardo la Emorragia Intraventricolare da Sanguinamento della Matrice Germinativa (GMH-IVH), l'emorragia cerebellare e le lesioni della sostanza bianca (PWML), con lo scopo di caratterizzare maggiormente tali lesioni e per valutarne i fattori di rischio (placentari, perinatali e post-natali) e la loro prognosi a distanza. Dai nostri studi è emerso come l'infiammazione e l'infarto placentare insieme ad una incompleta o assente profilassi steroidea siano associati ad un aumento del rischio di GMH-IVH mentre, tra i fattori maggiormente condizionanti il rischio di sviluppare PWML, il distress respiratorio e la ventilazione invasiva ne rappresentano i principali.

**U.O.C. Radiologia** – *Direttore: Dottor Gian Michele Magnano*

Nelle diverse aree di attività afferenti alla U.O. sono stati si è proceduto alla validazione di metodi di diagnosi e di monitoraggio delle malattie pediatriche trattate.

1. Definitiva validazione delle tecniche di risonanza magnetica "Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS" e di imaging funzionale per la diagnosi e follow up delle malattie reumatiche, in particolare nella dermatomiosite giovanile (JDM) e nell'osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO). Non è, invece, possibile validare definitivamente il medesimo approccio nelle malattie di tipo oncologico.
2. Risonanza magnetica funzionale in urologia (URO-RM): è stata terminata la lettura comparativa degli esami di URO-RM e di scintigrafia dinamica Mag3, nonché l'analisi statistica dei dati, che ha portato alla validazione clinica dell'utilizzo della RM funzionale in alternativa alla scintigrafia dinamica. Questo studio si è svolto nell'ambito della collaborazione tra l'Istituto Gaslini e l'Università di Rouen, Francia).
3. Continua l'arruolamento pazienti prevalentemente lattanti) per l'analisi dell'utilizzo della RM con seq DWI nelle infezioni delle vie urinarie (IVU) Definitivamente ottimizzata la tecnica "feed and wrap" per evitare gli esami in narcosi. Elevatissima sensibilità della DWI per i focolai di pielonefrite. Analisi retrospettiva dei dati acquisiti e definizione protocollo prospettico.
4. Nell'ambito del progetto europeo "MD Paedigree" è terminato l'arruolamento dei pazienti e attualmente è in corso l'elaborazione dei dati.
5. Analisi comparativa tra l'uso della RM Cardiovascolare rispetto alla Tomografia Computerizzata (TC) nelle cardiopatie congenite e pectus excavatum: l'impiego della RM è divenuto routinaria.
6. E' stata completata la survey nazionale sull'ottimizzazione della dose in TC dose. I risultati sono pubblicati su European Radiology. In acquisizione per la Radiologia IGG la certificazione EUROSAFE 5 stelle.

**U.O.C. Cardiologia** – *Direttore: Dottor Maurizio Marasini*

L'attività di ricerca dell'unità operativa è stata rivolta in particolare allo studio delle cardiopatie complesse e di nuove metodiche diagnostiche al fine di conseguire un continuo miglioramento della gestione clinica e delle cure. Come consuetudine è stata promossa la collaborazione con i più importanti centri di cardiologia pediatrica italiani ed europei.

**U.O.C. Chirurgia Pediatrica** – *Direttore: Professor Girolamo Mattioli*

**Neuroblastoma** – Completamento e pubblicazione su rivista scientifica del progetto di lavoro in collaborazione con la International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma (SIOPEN) coordinato dall'Istituto Gaslini in collaborazione con l'ospedale Necker Enfants Malades di Parigi, inerente il ruolo dei fattori di rischio chirurgico nel trattamento del neuroblastoma un-resectable. Completamento e pubblicazione su rivista scientifica dei progetti di lavoro ideati in collaborazione con il Gruppo Italiano di Chirurgia Oncologica Pediatrica (GICOP) e coordinati dall'Istituto Gaslini sul ruolo della biopsia nella diagnosi del Neuroblastoma e sul management clinico e chirurgico dei casi di Neuroblastoma con ipertensione arteriosa concomitante.

**Patologia ostruttiva del rene e dell'uretere**Stenosi del giunto pielo-ureterale

- Studio di ricerca finalizzato alla validazione della risonanza magnetica delle vie urinarie nell'identificazione dell'ostruzione, estrinseca o intrinseca, del giunto pielo-uretereale. Studio effettuato in collaborazione con l'U.O.C di Nefrologia e l'U.O.C di Radiologia del nostro Istituto. Studio completato e in corso di pubblicazione.
- Studio di ricerca finalizzato alla creazione di uno score, basato su informazioni ottenute dalla risonanza magnetica delle vie urinarie, che possa in maniera predittiva indicare in quali pazienti, con sospetta stenosi del giunto pielo-ureterale, l'intervento chirurgico è il trattamento di scelta. Studio completo e in revisione.
- Studio di ricerca per valutare l'outcome post chirurgico in pazienti con ostruzione ab-estrinseco, da vaso polare renale anomalo, della giunzione pielo-ureterale. Studio completo e in revisione.

Stenosi del giunto uretero-vescicale

- Studio di ricerca finalizzato alla validazione della risonanza magnetica delle vie urinarie, mediante conferma intraoperatoria, nell'identificazione della stenosi del giunto pielo-uretereale. Studio effettuato in collaborazione con l'U.O.C di Nefrologia e l'U.O.C di Radiologia del nostro Istituto. Studio in corso.

Reflusso vescico ureterale

- Studio di ricerca finalizzato alla valutazione dei risultati chirurgici e della valutazione dei rischi nell'utilizzo dei cosiddetti "bulking agents" nei pazienti sottoposti a trattamento endoscopico per correzione del reflusso vescico ureterale. Studio in corso.

### **Disordini della differenziazione sessuale**

- Ipospadi: Studio di ricerca finalizzato alla valutazione dei risultati chirurgici e il grado di soddisfazione dei pazienti sottoposti in età pediatrica a intervento correttivo di Ipospadi. Studio in corso.

### **Paziente con deficit neurologici e difficoltà nell'alimentazione**

#### Deconnessione esofago-gastrica

- Laparoscopia vs Chirurgia Robotica: Studio di ricerca basato sul confronto dei risultati post chirurgici nei pazienti sottoposti a intervento di deconnessione esofago gastrica presso il nostro Istituto nell'ultimo triennio. Studio completo e in corso di revisione.
- Valutazione del grado di soddisfazione della famiglia dei pazienti sottoposti a deconnessione esofago gastrica. Studio multicentrico in collaborazione con l'Ospedale Le Scotte di Siena e il Royal Manchester Children Hospital. Studio in corso.

#### Malattie infiammatorie croniche intestinali

- Outcome post-chirurgici in pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU): Studio per valutare i risultati post-chirurgici in pazienti operati per RCU, tale studio è finalizzato alla valutazione non solo dei risultati chirurgici ma anche nella gestione delle complicanze post-chirurgiche, in modo particolare quelle derivate dalle infezioni della "tasca" o "pouch" creata nell'intervento ricostruttivo post-colectomia. Studio in collaborazione con l'U.O.C di Gastroenterologia del nostro Istituto. Studio in corso.

### **Pectus Excavatum**

Accumulo di metalli pesanti nei pazienti trattati per pectus excavatum: Studio su possibile accumulo di metalli nei tessuti di pazienti operati per pectus excavatum: è in corso la determinazione dei valori di alcuni metalli nel plasma e nei tessuti di pazienti che sono stati operati per pectus excavatum. I risultati del tutto preliminari mostrano aumento dei valori rispetto ai valori standard. Tali dati andranno confermati su una casistica più ampia.

Valutazione pneumotorace post-operatorio: Rx torace vs Eco polmonare: Studio di confronto tra radiografia del torace versus ecografia polmonare per l'identificazione dello pneumotorace post operatorio in pazienti sottoposti a intervento correttivo per pectus excavatum. Studio in corso.

### **U.O.C. Oculistica – Direttore: Professor Paolo Capris**

**STUDIO NEUROFIBROMATOSI** - Lo studio sulle manifestazioni retiniche e coroideali della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile (la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR) viene esteso mediante studio elettro-funzionale e mediante tomografia a coerenza ottica, nei pazienti affetti da Neurofibromatosi 2 con interessamento del nervo ottico (glioma).

**STUDIO GLAUCOMA CONGENITO** - E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale, sugli effetti indesiderati dell'uso di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- a. studio di coorte longitudinale, non interventistico, prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143) – conclusosi luglio 2017.
- b. studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144) – in corso, della durata di 10 anni.

**STUDIO CINCA** - Misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (RNFL), e studio dell'auto-fluorescenza (AF), mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) in pazienti affetti da sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA). Studio in corso.

Lo scopo dello studio: instaurare una terapia immuno-soppressiva in presenza di deficit del RNFL e di valutarne la risposta nel tempo.

**STUDIO AIG /UVEITE** - Imaging retinico e della papilla ottica mediante retinografia all'infrarosso e tomografia a coerenza ottica nella patologia infiammatoria uveale nelle malattie reumatiche. Studio in corso.

**STUDIO ROP** - Si è conclusa la fase II dello studio sull'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che sugli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini

**STUDIO MALATTIE NEURO-MUSCOLARI** - Procede lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O. Malattie Neuromuscolari in particolare con esame oftalmologico appropriato per l'età: test del riflesso rosso, esame del fondo compreso esame oftalmoscopico/con lampada a fessura, OCT e fotografia del fondo. Per evidenziare eventuali eventi avversi oftalmologici. È in corso l'arruolamento dei soggetti idonei all'inclusione nello studio.

**U.O.C. Ortopedia** – *Direttore: Dottor Silvio Boero*

Sono stati eseguiti studi retrospettivi riguardanti:

- la correzione delle eterometrie associate o meno a deviazioni assiali complesse degli arti inferiori con fissatore esterno esapodalico;
- la correzione del piede torto congenito e/o acquisito recidivato o non trattato utilizzando il fissatore esapodalico.

Entrambi gli studi sono stati inviati a riviste scientifiche impattate e si è in attesa della revisione: Treatment of complex lower limbs deformities in children with TL-HEX hexapodal system: clinical results (Journal of Pediatric Orthopedics B); Treatment of complex foot deformities with hexapod external fixator in growing children and young adult patients (Foot and Ankle Surgery).

- In corso la rivalutazione delle scoliosi trattate con app. gessati sec. la tecnica di Maguelone Modificato Genova

Nel Corso del 2017 l'UO Ortopedia è stata dichiarata Centro di riferimento Europeo per le malattie rare muscolo scheletriche (Bond-Ern, Leader gruppo Wg7 Multidisciplinary care and E-health tools).

#### **U.O.C. Otorinolaringoiatria** – *Direttore: Dottor Vincenzo Tarantino*

##### **La batterioterapia nella prevenzione delle flogosi recidivanti delle vie aeree superiori**

Si è valutata l'efficacia della batterioterapia endonasale con streptococcus salivarius 24 SMBc e streptococcus oralis 89a. L'associazione streptococcus salivarius 24 SMBc e streptococcus oralis 89a inibisce in vitro la formazione di biofilm da parte dei principali microrganismi, responsabili delle infezioni delle vie aeree superiori, e riduce il biofilm preformato. Nella nostra ricerca 80 bambini affetti da infezione recidivante delle vie aeree superiori sono stati sottoposti a trattamento batteriologico per via endonasale. Si è rilevata una riduzione di circa il 50 % del numero di episodi flogistici e dei giorni di assenza da scuola rispetto all'anno precedente.

##### **Individuazione del ruolo dell'endoscopia naso-sinusale nella gestione del paziente con fibrosi cistica**

Eseguita endoscopia naso-sinusale in 101 pazienti affetti da fibrosi cistica. I dati endoscopici sono stati messi in relazione con FEV, genotipi, batteriologia, sintomatologia, età. I dati rilevati dimostrano un'associazione tra espressione sintomatologica ed età (con picco di incidenza tra 5 e 10 anni). Tali dati possono fornire indicazioni utili sulla stesura di PDTA in relazione all'età del paziente.

Nell'ambito della patologia laringo-tracheale, dopo l'acquisizione del sistema di ventilazione "twin stream" sono in via di definizione gli ambiti di applicazione di questa particolare tecnica di ventilazione negli interventi endoscopici laringo-tracheali in età pediatrica. Questa metodica consente un approccio endoscopico mini-invasivo al trattamento di patologie complesse laringo-tracheali con sensibile riduzione dei tempi di ricovero e di recupero funzionale.

#### **U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica** – *Direttore: Dottor Nicola Laffi*

A partire dal 2017 ad oggi è in essere il seguente studio, in collaborazione con la Pediatria II e la Radiologia, che ha per titolo "AIG e Articolazione Temporomandibolare: diagnosi precoce e prospettive terapeutiche".

Tale studio ha i seguenti obiettivi:

- valutare l'incidenza e prevalenza di interessamento di malattia dell'ATM in corso delle varie forme di AIG;
- individuare criteri clinici e di imaging standardizzati per lo screening dell'ATM in corso di AIG;
- monitorare la progressione delle alterazioni morfologiche cranio-facciali in corso di AIG.

#### **U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica** – *Direttore: Dottor Riccardo Haupt*

L'attività scientifica svolta nel corso dell'anno 2017 si è focalizzata su 3 principali tematiche: i) l'attività scientifica nel campo della Epidemiologia Clinica; ii) l'attività di ricerca tramite l'utilizzo dei Registri di Malattia; iii) assistenza scientifica ed amministrativa per le pratiche collegate alla presentazione di progetti al Comitato Etico Regionale (CER).

**Epidemiologia clinica:** tale attività è relativa all'organizzazione e alla stesura di protocolli di ricerca sia di studi clinici controllati (randomizzati e non randomizzati), sia di studi prettamente osservazionali e di studi descrittivi (studi caso-controllo, studi di valutazione di accuratezza diagnostica, studi di validazione di strumenti diagnostici). In particolare l'attività è stata rivolta anche all'assistenza nella preparazione e nella costruzione di schede di rilevazione dei dati, alla costruzione, aggiornamento e mantenimento di Banche Dati computerizzate, al controllo della qualità dei dati secondo le "Standard Operation Procedures" e, dove richiesto, in accordo alle regole di "Good Clinical Practice". Inoltre il supporto alle varie U.O. è stato soprattutto incentrato sugli aspetti metodologici della ricerca: scelta del tipo di reclutamento e di randomizzazione dei pazienti, calcolo della numerosità campionaria necessaria, consigli sulle tecniche per evitare il bias in fase di progettazione degli studi sia sperimentali che osservazionali.

L'attività è stata svolta in collaborazione con diverse U.O. dell'istituto (principalmente Clinica Pediatrica e Reumatologia, Ematologia, Oncologia, Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria, Malattie infettive, Patologia Neonatale e Clinica Pediatrica ed Endocrinologia) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Il personale della UOSID ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche.

In termini di risultati di questa attività, il personale della UOSID è stato autore o co-autore, (dati aggiornati al 31/12/2017) di 28 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 156,837 e per un IF Ministeriale pari a 129. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 5,601. Tredici di questi lavori (46,4%) hanno un IF >4 e, tra questi, una pubblicazione, ha un IF pari a 47,831 (Rivista: "Lancet" - IF Ministeriale: 15), e uno ha un IF pari a 12,811 (Rivista: "Annals of the Rheumatic Diseases" - IF Ministeriale: 10).

**Registri di Malattia:** l'attività è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) Registro Regionale per l'Ipoacusia Congenita Neonatale e si è attivato il registro europeo SIOPE sui bambini con neuroblastoma e infiltrazione del canale spinale (NB-SCI).

Al RINB, già trasferito su una piattaforma web sicura presso Cineca, è stata preparata la scheda "SmartLab" che permette la refertazione online dei campioni biochimici e biologici inviati all'interno del progetto di centralizzazione dei isto patologica dei tumori neuroblastici periferici. All'interno del progetto ROT, e grazie alla partecipazione a progetti di ricerca europei si è conclusa la preparazione del "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale, e si è continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore (progetto PanCareSurFup e IGHG). Grazie al progetto Survivorship Passport il Gaslini è entrato a far parte del network di eccellenza europeo per la pediatria oncologica (PaedCan ERN).

Inoltre, la U.O.S.I.D. sta collaborando con la casistica istituzionale al progetto europeo PanCareLIFE, per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico.

#### **U.O.S.D. Area Critica Medica – Direttore: Dottor Salvatore Renna**

L'identificazione di differenze a livello internazionale nell'epidemiologia delle intossicazioni acute in età pediatrica può essere d'aiuto nel potenziare la prevenzione. Il

nostro centro ha partecipato, insieme ad altri 104 ED di 20 paesi (PERN: Pediatric Emergency Research Network), ad uno studio prospettico multicentrico internazionale condotto su bambini < 18 anni, i cui risultati sono stati oggetto di recente pubblicazione. Si tratta del primo studio epidemiologico internazionale con confronto tra casi di intossicazione in età pediatrica in ED distribuiti in 4 macro-regioni WHO. Nel corso del periodo di studio sono stati registrati 363.245 accessi in ED, dei quali 1727 per intossicazioni (0,47%), con una significativa variabilità tra le regioni in rapporto alle circostanze dell'intossicazione ed alla natura degli agenti tossici. Dati completi sono risultati disponibili in 1688 casi. La maggior parte delle intossicazioni (80,6%) si è verificata in ambiente domestico, con ingestione (89%) o inalazione (7,6%) dell'agente tossico. Le intossicazioni accidentali ammontano al 68,5%, soprattutto in Sudamerica e nel Mediterraneo orientale: tra i principali agenti i farmaci (42,7%), prodotti per pulizie domestiche (26,8%) e pesticidi (5,1%). I tentativi di suicidio rappresentano il 13,8% del totale, con prevalenza nella regione del Pacifico Occidentale e in Nord-America, con farmaci (91,8%), in prevalenza psicotropi e paracetamolo. Il 10% degli avvelenamenti è rappresentato da abuso di droghe/alcool (abuso di etanolo prevalente in Europa a Pacifico Occidentale). Nessun decesso è stato registrato nello studio. La raccolta-dati di casistiche numericamente consistenti di bambini affetti da eventi trombotici a livello cerebrale è fondamentale per migliorare la prevenzione, il riconoscimento precoce ed il trattamento di questa patologia. Il Registro Italiano Trombosi Infantili (Italian Registry of Pediatric Thrombosis – RITI) è stato creato nel 2007 da un team multidisciplinare (neurologia pediatrica, ematologia, medicina d'urgenza, pediatria generale) con la finalità di una migliore comprensione degli eventi trombotici in età neonatale e pediatrica in Italia. Raccoglie pazienti di età < 19 anni che presentano uno o più episodi trombo-embolici (in sede venosa o arteriosa, cerebrale o sistemica) con esordio a partire dal 1 Gennaio 2007. Altro fondamentale obiettivo dell'RITI è la raccolta preliminare di dati per lo sviluppo futuro di specifici trials clinici e di protocolli diagnostico-terapeutici. Il nostro DEA ha partecipato attivamente alla creazione del Registro e continua a contribuire alla raccolta-dati ad esso correlata.

Attualmente è impegnato nel reinserimento di vecchi pazienti nel nuovo RITI e nell'inserimento dei nuovi casi registrati negli ultimi 2 anni.

Nel 2017 sono stati pubblicati (Di Pietro P., Della Casa Alberighi O., Silvestri M., Tosca MA., Ruocco A., Conforti G., Rossi GA., Castagnola E., Merlano MC., Zappettini S., Renna S.; Pediatric Ligurian Network MAREA network. "Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study" Ital J Pediatr. 2017 Dec 22;43(1):113. doi: 10.1186/s13052-017-0432-2) i risultati dello studio MAREA, che ha visto la Medicina d'Urgenza impegnata, per un periodo di 2 anni, nell'attività di reclutamento pazienti e raccolta-dati. Lo studio era suddiviso in 2: 1) surveillance study per monitorare la sicurezza e l'efficacia degli antibiotici nel trattamento di polmonite (CAP), faringotonsillite e otite media acuta in bambini di età < 14 anni in Liguria; 2) studio pre/post-intervento per valutare l'appropriatezza della prescrizione di antibiotici nel trattamento delle sopracitate patologie. Nella pubblicazione sono stati illustrati solamente i risultati relativi allo studio sull'appropriatezza della prescrizione di antibiotici nel trattamento di CAP. Gli antibiotici più utilizzati sono risultati claritromicina (40%), seguita da ampicillina + sulbactam (24%) o amoxicillina-clavulanato (21,3%). Ampicillina o amoxicillina senza EI (enzyme inhibitor) sono stati prescritti solo in 4 casi. Circa il 61% dei 225 pazienti arruolati ha ricevuto più di un antibiotico (associazione più

frequente: macrolide e amino penicillina + EI): circa il 50% dei pazienti in doppia antibiotico-terapia è stato trattato con l'associazione macrolide e ampicillina + IE (associazione 7 volte più prescritta in ambito ospedaliero, 69,7% vs 10,26%). In ambito extra-ospedaliero è prevalsa l'associazione macrolide e amoxicillina + IE (87,18%). Monoterapia con macrolide nel 9% dei casi trattati. Nel corso dello studio è stato effettuato un intervento educativo tra fase I dello studio (primi 11 mesi) e II (successivi 11 mesi), a seguito del quale si è assistito ad un decremento del 25% nella prescrizione in macrolidi in ambito ospedaliero (53,13% vs 39,71%). L'aderenza complessiva alle linee-guida è stata raggiunta complessivamente nel 45% (con valori prossimi al 100% nelle CAP ospedaliere dopo intervento educativo): le principali ragioni per la non-aderenza sono state la durata del trattamento (più breve di quanto raccomandato), la monoterapia con macrolide, l'impiego di cefalosporine in luogo di ampicillina/amoxicillina: dopo l'intervento terapeutico tra fase I e II dello studio si è assistito al decremento nella prescrizione di cefalosporine (- 23%) e dell'inappropriato uso di macrolidi (dimezzato). Infine, dato rilevante dello studio è stato l'elevata percentuale di ospedalizzazione delle CAP (25% vs 10% atteso).

#### **U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI – Direttore: Dottoressa Emanuela Piccotti**

Le esperienze italiane relative alla presa in carico sistematica da parte delle strutture sanitarie del minore vittima di violenza sono ancora relativamente scarse e disomogenee. Tuttavia, si sottolinea l'importanza dei servizi di Pronto Soccorso, in cui il ruolo dell'operatore dell'Urgenza diventa centrale nell'identificazione dei casi. Il Pronto Soccorso rappresenta un osservatorio privilegiato per intercettare ed accogliere situazioni di maltrattamento, che potrebbero altrimenti rimanere in una condizione di invisibilità, dando avvio alla presa in carico complessiva della persona e indirizzando verso percorsi di sostegno e protezione.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha provveduto alla costituzione di un network epidemiologico di raccolta dati di Pronto Soccorso (PS). Già dal 2006 il network ha iniziato la raccolta di dati analitici di PS inerenti gli incidenti domestici da molteplici ospedali "campione" dell'adulto, riuniti in unico network denominato SINIACA (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione). Successivamente SINIACA è stato espanso a livello europeo col sistema IDB e con il SIEPI (SINIACA-IDB), andando ad analizzare anche eventi di natura violenta, intossicazioni ed allargando ad ogni tipologia accidentologica possibile.

Per poter elaborare adeguate strategie preventive è fondamentale avere un sistema di sorveglianza, che consiste in una costante e sistematica rilevazione di dati, conformi agli standard europei, uniformi e comparabili tra loro. Attraverso il CCM 2011 nell'arco di 2 anni SINIACA IDB è stato integrato con il sistema nazionale di sorveglianza degli incidenti con l'EU-IDB detenuto dalla Commissione Europea - Direzione Generale per la Salute e la Protezione del Consumatore (DG-SANCO).

L'IRCCS "G. Gaslini" ha preso parte del network SINIACA fin dagli albori. Per quanto riguarda i dati rilevati in merito a casi di aggressione/violenza nel periodo del progetto CCM "REVAMP" (Maggio 2015-Luglio 2017) abbiamo potuto codificare i seguenti casi: nel tracciato informatizzato IDB sono stati inseriti 172 casi di età compresa tra gli 0 ed i 16 anni (anno 2015-2016 e primo trimestre 2017). Nel dettaglio sono stati intercettati nel 2015: 52 casi di violenza di cui 28 femmine e 24 maschi; nel 2016: 78 casi di violenza

di cui 39 femmine e 39 maschi. Nel primo trimestre del 2017 sono stati intercettati 42 casi di violenza di cui 22 femmine e 20 maschi.

L'accesso in PS avviene prevalentemente attraverso mezzo proprio: solo il 28% giunge accompagnato da ambulanza/118. Due picchi d'età: < 3 anni (37/172, 21,5%) e > 11 anni (66/172, 38,4%). Rapporto maschi:femmine 82:89, non dimostrando in tal modo una incidenza significativa di genere nelle vittime. Il triage di accesso vede codici bianchi 1,1%, codici verdi 63%, codici gialli 28,4%, codici rossi 2,9%. La dinamica di questi eventi risulta spesso difficilmente classificabile (altra dinamica 114/172 (66,3%). Nella relazione con l'aggressore la maggior percentuale è rappresentata dai genitori (31,4%), gli amici (atti di bullismo) risultano il 7,55%. Gli aggressori sono prevalentemente soggetti di sesso maschile (45,93%) e adulti (28,48%) Sui pazienti si rilevano lesioni delle più differenti tipologie.

In tutte le raccolte dati inerenti atti di violenza viene segnalata estrema difficoltà a reperire, dopo la segnalazione al tribunale dei minori, un riscontro su quante segnalazioni effettuate dai PS trovino conferma di oggettività da parte dell'autorità giudiziaria, con limiti per eventuali correzioni postume.

Studio multicentrico per valutare sicurezza ed efficacia del domperidone (Janssen Research and Development. Protocol R003812GTS3001, Phase 3. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective study to evaluate the safety and efficacy of domperidone in 6-month-old to 12 year-old pediatric subjects with nausea and vomiting due to acute gastroenteritis) non è stato portato a termine per chiusura anticipata (8 Agosto 2017).

#### **U.O.S.D. Centro Nutrizionale** – *Direttore: Dottor Paolo Fiore*

Partecipazione a Observational longitudinal study of growth patterns, body composition, Energy expenditure and dietary intake in italian infants and children with spinal muscular atrophy type I and II (U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale).

Partecipazione a Personalized therapeutic education programme for adolescents with cystic fibrosis and their families (U.O.C. Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria – U.O.S.D. Centro Fibrosi Cistica).

#### **U.O.S.D. Centro di Dialisi** – *Direttore: Dottor Enrico Verrina*

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2017 dall'U.O.S.D. Centro di Dialisi è stata finalizzata, come negli anni precedenti, all'approfondimento della conoscenza dei meccanismi fisiopatologici dell'uremia con lo scopo finale di produrre strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento delle cure ai pazienti pediatrici con insufficienza renale in terapia dialitica acuta o cronica ed in attesa di trapianto renale.

In particolare nell'anno 2017 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Prosecuzione dell'importante filone di ricerca, nel quale questa U.O.S.D. è impegnata da tempo in collaborazione con il Laboratorio di Nefrologia dell'Istituto Gaslini, sull'analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi

- della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio sulla valutazione della sopravvivenza del paziente e della tecnica dialitica nei pazienti pediatrici (età < 18 anni) Italiani in trattamento dialitico cronico utilizzando il metodo statistico della c.d. *"propensity matched comparison"*. Si è trattato di uno studio multicentrico condotto in tutti i Centri di Nefrologia Pediatrica Italiani per mezzo del network del Registro Italiano di Dialisi Pediatrica del quale l'U.O.S.D. Centro di Dialisi del Gaslini è Centro Coordinatore.
  3. Studio del ruolo degli anticorpi donatore-specifici nel determinare danno renale e perdita del rene trapiantato in riceventi pediatrici di trapianto renale non iperimmunizzati, condotto in collaborazione con l'UOC Nefrologia e Trapianto Renale del Gaslini.
  4. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry sono stati condotti 2 studi:
    - I. Studio dei risultati ottenuti con la dialisi peritoneale e con la dialisi extracorporea nel trattamento di bambini con insufficienza renale terminale di età inferiore ai 2 anni, una categoria di pazienti a particolarmente alto rischio per la piccola età, la tipologia delle malattie renali primitive e l'alta incidenza di co-morbidità extra-renali.
    - II. Studio dei risultati ottenuti con la terapia sostitutiva cronica in ragazzi affetti dalla sindrome prune belly, una malattia renale che conduce all'insufficienza renale terminale e pone particolari problemi clinici e tecnici in corso di terapia sostitutiva.
  5. Studio sulle pratiche vaccinali che vengono adottate nei Paesi Europei nei confronti dei pazienti pediatrici in dialisi cronica ed in attesa di trapianto renale, condotto in collaborazione con l'European Pediatric Dialysis Working Group e l'European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group.

**U.O.S.D. Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della mano** – *Direttore: Dottor Filippo M. Senes*

La U.O.S.D. si occupa della riparazione tissutale a vari livelli in campo ortopedico.

Uno degli ambiti di pertinenza è la Chirurgia del sistema nervoso periferico per fatti traumatici, compressivi, malformativi o neoplastici. Particolarmente sviluppato è il trattamento delle Paralisi Ostetriche del plesso brachiale, sia per la parte di ricostruzione del plesso brachiale lesionato ma anche per tutti gli interventi di chirurgia secondaria necessari sui vari distretti scheletrici (transfer nervosi e/o muscolari, osteomie derotative, capsulo-plastiche etc).

Il campo di studio ha dato esito a lavori scientifici e relazioni congressuali e continua ad essere approfondito nella programmazione del prossimo triennio.

Nella complessa programmazione del trattamento oncologico Tumori del sistema Muscolo-scheletrico dell'osso la fase ricostruttiva nelle sue varie espressioni trova spesso necessità di avvalersi della Microchirurgia ricostruttiva. Questo è un ulteriore campo di attività assistenziale con forti ricadute scientifiche.

**U.O.S.D. Team delle Vie Aeree – Direttore: Dottor Michele Torre**

**RICERCA DI BASE:** studio su impianto di scaffold in modelli animali di conigli con creazione di difetto cartilagineo a livello costale. Lo studio mira a valutare eventuale possibilità di sostituzione di cartilagini con scaffold sintetici e cellule multi potenti. Lo studio è realizzato presso CBA con la dott.ssa Chiara Gentili (Medicina Rigenerativa). I risultati preliminari sono stati presentati al congresso della EUPSA (European Pediatric Surgery Society) nel maggio 2017 a Cipro.

**RICERCA CLINICA:** studio multicentrico su tumori laringotracheali (paper under review); studio retrospettivo su incidenza delle infezioni in chirurgia laringotracheale (paper submitted).

**U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale – Direttore: Dottor Giovanni Montobbio**

Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe.

Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, Leva B, Morton NS, Vermeulen PM, Zielinska M, Boda K, Veyckemans F; APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network.

Lancet Respir Med. 2017 May;5(5):412-425. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9. Epub 2017 Mar 28.

Impianto e gestione dei Cateteri Venosi Centrali a lunga e media permanenza in età pediatrica. Potential role of a subcutaneously anchored securement device in preventing dislodgment of tunneled-cuffed central venous devices in pediatric patients.

Dolcino A, Salsano A, Dato A, Disma N, Pini Prato A, Bernasconi F, Montagnini L, Avanzini S, Bevilacqua M, Montobbio G, Mattioli G, Zanaboni C.

J Vasc Access. 2017 Nov 17;18(6):540-545. doi: 10.5301/jva.5000780. Epub 2017 Aug 2.

Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures.

Avanzini S, Mameli L, Disma N, Zanaboni C, Dato A, Montobbio G, Montagnini L, Bevilacqua M, Pierri F, Conte M, Amoroso L, Pala G, Pestarino S, Castagnola E, Molinari AC, Micalizzi C, Morreale G, Mattioli G, Pini Prato A.

Pediatr Blood Cancer. 2017 Feb;64(2):330-335. doi: 10.1002/pbc.26202. Epub 2016 Aug 31.

Sedo-analgesia procedurale al di fuori delle sale operatorie (N.O.R.A.).

Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience.

Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno C, Catteruccia M, Vita G, Palermo C, Albamonte E, Pedemonte M, Bertini E, Binetti L, Mercuri E; Italian EAP working Group.

Neuromuscul Disord. 2017 Dec;27(12):1084-1086. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.006. Epub 2017 Sep 21.

**U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva e Pediatrica** – Direttore: Dottor Andrea Moscatelli

L'attività di ricerca della U.O.S.D. è stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Ventilazione meccanica invasiva e non-invasiva.
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).
- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Terapia intensiva nella chirurgia esofago-tracheale.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche (Anno 2017)**

---

- Aloï Concetta, Salina Alessandro, Minuto Nicola, Tallone R, Lugani Francesca, Mascagni A, Mazza Olga, Cassanello Michela, Maghnie Mohamad, d'Annunzio Giuseppe. Glucokinase mutations in pediatric patients with impaired fasting glucose. *Acta Diabetologica* 2017; 54: 913-923. [IF grezzo: 3.34; IF Ministeriale: 4].
- Avanzini Stefano, Faticato MG, Crocoli A, Virgone C, Viglio C, Severi E, Fagnani AM, Cecchetto G, Riccipetioni G, Noccioli B, Leva E, Sementa Angela Rita, Mattioli Girolamo, Inserra A. Comparative retrospective study on the modalities of biopsying peripheral neuroblastic tumors: a report from the Italian Pediatric Surgical Oncology Group (GICOP). *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64(5): e26284. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 6].
- Avanzini Stefano, Faticato MG, Sementa Angela Rita, Granata Claudio, Martucciello Giuseppe, Pio L, Pini Prato Alessio, Garaventa Alberto, Bisio G, Montobbio Giovanni, Buffa Piero, Mattioli Girolamo. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *European Journal of Pediatric Surgery* 2017; 27(2): 166-170. [IF grezzo: 1.313; IF Ministeriale: 2].
- Avanzini Stefano, Mamei Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Concetta. Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64(2): 330-335. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 6].
- Bacci G, Mengoni A, Fiscarelli E, Segata N, Taccetti G, Dolce D, Paganin P, Morelli P, Tuccio V, De Alessandri Alessandra, Lucidi V, Bevivino A. A Different Microbiome Gene Repertoire in the Airways of Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18(8): 1654. [IF grezzo: 3.226; IF Ministeriale: 3].
- Bagnasco Francesca, Di Iorgi Natascia, Roveda A, Gallizia A, Haupt Riccardo, Maghnie Mohamad; Adherence Investigators Group. Prevalence and correlates of adherence in children and adolescents treated with growth hormone: a multicenter Italian study. *Endocrine Practice* 2017; 23(8): 929-941. [IF grezzo: 2.347; IF Ministeriale: 2].
- Bellini Carlo, Riso Francesco Maria, Ramenghi Luca Antonio. The impact of Italian regionalisation on transporting neonatal patients back from the neonatal intensive care unit to the referring level two unit. *Acta Paediatrica* 2017; 106(8): 1358. [IF grezzo: 2.043; IF Ministeriale: 4].
- Bellini Carlo, Riso Francesco Maria, Sannia Andrea, Campone Francesco, Traggiai Cristina, Ramenghi Luca Antonio. A retrospective analysis of the occurrence of accidents during 20 years of neonatal transport in Liguria region, Italy. *European Journal of Emergency Medicine* 2017; 24(1): 71-75. [IF grezzo: 2.025; IF Ministeriale: 4].
- Bernasconi F, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Dolcino A, Bevilacqua M, Montagnini L, Disma Nicola. Atypical use of PICC in infants and small children: a unicentric

- experience. *Journal of Vascular Access* 2017; 18: 535-539. [IF grezzo: 1.048; IF Ministeriale: 1].
- Bocalini S, den Harder AM, Witsenburg M, Breur JMPJ, Krestin GP, van Beynum IM, Stagnaro Nicola, Marasini Maurizio Francesco, de Jong PA, Leiner T, Budde RPJ. Complications After Stent Placement for Aortic Coarctation: A Pictorial Essay of Computed Tomographic Angiography. *Journal of Thoracic Imaging* 2017; 32: W69-W80. [IF grezzo: 2.01; IF Ministeriale: 2].
  - Bottari Gabriella, Moscatelli Andrea, Verrina Enrico, Lerzo Franco, Taccone FS. First experience on bilirubin removal with a hemoadsorption column (Lixelle) in a child with cardiogenic liver injury. *International Journal of Artificial Organs* 2017; 40: 522-525. [IF grezzo: 1.169; IF Ministeriale: 2].
  - Bracco F, Masini M, De Tonetti Gabriele, Brogioni Francesca, Amidani Arianna, Monichino Sara, Maltoni Alessandra, Dato Andrea, Grattarola Claudia, Cordone M, Torre G, Launo C, Chiorri C, Celleno D. Adaptation of non-technical skills behavioural markers for delivery room simulation. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017; 17: 89. [IF grezzo: 2.263; IF Ministeriale: 4].
  - Bramuzzo M, Stocco G, Montico M, Arrigo Serena, Calvi Angela, Lanteri P, Costa S, Pellegrino S, Magazzù G, Barp J, Ghione S, Lionetti P, Zuin G, Fontana M, Di Chio T, Maggiore G, Lazzarini M, Lucafò M, Udina C, Pellegrin MC, Chicco A, Carrozzi M, Decorti. Risk Factors and Outcomes of Thalidomide-induced Peripheral Neuropathy in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23: 1810-1816. [IF grezzo: 4.525; IF Ministeriale: 6].
  - Bruschetti M, O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Zappettini S, Calevo Maria Grazia. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 7: CD004953. [IF grezzo: 6.264; IF Ministeriale: 6].
  - Bruschi M, Petretto Andrea, Bertelli Roberta, Galetti M, Bonanni Alice, Pratesi F, Migliorini P, Candiano Giovanni, Vaglio A, Ghiggeri Gian Marco. Post-translational modified proteins are biomarkers of autoimmune-processes: NETosis and the inflammatory-autoimmunity connection. *Clinica Chimica Acta* 2017; 464: 12-16. [IF grezzo: 2.873; IF Ministeriale: 6].
  - Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez GA, Bozzolo EP, Monti S, Bracaglia C, Marucci G, Bodria Monica, Sinico RA, Pieruzzi F, Moroni G, Pastore S, Emmi G, Esposito P, Catanoso M, Barbano Giancarlo, Bonanni Alice, Vaglio A. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 46. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
  - Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Versacci P, De Luca E, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo Giulia, Russo MG, Pacileo G, Milanese O, Messina D, Marasini M, Cairello Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *International Journal of Cardiology* 2017; 245: 92-98. [IF grezzo: 6.189; IF Ministeriale: 6].

- Capizzi A, Sacco O, Rossi GA, Silvestri M. Is there any indication to isolate children with endobronchial tuberculosis due to erosion of a lymph node inside the bronchus after diagnostic bronchial biopsies? *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2017; 34: 197-199. [IF grezzo: 1.575; IF Ministeriale: 1].
- Capizzi Antonini, Silvestri Michela, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco Oliviero. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43(1): 71. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
- Castioni CA, Amadori A, Bilotta F, Bolzon M, Barboni E, Caricato A, Dall'acqua G, Di Paola F, Forastieri Molinari A, Gritti P, LA Rosa I, Longo M, Maglione C, Martorano P, Munari M, Perotti V, Rasulo F, Ruggiero M, Santoro A, Scudeller L, Tumolo Miriam, et al. Italian Consensus in Neuroradiological Anaesthesia (ICONA): managing anaesthesia during endovascular procedures. *Minerva Anestesiologica* 2017; 83: 956-971. [IF grezzo: 2.623; IF Ministeriale: 4].
- Cioni M, Nocera A, Innocente A, Tagliamacco A, Trivelli Antonella, Basso S, Quartuccio G, Fontana I, Magnasco Alberto, Drago F, Gurrado A, Guido I, Compagno F, Garibotto G, Klersy C, Verrina Enrico, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevri F. De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Developing Early or Late after Transplant Are Associated with the Same Risk of Graft Damage and Loss in Nonsensitized Kidney Recipients. *Journal of Immunology Research* 2017; 2017: 1747030. [IF grezzo: 3.276; IF Ministeriale: 4].
- Ciprandi G, Silvestri Michela, Pistorio Angela. Defining a diagnostic marker: a pragmatic requirement. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2017; 7(6): 632-633. [IF grezzo: 2.135; IF Ministeriale: 2].
- Ciprandi G, Tosca Mariangela, Silvestri Michela, Ricciardolo FL. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13: 715-721. [IF grezzo: 3.27; IF Ministeriale: 4].
- Cohen E, Maghnie Mohamad, Collot N, Leger J, Dastot F, Polak M, Rose S, Touraine P, Duquesnoy P, Tauber M, Copin B, Bertrand AM, Brioude F, Larizza D, Edouard T, Gonzalez Briceno L, Netchine I, Oliver-Petit I, Sobrier ML, Amselem S, Legendre M. Contribution of LHX4 Mutations to Pituitary Deficits in a Cohort of 417 Unrelated Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102(1): 290-301. [IF grezzo: 5.455; IF Ministeriale: 6].
- Conzi R, Damasio Maria Beatrice, Bertolotto M, Secil M, Ramanathan S, Rocher L, Cuthbert F, Richenberg J, Derchi LE; Scrotal Imaging Group of the European Society of Urogenital Radiology. Sonography of Scrotal Wall Lesions and Correlation With Other Modalities. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2017; 36: 2149-2163. [IF grezzo: 1.547; IF Ministeriale: 2].
- Costanzo S, Spaccini L, Pio L, Mattioli Girolamo, Virgone C, Dall'Igna P, Iacobelli B, Inserra A, Brisighelli G, Fagnani AM, Leva E, Giannotti G, Cheli M, Frumento P, Riccipetoni G. Currarino syndrome: does the presence of a genetic anomaly correlate with a more severe phenotype? A multicentre study. *Journal of Pediatric Surgery* 2017; 52: 1591-1596. [IF grezzo: 1.976; IF Ministeriale: 2].

- 
- Crocoli A, Sidro L, Zanaboni Clelia, Rossetti F, Pittiruti M. Letter to the Editor. *Journal of Pediatric Surgery* 2017; 52: 1535-1536. [IF grezzo: 1.976; IF Ministeriale: 2].
  - Damasio Maria Beatrice, Ording Muller LS, Piaggio Giorgio, Marks SD, Riccabona M. Imaging in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation* 2017; 21: e12885. [IF grezzo: 1.294; IF Ministeriale: 2].
  - de Goederen R, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, de Jonge RCJ, Ramenghi Luca A, Koning IV, Govaert P, Dudink J. Effect of Preterm Birth on Echogenicity in Basal Ganglia. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2017; 43: 2192-2199. [IF grezzo: 2.494; IF Ministeriale: 3].
  - Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Contreas G, Di Paola R, Salina Alessandro, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio Giuseppe, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, et al. Monogenic Diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes Centers during 2007-2012. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102(6): 1826-1834. [IF grezzo: 5.455; IF Ministeriale: 6].
  - Di Marco S, Petacco M, Semeraro F, Scapigliati A, Boccuzzi A, Luca M, Panzarino B, Cataldi W, Scelsi Silvia, Ristagno G. Telephone dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation in Italy. A picture from a nationwide survey. *Resuscitation* 2017; 111: e9-e10. [IF grezzo: 5.23; IF Ministeriale: 3].
  - Di Pietro Pasquale, Della Casa Alberighi Ornella, Silvestri Michela, Tosca Maria Angela, Ruocco A, Conforti G, Rossi Giovanni Arturo, Castagnola Elio, Merlano MC, Zappettini S, Renna Salvatore; Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 113. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
  - Diamanti A, Capriati T, Gandullia Paolo, Di Leo G, Lezo A, Lacitignola L, Spagnuolo MI, Gatti S, D'Antiga L, Verlato G, Roggero P, Amarri S, Baldassarre ME, Cirillo F, Elia D, Boldrini R, Campanozzi A, Catassi C, Aloï M, Romano C, Candusso M, Cecchi N, Bellini T, Tyndall E, Fusaro F, Caldaro T, Alberti D, Gamba P, Lima M, Bagolan P, De Ville de Goyet J, Dall'Oglio L, Spada M, Grandi F. Pediatric Chronic Intestinal Failure in Italy: Report from the 2016 Survey on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients* 2017; 9: 1217. [IF grezzo: 3.55; IF Ministeriale: 2].
  - Dolcino A, Salsano A, Dato Andrea, Disma Nicola, Pini Prato A, Bernasconi F, Montagnini Luigi, Avanzini Stefano, Bevilacqua M, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo, Zanaboni Clelia. Potential role of a subcutaneously anchored securement device in preventing dislodgment of tunneled-cuffed central venous devices in pediatric patients. *Journal of Vascular Access* 2017; 18: 540-545. [IF grezzo: 1.048; IF Ministeriale: 1].
  - Doublier S, Zennaro C, Musante L, Spatola T, Candiano Giovanni, Bruschi M, Besso L, Cedrino M, Carraro M, Ghiggeri Gian Marco, Camussi G, Lupia E. Soluble CD40 ligand directly alters glomerular permeability and may act as a circulating permeability factor in FSGS. *PLoS One* 2017; 12: e0188045. [IF grezzo: 2.806; IF Ministeriale: 3].

- 
- El Hachem M, Gesualdo F, Diociaiuti A, Berti I, Vercellino Nadia, Boccaletti V, Neri I, Porcedda G, Greco A, Carnevale C, Oranges T, Cutrone M, Dalmonte Pietro. Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: an Italian multicenter experience. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 40. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
  - El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, Diociaiuti A, Girdali L, Ametrano O, Occella Corrado, Fortina AB, Milioto M, Arcangeli F, Simonetti O, Giancristoforo S, Calamelli E, Mazzatenta C, Neri I. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 22. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 2].
  - Fabris A, Bruschi M, Santucci L, Candiano Giovanni, Granata S, Dalla Gassa A, Antonucci N, Petretto Andrea, Ghiggeri Gian Marco, Gambaro G, Lupo A, Zaza G. Proteomic-based research strategy identified laminin subunit alpha 2 as a potential urinary-specific biomarker for the medullary sponge kidney disease. *Kidney International* 2017; 91: 459-468. [IF grezzo: 8.395; IF Ministeriale: 8].
  - Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R, Pasini A, Barbano Giancarlo, Pinciaroli AR, Garosi G, Frullanti E, Pinto AM, Mencarelli MA, Mari F, Renieri A, Ariani F. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clinical Genetics* 2017; 92(1): 34-44. [IF grezzo: 3.326; IF Ministeriale: 2].
  - Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, Beltrà R, Caione P, Esposito C, Mattioli Girolamo, Saxena AK, Sarnacki S, Gamba P. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey. *Surgical Endoscopy and other Interventional Techniques* 2017; 31: 4505-4512. [IF grezzo: 3.747; IF Ministeriale: 3].
  - Federici S, DE Biagi L, Straziuso S, Leva E, Brisighelli G, Mattioli Girolamo, Pio L, Bagolan P, Totonelli G, Noccioli B, Severi E, Lelli Chiesa P, Lisi G, Tramontano A, DE Chiara C, Del Rossi C, Casadio G, Messina M, Angotti R, Appignani A, Bertozzi M, Rossi F, Gabriele V, Franchella A, Zocca V. Multicenter retrospective study on management and outcome of newborns affected by surgical necrotizing enterocolitis. *Minerva Chirurgica* 2017; 72(3): 183-187. [IF grezzo: 1.115; IF Ministeriale: 1].
  - Gigante M, Diella S, Santangelo L, Trevisson E, Acosta MJ, Amatruda M, Finzi G, Caridi Gianluca, Murer L, Accetturo M, Ranieri E, Ghiggeri GM, Giordano M, Grandaliano G, Salviati L, Gesualdo L. Further phenotypic heterogeneity of CoQ10 deficiency associated with steroid resistant nephrotic syndrome and novel COQ2 and COQ6 variants. *Clinical Genetics* 2017; 92(2): 224-226. [IF grezzo: 3.326; IF Ministeriale: 2].
  - Granata Claudio, Damasio Maria Beatrice, Zaottini F, Airaldi S, Malattia Clara, Colafati GS, Tomà P, Magnano Gianmichele, Martinoli C. Imaging of Childhood Vasculitis. *Radiologic Clinics of North America* 2017; 55: 1131-1143. [IF grezzo: 1.89; IF Ministeriale: 2].
  - Habre W, Disma Nicola, Virag K, Becke K, Hansen TG, Johr M, Leva B, Morton NS, Vermeulen PM, Zielinska M, Boda K, Veyckemans F; APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in

- 261 hospitals in Europe. *Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5: 412-425. [IF grezzo: 19.287; IF Ministeriale: 15].
- Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn-Valsassina D, Anarat A, Bessenay L, Candan C, Peco-Antic A, Yilmaz A, Tschumi S, Testa S, Jankauskiene A, Erdogan H, Rosales A, Alpay H, Lugani Francesca. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney International* 2017; 92: 1507-1514. [IF grezzo: 8.395; IF Ministeriale: 8].
  - Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone Roberto, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kozich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017; 40: 21-48. [IF grezzo: 3.97; IF Ministeriale: 3].
  - Jaroszewski DE, Gustin PJ, Haecker FM, Pilegaard H, Park HJ, Tang ST, Li S, Yang L, Uemura S, De Campos JRM, Obermeyer R, Frantz FW, Torre Michele, McMahon L, Hebra A, Chu CC, Phillips JD, Notrica DM, Messineo A, Kelly R, Yüksel M. Pectus excavatum repair after sternotomy: the Chest Wall International Group experience with substernal Nuss bars. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 52: 710-717. [IF grezzo: 3.759; IF Ministeriale: 3].
  - Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Poggio F, Iacono G, Abate A, Levaggi A, Miglietta L, Bighin C, Giraudi S, D'Alonzo A, Blondeaux E, Buffi D, Campone Francesco, Merlo DF, Del Mastro L. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC Cancer* 2017; 17: 346. [IF grezzo: 3.288; IF Ministeriale: 2].
  - Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino Arrigo, Calvi Angela, Arrigo Serena, Lionetti P, Fontana M, Zuin G, Maggiore G, Bramuzzo M, Maschio M, Salemme M, Manenti S, Lorenzi L, Decorti G, Montico M, Ventura A. Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15: 1382-1389. [IF grezzo: 7.398; IF Ministeriale: 8].
  - Littooij AS, Kwee TC, Enriquez G, Verbeke JI, Granata Claudio, Beishuizen A, de Lange C, Zennaro F, Bruin MC, Nievelstein RA. Whole-body MRI reveals high incidence of osteonecrosis in children treated for Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* 2017; 176: 637-642. [IF grezzo: 5.67; IF Ministeriale: 3].
  - Loftus J, Lindberg A, Aydin F, Gomez R, Maghnie M, Rooman R, Steinkamp H, Doerr H, Ranke M, Camacho-Hubner C. Individualised growth response optimisation (iGRO) tool: an accessible and easy-to-use growth prediction system to enable treatment optimisation for children treated with growth hormone. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2017; 30: 1019-1026. [IF grezzo: 1.233; IF Ministeriale: 1].
  - Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, Anderson BR, Capone VP, Otto EA, Yan Z, Mitrotti A, Martino J, Steers NJ, Fasel DA, Vukojevic K, Deng R, Racedo SE, Liu Q, Werth M,

- Westland R, Vivante A, Makar GS, Bodria M, Sampson MG, Gillies CE, Vega-Warner V, Maio Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(8): 742-754. [IF grezzo: 72.406; IF Ministeriale: 15].
- Low Birth Weight and Nephron Number Working Group (Ramenghi Luca Antonio). The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017; 136: 3-49. [IF grezzo: 1.939; IF Ministeriale: 4].
  - Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, Simeoni U, Allegaert K, Vikse BE, Steegers EA, Adu D, Montini G, Remuzzi G, Brenner BM; writing group of the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group (Ramenghi Luca Antonio). A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet* 2017; 390: 424-428. [IF grezzo: 47.831; IF Ministeriale: 3].
  - Malinger G, Paladini Dario, Pilu G, Timor IE. Fetal cerebral magnetic resonance, neurosonography, the multiverse and the brave new world of fetal medicine. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017; 50: 679-680. [IF grezzo: 4.71; IF Ministeriale: 6].
  - Malova M, Rossi Andrea, Severino Mariasavina, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Sannia Andrea, Cama Armando, Ramenghi Luca Antonio. Incidental findings on routine brain MRI scans in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2017; 102(1): F73-F78. [IF grezzo: 4.099; IF Ministeriale: 6].
  - Maltoni G, Franceschi R, D'Annunzio Giuseppe, Toni S, Rabbone I, Zucchini S. Comment on Craig et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care* 2017;40:1034-1040. *DIABETES CARE* 2017; 40: e167. [IF grezzo: 11.857; IF Ministeriale: 4].
  - Massarotti C, Fiorio Patrizia, Gastaldi Roberto, De Santis R, Pastorino Daniela, Remorgida V, Anserini P. Controlled ovarian stimulation and IVF pregnancy in a trisomy X carrier with associated hypogonadotropic hypogonadism. *Gynecological Endocrinology* 2017; 33: 763-765. [IF grezzo: 1.585; IF Ministeriale: 2].
  - Mattioli Girolamo, Molinaro F, Paraboschi I, Leonelli L, Mazzola Cinzia, Arrigo Serena, Mancardi Maria Margherita, Pini Prato Alessio, Angotti R, Messina M, Bianchi A. Robotic-Assisted Minimally Invasive Total Esophagogastric Dissociation for Children with Severe Neurodisability. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2017; 27: 550-555. [IF grezzo: 1.255; IF Ministeriale: 2].
  - Mattioli Girolamo, Pini Prato Alessio, Razore B, Leonelli L, Pio L, Avanzini Stefano, Boscarelli A, Barabino Paola, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Garzi A, Martigli SP, Buffi NM, Rosati Ubaldo, Petralia Paolo. Da Vinci Robotic Surgery in a Pediatric Hospital. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2017; 27(5): 539-545. [IF grezzo: 1.255; IF Ministeriale: 2].
  - Mattioli Girolamo, Pio L, Leonelli L, Razore B, Disma Nicola, Montobbio Giovanni, Jasonni V, Petralia Paolo, Pini Prato Alessio. A Provisional Experience with Robot-Assisted Soave Procedure for Older Children with Hirschsprung Disease: Back to the

- Future? *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2017; 27(5): 546-549. [IF grezzo: 1.255; IF Ministeriale: 2].
- McCann ME, Withington DE, Arnup SJ, Davidson AJ, Disma Nicola, Frawley G, Morton NS, Bell G, Hunt RW, Bellinger DC, Polaner DM, Leo A, Absalom AR, von Ungern-Sternberg BS, Izzo F, Szmuk P, Young V, Soriano SG, de Graaff JC; and The GAS Consortium. Differences in Blood Pressure in Infants After General Anesthesia Compared to Awake Regional Anesthesia (GAS Study-A Prospective Randomized Trial). *Anesthesia and Analgesia* 2017; 125(3): 837-845. [IF grezzo: 4.014; IF Ministeriale: 6].
  - Mintegi S, Dalziel SR, Azkunaga B, Prego J, Arana-Arri E, Acedo Y, Martinez-Indart L, Benito J, Kuppermann N; Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group (Renna Salvatore) International Variability in Gastrointestinal Decontamination With Acute Poisonings. *Pediatrics* 2017; 140: e20170006. [IF grezzo: 5.705; IF Ministeriale: 1.2].
  - Moresco L, Calevo MG, Bruschetti M. Antibiotics for the management of transient tachypnea of the newborn (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 11: CD012872. [IF grezzo: 6.264; IF Ministeriale: 6].
  - Murtas C, Bruschi M, Candiano Giovanni, Bonanni Alice, Ghiggeri Gian Marco. Anti-alpha-enolase antibodies in membranous nephropathy: isotype matters. *Clinical and Experimental Nephrology* 2017; 21: 171-172. [IF grezzo: 1.764; IF Ministeriale: 2].
  - Naselli Aldo, Losurdo Giuseppe, Avanzini Stefano, Tarantino Vincenzo, Cristina Emilio, Bondi Elisabetta, Castagnola Elio. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital: A 20year experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2017; 52: 593-597. [IF grezzo: 1.976; IF Ministeriale: 4].
  - Nocera A, Tagliamacco A, Cioni M, Innocente A, Fontana I, Barbano Giancarlo, Carrea Alba Maria, Ramondetta M, Sementa Angela Rita, Basso S, Quartuccio G, Klersy C, Bertocchi M, Verrina Enrico, Garibotto G, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevr Kidney Intragraft Homing of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Is an Essential Step of Antibody-Mediated Damage but Not Per Se Predictive of Graft Loss. *American Journal of Transplantation* 2017; 17(3): 692-702. [IF grezzo: 6.165; IF Ministeriale: 6].
  - Paladini Dario, Alfirevic Z, Carvalho JS, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Ville Y, Gardiner H; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on current understanding of the association of neurodevelopmental delay and congenital heart disease: impact on prenatal counseling. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017; 49: 287-288. [IF grezzo: 4.71; IF Ministeriale: 6].
  - Paladini Dario, Deloison B, Rossi Andrea, Chalouhi GE, Gandolfo Carlo, Sonigo P, Buratti Silvia, Millischer AE, Tuo Giulia, Ville Y, Pistorio Angela, Cama Armando, Salomon LJ. Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017; 50(2): 192-199. [IF grezzo: 4.71; IF Ministeriale: 6].

- 
- Paladini Dario, Donarini Gloria, Buffelli F, Fulcheri Ezio. Sonographic visualization of in-vivo formation of intervillous (Kline's) hemorrhage. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017; 50(1): 131-132. [IF grezzo: 4.71; IF Ministeriale: 3].
  - Paladini Dario, Malinger G, Pilu G, Timor-Trisch I, Volpe P. The MERIDIAN trial: caution is needed. *Lancet* 2017; 389: 2103. [IF grezzo: 47.831; IF Ministeriale: 7.5].
  - Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli Antonella, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43(1): 41. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 2].
  - Pini Prato Alessio, Bava GL, Dalmonte P, Vercellino Nadia, Michelazzi Alberto, Pio L, Avanzini Stefano, Mattioli Girolamo. Sixteen years of experience with persistent chylothorax in children. *Minerva Pediatrica* 2017; 69: 476-480. [IF grezzo: 0.764; IF Ministeriale: 1].
  - Pio L, Avanzini Stefano, Mattioli Girolamo, Martucciello Giuseppe, Sementa Angela Rita, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Granata Claudio, Leva E, Fagnani AM, Caccioppoli U, Tedesco N, Schleef J, Tirtei E, Siracusa F, D'Angelo P, Lelli Chiesa P, et al. Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). *Journal of Pediatric Surgery* 2017; 52: 1633-1636. [IF grezzo: 1.976; IF Ministeriale: 4].
  - Pio L, Rosati Ubaldo, Avanzini Stefano, Pini Prato Alessio, Torre Michele, Disma Nicola M, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo. Complications of Minimally Invasive Surgery in Children: A Prospective Morbidity and Mortality Analysis Using the Clavien-Dindo Classification. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2017; 27: 170-174. [IF grezzo: 1.02; IF Ministeriale: 1].
  - Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, Salvatore S, Arzilli C, Peruzzi M, Agosti M, Palmieri Antonella, Paglietti MG, Nasetti L, Pomo R, De Luca F, Rimini Alessandro, De Masi S, Costabel Simona, Cavarretta V, Cremante A, Cardinale F, Cutrera R. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 111. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
  - Quitmann J, Giammarco A, Maghnie Mohamad, Napoli Flavia, Di Giovanni I, Carducci C, Mohn A, Bullinger M, Sommer R. Validation of the Italian Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire. *Journal of Endocrinological Investigation* 2017; 40: 1077-1084. [IF grezzo: 2.633; IF Ministeriale: 1].
  - Rabbone I, Minuto Nicola, Bonfanti R, Marigliano M, Cerutti F, Cherubini V, d'Annunzio Giuseppe, Frongia AP, Iafusco D, Ignaccolo G, Lombardo F, Schiaffini R, Toni S, Tumini S, Zucchini S, Pistorio Angela, Scaramuzza AE; Italian Paediatric Pump Failure St Insulin pump failures in Italian children with Type 1 diabetes: retrospective 1-year cohort study. *Diabetic Medicine* 2017; 34(5): 621-624. [IF grezzo: 3.054; IF Ministeriale: 4].
  - Radetti G, Salerno M, Guzzetti C, Cappa M, Corrias A, Cassio A, Cesaretti G, Gastaldi Roberto, Rotondi M, Lupi F, Fanolla A, Weber G, Loche S. Thyroid function in children

- and adolescents with Hashimoto's thyroiditis after l-thyroxine discontinuation. *Endocrine Connections* 2017; 6: 206-212. [IF grezzo: 2.541; IF Ministeriale: 1].
- Raucci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L, Bondone C, Midulla F, Suppiej A, Falsaperla R, Cordelli DM, Palmieri Antonella, Verrotti A, Becciani S, Aguzzi S, Mastrangelo M, Pelizza F, Greco F, Carbonari G, Tallone R, Bottone G, Trenta Acute diplopia in the pediatric Emergency Department. A cohort multicenter Italian study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2017; 21: 722-729. [IF grezzo: 2.013; IF Ministeriale: 2].
  - Ravani P, Bertelli E, Gill S, Ghiggeri Gian Marco. Clinical trials in minimal change disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32: i7-i13. [IF grezzo: 4.47; IF Ministeriale: 6].
  - Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri Gian Marco. Randomised controlled trial comparing of atumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e013319. [IF grezzo: 2.369; IF Ministeriale: 6].
  - Riccabona M, Lobo ML, Ording-Muller LS, Thomas Augdal A, Fred Avni E, Blickman J, Bruno C, Damasio Beatrice, Darge K, Ntoulia A, Papadopoulou F, Vivier PH. European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force recommendations in paediatric uro-radiology, part IX: Imaging in anorectal and cloacal malformation, imaging in childhood ovarian torsion, and efforts in standardising paediatric uro-radiology terminology. *Pediatric Radiology* 2017; 47: 1369-1380. [IF grezzo: 1.465; IF Ministeriale: 1].
  - Riccipetioni G, Gamba P, Lima M, Inserra A, Martino A, Mattioli Girolamo, Pelizzo G, Romeo C. Bella Italia: Specialized Pediatric Surgical Care in Italy. *European Journal of Pediatric Surgery* 2017; 27: 422-428. [IF grezzo: 1.313; IF Ministeriale: 1].
  - Romano C, Oliva S, Martellosi S, Miele E, Arrigo Serena, Graziani MG, Cardile S, Gaiani F, de'Angelis GL, Torroni F.G Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23: 1328-1337. [IF grezzo: 3.365; IF Ministeriale: 2].
  - Romantsik O, Bruschetti M, Calevo Maria Grazia, Banzi R, Ley D. Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of ontraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation-an overview of systematic reviews (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 6: CD012706. [IF grezzo: 6.264; IF Ministeriale: 3].
  - Romantsik O, Calevo Maria Grazia, Bruschetti M. Headmidline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 7: CD012362. [IF grezzo: 6.264; IF Ministeriale: 6].
  - Romantsik O, Calevo Maria Grazia, Norman E, Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 5: CD012468. [IF grezzo: 6.264; IF Ministeriale: 6].
  - Rossi A, Vignola Silvia, Nason F, Boschetti F, Bramerio M, Bailini A, Pinarello G. Safe Energy Source in Battery Operated Toys for Children. *Journal of Pediatric*

- Gastroenterology and Nutrition 2017; 65: 496-499. [IF grezzo: 2.799; IF Ministeriale: 6].
- Rossi Giovanni A, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatric Allergy and Immunology* 2017; 28: 320-331. [IF grezzo: 3.775; IF Ministeriale: 6].
  - Sacco Oliviero, Capizzi AntonioF, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A. Recurrence of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: What Can We Do? *CHEST* 2017; 151(4): 940. [IF grezzo: 6.147; IF Ministeriale: 3].
  - Sacco Oliviero, Moscatelli Andrea, Nozza Paolo, Rossi Giovanni A. Respiratory Distress in a 3-Month-Old Infant with a Mass Obstructing the Right Main-Stem Bronchus: An Unusual Localization of Infantile Hemangioma. *Journal of Pediatrics* 2017; 182: 397. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 6].
  - Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini Dario, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017; 49: 815-816. [IF grezzo: 4.71; IF Ministeriale: 6].
  - Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R, Krithivasan P, Fievet L, Rasouly HM, Ionita-Laza I, Capone VP, Fasel DA, Kiryluk K, Kamalakaran S, Bodria Monica, Otto EA, Sampson MG, Gillies CE, Vega-Warner V, Vukojevic K, Pediaditakis I, Makar GS, Mitrotti A, Verbi Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. *American Journal of Human Genetics* 2017; 101: 789-802. [IF grezzo: 9.025; IF Ministeriale: 4].
  - Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek SS, Anarat A, Duzova A, Mir S, Paripovic D, Yilmaz A, Lugani F, Arbeiter K, Litwin M, Oh J, Matteucci MC, Gellermann J, Wygoda S, Jankauskiene A, Klaus G, Dusek J, Testa S, Zurowska A, Caldas Afonso A, Tracy M, Wei C, Sever S, Smoyer W, Reiser J; ESCAPE Trial Consortium and the 4C Study Group. Association of Serum Soluble Urokinase Receptor Levels With Progression of Kidney Disease in Children. *JAMA Pediatrics* 2017; 171: e172914. [IF grezzo: 10.251; IF Ministeriale: 8].
  - Semeraro F, Scapigliati A, De Marco S, Boccuzzi A, De Luca M, Panzarino B, Cataldi W, Scelsi Silvia, Ristagno G. "Kids Save Lives" campaign in Italy: A picture from a nationwide survey on the web. *Resuscitation* 2017; 111: e5-e6. [IF grezzo: 5.23; IF Ministeriale: 3].
  - Sénès Filippo, Catena Nunzio, Dapelo E, Senes J. Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. *Journal of Pediatric Orthopaedics-Part B* 2017; 26(1): 14-20. [IF grezzo: 0.638; IF Ministeriale: 1].
  - Serpero LD, Bianchi V, Pluchinotta F, Conforti E, Baryshnikova E, Guaschino R, Cassinari M, Trifoglio O, Calevo Maria Grazia, Gazzolo D. S100B maternal blood levels are gestational age- and gender-dependent in healthy pregnancies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017; 55: 1770-1776. [IF grezzo: 3.432; IF Ministeriale: 3].

- 
- Stagnaro Nicola, Rizzo Francesca, Torre Michele, Cittadini G, Magnano Gian Michele. Multimodality imaging of pediatric airways disease: indication and technique. *Radiologia Medica* 2017; 122(6): 419-429. [IF grezzo: 1.795; IF Ministeriale: 2].
  - Stefani S, Campana S, Cariani L, Carnovale V, Colombo C, Lleo MM, Iula VD, Minicucci Laura, Morelli P, Pizzamiglio G, Taccetti G. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *International Journal of Medical Microbiology* 2017; 307(6): 353-362. [IF grezzo: 3.391; IF Ministeriale: 2].
  - Stocco G, Martelossi S, Arrigo Serena, Barabino Arrigo, Aloï M, Martinelli M, Miele E, Knafelz D, Romano C, Naviglio S, Favretto D, Cuzzoni E, Franca R, Decorti G, Ventura A. Multicentric Case-Control Study on Azathioprine Dose and Pharmacokinetics in Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23(4): 628-634. [IF grezzo: 4.525; IF Ministeriale: 3].
  - Terlizzi V, Castaldo G, Salvatore D, Lucarelli M, Raia V, Angioni A, Carnovale V, Cirilli N, Casciaro Rosaria, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Iacotucci P, Comegna M, Scorza M, Lucidi V, Perfetti A, Cimino R, Quattrucci S, Seia M, Sofia VM, Zarrilli F, Amato F. Genotype-phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. *Journal of Medical Genetics* 2017; 54(4): 224-235. [IF grezzo: 5.451; IF Ministeriale: 3].
  - Tomà P, Cannatà V, Genovese E, Magistrelli A, Granata Claudio. Radiation exposure in diagnostic imaging: wisdom and prudence, but still a lot to understand. *Radiologia Medica* 2017; 122: 215-220. [IF grezzo: 1.795; IF Ministeriale: 2].
  - Torre M. Left pulmonary artery sling and congenital tracheal stenosis: to slide or not to slide? *Journal of Thoracic Disease* 2017; 9: 4881-4883. [IF grezzo: 2.365; IF Ministeriale: 2].
  - Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, Olcese Roberta, Pistorio Angela, Rossi Giovanni A, Ciprandi G. The impact of age on serum allergen-specific IgE to inhaled molecular components. *Allergologia et Immunopathologia* 2017; 45(3): 265-271. [IF grezzo: 1.439; IF Ministeriale: 1].
  - Tosca Maria Angela, Silvestri Michela, Olcese Roberta, Sacco Oliviero, Pistorio Angela, Rossi Giovanni A, Ciprandi G. Allergen-specific IgE to food molecular components and age: From early childhood to adulthood. *Allergologia et Immunopathologia* 2017; 45(1): 87-92. [IF grezzo: 1.439; IF Ministeriale: 1].
  - Trahair T, Sorrentino S, Russell SJ, Sampaio H, Selek L, Plantaz D, Freycon C, Simon T, Kraal K, Beck-Popovic M, Haupt Riccardo, Ash S, De Bernardi B. Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma. *Journal of Pediatrics* 2017; 188: 294-298. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 3].
  - Tuo Giulia, Paladini Dario, Montobbio Giovanni, Volpe P, Cheli Martino, Calevo Maria Grazia, Marasini Maurizio. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. *Fetal Diagnosis And Therapy* 2017; 42: 48-56. [IF grezzo: 2.699; IF Ministeriale: 4].
  - Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, Trivelli A, Da Silva JEE, Herthelius M, Adams B, Bjerre A, Jankauskiene A, Miteva P, Emirova K,

- Bayazit AK, Mache CJ, Sánchez-Moreno A, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, Verrina Enrico. Infants Requiring Maintenance Dialysis: Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2017; 69 (5): 617-625. [IF grezzo: 7.623; IF Ministeriale: 8].
- Viglizzo Gianmaria, Manunza Francesca, Bleidl Dario, Di Rocco Maja, Occella Corrado. Pediatric genital lymphedema with recurrent hydrocele and late-onset secondary skin changes. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2017; 152: 84-86. [IF grezzo: 1.311; IF Ministeriale: 1].
  - Villa Giovanna, Diana Maria Cristina, Solari N, Bandettini Roberto, Sorrentino S, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Renna Salvatore. Listeria Meningitis in an Immunocompetent Child. *Pediatric Emergency Care* 2017; 33(8): 579-581. [IF grezzo: 1.034; IF Ministeriale: 2].
  - Vivarelli M, Colucci M, Bonanni Alice, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri Gian Marco. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric Nephrology* 2017; 32(1): 181-184. [IF grezzo: 2.516; IF Ministeriale: 6].
  - Vivier PH, Augdal TA, Avni FE, Bacchetta J, Beetz R, Bjerre AK, Blickman J, Cochat P, Coppo R, Damasio B, Darge K, El-Ghoneimi A, Hoebeke P, Läckgren G, Leclair MD, Lobo ML, Manzoni G, Marks SD, Mattioli Girolamo, Mentzel HJ, Mouriquand P, Nevés T, Ntoulia A, Ording-Muller LS, Oswald J, Papadopoulou F, Porcellini G, Ring E, Rösch W, Teixeira AF, Riccabona M. Standardization of pediatric uroradiological terms: A multidisciplinary European glossary. *Journal of Pediatric Urology* 2017; 13: 641-650. [IF grezzo: 1.611; IF Ministeriale: 2].
  - Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie Mohamad, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13(2): 105-124. [IF grezzo: 18.318; IF Ministeriale: 7.5].

---

**Linea di ricerca 3: Immunologia Clinica e Sperimentale e Reumatologia**

---

**Titolo****Aspetti immunologici traslazionali e clinici delle neoplasie e delle patologie autoimmuni in età pediatrica****Coordinatori**

Dottor Vito Pistoia, Professor Angelo Ravelli

**Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

Gli obiettivi generali di questa linea di ricerca includono temi di immunologia traslazionale e clinica. Per quanto riguarda i primi, proseguirà lo sforzo di identificare nuovi recettori/ligandi coinvolti nella stimolazione o inibizione della attività citotossica dei linfociti NK verso i loro bersagli, con particolare riferimento alle cellule tumorali. Studi recenti hanno dimostrato che i tumori contengono una piccola quota di cellule staminali che alimentano la crescita neoplastica: un aspetto di particolare interesse è lo studio di espressione e funzione su tali cellule di ligandi per recettori attivatori della citotossicità espressi dai linfociti NK. Un altro progetto di rilievo riguarda l'effetto inibitorio del microambiente tumorale sulla funzione delle cellule NK. Un'altra area di studio collegata è il ruolo delle cellule NK da donatori aploidici nella terapia delle leucemie acute ad alto rischio del bambino, che ha già prodotto importanti risultati di elevato valore traslazionale e clinico. Sarà oggetto di indagine il ruolo anti-tumorale di alcune citochine che svolgono funzioni di modulazione della risposta immunitaria ma si legano anche alle cellule neoplastiche che esprimono i recettori complementari. Tali citochine includono componenti della super-famiglia dell' IL-12 (IL-23, IL-27), della superfamiglia di IL-6 (LIF, oncostatin-M) e di quella dell'IL-17 (IL-17A, IL-17B e IL-25). Gli esperimenti saranno condotti prevalentemente su neoplasie ematologiche di derivazione sia linfoide sia mieloide utilizzando modelli in vitro ed in vivo già messi a punto in studi precedenti. Verranno sviluppate nuove modalità di terapia sperimentale del neuroblastoma utilizzando tecniche di targeting liposomiale basate sulla identificazione di molecole espresse dal tumore o dall'endotelio ad esso associato. Gli studi immunologici clinici verteranno sulla attivazione di nuovi trials in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile con farmaci biologici innovativi come gli anticorpi monoclonali anti-citochine infiammatorie. Il network PRINTO garantisce il reclutamento di grandi numeri di pazienti e consente di raggiungere risultati conclusivi in tempi brevi. Parallelamente verranno messi a punto criteri sempre più accurati per valutare l'attività dei nuovi farmaci oggetto di sperimentazione. Infine verrà proseguito lo studio degli aspetti immunologici delle febbri periodiche allo scopo di identificare nuovi target terapeutici.

**Responsabili Scientifici del Progetto**

Professoressa Cristina Bottino – U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale

Professor Angelo Ravelli – U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia

Dottoressa Maja Di Rocco – U.O.S.D. Centro Malattie Rare

**Attività 2017*****U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale – Direttore: Professoressa Cristina Bottino***

- I. Imatinib e Nilotinib sono inibitori di tirosino chinasi (TKI) utilizzati nella cura di neoplasie ematologiche. Recentemente è stato suggerito un beneficio di Imatinib anche nel trattamento di neuroblastoma in stadio 4. Abbiamo dimostrato come bassi dosi di TKI abbiano importanti effetti “off-target” su cellule del sistema immunitario quali monociti, macrofagi M2 e cellule NK (Bellora F. J Immunol 2017).
- II. Cellule di neuroblastoma sono in grado di produrre TGF- $\beta$ 1, importante citochina immunomodulatoria. Analizzando il profilo miRNA di cellule NK trattate con TGF- $\beta$ 1, abbiamo dimostrato come esso induca la produzione di miR-27a-5p che, interagendo con specifiche sequenze 3'UTR, diminuisce l'espressione di CX<sub>3</sub>CR1, recettore per chemochine fondamentale per la migrazione delle cellule NK ai tessuti periferici (Regis S. Front Immunol 2017).
- III. XLP1 è un'immunodeficienza congenita caratterizzata da una selettiva incapacità di rispondere ad infezioni da virus EBV. Abbiamo dimostrato come i pazienti XLP1 presentino un difetto di educazione delle cellule NK che consente la generazione di una popolazione di cellule prive di recettori inibitori specifici per HLA self, funzionali e pericolosamente autoreattive (Meazza R. Eur J Immunol 2017).
- IV. Abbiamo partecipato allo sviluppo di un nuovo metodo di trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC) basato su selezione di donatori aploidici, mobilitazione di HSC nel sangue periferico e infusione nel paziente dopo deplezione di cellule  $\alpha\beta$  T and B. Lo studio prospettico su bambini affetti da leucemia acuta ha dimostrato che il trapianto haplo-HSCT  $\alpha\beta$  T- and B depleto è efficace e rappresenta una strategia terapeutica alternativa in bambini che necessitano di un rapido intervento (Locatelli F. Blood 2017).

***U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia – Direttore: Professor Angelo Ravelli***

La Clinica Pediatrica e Reumatologia è sede del PaediatricRheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Nel corso del 2017 PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 2 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG) ed Abirisk, finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi. Nell'ambito del registro Pharmachild, in particolare, più di 8400 bambini affetti da AIG sono stati attualmente arruolati e sottoposti all'analisi descrittiva degli eventi avversi, definiti secondo il sistema classificativo MedDRA, con una attenzione particolare agli eventi seri/gravi/molto gravi. Tali eventi sono stati sottoposti a un “SafetyAdjudicationCommittee”, costituito da un pannello di 5 esperti (3 pediatri reumatologi e 2 infettivologi), che ha identificato su un totale di 8274 pazienti, 1585 infezioni (19% di tutti gli eventi analizzati) con particolare interesse sulle infezioni opportunistiche.

Nell'anno 2017, in collaborazione con l'Histiocyte Society, la nostra U.O.C. ha messo a punto l'MH score, volto a distinguere precocemente tra le forme primitive di linfocitosi emofagocitica (HLH) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Inoltre sono stati pubblicati i risultati di un trial multicentrico randomizzato e controllato

coordinato dalla nostra U.O.C., con obiettivo di comparare le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi in mono terapia oppure in associazione con il methotrexate.

Il Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) è uno strumento utilizzato per la misurazione dell'attività di malattia nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) che, fino ad oggi, è stato validato soltanto in pazienti con le categorie non sistemiche di AIG. Lo studio, attivato nel corso del 2017 presso la nostra U.O.C., ha lo scopo di sviluppare e validare una versione del JADAS (sJADAS) da applicare ai pazienti con artrite sistemica, nei quali la frequenza e l'importanza dei sintomi extra-articolari richiede la creazione di uno strumento che tenga conto delle manifestazioni sistemiche.

L'U.O.C partecipa inoltre ad un gruppo di lavoro internazionale che ha l'obiettivo di rivedere l'attuale core-set delle misure di outcome per l'artrite idiopatica giovanile (AIG) utilizzate nei trial clinici. Il progetto viene condotto nell'ambito del gruppo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) e coinvolge i genitori dei pazienti con AIG, i pazienti stessi, pediatri reumatologi, infermieri, esponenti di case farmaceutiche ed enti regolatori. Gli aspetti associati allo stato di attività della malattia secondo i diversi osservatori sono stati identificati attraverso una revisione sistematica della letteratura e mediante gruppi di discussione di pazienti e genitori condotti in USA, Italia ed Australia.

Nel corso del 2017 l'U.O.C. ha ottenuto due finanziamenti (dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dalla Compagnia di San Paolo) per la conduzione dello studio "Comparison of STep-Up and step-Down therapeutic strategies in Childhood Arthritis". L'obiettivo dello studio è il confronto dell'efficacia di un trattamento farmacologico aggressivo basato sull'avvio precoce di una terapia combinata con farmaci tradizionali (Step-down) e biologici rispetto ad un regime terapeutico convenzionale, basato sul progressivo aumento dell'intensità del trattamento farmacologico (Step-up). Tale progetto verrà sviluppato nel corso del prossimo biennio.

La nostra unità operativa complessa viene considerato a livello internazionale un centro di riferimento per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche dell'infanzia. La Clinica Pediatrica e Reumatologia si dedica infatti alla standardizzazione dell'acquisizione delle metodiche di imaging (radiologia convenzionale, risonanza magnetica e ecografia muscoloscheletrica), nei pazienti affetti da malattie reumatiche. Nel corso del 2017 l'U.O.C. ha partecipato attivamente ad una Task Force creata sotto l'egida dell'EULAR e della PRES per la standardizzazione dell'ecografia muscoloscheletrica nella valutazione del paziente con AIG. Nell'ambito delle attività dell'OMERACT abbiamo attivamente partecipato allo sviluppo e validazione di score di RM per la valutazione del paziente con AIG e interessamento del polso e delle articolazioni coxo-femorali. È inoltre in corso uno studio per lo sviluppo di sequenze di RM che non richiedano la somministrazione di mezzo di contrasto per la valutazione dell'attività di malattia nell'AIG.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever), il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie autoinfiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 4000 pazienti. Le attività di ricerca si sono concentrate sulla definizione di nuovi criteri classificativi per le febbri periodiche su base genetica e della sindrome PFAPA. Si è anche pubblicata la prima casistica Italiana di difetto di Adenosina Deaminasi 2 (DADA2).

Lo studio della caratterizzazione fenotipica dell'immunità adattativa dei pazienti con DADA2 è stato proseguito, ed è stato sviluppato un pannello di sequenziamento di nuova generazione che permette l'analisi di circa 250 geni responsabili di malattie autoinfiammatorie, immunodeficienze primarie e malattie ematologiche in collaborazione con la U.O.C. di Ematologia e di Biologia Molecolare

L'analisi WES condotta con il Laboratorio di Genetica Medica ha permesso inoltre di individuare 4 nuovi geni malattia in altrettanti pazienti di cui è in corso la caratterizzazione funzionale.

Sono stati altresì identificati e pubblicati due nuovi geni malattia responsabili di immunodeficienza primaria e interferonopatia ed è stato pubblicato un nuovo modello di organoide tridimensionale sviluppato da iPS in vitro.

È continuata l'attività di screening dei pazienti con sospetta Interferonopatie con l'esecuzione di 114 test per la signature interferonica e lo studio del profilo proteomico e metabolomico dei pazienti affetti da febbri periodiche monogeniche (TRAPS, CAPS, FMF, MDK), in collaborazione con la Core Facility dell'Istituto (Dott. Petretto).

Nell'ambito della ricerca di base e traslazionale, inoltre, si è proseguita la caratterizzazione clinica, immunologica e funzionale del modello animale di criopirinopatia (knock-in con mutazione nel gene NLRP3), che ha portato ad avere un modello di studio valido per le malattie autoinfiammatorie CAPS. Nel 2017 tale modello knock-in ha permesso d'intraprendere il primo studio di riposizionamento farmacologico con gli inibitori di pompa protonica.

#### ***U.O.S.D. Centro Malattie Rare – Dottoressa Maja Di Rocco***

L'area di attività della UO riguarda la diagnosi e il trattamento di diverse malattie rare, in particolare delle malattie metaboliche lisosomiali, patologie del metabolismo di carboidrati, dell'apparato muscolo-scheletrico e del connettivo, di displasie scheletriche e condizioni malformative genetiche. Tra gli studi conclusi nel 2017 e a cui ha preso la U.O. vi è uno studio multicentrico internazionale che ha valutato la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica dell'asfotase-alfa nel trattamento della ipofosfatasia, una malattia metabolica genetica rara, potenzialmente letale, dovuta a mutazioni del gene che codifica per la fosfatasi alcalina (ALP). Altri studi di valutazione farmacologica ed attualmente in corso riguardano la malattia di Gaucher, detta anche malattia da accumulo lisosomiale. Altre aree di indagine si focalizzano su patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico quali la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, caratterizzata da un'ossificazione eterotopica progressiva, e la malattia di Farber, quest'ultima causa di accumulo di lipidi nelle articolazioni.

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2017)**


---

- Aggarwal R, Rider LG, Ruperto Nicolino, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Oddis CV, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Dastmalchi M, Fiorentino D, Isenberg D, Katz JD, Mammen A, de Visser M, Ytterberg SR, Lundberg IE, Chung L, Danko K, García-De la Torre I, Song YW, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(5): 792-801. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
- Aggarwal R, Rider LG, Ruperto Nicolino, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Oddis CV, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Dastmalchi M, Fiorentino D, Isenberg D, Katz JD, Mammen A, de Visser M, Ytterberg SR, Lundberg IE, Chung L, Danko K, García-De la Torre I, Song YW, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(5): 898-910. [IF grezzo: 6.918; IF Ministeriale: 6].
- Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, Morbelli S, Sarocchi M, Pastorino Fabio, Ghidella A, Pomposelli E, Miglino M, Ameri P, Emionite L, Ticconi F, Arboscello E, Buschiazzo A, Massimelli EA, Fiordoro S, Borra A, Cossu V, Bozzano A, Ibatici A, Ponzoni Mirco, Spallarossa P, Gallamini A, Bruzzi P, Sambuceti G, Marini C. Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a pre-requisite for subsequent development of cardiac toxicity: a translational (18)F-FDG PET/CT observation. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58: 1638-1645. [IF grezzo: 6.646; IF Ministeriale: 3].
- Bellora F, Dondero A, Corrias Maria Valeria, Casu B, Regis S, Caliendo F, Moretta A, Cazzola M, Elena C, Vinti L, Locatelli F, Bottino C, Castriconi R. Imatinib and Nilotinib Off-Target Effects on Human NK Cells, Monocytes, and M2 Macrophages. *Journal of Immunology* 2017; 199(4): 1516-1525. [IF grezzo: 4.856; IF Ministeriale: 6].
- Belmatoug N, Di Rocco Maja, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, Maison-Blanche P, Merkel M, Niederau C, Plöckinger U, Richter J, Stulnig TM, Vom Dahl S, Cox TM. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *European Journal of Internal Medicine* 2017; 37: 25-32. [IF grezzo: 2.96; IF Ministeriale: 6].
- Bertaina A, Zorzoli Alessia, Petretto Andrea, Barbarito G, Inglese Elvira, Merli P, Lavarello Chiara, Brescia LP, De Angelis B, Tripodi Gino, Moretta L, Locatelli F, Airoidi Irma. Zoledronic acid boosts  $\gamma\delta$  T-cell activity in children receiving  $\alpha\beta^+$  T and CD19+ cell-depleted grafts from an HLA-haplo-identical donor. *Oncolimmunology* 2017; 6(2): e1216291. [IF grezzo: 7.719; IF Ministeriale: 8].
- Beukelman T, Anink J, Berntson L, Duffy C, Ellis JA, Glerup M, Guzman J, Horneff G, Kearsley-Fleet L, Klein A, Klotsche J, Magnusson B, Minden K, Munro JE, Niewerth M, Nordal E, Ruperto Nicolino, Santos MJ, Schanberg LE, Thomson W, van Suijlekom-Smit L, Wulffraat N, Hyrich K. A survey of national and multi-national registries and cohort

- studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 31. [IF grezzo: 2.283; IF Ministeriale: 2].
- Bozzano F, Marras Francesco, De Maria A. Natural Killer Cell Development and Maturation Revisited: Possible Implications of a Novel Distinct Lin(-)CD34(+)DNAM-1(bright)CXCR4(+) Cell Progenitor. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 268. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 6].
  - Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, Caiello I, Davì Sergio, Schulert G, Ravelli Angelo, Grom AA, de Min C, De Benedetti F. Elevated circulating levels of interferon- $\gamma$  and interferon- $\gamma$ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(1): 166-172. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
  - Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, Brunner HI, Quartier P, Brik R, McCann L, Ozdogan H, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Gerloni V, Harel L, Terreri M, Houghton K, Joos R, Kingsbury D, Lopez-Benitez JM, Bek S, Schumacher M, Valentin MA, Gram H, Abrams K, Martini Alberto, Lovell DJ, Nirmala NR, Ruperto Nicolino; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Research & Therapy* 2017; 19(1): 13. [IF grezzo: 4.121; IF Ministeriale: 6].
  - Brandetti E, Veneziani I, Melaiu O, Pezzolo Annalisa, Castellano A, Boldrini R, Ferretti E, Fruci D, Moretta L, Pistoia V, Locatelli F, Cifaldi L. MYCN is an immunosuppressive oncogene dampening the expression of ligands for NK-cell-activating receptors in human high-risk neuroblastoma. *Oncolmmunology* 2017; 6: e1316439. [IF grezzo: 7.719; IF Ministeriale: 4].
  - Brucato A, Imazio M, Gattorno Marco, Maestroni S, Martini Alberto. Reply to: About the AIRTRIP randomised clinical trial. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017; 104(2): 18. [IF grezzo: 2.634; IF Ministeriale: 2].
  - Brucato A, Valenti A, Assolari A, Calabrese A, Imazio M, Martini Alberto. Resolution of pericardial constriction with anakinra; possible role of C reactive protein. *International Journal of Cardiology* 2017; 234: 150. [IF grezzo: 6.189; IF Ministeriale: 3].
  - Caorsi Roberta, Penco Federica, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, Conti G, Marchetti F, Picco Paolo Pietro, Tommasini A, Martino S, Malattia Clara, Gallizi R, Podda RA, Salis A, Falcini F, Schena F, Garbarino F, Morreale A, Pardeo M, Ventrici C, Passarelli C, Zhou Q, Severino Mariasavina, Gandolfo Carlo, Damonte G, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Aksentijevich I, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 1648-1656. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
  - Carlomagno S, Falco Michela, Bono Maria, Alicata C, Garbarino L, Mazzocco M, Moretta L, Moretta A, Sivori S. KIR3DS1-Mediated Recognition of HLA-\*B51:

- Modulation of KIR3DS1 Responsiveness by Self HLA-B Allotypes and Effect on NK Cell Licensing. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 581. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 6].
- Castiello MC, Pala F, Sereni L, Draghici E, Inverso D, Sauer AV, Schena Francesca, Fontana E, Radaelli E, Uva P, Cervantes-Luevano KE, Benvenuti F, Poliani PL, Iannacone M, Traggiati Elisabetta, Villa A, Bosticardo M. In Vivo Chronic Stimulation Unveils Autoreactive Potential of Wiskott-Aldrich Syndrome Protein-Deficient B Cells. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 490. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 3].
  - Cimaz R, Marino A, Martini Alberto. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmunity Reviews* 2017; 16: 1008-1015. [IF grezzo: 8.961; IF Ministeriale: 8].
  - Corti A, Gasparri AM, Ghitti M, Sacchi A, Sudati F, Fiocchi M, Buttiglione V, Perani L, Gori A, Valtorta S, Moresco RM, Pastorino Fabio, Ponzoni Mirco, Musco G, Curnis F. Glycine N-methylation in NGR-Tagged Nanocarriers Prevents Isoaspartate formation and Integrin Binding without Impairing CD13 Recognition and Tumor Homing. *Advanced Functional Materials* 2017; 27: 39. [IF grezzo: 12.124; IF Ministeriale: 5].
  - Di Rocco Maja, Baujat G, Bertamino Marta, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12: 110. [IF grezzo: 3.478; IF Ministeriale: 6].
  - Dondero A, Casu B, Bellora F, Vacca A, De Luisi A, Frassanito MA, Cantoni Claudio, Gaggero S, Olive D, Moretta A, Bottino Cristina, Castriconi R. NK cells and multiple myeloma-associated endothelial cells: molecular interactions and influence of IL-27. *Oncotarget* 2017; 8: 35088-35102. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 3].
  - Dworski S, Lu P, Khan A, Maranda B, Mitchell JJ, Parini R, Di Rocco Maja, Hugle B, Yoshimitsu M, Magnusson B, Makay B, Arslan N, Guelbert N, Ehlert K, Jarisch A, Gardner-Medwin J, Dagher R, Terreri MT, Lorenco CM, Barillas-Arias L, Tanpaiboon P, Solyom A, Norris JS, He X, Schuchman EH, Levade T, Medin JA. Acid Ceramidase Deficiency is characterized by a unique plasma cytokine and ceramide profile that is altered by therapy. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 2017; 1863: 386-394. [IF grezzo: 5.476; IF Ministeriale: 3].
  - Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, Lahdenne P, Magnusson B, Nistala K, Ozen S, Pilkington C, Ravelli Angelo, Russo R, Uziel Y, van Brussel M, van der Net J, Vastert S, Wedderburn LR, Wulffraat N, McCann LJ, van Royen-Kerkhof A. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(2): 329-340. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
  - Ferretti Elisa, Corcione Anna, Pistoia V. The IL-31/IL-31 receptor axis: general features and role in tumor microenvironment. *Journal of Leukocyte Biology* 2017; 102(3): 711-717. [IF grezzo: 4.018; IF Ministeriale: 6].
  - Ferretti Elisa, Hohaus S, Di Napoli A, Belmonte B, Cuccaro A, Cupelli E, Galli E, Rufini V, Tripodi Gino, Fraternali-Orcioni G, Pistoia V, Corcione Anna. Interleukin-31 and thymic stromal lymphopoietin expression in plasma and lymph node from Hodgkin

- lymphoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 85263-85275. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 6].
- Frid P, Nordal E, Bovis F, Giancane Gabriella, Larheim TA, Rygg M, Pires Marafon D, De Angelis D, Palmisani Elena, Murray KJ, Oliveira S, Simonini G, Corona F, Davidson J, Foster H, Steenks MH, Flato B, Zulian F, Baildam E, Saurenmann RK, Lahdenne P, Ravelli Angelo, Martini Alberto, Pistorio Angela, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Temporomandibular Joint Involvement in Association With Quality of Life, Disability, and High Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2017; 69(5): 677-686. [IF grezzo: 3.319; IF Ministeriale: 4].
  - Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti Martina, Cattalini M, Filocamo G, Insalaco A, Rigante D, Consolini R, Maggio MC, Civino A, Martino S, Olivieri AN, Fabio G, Pastore S, Mauro A, Sutera D, Trimarchi G, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Cimaz R. A national cohort study on pediatric Behcet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 84. [IF grezzo: 2.283; IF Ministeriale: 4].
  - Gandoglia I, Ivaldi F, Carrega Paolo, Armentani E, Ferlazzo G, Mancardi G, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A, Laroni A. In vitro VLA-4 blockade results in an impaired NK cell-mediated immune surveillance against melanoma. *Immunology Letters* 2017; 181: 109-115. [IF grezzo: 2.86; IF Ministeriale: 2].
  - Gattorno Marco, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini Alberto, Lachmann HJ. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(1): 173-178. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
  - Giancane Gabriella, Alongi A, Ravelli Angelo. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2017; 29: 523-529. [IF grezzo: 4.475; IF Ministeriale: 6].
  - Giancane Gabriella, Alongi A, Rosina S, Calandra S, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo. Open issues in the assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017; 107: 123-126. [IF grezzo: 2.634; IF Ministeriale: 4].
  - Giancane Gabriella, Ravelli Angelo. Paediatric rheumatic disease: What is the best definition of clinical remission in JIA? *Nature Reviews Rheumatology* 2017; 13: 460-461. [IF grezzo: 12.188; IF Ministeriale: 10].
  - Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, Feldman B, Kone-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Ozen S, Pilkington C, Ravelli Angelo, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Beresford MW. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 1788-1796. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
  - Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, Kenet G, Koné-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Pilkington CA, Ravelli Angelo, van

- Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Ozen S, Brogan P, Kamphuis S, Beresford MW. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 1637-1641. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Ozen S, Pilkington CA, Ravelli Angelo, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert BJ, Wulffraat NM, Beresford MW, Kamphuis S. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 1965-1973. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
  - Hu D, Notarbartolo S, Croonenborghs T, Patel B, Cialic R, Yang TH, Aschenbrenner D, Andersson KM, Gattorno Marco, Pham M, Kivisakk P, Pierre IV, Lee Y, Kiani K, Bokarewa M, Tjon E, Pochet N, Sallusto F, Kuchroo VK, Weiner HL. Transcriptional signature of human pro-inflammatory T(H)17 cells identifies reduced IL10 gene expression in multiple sclerosis. *Nature Communications* 2017; 8: 1600. [IF grezzo: 12.124; IF Ministeriale: 5].
  - Iaccino E, Mimmi S, Dattilo V, Marino F, Candeloro P, Di Loria A, Marimpietri Danilo, Pisano A, Albano F, Vecchio E, Ceglia S, Golino G, Lupia A, Fiume G, Quinto I, Scala G. Monitoring multiple myeloma by idiotype-specific peptide binders of tumor-derived exosomes. *Molecular Cancer* 2017; 16: 159. [IF grezzo: 6.204; IF Ministeriale: 3].
  - Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, Blank N, Hoffman HM, Weissbarth-Riedel E, Huggle B, Kallinich T, Gattorno Marco, Gul A, Ter Haar N, Oswald M, Dedeoglu F, Cantarini L, Benseler SM. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(6): 942-947. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 5].
  - La Rocca F, Airoidi Irma, Di Carlo E, Marotta P, Falco G, Simeon V, Laurenzana I, Trino S, De Luca L, Todoerti K, Villani O, Lackmann M, D'Auria F, Frassoni Francesco, Neri A, Del Vecchio L, Musto P, Cilloni D, Caivano A. EphA3 targeting reduces in vitro adhesion and invasion and in vivo growth and angiogenesis of multiple myeloma cells. *Cellular Oncology* 2017; 40: 483-496. [IF grezzo: 3.786; IF Ministeriale: 6].
  - Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco Michela, Pende D, Rondelli R, Lucarelli B, Brescia LP, Masetti R, Milano GM, Bertaina V, Algeri M, Pinto RM, Strocchio L, Meazza R, Grapulin L, Handgretinger R, Moretta A, Bertaina A, Moretta L. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after  $\hat{\pm}$  T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017; 130: 677-685. [IF grezzo: 13.164; IF Ministeriale: 5].
  - Manna R, Cauda R, Feriozzi S, Gambaro G, Gasbarrini A, Lacombe D, Livneh A, Martini A, Ozdogan H, Pisani A, Riccio E, Verrecchia E, Dagna L; International Panel for RARE recurrent FUO-IPRAFUO. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Internal and Emergency Medicine* 2017; 12: 1059-1067. [IF grezzo: 2.34; IF Ministeriale: 6].
  - Meazza R, Falco Michela, Marcenaro Stefania, Loiacono F, Canevali Paolo, Bellora F, Tuberosa C, Locatelli F, Micalizzi Concetta, Moretta A, Mingari MC, Moretta L, Aricò M, Bottino Cristina, Pende D. Inhibitory 2B4 contributes to NK cell education and

- immunological derangements in XLP1 patients. *European Journal of Immunology* 2017; 47: 1051-1061. [IF grezzo: 4.227; IF Ministeriale: 6].
- Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Di Rocco Maja, Panahloo Z, Kuter DJ, Hughes D. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 122: 122-129. [IF grezzo: 3.769; IF Ministeriale: 3].
  - Melki I, Rose Y, Ugenti C, Van Eyck L, Frémond ML, Kitabayashi N, Rice GI, Jenkinson EM, Boulai A, Jeremiah N, Gattorno Marco, Volpi Stefano, Sacco Oliviero, Terheggen-Lagro SWJ, Tiddens HAWM, Meyts I, Morren MA, De Haes P, Wouters C, Legius E, Corveleyn A, Rieux-Laucat F, Bodemer C, Callebaut I, Rodero MP, Crow YJ. Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 140: 543-552. [IF grezzo: 13.081; IF Ministeriale: 10].
  - Minoia Francesca, Bovis F, Davì Sergio, Insalaco A, Lehmborg K, Sheno S, Weitzman S, Espada G, Gao YJ, Anton J, Kitoh T, Kasapcopur O, Sanner H, Merino R, Astigarraga I, Alessio M, Jeng M, Chasnyk V, Nichols KE, Huasong Z, Li C, Micalizzi Concetta, Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Cron RQ, Ravelli Angelo, Horne A, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *Journal of Pediatrics* 2017; 189: 72-78. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 6].
  - Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. *Oncotarget* 2017; 8: 53194-53209. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 6].
  - Morciano G, Sarti AC, Marchi S, Missiroli S, Falzoni S, Raffaghello Lizzia, Pistoia V, Giorgi C, Di Virgilio F, Pinton P. Use of luciferase probes to measure ATP in living cells and animals. *Nature Protocols* 2017; 12: 1542-1562. [IF grezzo: 10.032; IF Ministeriale: 4].
  - Morgan EM, Riebschleger MP, Horonjeff J, Consolaro Alessandro, Munro JE, Thornhill S, Beukelman T, Brunner HI, Creek EL, Harris JG, Horton DB, Lovell DJ, Mannion ML, Olson JC, Rahimi H, Gallo MC, Calandra S, Ravelli Angelo, Ringold S, Sheno S, Stinson J, Toupin-April K, Strand V, Bingham CO 3<sup>rd</sup>. Evidence for Updating the Core Domain Set of Outcome Measures for Juvenile Idiopathic Arthritis: Report from a Special Interest Group at OMERACT 2016. *Journal of Rheumatology* 2017; 44: 1884-1888. [IF grezzo: 3.15; IF Ministeriale: 2].

- 
- Ognibene Marzia, Cangelosi Davide, Morini Martina, Segalerba Daniela, Bosco Maria Carla, Sementa Angela Rita, Eva Alessandra, Varesio Luigi. Immunohistochemical analysis of PDK1, PHD3 and HIF-1 $\alpha$  expression defines the hypoxic status of neuroblastoma tumors. *PLoS One* 2017; 12: e0187206. [IF grezzo: 2.806; IF Ministeriale: 6].
  - Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, Foell D, Martini Alberto, Gattorno Marco, Özen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Anton J, Haas JP, Rosen-Wolff A, Minden K, Tenbrock K, Demirkaya E, Cobb J, Baskin E, Signa S, Shuldiner E, Duerr RH, Achkar JP, Kamboh MI, Kaufman KM, Kottyan LC, Pinto D Scherer SW, Alarcón-Riquelme ME, Docampo E, Estivill X, Gül A; British Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group, Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) Study Group, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) Group, Randomized Placebo Phase Study of Rilonacept in sJIA (RAPPORT) Investigators, Sparks-Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS) Group, Biologically Based Outcome Predictors in JIA (BBOP) Group, Langefeld CD45, Thompson S, Zeggini E, Kastner DL, Woo P, Thomson W. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(5): 906-913. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
  - Papa R, Consolaro Alessandro, Minoia Francesca, Caorsi Roberta, Magnano Gian Michele, Gattorno Marco, Ravelli Angelo, Picco Paolo Pietro. Critical role of STIR MRI in early detection of post-streptococcal periostitis with dysproteinaemia (Goldbloom's syndrome). *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017; 35: 516-517. [IF grezzo: 2.634; IF Ministeriale: 4].
  - Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Neven B, Kuemmerle-Deschner J, Ozgodan H, Caorsi Roberta, Federici Silvia, Finetti Martina, Trachana M, Brunner J, Bezrodnik L, Pinedo Gago MC, Maggio MC, Tsitsami E, Al Suwairi W, Espada G, Shcherbina A, Aksu G, Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Ceccherini Isabella, Gattorno Marc; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever Project. A web-based collection of genotypephenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12: 167. [IF grezzo: 3.478; IF Ministeriale: 6].
  - Parini R, Deodato F, Di Rocco Maja, Lanino Edoardo, Locatelli F, Messina C, Rovelli A, Scarpa M. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12: 112. [IF grezzo: 3.478; IF Ministeriale: 3].
  - Pastorino Fabio, Ponzoni Mirco, Simone G. Molecular galactose-galectin association in neuroblastoma cells: An unconventional tool for qualitative/quantitative screening. *Proteomics Clinical Applications* 2017; 11: 5-6. [IF grezzo: 3.814; IF Ministeriale: 6].
  - Pesce S, Thoren FB, Cantoni Claudia, Prato C, Moretta L, Moretta A, Marcenaro E. The Innate Immune Cross Talk between NK Cells and Eosinophils Is Regulated by the Interaction of Natural Cytotoxicity Receptors with Eosinophil Surface Ligands. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 510. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 3].

- 
- Pezzolo Annalisa, Sementa Angela Rita, Lerone Margherita, Morini Martina, Ognibene Marzia, Defferrari Raffaella, Mazzocco Katia, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Garaventa Alberto, Pistoia V, Varesio Luigi. Constitutional 3p26.3 terminal microdeletion in an adolescent with neuroblastoma. *Cancer Biology & Therapy* 2017; 18(5): 285-289. [IF grezzo: 3.294; IF Ministeriale: 4].
  - Pichiecchio A, Rossi M, Cinnante C, Colafati GS, De Icco R, Parini R, Menni F, Furlan F, Burlina A, Sacchini M, Donati MA, Fecarotta S, Casa RD, Deodato F, Taurisano R, Di Rocco Maja. Muscle MRI of classic infantile pompe patients: Fatty substitution and edema-like changes. *Muscle & Nerve* 2017; 55(6): 841-848. [IF grezzo: 2.605; IF Ministeriale: 4].
  - Piras S, Furfaro Annalisa, Brondolo L, Passalacqua M, Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M. Differentiation impairs Bach1 dependent HO-1 activation and increases sensitivity to oxidative stress in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Scientific Reports* 2017; 7: 7568. [IF grezzo: 4.259; IF Ministeriale: 6].
  - Pisciotta L, Tozzi G, Travaglini L, Taurisano R, Lucchi T, Indolfi G, Papadia F, Di Rocco M, D'Antiga L, Crock P, Vora K, Nightingale S, Michelakakis H, Garoufi A, Lykopoulou L, Bertolini S, Calandra S. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. *Atherosclerosis* 2017; 265: 124-132. [IF grezzo: 4.239; IF Ministeriale: 3].
  - Pistoia V, Raffaghello Lizzia. Mesenchymal stromal cells and autoimmunity. *International Immunology* 2017; 29(2): 49-58. [IF grezzo: 3.748; IF Ministeriale: 6].
  - Raffaghello Lizzia, Longo V. Metabolic Alterations at the Crossroad of Aging and Oncogenesis. *International Review of Cell and Molecular Biology* 2017; 332: 1-42. [IF grezzo: 3.856; IF Ministeriale: 6].
  - Ravelli Angelo, Davì Sergio, Bracciolini G, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, van Dijkhuizen Everth, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, Gattinara M, Pontikaki I, Insalaco A, De Benedetti F, Civino A, Presta G, Breda L, Marzetti V, Pastore S, Magni-Manzoni S, Maggio MC, Garofalo F, Rigante D, Gattorno Marco, Malattia Clara, Picco Paolo, Viola S, Lanni Stefano, Ruperto Nicolino, Martini Alberto; Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet* 2017; 389: 909-916. [IF grezzo: 47.831; IF Ministeriale: 15].
  - Regis Stefano, Caliendo F, Dondero A, Casu B, Romano F, Loiacono F, Moretta A, Bottino C, Castriconi R. TGF- $\beta$ 1 Downregulates the Expression of CX3CR1 by Inducing miR-27a-5p in Primary Human NK Cells. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 868. [IF grezzo: 6.429; IF Ministeriale: 6].
  - Rider LG, Aggarwal R, Pistorio Angela, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica RJ, de Oliveira SK, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli Angelo, Reed AM, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Magalhaes CS, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto N; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International

- Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(5): 911-923. [IF grezzo: 6.918; IF Ministeriale: 6].
- Rider LG, Aggarwal R, Pistorio Angela, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica RJ, de Oliveira SK, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli Angelo, Reed AM, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Saad Magalhaes C, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto N; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(5): 782-791. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
  - Rider LG, Ruperto Nicolino, Pistorio Angela, Erman B, Bayat N, Lachenbruch PA, Rockette H, Feldman BM, Huber AM, Hansen P, Oddis CV, Lundberg IE, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Chung L, Danko K, Fiorentino D, García-De la Torre I, Reed AM, Wook Song Y, Cimaz R, Cuttica RJ, Pilkington CA, Martini Alberto, van der Net J, Maillard S, Miller FW, Vencovsky J, Aggarwal R; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. *Rheumatology* 2017; 56: 1884-1893. [IF grezzo: 4.818; IF Ministeriale: 6].
  - Rigo V, Emionite L, Daga A, Astigiano S, Corrias Maria Valeria, Quintarelli C, Locatelli F, Ferrini S, Croce M. Combined immunotherapy with anti-PDL-1/PD-1 and anti-CD4 antibodies cures syngeneic disseminated neuroblastoma. *Scientific Reports* 2017; 7: 14049. [IF grezzo: 4.259; IF Ministeriale: 3].
  - Rizzo R, Fainardi E, Rouas-Freiss N, Morandi Fabio. The Role of HLA-Class Ib Molecules in Immune-Related Diseases, Tumors, and Infections 2016. *Journal of Immunology Research* 2017; 2017: 2309574. [IF grezzo: 3.276; IF Ministeriale: 4].
  - Rodero MP, Tesser A, Bartok E, Rice GI, Della Mina E, Depp M, Beitz B, Bondet V, Cagnard N, Duffy D, Dussiot M, Frémond ML, Gattorno Marco, Guillem F, Kitabayashi N, Porcheray F, Rieux-Laucat F, Seabra L, Uggenti C, Volpi S, Zeef LAH, Alyanakian MA, Beltrand J, Bianco AM, Boddaert N, Brouzes C, Candon S, Caorsi R, Charbit M, Fabre M, Faletra F, Girard M, Harroche A, Hartmann E, Lasne D, Marcuzzi A, Neven B, Nitschke P, Pascreau T, Pastore S, Picard C, Picco P, Piscianz E, Polak M, Quartier P, Rabant M, Stocco G, Taddio A, Uettwiller F, Valencic E, Voizzi D, Hartmann G, Barchet W, Hermine O, Bader-Meunier B, Tommasini A, Crow YJ. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nature Communications* 2017; 8: 2176. [IF grezzo: 12.124; IF Ministeriale: 10].
  - Rossetti M, Spreafico R, Consolaro Alessandro, Leong JY, Chua C, Massa M, Saidin S, Magni-Manzoni S, Arkachaisri T, Wallace CA, Gattorno Marco, Martini Alberto, Lovell DJ, Albani S. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(2): 435-441. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].

- 
- Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, Balint P, Bruns A, Bruyn GA, Collado P, De la Cruz L, Guillaume-Czitrom S, Herlin T, Hernandez C, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Lanni Stefano, Lilleby V, Malattia Clara, Magni-Manzoni S, Modesto C, Rodriguez A, Nieto JC, Ohrndorf S, Rossi-Semerano L, Selvaag AM, Swen N, Ting TV, Tzaribachev N, Vega-Fernandez P, Vojinovic J, Windschall D, D'Agostino MA, Naredo E; OMERACT Ultrasound Group. Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children. *Arthritis Care & Research* 2017; 69: 1217-1223. [IF grezzo: 3.319; IF Ministeriale: 4].
  - Ruperto Nicolino, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, Horneff G, Smolewska E, Vehe RK, Hazra A, Wang R, Mebus CA, Alvey C, Lamba M, Krishnaswami S, Stock TC, Wang M, Suehiro R, Martini Alberto, Lovell DJ; Pediatric Rheumatology International Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 86. [IF grezzo: 2.283; IF Ministeriale: 4].
  - Ruperto Nicolino, Brunner HI, Lovell DJ, Martini Alberto; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Extrapolation or controlled trials in paediatrics: the current dilemma. *Archives of Disease in Childhood* 2017; 102: 949-951. [IF grezzo: 3.265; IF Ministeriale: 6].
  - Schena Francesca, Menale C, Caci Emanuela, Diomede L, Palagano E, Recordati C, Sandri M, Tampieri A, Bortolomai I, Capo V, Pastorino Fabio, Bertoni A, Gattorno Marco, Martini Alberto, Villa A, Traggiai E, Sobacchi C. Murine Rankl(-/-) Mesenchymal Stromal Cells Display an Osteogenic Differentiation Defect Improved by a RANKL-Expressing Lentiviral Vector. *Stem Cells* 2017; 35(5): 1365-1377. [IF grezzo: 5.599; IF Ministeriale: 6].
  - Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, Pardeo M, Gregori M, Finetti Martina, Pastore S, Tommasini A, Ventura A, Gattorno Marco. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: a practical approach. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 87. [IF grezzo: 2.283; IF Ministeriale: 4].
  - Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler SM, Brogan PA, Cantarini L, Cattalini M, Cochino AV, De Benedetti F, Dedeoglu F, De Jesus AA, Della Casa Alberighi O, Demirkaya E, Dolezalova P, Durrant KL, Fabio G, Gallizzi R. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 821-830. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
  - Terslev L, Iagnocco A, Bruyn GAW, Naredo E, Vojinovic J, Collado P, Damjanov N, Filer A, Filippou G, Finzel S, Gandjbakhch F, Ikeda K, Keen HI, Kortekaas MC, Magni-Manzoni S, Ohrndorf S, Pineda C, Ravagnani V, Richards B, Sahbudin I, Schmidt WA, Siddle HJ. The OMERACT Ultrasound Group: A Report from the OMERACT 2016 Meeting and Perspectives. *Journal of Rheumatology* 2017; 44: 1740-1743. [IF grezzo: 3.15; IF Ministeriale: 0.8].
  - Torene R, Nirmala N, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Caorsi Roberta, Starck-Schwartz S, Letzkus M, Hartmann N, Abrams K, Lachmann H, Gattorno Marco. Canakinumab reverses overexpression of inflammatory response genes in tumour necrosis factor

- receptor-associated periodic syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 303-309. [IF grezzo: 12.811; IF Ministeriale: 10].
- Vanoni F, Minoia Francesca, Malattia Clara. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *European Journal of Pediatrics* 2017; 176: 1147-1153. [IF grezzo: 1.921; IF Ministeriale: 4].
  - Volpi Stefano, Yamazaki Y, Brauer PM, van Rooijen E, Hayashida A, Slavotinek A, Sun Kuehn H, Di Rocco Maja, Rivolta C, Bortolomai I, Du L, Felgentreff K, Ott de Bruin L, Hayashida K, Freedman G, Marcovecchio GE, Capuder K, Rath P, Luche N, Hagedorn EJ, Buoncompagni A, Royer-Bertrand B, Giliani S, Poliani PL, Imberti L, Dobbs K, Poulain FE, Martini Alberto, Manis J, Linhardt RJ, Bosticardo M, Rosenzweig SD, Lee H, Puck JM, Zúñiga-Pflücker JC, Zon L, Park PW, Superti-Furga A, Notarangelo LD. EXTL3 mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delay. *Journal of Experimental Medicine* 2017; 214(3): 623-637. [IF grezzo: 11.991; IF Ministeriale: 8].
  - Zeybel M, Luli S, Sabater L, Hardy T, Oakley F, Leslie J, Page A, Moran Salvador E, Sharkey V, Tsukamoto H, Chu DC, Singh US, Ponzoni Mirco, Perri Patrizia, Di Paolo Daniela, Mendivil EJ, Mann J, Mann DA. A Proof-of-Concept for Epigenetic Therapy of Tissue Fibrosis: Inhibition of Liver Fibrosis Progression by 3-Deazaneplanocin A. *Molecular Therapy* 2017; 25(1): 218-231. [IF grezzo: 6.688; IF Ministeriale: 6].

---

**Linea di ricerca 4: Onco-ematologia e terapie cellulari**

---

**Titolo****Recenti progressi nella diagnostica e nel trattamento delle patologie ematologiche e oncologiche****Coordinatori**

Dottor Francesco Frassoni, Dottor Alberto Garaventa

**Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

Le linee di ricerca di questi settori verteranno sullo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei tumori solidi pediatrici (in particolare per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci antiblastici nel Neuroblastoma, nelle Neoplasie Cerebrali), nelle Leucemie Acute, nelle Sindromi Emofagocitiche e nelle Insufficienze Midollari in pediatria nelle quali verranno implementati anche registri di patologia.

Nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche verrà approfondito lo studio di nuovi farmaci e approcci immunosoppressivi, di manipolazioni cellulari (alpha/beta deplezione nei trapianti aploidentici, trapianto intra-osseo e selezione positiva di progenitori emopoietici, fotoafesi extracorporee) e la produzione di linfociti patogeno-specifici ad uso terapeutico nell'uomo. Nei soggetti sottoposti a trapianto verranno studiate le differenze nei geni correlati alla staminalità nelle cellule di pazienti trapiantati con diverse sorgenti di cellule ematopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale).

I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui verrà eseguito un accurato monitoraggio dell'eziologia delle infezioni batteriche e micotiche con particolare riguardo alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci.

Grazie ai moderni trattamenti la popolazione dei soggetti guariti da neoplasia in età pediatrica va rapidamente aumentando per cui verrà posta particolare attenzione al follow-up clinico di questi soggetti ormai fuori terapia e allo studio della riduzione degli effetti tardivi da RT per neoplasia cerebrale dopo l'introduzione di metodiche di alta precisione (Tomoterapia). Le cellule staminali del sangue dei guariti da neoplasia sottoposti o meno a trapianto di progenitori emopoietici verranno fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica.

Infine, verranno valutate nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite e la possibilità di estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare.

**Responsabili Scientifici del Progetto**

Dottor Elio Castagnola – U.O.C. Malattie infettive

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Dottor Francesco Frassoni – U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari

Dottor Alberto Garaventa – U.O.C. Oncologia

Dottor Carlo Dufour – U.O.C. Ematologia

Dottor Edoardo Lanino – U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo

Dottor Sandro Dallorso – U.O.S.D. Assistenza Domiciliare  
Dottoressa Maria Luisa Garrè – U.O.S.D. Centro di Neuro-Oncologia

### **Attività 2017**

#### ***U.O.C. Malattie Infettive – Direttore: Dottor Elio Castagnola***

Collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio si è concluso. Siamo in attesa dell'analisi dei dati
2. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO):
  - a) Batteriemie da Gram-negativi nel post trapianto di midollo; studio italiano, completato e pubblicato (Girmenia C et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) and Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis 2017;65(11):1884-1896. doi: 10.1093/cid/cix690.)
  - b) Pazienti pediatrici con micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. Eseguita l'analisi dei dati. Bone Marrow Transplantation 2018 in pubblicazione
3. European Bone Marrow Transplant (EBMT):
  - a. Batteriemie da Gram-negativi resistenti post trapianto; studio multicentrico internazionale, completato. Siamo in attesa dell'analisi dei dati
4. European Pediatric Mycosis Network (EPMYn):
  - a) Studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei. Siamo in attesa dell'analisi dei dati
  - b) Studio retrospettivo sulle candidemie. La raccolta dei dati è conclusa
  - c) Gestione aspergillosi. In pubblicazione
5. Infine è proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto, ma al momento i dati non sono ancora sufficienti per presentare risultati scientifici.

#### ***U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Direttore: Dottor Gino Tripodi***

*Selezione di popolazioni di soggetti sani stratificati per età, sesso e specifiche caratteristiche da utilizzare come campioni di controllo negli studi collaborativi con gruppi di ricerca*

#### **Obiettivo**

Identificare per tipologia, numerosità, caratteristiche fisiche, biologiche e genetiche coorti di soggetti sani all'interno dei donatori di sangue/plasma/piastrine afferenti al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

#### **Descrizione**

Lo studio di coorti di pazienti per l'identificazione di marcatori specifici di patologia necessita il confronto con popolazioni di riferimento clinicamente sane e confrontabili per caratteristiche (età, sesso ecc).

Nel corso del 2017 sono state avviate collaborazioni con diversi gruppi di ricerca all'interno dell'istituto per identificare coorti di soggetti sani da utilizzare quali popolazioni di controllo all'interno di specifici progetti di ricerca.

In particolare abbiamo selezionato popolazioni di controllo all'interno di 3 studi clinici:

- 1) Farmacogenetica nelle epilessie focali e generalizzate: criteri predittivi di farmacoresistenza e ricerca di fattori genetici predisponenti.
- 2) Microbioma e rapporti tra intestino e SNC nelle patologie neuropsichiatriche del bambino e dell'adulto.
- 3) Analisi dei telomeri nei pazienti pediatrici con insufficienza midollare in rapporto alla popolazione sana di riferimento.

La selezione dei soggetti, previo specifico consenso informato, è stata attuata nell'ambito dei donatori di sangue previa valutazione anamnestica/laboratoristica e strumentale. Per le specifiche esigenze dei singoli studi è stata eseguita la raccolta di campioni biologici (sangue, urine, feci) al di fuori della donazione in coerenza a quanto richiesto dagli algoritmi previsti per i singoli studi.

***U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari – Direttore: Dottor Francesco Frassoni***

L'attività di ricerca si è svolta nell'ambito di diverse aree di indagine:

- a) Ricerca traslazionale sul neuroblastoma: è stato analizzato l'impatto del gene *CHL1* sulla biologia del neuroblastoma umano usando dei modelli inducibili *in vitro* and *in vivo*. Lo studio ha dimostrato che il gene *CHL1* svolge il ruolo di tumor-suppressor gene nel neuroblastoma. Inoltre, ci si è focalizzati sullo sviluppo di innovative strategie metaboliche volte ad aumentare l'efficacia di approcci immunoterapia adottiva impiegati nei pazienti oncologici, utilizzando come modello il neuroblastoma. In particolare, sono stati approfonditi diversi aspetti legati al metabolismo tumorale ed è stata valutata la possibilità di modulare il metabolismo di linfociti con recettore T chimerico per l'antigene tumorale GD2 (GD2-CART) al fine di aumentarne la persistenza in vivo e di conseguenza la loro efficacia terapeutica.
- b) Espressione dei geni coinvolti nel self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) dopo trapianto. Questo studio 1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; 2) identifica come diverse sorgenti di HSC (CB vs adulte) dispongano di potenzialità profondamente diverse; 3) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo della proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di "trasformazione".
- c) Mutazioni Clonali nelle cellule del sangue in bambini guariti da tumore (Childhood Cancer Survivors). Lo sviluppo di mutazioni clonali nelle cellule del sangue rappresenta un evento quantificabile sia dopo la sesta decade di vita nei soggetti sani; l'emopoiesi clonale è associata ad un aumento della mortalità. L'emopoiesi clonale è estremamente rara nella popolazione giovanile. Abbiamo valutato, in collaborazione col Sanger Institute di Cambridge., n. 84 CCS per le regioni genomiche sotto elencate. Sono state amplificate 32 regioni di 14 geni risultati più frequentemente mutati secondo la tecnica NGS (Next Generation Sequencing). Nessuna mutazione somatica è stata rilevata negli 84 pazienti studiati e nei rispettivi controlli d pari età.
- d) Determinazione di un insieme di indicatori di invecchiamento basati sul metabolismo del glucosio. Durante l'invecchiamento l'efficienza del metabolismo mitocondriale diminuisce, passando da uno stato completamente accoppiato a un massiccio disaccoppiamento che potrebbe portare all'incremento dello stress ossidativo. Tra gli indicatori scelti sono risultati particolarmente importanti i rapporti Pyr/Mal, ATP/AMP, LDH (cellulare). Nei soggetti sani il metabolismo energetico cellulare è

prevalentemente frutto della fosforilazione ossidativa fino alla quinta decade di vita, quando si osserva un progressivo cambiamento a favore della glicolisi anaerobica. In base a questi parametri abbiamo costruito un algoritmo che, anche in virtù di un metodo machine-learning, indica la età del soggetto con una variazione in più o in meno di 8 anni.

- e) Alterazioni biochimiche nelle cellule staminali del cancro (CCS). Utilizzando gli indicatori di cui al punto 3, abbiamo cercato di determinare l'invecchiamento cellulare nelle cellule del sangue di bambini guariti da tumore (Childhood Cancer Survivors). Lo studio dimostra che i CCS hanno un metabolismo cellulare spostato verso l'invecchiamento di 25 anni in media.

**U.O.C. Oncologia – Direttore: Dottor Alberto Garaventa**

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell'età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin e l'Istiocitosi LC. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO, relativo alla sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati nei pazienti lungo-sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. In particolare, per ciò che riguarda il Neuroblastoma, con il Gruppo Europeo abbiamo concluso e pubblicato l'analisi dei risultati della randomizzazione tra due regimi mieloablativi nel neuroblastoma alto rischio e l'analisi dei dati dell'utilizzo del regime TVD nei pazienti ad alto rischio scarsamente responsivi. Abbiamo inoltre concluso due studi sull'immunoterapia con anticorpo antiGD2 nei pazienti alto rischio o recidivati-refrattari e pubblicato una prima analisi della tossicità di quest'approccio. Infine, abbiamo chiuso lo studio randomizzato in fase di induzione di due diversi regimi ed iniziata l'analisi.

**U.O.C. Ematologia – Direttore: Dottor Carlo Dufour**

- Dettagliato il difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond.
- Caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi genetici di AF.
- Iniziata fusione in un unico Registro, che avrà sede al Gaslini, del precedente Registro Italiano Anemia di Fanconi con il Data Base Aieop Anemia di Fanconi che prevede l'inclusione di un totale di oltre 200 pazienti.
- Definito il profilo chimico-clinico di un sottogruppo di pazienti Fanconi con danno da funzione mitocondriale.
- Implementazione registro nazionale ALPS ( inclusi > 200 pazienti) e neutropenie ( inclusi > 400 pazienti).
- Analisi di outcome del trapianto di midollo osseo dei pazienti europei con telomeropatie .
- Analisi di outcome del trapianto di midollo osseo dei pazienti Europei con Anemia Congenita Diseritropietica (CDA).
- Inclusione di 29 pazienti in 7 protocolli sperimentali per Leucemie acute e croniche dell'infanzia.

- Definizione funzionale del difetto di Caspasi 10 in pazienti con ALPS.

**U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo – Direttore: Dottor Edoardo Lanino**

La ricerca clinica è stata focalizzata principalmente sul trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare incompatibile (aploidentico) con utilizzo prevalente della piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 (11 procedure) e, meno frequentemente, della piattaforma con ciclofosfamide post-trapianto (2 procedure). Globalmente, sono stati eseguiti 31 trapianti allogenici in 26 pazienti, 24 dei quali (92%) sono sopravvissuti. In tutti i casi di trapianto aploidentico, la selezione del donatore è avvenuta in modo prospettico sulla base di un algoritmo (presenza di alloreattività NK determinata con KIR genotyping, B-content, espressione ed educazione di recettori attivatori e inibitori) elaborato grazie alla collaborazione con il Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (Dr.ssa Michela Falco). Parallelamente è stata attivata una analisi retrospettiva delle coppie sottoposte negli anni passati a TCSE aploidentico e da donatore non consanguineo, con l'obiettivo di verificare l'impatto di tali variabili sull'outcome del trapianto, in termini di complicanze immunomediate ed infettive, recidiva neoplastica e sopravvivenza.

**U.O.S.D. Assistenza Domiciliare – Direttore: Dottor Sandro Dallorso**

Nel 2017 sono stati presentati al Comitato Etico 2 studi relativi all'utilizzo della Gabapentina come farmaco antalgico in ambito pediatrico:

GABA-1: Randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, multicentre, non-inferiority phase-III study to compare the pharmacokinetic, efficacy and safety of gabapentin liquid formulation to tramadol in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing moderate to severe chronic neuropathic or mixed pain.

Per questo studio è stata fatta Side Visit di attivazione del centro a fine anno.

GABA-2: Randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre study to evaluate the safety, pharmacokinetic, efficacy of gabapentin liquid formulation as add-on to morphine in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing severe chronic neuropathic or mixed pain.

Per questo studio non è ancora stata fatta Side Visit di attivazione del centro.

**U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi – Direttore: Dottor Angelo Claudio Molinari**

L'U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi (ET) collabora con altri centri in Italia per la ricerca sulle patologie emorragiche e trombotiche congenite ed acquisite. In particolare l'interesse è focalizzato sulle complicanze trombotiche delle cure aggressive in pediatria, sulla sperimentazioni cliniche dei nuovi anticoagulanti e dei nuovi farmaci per l'emofilia a emivita prolungata. Svolge ruolo di riferimento nazionale per le problematiche trombotiche e lo stroke pediatrico. L'attività ha consentito di approfondire le conoscenze di PK e PD di Rivaroxaban in pediatria. Nel 2017 si è intensificata l'attività di valutazione dello stroke pediatrico con l'apertura dell'ambulatorio stroke coordinato svolto da un medico della U.O.S.D.

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2017)**

---

- Aloï D, Belgioia L, Barra S, Giannelli F, Cavagnetto F, Gallo F, Milanaccio Claudia, Garrè Maria Luisa, Di Profio S, Di Iorgi Natascia, Corvò R. Neuroendocrine late effects after tailored photon radiotherapy for children with low grade gliomas: Long term correlation with tumour and treatment parameters. *Radiotherapy and Oncology* 2017; 125: 241-247. [IF grezzo: 4.328; IF Ministeriale: 6].
- Amoroso Loredana, Haupt Riccardo, Garaventa Alberto, Ponzoni Mirco. Investigational drugs in phase II clinical trials for the treatment of Neuroblastoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2017; 26: 1281-1293. [IF grezzo: 4.03; IF Ministeriale: 6].
- Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, Hoffmann M, Kavakli K, Kenet G, Kobelt R, Kurnik K, Liesner R, Mäkiperna A, Manco-Johnson MJ, Mancuso ME, Molinari Angelo C, Nolan B, Perez Garrido R, Petrini P, Platokouki HE, Shapiro AD, Wu R, Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *British Journal of Haematology* 2017; 179: 298-307. [IF grezzo: 5.67; IF Ministeriale: 3].
- Benini F, Vecchi R, Lazzarin P, Jankovic M, Orsi L, Manfredini Luca, Drigo P, Sellaroli V, Gangemi M, Spizzichino M, Orzalesi M. The rights of the dying child and the duties of healthcare providers: the "Trieste Charter". *Tumori* 2017; 103(1): 33-39. [IF grezzo: 1.233; IF Ministeriale: 0.5].
- Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, Cignetti A, Audisio E, Festuccia M, Corsetti A, Depaoli L, Faraci Maura, Micalizzi Concetta, Corcione S, Berger M, Saglio F, Caropreso P, Mengozzi G, Squadrone V, De Rosa FG, Giaccone L. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Review of Hematology* 2017; 10: 543-550. [IF grezzo: 2.246; IF Ministeriale: 1].
- Buldini B, Rizzati F, Masetti R, Fagioli F, Menna G, Micalizzi Concetta, Putti MC, Rizzari C, Santoro N, Zecca M, Disarò S, Rondelli R, Merli P, Pigazzi M, Pession A, Locatelli F, Basso G. Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. *British Journal of Haematology* 2017; 177: 116-126. [IF grezzo: 5.67; IF Ministeriale: 3].
- Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, Krefeld B, Saran F, Pietsch T, Vasiljevic A, Garrè Maria Luisa, Ricardi U, Mann JR, Gobel U, Alapetite C, Murray MJ, Nicholson JC. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro-Oncology* 2017; 19: 1661-1672. [IF grezzo: 7.786; IF Ministeriale: 4].
- Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Risso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3- $\beta$ -D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. *Mycoses* 2017; 60: 789-795. [IF grezzo: 2.252; IF Ministeriale: 4].

- 
- Cappelli E, Cuccarolo P, Stroppiana G, Miano Maurizio, Bottega R, Cossu V, Degan P, Ravera S. Defects in mitochondrial energetic function compels Fanconi Anaemia cells to glycolytic metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 2017; 1863(6): 1214-1221. [IF grezzo: 5.476; IF Ministeriale: 6].
  - Cesaro S, Tridello G, Castagnola Elio, Calore E, Carraro F, Mariotti I, Colombini A, Perruccio K, Decembrino N, Russo G, Maximova N, Baretta V, Caselli D. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *European Journal of Haematology* 2017; 99: 240-248. [IF grezzo: 2.653; IF Ministeriale: 2].
  - Chabannon C, Kuball J, Mcgrath E, Bader P, Dufour Carlo, Lankester A, Basak GW, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Duarte RF, Kroger N, Mohty M, on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation CAR-T cells: the narrow path between hope and bankruptcy? *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 1588-1589. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 6].
  - Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, Amoresano S, Toumi M, Mathew P, Tagliaferri A; Potter Study Group (Molinari Angelo Claudio). Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia* 2017; 23: 422-429. [IF grezzo: 3.569; IF Ministeriale: 0.8].
  - Coppola A, Santagostino E, Hassan HJ, Molinari Angelo Claudio, Santoro RC, Tagliaferri A, Morfini M, Di Minno G. The increased demand for plasma-derived factor VIII in Italy between 2011 and 2014 is attributable to treatment of adult patients rather than paediatric or previously unexposed patients with severe haemophilia A. *Blood Transfusion* 2017; 15: 281-282. [IF grezzo: 1.607; IF Ministeriale: 0.5].
  - D'Alessandro M, Loy Anna, Castagnola Elio. Management of Lyme Disease in European Children: a Review for Practical Purpose. *Current Infectious Disease Reports* 2017; 19(8): 27. [IF grezzo: 1.915; IF Ministeriale: 2].
  - D'Angelo P, Di Cataldo A, Terenziani M, Bisogno G, Collini P, Di Martino M, Melchionda F, Mosa C, Nantron Marilina, Perotti D, Puccio G, Serra A, Catania S, Spreafico F; AIEOP Wilms Tumor Working Group. Factors possibly affecting prognosis in children with Wilms' tumor diagnosed before 24 months of age: A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) Wilms Tumor Working Group. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64: e26644. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 6].
  - Di Cataldo A, Agodi A, Balaguer J, Garaventa Alberto, Barchitta M, Segura V, Bianchi M, Castel V, Castellano A, Cesaro S, Couselo JM, Cruz O, D'Angelo P, De Bernardi B, Donat J, de Andoin NG, Hernandez MI, La Spina M, Lillo M, Lopez-Almaraz R, Luksch R, Mastrangelo S, Mateos E, Molina J, Moscheo C, Mura R, Porta F, Russo G, Tondo A, Torrent M, Vetrella S, Villegas JA, Viscardi E, Zanazzo GA, Cañete A. Metastatic neuroblastoma in infants: are survival rates excellent only within the stringent framework of clinical trials? *Clinical & Translational Oncology* 2017; 19(1): 76-83. [IF grezzo: 2.353; IF Ministeriale: 1].
  - Diesch T, Rovo A, von der Weid N, Faraci Maura, Pillon M, Dalissier A, Dalle JH, Bader P. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients

- undergoing HSCT in Europe: a population-based survey. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52(7): 1022-1028. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 3].
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology* 2017; 178(1): 32-47. [IF grezzo: 5.67; IF Ministeriale: 6].
  - Faraci Maura, Giardino Stefano, Lanino Edoardo, Morreale Giuseppe, Ghibauda Emilia Maria, Francesca Berta M, Riso Marco, Castagnola Elio, Ripaldi M, Moscatelli Andrea, Ghigliotti G. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2017; 39(4): 254-258. [IF grezzo: 1.076; IF Ministeriale: 1].
  - Farruggia P, Puccio G, Fioredda Francesca, Lanza Tiziana, Porretti L, Ramenghi U, Barone A, Bonanomi S, Finocchi A, Ghilardi R, Ladogana S, Marra N, Martire B, Notarangelo LD, Onofrillo D, Pillon M, Russo G, Lo Valvo L, Serafinelli J, Tucci F, Zunica F, Verzegnassi F, Dufour C. Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry. *American Journal of Hematology* 2017; 92(9): E546-E549. [IF grezzo: 5.275; IF Ministeriale: 3].
  - Ferrari A, Magni C, Bergamaschi L, Cecchetto G, Alaggio R, Milano GM, Bertolini P, Basso E, Manzitti Carla, Di Martino M, Giurici N, Melchionda F, Cecinati V, Chiaravalli S, Affinita MC, Scagnellato A, Casanova M, Bisogno G. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas arising at visceral sites. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64: e26490. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 3].
  - Faraci Maura, Giardino Stefano, Bagnasco Francesca, Morreale Giuseppe, Terranova Maria Paola, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital disorders: A single-center experience. *Pediatric Transplantation* 2017; 21(6): e12997. [IF grezzo: 1.294; IF Ministeriale: 2].
  - Franca R, Rebora P, Bertorello N, Fagioli F, Conter V, Biondi A, Colombini A, Micalizzia Concetta, Zecca M, Parasole R, Petruzzello F, Basso G, Putti MC, Locatelli F, d'Adamo P, Valsecchi MG, Decorti G, Rabusin M. Pharmacogenetics and induction/consolidation therapy toxicities in acute lymphoblastic leukemia patients treated with AIEOP-BFM ALL 2000 protocol. *Pharmacogenomics Journal* 2017; 17: 4-10. [IF grezzo: 3.815; IF Ministeriale: 3].
  - Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, Cattaneo C, Raiola AM, Guidi S, Iori AP, Candoni A, Irrera G, Milone G, Marcacci G, Scimè R, Musso M, Cudillo L, Sica S, Castagna L, Corradini P, Marchesi F, Pastore D, et al. For AMC Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 65: 1884-1896. [IF grezzo: 8.216; IF Ministeriale: 1.6].
  - Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz P, Neven B, Bertrand Y, Vannier JP, Ayas M, Cavazzana M, Matthes-Martin S, Rocha V, Elayoubi H, Kenzey C, Bader P, Locatelli F, Ruggeri A, Eapen M; Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant

- Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *BLOOD* 2017; 129: 1548-1556. [IF grezzo: 13.164; IF Ministeriale: 2].
- Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Papadakis V, Laureys G, Malis J, Balwierz W, Ruud E, Kogner P, Schroeder H, de Lacerda AF, Beck-Popovic M, Bician P, Garami M, Trahair T, Canete A, Ambros PF, Holmes K, Gaze M, Schreier G, Garaventa Alberto, Vassal G, Michon J, Valteau-Couanet D; SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017; 18: 500-514. [IF grezzo: 33.9; IF Ministeriale: 15].
  - Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, Farruggia P, Verzegnassi F, Masera N, Saracco P, Fasoli S, Miano Maurizio, Girelli G, Barcellini W, Zanella A, Russo G; AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP). Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfusion* 2017; 15(3): 259-267. [IF grezzo: 1.607; IF Ministeriale: 1].
  - Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harreld JH, Dalton JD, Mulcahy-Levy J, Foreman N, Karajannis MA, Wang S, Snuderl M, Nageswara Rao A, Giannini C, Kieran M, Ligon KL, Garre Maria Luisa, Nozza Paolo, Mascelli Samantha, Raso Alessandro, Mueller S, Nicolaidis T, Silva K, Perbet R, Vasiljevic A, Faure Conter C, Frappaz D, Leary S, Crane C, Chan A, Ng HK, Shi ZF, Mao Y, Finch E, Eisenstat D, Wilson B, Carret AS, Hauser P, Sumerauer D, Krskova L, Larouche V, Fleming A, Zelcer S, Jabado N, Rutka JT, Dirks P, Taylor MD, Chen S, Bartels U, Huang A, Ellison DW, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 2934-2941. [IF grezzo: 24.008; IF Ministeriale: 15].
  - Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola Elio, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 2082-2094. [IF grezzo: 24.008; IF Ministeriale: 7.5].
  - Locatelli F, Bernardo ME, Bertaina A, Rognoni C, Comoli P, Rovelli A, Pession A, Fagioli F, Favre C, Lanino Edoardo, Giorgiani G, Merli P, Pagliara D, Prete A, Zecca M. Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017; 18: 1126-1136. [IF grezzo: 33.9; IF Ministeriale: 7.5].
  - Locatelli F, Valsecchi MG, Mörnicke A, Zimmermann M, Gruhn B, Biondi A, Kulozik AE, Silvestri D, Bodmer N, Putti MC, Burdach S, Micalizzi Concetta, Teigler-Schlegel A,

- Ritter J, Pession A, Cario G, Bielack S, Basso G, Klingebiel T, Vinti L, Rizzari C, Attarbaschi A, Santoro N, Parasole R, Mann G, Karawajew L, Haas OA, Conter V, Schrappe M. Protocol II vs protocol III given twice during reinduction therapy in children with medium-risk ALL. *Blood* 2017; 130: 2146-2149. [IF grezzo: 13.164; IF Ministeriale: 5].
- Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, Oldenburg J, Platokouki H, Königs C, Escuriola-Ettingshausen C, Rivard GE, Cid AR, Carcao M, Ljung R, Petrini P, Altisent C, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Auerswald G, Chambost H, Mäkipernaa A, Molinari Angelo C, Williams M, van den Berg HM, European Pediatric Network for Haemophilia Management (PedNet) the REMAIN (REal life MAnagement of children with INhibitors) Study Group. Risk Factors for the Progression from Low to High Titres in 260 Children with Severe Haemophilia A and Newly Developed Inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117: 2274-2282. [IF grezzo: 5.627; IF Ministeriale: 6].
  - Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Risso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. *Mycoses* 2017; 60(2): 118-123. [IF grezzo: 2.252; IF Ministeriale: 4].
  - Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa Alberto, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Geoerger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64(1): 25-31. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 3].
  - Pagliuca S, Peffault de Latour R, Volt F, Locatelli F, Zecca M, Dalle JH, Comoli P, Vettenranta K, Diaz MA, Reuven O, Bertrand Y, Diaz de Heredia C, Nagler A, Ghavamzadeh A, Sufliarska S, Lawson S, Kenzey C, Rocha V, Dufour Carlo, Gluckman E, Passweg J, Ruggeri A. Long-Term Outcomes of Cord Blood Transplantation from an HLA-Identical Sibling for patients with bone marrow failure syndromes: a report from Eurocord, Coord Blood Committee and Severe Aplastic Anemia Working Party of the ESBMT. *Biology of Blood And Marrow Transplantation* 2017; 23: 1939-1948. [IF grezzo: 4.704; IF Ministeriale: 3].
  - Palmisani Elena, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moroni Cristina, Dufour Carlo, Castagnola Elio. Need of voriconazole high dosages, with documented cerebrospinal fluid penetration, for treatment of cerebral aspergillosis in a 6-month-old leukaemic girl. *Journal Of Chemotherapy* 2017; 29(1): 42-44. [IF grezzo: 1.577; IF Ministeriale: 1].
  - Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour Carlo, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M, for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Impact of drug development on the use of stem cell transplantation: a report by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52(2): 191-196. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 6].
  - Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, Gennery A, Kroger N, Kuball J, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European

- Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 811-817. [IF grezzo: 3.874; IF Ministeriale: 3].
- Putti MC, Pizzi M, Bertozzi I, Sabattini E, Micalizzi Concetta, Farruggia P, Ramenghi U, Cesaro S, Russo G, Peroni E, Rugge M, Fabris F, Randi ML. Bone marrow histology for the diagnosis of essential thrombocythemia in children: a multi-center Italian study. *Blood* 2017; 129: 3040-3042. [IF grezzo: 13.164; IF Ministeriale: 5].
  - Rosso V, Petiti J, Bracco E, Pedrola R, Carnuccio F, Signorino E, Carturan S, Calabrese C, Bot-Sartor G, Ronconi M, Serra A, Saglio G, Frassoni Francesco, Cilloni D. A novel assay to detect calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Oncotarget* 2017; 24(8): 6399-6405. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 3].
  - Ruggeri A, Volt F, Locatelli F, Michel G, Diaz de Heredia C, Abecasis M, Zecca M, Vora A, Yakouben K, O'Brien TA, Giardino Stefano, Cornish J, Rocha V, Peters C, Bader P, Gluckman E, Dalle JH. Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(1): 96-102. [IF grezzo: 4.704; IF Ministeriale: 3].
  - Savage SA, Dufour Carlo. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Seminars in Hematology* 2017; 54: 105-114. [IF grezzo: 4.042; IF Ministeriale: 6].
  - Scala M, Morana Giovanni, Milanaccio Claudia, Pavanello Marco, Nozza Paolo, Garré Maria Luisa. Atypical choroid plexus papilloma: spontaneous resolution of diffuse leptomeningeal contrast enhancement after primary tumor removal in 2 pediatric cases. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics* 2017; 20: 284-288. [IF grezzo: 2.17; IF Ministeriale: 4].
  - Silva M, Chisari M, Signoroni S, Bassani A, Tagliabue L, Ricci A, Daversa M, Achini M, Spreafico F, Murelli M, Milano GM, Bisogno G, Coccoli L, Conte Massimo, Garaventa Alberto, Indolfi P, Perrotta S, Spinelli M, Mercolini F, Soloni P, Pierobon M, Di Cataldo A, Perillo T, Mascarini M, Coassin E, Veneroni L, Casanova M, Massimino M, Ferrari A. Winners' Cup: a national football tournament brings together adolescent patients with cancer from all over Italy. *Tumori* 2017; 103(4): e25-e29. [IF grezzo: 1.233; IF Ministeriale: 0.5].
  - Spreafico F, Biondi D, Lo Vullo S, Gandola L, D'Angelo P, Terenziani M, Bianchi M, Massimo P, Indolfi P, Pession A, Nantron Marilina, Di Cataldo A, Morosi C, Perotti D, Catania S, Bellani FF, Collini P; AIEOP Wilms Tumor Working Group. Results of the Third AIEOP Cooperative Protocol on Wilms Tumor (TW2003) and Related Considerations. *Journal of Urology* 2017; 198: 1138-1145. [IF grezzo: 5.157; IF Ministeriale: 6].
  - Tatarelli P, Faraci Maura, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Cangemi Giuliana, Magnano Gian Michele, Garaventa Alberto, Viscoli C, Castagnola Elio. Epidemiology of invasive fungal diseases in children with solid tumours undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation: a 10-year experience in a tertiary Italian centre. *Mycoses* 2017; 60: 517-520. [IF grezzo: 2.252; IF Ministeriale: 4].

- Terenziani M, Bisogno G, Boldrini R, Cecchetto G, Conte Massimo, Boschetti L, De Pasquale MD, Biondi D, Inserra A, Siracusa F, Basso ME, De Leonardis F, Di Pinto D, Barretta F, Spreafico F, D'Angelo P. Malignant ovarian germ cell tumors in pediatric patients: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) study. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64: e26568. [IF grezzo: 2.513; IF Ministeriale: 3].

---

**Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche**

---

**Titolo****Studi genetico-funzionali, morfologici e clinico-riabilitativi nelle malattie neurologiche e muscolari pediatriche****Coordinatori**

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

**Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)**

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un'approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati

alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

- Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione.
- Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

**Responsabili Scientifici del Progetto**

Professor Carlo Minetti – U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Dottor Armando Cama – U.O.C. Neurochirurgia

Professoressa Edvige Veneselli – U.O.C. Neuropsichiatria infantile

Dottor Andrea Rossi – U.O.C. Neuroradiologia

Dottor Paolo Moretti – U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

Dottor Claudio Bruno - U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale

Dottor Federico Zara – U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

Dottor Carlo Gandolfo – U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Interventistica

**Attività 2017****U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari – Direttore: Professor Carlo Minetti**

L'obiettivo generale è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un'approccio multidisciplinare che

includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. I risultati principali conseguiti sono stati i seguenti:

- Integrazione delle diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica).
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità.

#### ***U.O.C. Neurochirurgia – Direttore: Dottor Armando Cama***

Identificazione mediante Whole Exome Sequencing (WES) di tre geni candidati responsabili dello sviluppo della fossa cranica posteriore in due casi familiari di malformazione di Chiari I non isolata. In questo studio sono stati sequenziati gli esomi degli individui affetti e non affetti di due famiglie Italiane in cui una forma non isolata di CM1 segregava in modo autosomico dominante. Abbiamo identificato tre mutazioni missenso eterozigoti: la mutazione p.A41T nel gene DKK1 nella prima famiglia e le mutazioni p.T851R nel gene LRP4 e p.R314H nel gene BMP1 nella seconda famiglia. Queste varianti erano localizzate in aminoacidi altamente conservati, segregavano con la patologia e non erano presenti in 100 controlli sani. DKK1 codifica per una proteina secreta dai precursori degli osteoblasti e osteociti del mesoderma craniale e riveste un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo osseo agendo da modulatore negativo della via di segnale WNT formando un complesso biologicamente attivo con il suo recettore LRP4. L'inattivazione nel topo di DKK1 provoca la mancata formazione delle strutture cefaliche anteriori. LRP4 è un recettore espresso negli osteoblasti che lega DDK1 ed è capace di integrare i segnali delle vie mediate da WNT e BMP. Il ruolo di DKK1 nella Malformazione di Chiari 1 è stato da noi ulteriormente confermato mediante analisi mutazionale dell'intero gene in 75 pazienti con forme sporadiche della malformazione. In due di essi è stata infatti identificata un'altra mutazione patogenetica di DKK1, p.R120L, assente in 100 individui sani. Questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale della via di segnale WNT nello sviluppo del mesenchima craniale che dà origine alla fossa cranica posteriore. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *European Journal of Human Genetics* (Merello et al., 2017).

Identificazione di un ruolo importante del gene Scribble1 nella patogenesi dei Difetti del Tubo Neurale (DTN). Scribble1 è un oncosoppressore che svolge un ruolo fondamentale per la determinazione della polarità apico-basale (ABP) della cellula, processo fondamentale per la corretta morfogenesi della piastra neurale embrionale. Nel topo, mutazioni del gene omologo Scrib1 (Circletail, crc) causano forme gravi di DTN quali conseguenza di una disorganizzazione delle cellule embrionali a causa Scribble1 è un regolatore. Il ri-sequenziamento di Scribble1 in 473 pazienti con DTN ha portato all'identificazione di 5 rare mutazioni eterozigoti, predette essere patogenetiche. Studi funzionali in vitro che prevedevano l'uso di una linea cellulare epiteliale canina MDCK II (usata per studi di polarità apico-basale) hanno dimostrato che due delle 5 mutazioni, p.Gly263Ser e p.Gln808His, comportano una localizzazione anomala della proteina sulla membrana e di conseguenza anche una anomalia della localizzazione delle proteine

apicali partner Par-3 e Vangl1/2. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su Human Molecular Genetics (Kharfallah et al. 2017).

Identificazione dei varianti patogenetiche del gene GRHL3 associate a Difetti del Tubo Neurale. Grhl3 è un fattore di trascrizione che risulta inattivato nel modello di topo curly tail che è uno dei modelli più noti di spina bifida nel topo. I topi omozigoti mutant ct/ct sviluppano spina bifida lombo-sacrale (10–20%) o esencefalia (1–5%). Il ruolo di GRHL3 nell'uomo non era ad oggi ancor chiaro. In questo studio abbiamo ri-sequenziato GRHL3 in 231 pazienti con spina bifida. Abbiamo identificato due nuove varianti con una chiara perdita di funzione: la mutazione omozigote p.Asp16Aspfs\*27, identificata in 2 sorelle, che introduce uno slittamento del codice lettura e la produzione di una proteina tronca; la variante c.1047+2T>C, che altera un sito di splicing ed abolisce il processamento dell'esone 8 con conseguente prematura terminazione del codice di lettura. Inoltre, sono state identificate 5 mutazioni missenso di cui una, la p.Arg391Cys, causa perdita di funzione in saggi in vitro. Dalla comparazione del tasso di mutazione rilevata nel nostro gruppo di pazienti con quella riportata in database pubblici emerge un arricchimento significativo di mutazioni patogenetiche di GRHL3 sia nell'intero gene che nella porzione N-terminale della proteina. Questi dati dimostrano che GRHL3 svolge un ruolo importante nell'insorgenza della spina bifida anche nell'uomo oltre che nel topo. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati sulla rivista Human Mutation (Lemay et al. 2017).

Identificazione e caratterizzazione di nuove mutazioni e nuovi fenotipi clinici in pazienti con Malattie Rare non diagnosticate in collaborazione con Prof. V. Nigro e Dr. L. Castello (Istituto Telethon di Genetica e Medicina, Pozzuoli).

Ricerca genetica-traslaazionale sui tumori cerebrali pediatrici (isolati o associati a sindromi con predisposizione a tumore cerebrale) e gestione studi clinici di fase I e II con nuovi farmaci oncologici. Il progetto riguarda lo svolgimento d'indagini genético-molecolari sui tumori cerebrali pediatrici, sia sulle lesioni sporadiche, sia sui casi che si accompagnano a sindromi familiari neuro-oncologiche, con particolare attenzione ai pazienti che mostrano, nonostante le terapie, progressione di malattia e/o recidiva. Sono eseguite analisi mutazionali, mediante pirosequenziamento e/o tecnica Sanger, sui DNA somatici estratti da una serie di 100 di lesioni tumorali, collezionate e crio-conservate in Istituto ed anche da materiale genetico isolato da altre casistiche Europee. I geni indagati sono BRAF, ERK1,2 attivi nel pathway delle MAPK-chinasi, ed altri geni, TP53, IDH1, H3.3A, H3.1B, H3.1C e ACVR1, implicati nelle vie di segnalazione collaterali al pathway delle MAPK-chinasi, tipicamente alterato negli istotipi gliali e nelle neoplasie miste astrocitarie-neuronali. Successivamente, è eseguita una comparazione tra i dati genetici e le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con rapida progressione verso i pazienti con spontanea e durevole stabilizzazione, al fine di individuare markers prognostici e nuovi potenziali target terapeutici. Infatti, tale progetto rientra in una collaborazione internazionale di studio pre-clinico sui gliomi a basso grado: "SIOP-LGG pre-clinical working group". Il progetto prevede anche l'esecuzione di analisi funzionali su culture cellulari primarie short-term di LGG, allestite e caratterizzate nel laboratorio da frammenti di resezione chirurgica, come modello in vitro rappresentativo del tumore (ad oggi, non esistono ad oggi linee stabilizzate commercializzate di queste neoplasie). Le analisi sulle culture geneticamente caratterizzate e sottoposte a diverse dosi di radioterapia, prevedono test sulla proliferazione cellulare, sulla vitalità delle cellule, sull'

induzione in senescenza o in apoptosi. Tali studi sono eseguiti mediante tecniche di western blot e di citofluorimetria. Le stesse linee sono anche trattate con i nuovi farmaci oncologici, inibitori dei principali pathway attivati nei tumori gliali, per testarne l'efficacia e i limiti, e migliorare così la pratica clinica, e definire una medicina sempre più personalizzata sul paziente, in funzione delle caratteristiche molecolari del tumore presenti.

Studio dei meccanismi molecolari coinvolti nelle neoplasie astrocitarie in età pediatrica al fine della caratterizzazione di nuovi fattori diagnostici, prognostici o teranostici. Il progetto riguarda indagini genetico-molecolari su tumori di tipo astrocitario al fine di definire quali sistemi di trasporto siano coinvolti nella captazione del segnale della DOPA-PET e quale possa essere il loro ruolo quali fattori predittivi di aggressività nelle neoplasie gliali. A tal fine verrà eseguita un'analisi mediante chip di espressione dei possibili sistemi di captazione della L-fenilalanina su un'ampia casistica di tumori gliali, in particolare confrontando tumori a basso grado a fenotipo indolente con tumori di franca aggressività. I dati di espressione saranno inoltre interpolati con i risultati di neuroimaging funzionale. I risultati saranno confermati e validati mediante qPCR e verrà valutata la possibilità di utilizzo di nuove tecnologie (a disposizione in Istituto a breve) quali: la Digital-PCR ed array-qPCR. Tali tecnologie potranno essere utili non solo alla validazione del test, ma potranno vicariare o integrare l'utilizzo della DOPA-PET quale ruolo diagnostico primario. Inoltre i dati saranno validati funzionalmente grazie all'utilizzo delle linee primarie dei tumori gliali analizzati (stabilizzate nel nostro laboratorio). Saranno realizzate linee knockdown mediante siRNA dei trasportatori identificati e mediante saggi specifici di uptake di  $^{18}\text{F}$ -DOPA sarà eseguito un confronto trattato/non-trattato. In considerazione del fatto che una maggiore richiesta e incorporazione cellulare di aminoacidi può associarsi ad una rapida crescita tumorale e ad un alto tasso mutazionale, la correlazione tra l'uptake di  $^{18}\text{F}$ -DOPA unitamente ai livelli di espressione dei suoi trasportatori possono correlare con il fenotipo dei tumori gliali riflettendone l'aggressività. Inoltre, è riportato che alcuni trasportatori di aminoacidi coordinano la crescita delle cellule tumorali attraverso l'attivazione di (mammalian target of rapamycin) mTOR. Questo è un nodo chiave nella via di segnalazione della phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), già riportato come possibile target terapeutico per il glioblastoma. Non ultima: l'identificazione di nuovi trasportatori di membrana altamente espressi in questi tumori possono divenire bersagli terapeutici specifici e l'utilizzo dei loro substrati modificati in termini citotossici possono offrire nuove molecole terapeutiche.

Correlata alla ricerca pre-clinica ed in supporto alla pratica clinica, è altresì effettuata una piccola parte di attività di diagnostica molecolare.

#### ***U.O.C. Neuropsichiatria infantile – Direttore: Professoressa Edvige Veneselli***

La linea generale della ricerca è finalizzata all'avanzamento delle conoscenze degli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici, neuroradiologici e neuropsicofarmacologici nelle differenti patologie neuropsichiatriche, per migliorare l'iter diagnostico, il management, il trattamento ed il follow-up, anche con collaborazioni nazionali e internazionali, al fine di fornire agli assistiti e alle loro famiglie risposte di alto livello assistenziale e scientifico.

Centro di Alta Specializzazione (C.A.S.) Epilessia - Si è partecipato: ad uno studio nazionale prospettico sulle epilessie focali dell'infanzia sintomatiche certe o presunte, ad uno studio internazionale sullo spettro clinico di epilessie focali correlate alle mutazioni KCNT1, ad uno studio internazionale sulle epilessie e disturbi neurologici con correlazioni genotipo-fenotipo TBC1D24; a tre studi nazionali, sui sintomi di ansia e depressione e sulla qualità di vita familiare in bambini e adolescenti con epilessia, sul pattern della care nell'epilessia correlata a tumori cerebrali nei Centri LICE italiani e sul Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre forme correlate ai geni SCN1A e PCDH19; in collaborazione con il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, si sono stati migliorati i protocolli di valutazione delle epilessie candidate alla chirurgia, dei pazienti operati per lesioni corticali epilettogene e si è esaminata la casistica di polimicrogiria focale unilaterale con epilessia rispetto all'indicazione e alla realizzazione della chirurgia dell'epilessia stessa; nella Sclerosi Tuberosa con Epilessia focale refrattaria si è elaborata una ricerca, vincitrice del bando dell'Associazione Italiana, focalizzata sull'identificazione del focolaio epilettogeno prevalente per valutazione prechirurgica mediante analisi polisonnografica computerizzata dell'attività intercritica in sonno REM e studio RM in arterial spinlabelling; in collaborazione con il Laboratorio di Neurogenetica, si è effettuato un avanzamento diagnostico delle Encefalopatie epilettiche precoci; sono state descritte una variante della Sindrome di Shapiro trattata con pizotifene e la terapia personalizzata in una bambina GRIN1 mutata.

Laboratorio di Neurofisiopatologia - Si è effettuata un'innovativa documentazione neurofisiologica della ripresa funzionale in bambini con Atrofia Muscolare Spinale infantile trattati con nuriserzen; si sono segnalati casi di mutazioni in GMPPB che si presentano come Miopatia pseudo metabolica; si è riportato il ruolo chiave del Monitoraggio e del mappaggio intraoperatorio nella chirurgia della scoliosi non-idiopatica quale neuroprotezione; si è identificato un nuovo approccio neurofisiologico alla paralisi delle corde vocali nei bambini; si è descritta la compromissione precoce dei Potenziali evocati somatosensoriali in bambini molto piccoli con acondroplasia e stenosi del foramen magnum quale segnale di allarme per le complicanze; si sono evidenziati i fattori di rischio e l'outcome della neuropatia periferica indotta da talidomide in una coorte di malattia intestinale infiammatoria pediatrica al fine di prevenire tale evenienza. Ulteriore esperienza e incremento della casistica nell'ambito dell'approccio chirurgico con rizotomia dorsale selettiva nei casi di spasticità con l'ausilio del monitoraggio intraoperatorio neurofisiologico in collaborazione con la UOC di Neurochirurgia, di Riabilitazione e la Neurochirurgia del Cincinnati Children Hospital.

C.A.S. Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) - Si è avviata la Rete Italiana salute dell'età evolutiva (IDEA), con Progetto su creazione e prime utilizzazioni di data-base comuni per i disturbi più rilevanti in età pediatrica, dedicato all'Autismo, con altri 5 IRCCS pediatrici, in cui siamo referenti per l'WP6; è stata effettuata l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici con tecniche avanzate, che in un'ampia casistica di pazienti ha permesso di individuare varie forme sintomatiche e di valutare il ruolo patogenetico di nuovi riscontri genetici; lo studio sulle prassie condotto con l'IIT ha evidenziato peculiarità del controllo sensorio e motorio nei DSA ad alto funzionamento.

C.A.S. Paralisi Cerebrali Infantili; Disabilità Complesse - In bambini con severa neurodisabilità si sono aggiornati i percorsi diagnostico-terapeutici mirati alle manifestazioni accessuali intercorrenti ed alle problematiche correlate e si sono riportati

i dati casistici della dissociazione esofagogastrica totale con tecnica mini-invasiva e robotico-assistita; si partecipa attivamente a Gruppo di lavoro multidisciplinari nella definizione del percorso chirurgico individualizzato per la nutrizione enterale nei bambini con disabilità e disfagia; nello Stroke pediatrico si è partecipato al gruppo multidisciplinare di lavoro ad hoc dell'Istituto e si è segnalata l'esperienza dell'interessamento dei gangli basali nella casistica della nostra UO; nell'emorragia intraventricolare e della matrice germinale nei neonati pretermine si è partecipato allo studio DTI sullo sviluppo della microstruttura della sostanza bianca.

Malattie Rare neurologiche - Nell'Emiplegia alternante e nelle Sindromi ATP1A3 correlate, con il gruppo internazionale guidato dal London Institute of Neurology si è avviata la seconda fase della collaborazione internazionale sulla compromissione cardiologica, mentre in rapporto con l'Associazione Italiana si sono esplorati i meccanismi ictali ed interictali con RM funzionale e spettroscopica e si è studiato retrospettivamente il trattamento farmacologico nella casistica italiana per individuare il protocollo terapeutico ad oggi di maggiore efficacia; nella Sindrome di Rett, per l'Associazione Italiana si sono realizzati il progetto Passaporto clinico dei Centri italiani di eccellenza, la valutazione del suo impatto sulla qualità di vita delle famiglie, mentre nella nostra UO abbiamo sviluppato l'uso della cannabis nelle forme di maggior complessità, in collaborazione con il Gruppo della terapia del dolore, con risultati del tutto significativi; per l'Agenesia del Corpo Calloso si è partecipato ad uno studio nazionale e si è seguita l'ampia casistica dell'Istituto, di cui si è descritta la prima analisi della connettività strutturale RM in rapporto ai dati clinici e neuropsicologici; si è partecipato alla definizione della Displasia cerebellare tubulino-correlata, quale distinto pattern malformativo ed all'identificazione della mutazione MYHS in bambino con Sindrome di Sheldon-Hall e fusione vertebrale; si sono riportati un innovativo trattamento combinato precoce degli attacchi emiplegici nell'encefalopatia da CACNA1A, un nuovo caso di delezione interstiziale 11q24, l'espansione dello spettro delle anomalie congenite della giunzione diencefalo-mesencefalica.

Neuroimmunologia - Si è lavorato per lo sviluppo di protocolli diagnostici e terapeutici in rete nazionale ed internazionale su Sclerosi Multipla pediatrica ed altre forme demielinizzanti, Encefaliti immunomediate, Opsoclono-mioclono-atassia, Poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica.

**U.O.C. Neuroradiologia** – *Direttore: Dottor Andrea Rossi*

1) **Studio della perfusione cerebrale in pazienti pediatrici con vasculopatie dell'encefalo.** L'obiettivo primario è definire il protocollo diagnostico e i metodi di analisi per la diagnosi e il follow-up della vasculopatia cerebrale nel paziente pediatrico, riducendo le caratteristiche di invasività degli esami diagnostici.

In particolare l'obiettivo è quello ridurre l'impiego di radiazioni ionizzanti e di mezzi di contrasto endovenosi. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in due articoli scientifici: i) il primo sull'indicazione chirurgica e sull'outcome dei pazienti con moyamoya e sindrome PHACE; ii) il secondo sulla valutazione dell'indice di redistribuzione emodinamica nel paziente pediatrico con moyamoya sottoposto a rivascolarizzazione indiretta.

2) **Studio della microstruttura della sostanza bianca del neonato pretermine con sanguinamento della matrice germinativa di basso grado.** L'obiettivo primario è

quello di identificare biomarkers in grado di predire l'outcome neurocognitivo della prima infanzia, attraverso lo studio RM dell'encefalo con sequenze avanzate (DTI, QSM, Perfusion) all'età corretta del termine. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in tre lavori: i) il primo sull'influenza dell'anatomia vascolare venosa cerebrale sull'incidenza dell'emorragia della matrice germinativa; ii) il secondo sullo studio della perfusione cerebrale con tecnica non invasiva ASL (Arterial Spin Labeling), nel neonato pretermine; iii) il terzo sulla valutazione dell'alterazione della microstruttura della sostanza bianca del neonato pretermine con sanguinamento di basso grado della matrice germinativa e sulla correlazione con l'outcome neurocognitivo al secondo anno di vita.

- 3) **Studio dei quadri malformativi cerebrali in epoca fetale.** L'obiettivo è quello di descrivere nuovi quadri malformativi cerebrali identificati in epoca prenatale mediante esame RM fetale e con studio RM e TC di autopsia virtuale. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in un lavoro che descrive l'associazione tra la displasia della giunzione diencefalo-mesencefalica e la ventricolomegalia fetale.
- 4) **Ruolo dell'imaging nella valutazione dei tumori a cellule germinali del SNC.** La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di determinare il ruolo del Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) e dell'imaging T2\*-pesato gradient-echo (GRE) nei germinomi e nei tumori a cellule germinali non germinomatosi (TCGNG). I risultati ottenuti dimostrano che la valutazione delle sequenze SWI/GRE è d'aiuto nella diagnostica differenziale tra germinomi e TCGNG, e nella caratterizzazione dei germinomi dei nuclei della base. In Pz affetti da TCGNG le immagini SWI hanno dimostrato di essere utili anche nella valutazione della disseminazione di malattia.
- 5) **Ruolo diagnostico e prognostico dell'imaging RM di diffusione e perfusione con tecnica arterial spin labeling (ASL) a confronto con 18f-DOPA PET in pazienti pediatriche con astrocitomi infiltranti.** La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di valutare il ruolo diagnostico e prognostico dell'imaging RM di diffusione (DWI) e perfusione con tecnica arterial spin labeling (ASL) a confronto con l'imaging 18F-diidrossifenilalanina (DOPA) PET in pazienti pediatriche con astrocitomi infiltranti. Sono stati valutati retrospettivamente 26 pazienti pediatriche con astrocitomi infiltranti (12 di basso grado e 14 di alto grado secondo la classificazione WHO 2016) studiati con 18F-DOPA PET, DWI e ASL. I risultati ottenuti dimostrano che nei pazienti pediatriche con astrocitomi infiltranti l'imaging ASL, DWI e 18F-DOPA PET fornisce informazioni utili e complementari per la determinazione del grado tumorale. L'uptake della 18F-DOPA correla meglio con la sopravvivenza libera da progressione. L'integrazione dei dati PET e RM determina un incremento del valore predittivo di progressione tumorale, suggerendo un ruolo sinergico delle tecniche RM e PET.

#### ***U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione – Direttore: Dottor Paolo Moretti***

Completato lo studio sull' "Action Observation Therapy" con l'accettazione di una prima pubblicazione ad impronta neurofisiologica su Exp Brain Res, si sta valutando la scrittura di un altro lavoro scientifico ad impianto più clinico.

Prosegue il reclutamento per il progetto MIMAS di valutazione strumentale non invasiva dei movimenti neonatali, si è terminata la fase di validazione dello strumento e verrà chiesta un'estensione al comitato etico per poter seguire longitudinalmente i bambini interessati dallo studio.

Approvato dal comitato etico uno studio sullo strumento HTCT (Head Trunk Control Trainer) sviluppato nell'ambito del laboratorio congiunto ARIEL con il Centro di ricerca Infomus-Casa Paganini e completata la fase di validazione dello strumento.

Per l'attività del laboratorio congiunto di robotica riabilitativa richiesta un'estensione al comitato etico del protocollo di ricerca con il braccio robotico per studiare la fatica muscolare nei malati neuromuscolari e reumatologici. Accettata una pubblicazione su di un caso di emiparesi trattata con il braccio robotico.

***U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale*** – Direttore: Dottor Claudio Bruno

L'attività svolta si inserisce nelle linee di ricerca in tema di Patologie Muscolari e Neurologiche (Sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici) ed ha riguardato in particolare: i) lo studio degli effetti di farmaci inibitori del sistema purinergico in modelli animali di distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e di deficit di alfa-sarcoglicano, ii) lo sviluppo di una rete multidisciplinare interdipartimentale per la somministrazione intratecale del farmaco Nusinersen a bambini con atrofia muscolare spinale tipo 1 (SMA1) presso l'Istituto Gaslini. Relativamente al punto 1, abbiamo analizzato il potenziale terapeutico della modulazione selettiva dei componenti della via eATP/recettori purinergici nella Distrofia Muscolare di Duchenne e nella Distrofia Muscolare dei Cingoli tipo 2D (LGMD2D). Abbiamo dimostrato che il blocco della via di segnale purinergica eATP/P2X mediante l'impiego di un antagonista non selettivo del recettore purinergico determina un ritardo nella progressione del fenotipo distrofico, riduce la risposta infiammatoria locale in topi Sgca (modello animale di LGMD2D), e porta ad un aumento delle cellule T regolatorie. Relativamente al punto 2, Il programma ha permesso di sviluppare, all'interno dell'Istituto Gaslini, una rete multidisciplinare interdipartimentale altamente specializzata costituita da pediatri-miologi, operatori oncologi, anestesisti, radiologi interventisti, fisioterapisti, infermieri, psicologi, farmacisti, che si è rivelata vincente per il conseguimento e l'ottenimento degli obiettivi e dei risultati preposti (arruolamento di 25 pazienti affetti da SMA1 e somministrazione del farmaco).

***U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze*** – Direttore: Dottor Federico Zara

Nel corso del 2017 sono stati condotti studi afferenti a tre principali linee di ricerca

- **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino**  
A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2017 sono stati identificati mutazioni nei geni PRUNE, ed PROSC, GABRA3, AMPD2.
- **Caratterizzazione funzionale del gene PRRT2**  
Nel corso del 2017 è stato finalizzato lo studio per la caratterizzazione funzionale del gene PRRT2 attraverso lo studio del modello animale KO e dei neuroni umani derivati da cellule pluripotenti indotti da fibroblasti umani (iNeurons). Gli studi hanno messo in evidenza il ruolo bi-funzionale della proteina PRRT2: regolatrice della trasmissione sinaptica a livello della presinapsi e dall'altra regolatrice dell'eccitabilità neuronale intrinseca tramite l'interazione con i canali voltaggio dipendente del sodio.

– **Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte (IPSC)**

Sono stati finalizzati i protocolli e delle procedure sperimentali per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte da diversi tessuti: biopsia cutanea, sangue fetale da cordone, sangue periferico. Sono state inoltre messa a punto tecniche di caratterizzazione molecolare per la valutazione dello stato di pluripotenza delle cellule IPSC mediante tecniche di trascrittomica, immunofluorescenza e di immunocitofluorimetria. Inoltre abbiamo avviato i protocolli di differenziamento per la generazione di astrociti umani. Tali studi sono fondamentali alla generazione di modelli cellulari di patologia umana.

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2017)**

---

- Ambrosi M, Orsini A, Verrotti A, Striano Pasquale. Medical management for neurosurgical related seizures. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18: 1491-1498. [IF grezzo: 3.894; IF Ministeriale: 6].
- Androsova G, Krause R, Borghei M, Wassenaar M, Auce P, Avbersek A, Becker F, Berghuis B, Campbell E, Coppola A, Francis B, Wolking S, Cavalleri GL, Craig J, Delanty N, Koeleman BPC, Kunz WS, Lerche H, Marson AG, Sander JW, Sills GJ, Striano Pasquale, Zara Federico, Sisodiya SM, Depondt C; EpiPGX Consortium. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2017; 58: 1734-1741. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 6].
- Antonelli M, Raso Alessandro, Mascelli Samantha, Gessi M, Nozza Paolo, Coli A, Gardiman MP, Arcella A, Massimino M, Buttarelli FR, Giangaspero F. SMARCB1/INI1 Involvement in Pediatric Chordoma: A Mutational and Immunohistochemical Analysis. *American Journal of Surgical Pathology* 2017; 41: 56-61. [IF grezzo: 5.363; IF Ministeriale: 6].
- Barba C, Specchio N, Guerrini R, Tassi L, De Masi S, Cardinale F, Pellacani S, De Palma L, Battaglia D, Tamburrini G, Didato G, Freri E, Consales Alessandro, Nozza Paolo, Zamponi N, Cesaroni E, Di Gennaro G, Esposito V, Giulioni M, Tinuper P, Colicchio G, Rocchi R, Rubboli G, Giordano F, Lo Russo G, Marras CE, Cossu M. Increasing volume and complexity of pediatric epilepsy surgery with stable seizure outcome between 2008 and 2014: A nationwide multicenter study. *Epilepsy & Behavior* 2017; 75: 151-157. [IF grezzo: 2.631; IF Ministeriale: 2].
- Belcastro V, Giordano L, Pruna D, Peruzzi C, Casellato S, Barca S, Carlone G, Striano Pasquale, Verrotti A. Follow-up study of idiopathic generalized epilepsy with associated absence seizure and myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsy Research* 2017; 136: 123-125. [IF grezzo: 2.367; IF Ministeriale: 2].
- Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, EpiPGX Consortium (Zara Federico, Striano Pasquale). Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 1227-1233. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 1.2].
- Bernardo P, Galletta D, Iasevoli F, D'Ambrosio L, Troisi S, Gennaro E, Zara Federico, Striano S, de Bartolomeis A, Coppola A. CHD2 mutations: Only epilepsy? Description of cognitive and behavioral profile in a case with a new mutation. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2017; 51: 186-189. [IF grezzo: 2.448; IF Ministeriale: 2].
- Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, Muntoni F, Kirschner J, Reid C, Lusakowska A, Comi GP, Cuisset JM, Abitbol JL, Scherrer B, Ducray PS, Buchbjerg J, Vianna E, van der Pol WL, Vuillerot C, Blaettler T, Fontoura P; Olesoxime SMA Phase 2 Study Investigators. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2017; 16: 513-522. [IF grezzo: 26.284; IF Ministeriale: 3].
- Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi

- Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? *Cephalalgia* 2017; 37: 1202-1206. [IF grezzo: 3.609; IF Ministeriale: 6].
- Canafoglia L, Ferlazzo E, Michelucci R, Striano Pasquale, Magaudda A, Gambardella A, Pasini E, Belcastro V, Riguzzi P, Fanella M, Granata T, Beccaria F, Trentini C, Bianchi A, Aguglia U, Panzica F, Franceschetti S. Variable course of Unverricht-Lundborg disease: Early prognostic factors. *Neurology* 2017; 89: 1691-1697. [IF grezzo: 8.32; IF Ministeriale: 4].
  - Cappuccio G, Alagia M, D'Anna M, Ranieri C, Di Tommaso S, Bruno Claudio, Fiorillo Chiara, Pedemonte Marina, Loconte D, Della Casa R, Strisciuglio P, Ginocchio MI, Pinelli M, Resta N, Brunetti-Pierri N. Gait disturbance and lower limb pain in a patient with PIK3CA-related disorder. *European Journal of Medical Genetics* 2017; 60: 655-657. [IF grezzo: 2.137; IF Ministeriale: 2].
  - Cappuccio G, Pinelli M, Alagia M, Donti T, Day-Salvatore DL, Veggiotti P, De Giorgis V, Lunghi S, Vari Maria Stella, Striano Pasquale, Brunetti-Pierri N, Kennedy AD, Elsea SH. Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. *PLoS One* 2017; 12: e0184022. [IF grezzo: 2.806; IF Ministeriale: 3].
  - Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo Chiara, Baldacci J, Minetti Carlo, Astrea G, Bruno Claudio, Santorelli FM; Italian Network on Congenital Myopathies. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43: 101. [IF grezzo: 1.668; IF Ministeriale: 4].
  - Celli R, Santolini I, Guiducci M, van Luijtelaaar G, Parisi P, Striano Pasquale, Gradini R, Battaglia G, Ngomba RT, Nicoletti F. The  $\alpha 2\delta$  Subunit and Absence Epilepsy: Beyond Calcium Channels? *Current Neuropharmacology* 2017; 15: 918-925. [IF grezzo: 3.365; IF Ministeriale: 3].
  - Coll M, Striano Pasquale, Ferrer-Costa C, Campuzano O, Mates J, Del Olmo B, Iglesias A, Perez-Serra A, Mademont I, Pico' F, Oliva A, Brugada R. Targeted next-generation sequencing provides novel clues for associated epilepsy and cardiac conduction disorder/SUDEP. *PLoS One* 2017; 12: e0189618. [IF grezzo: 2.806; IF Ministeriale: 6].
  - Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, Castana L, Consales Alessandro, D'Orio P, Lo Russo G. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *EPILEPSIA* 2017; 58: 66-72. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 3].
  - Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano Pasquale, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in Neurology* 2017; 8: 505. [IF grezzo: 3.552; IF Ministeriale: 3].
  - D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Previtali SC, Pane M, D'Angelo MG, Bruno Claudio, Messina S, Ricci F, Pegoraro E, Pini A, Berardinelli A, Gorni K, Battini R, Vita G, Trucco Federica, Scutifero M, Petillo R, D'Ambrosio P, Ardisson A, Pasanisi B, Vita G, Mongini T, Moggio M, Comi GP, Mercuri E, Bertini E. Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues

- and areas for improvements. *Neuromuscular Disorders* 2017; 27: 447-451. [IF grezzo: 2.969; IF Ministeriale: 2].
- De Franchis Valentina, Usai MC, Viterboni P, Traverso L. Preschool executive functioning and literacy achievement in Grades 1 and 3 of primary school: A longitudinal study. *Learning and Individual Differences* 2017; 54: 184-195. [IF grezzo: 1.65; IF Ministeriale: 4].
  - Dilena R, Striano Pasquale, Gennaro E, Bassi L, Olivotto S, Tadini L, Mosca F, Barbieri S, Zara F, Fumagalli M. Efficacy of sodium channel blockers in SCN2A early infantile epileptic encephalopathy. *Brain & Development* 2017; 39: 345-348. [IF grezzo: 1.52; IF Ministeriale: 1].
  - Epi4K Consortium.; EuroEPINOMICS-RES Consortium (Zara Federico); Epilepsy Phenome Genome Project. Application of rare variant transmission disequilibrium tests to epileptic encephalopathy trio sequence data. *European Journal of Human Genetics* 2017; 25: 894-899. [IF grezzo: 4.287; IF Ministeriale: 1.2].
  - Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano Pasquale. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Movement Disorders* 2017; 32: 310-318. [IF grezzo: 7.072; IF Ministeriale: 8].
  - Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1723-1732. [IF grezzo: 72.406; IF Ministeriale: 3].
  - Fiumara A, Barone R, Del Campo G, Striano Pasquale, Jaeken J. Early-Onset Epileptic Encephalopathy in infants with different forms of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). *Brain & Development* 2017; 39(4): 366-367. [IF grezzo: 1.52; IF Ministeriale: 0.5].
  - Fornarino Stefania, Rossi DP, Severino Mariasavina, Pistorio Angela, Allegri AE, Martelli S, Doria Lamba Laura, Lanteri Paola. Early impairment of somatosensory evoked potentials in very young children with achondroplasia with foramen magnum stenosis. *Developmental Medicine And Child Neurology* 2017; 59(2): 192-198. [IF grezzo: 3.116; IF Ministeriale: 6].
  - Garibaldi M, Tasca G, Diaz-Manera J, Ottaviani P, Laschena F, Pantoli D, Gerevini S, Fiorillo Chiara, Maggi L, Tasca E, D'Amico A, Musumeci O, Toscano A, Bruno Claudio, Massa R, Angelini C, Bertini E, Antonini G, Pennisi EM. Muscle MRI in neutral lipid storage disease (NLS). *Journal of Neurology* 2017; 264(7): 1334-1342. [IF grezzo: 3.389; IF Ministeriale: 2].
  - Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C, Pisani LR, Striano Pasquale, Elia M, Beghi E, Colica C, Aguglia U; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* 2017; 38: 399-406. [IF grezzo: 1.749; IF Ministeriale: 2].

- 
- Gigli L, Bertero G, Vidal MC, Iglesias A, Campuzano O, Striano Pasquale, Oliva A, Brugada R. Juvenile myoclonic epilepsy and Brugada type 1 ECG pattern associated with (a novel) plakophilin 2 mutation. *Journal of Neurology* 2017; 264: 792-795. [IF grezzo: 3.389; IF Ministeriale: 2].
  - Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, Didato G, Villani F, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Consales Alessandro, Martinoni M, Vornetti G, Zenesini C, Efisio Marras C, Specchio N, De Palma L, Rocchi R, Giordano F, Tringali G, Nozza Paolo, Colicchio G, Rubboli G, Lo Russo G, Guerrini R, Tinuper P, Cardinale F, Cossu M; Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia* 2017; 58: 1832-1841. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 6].
  - Kharfallah F, Guyot MC, El Hassan AR, Allache R, Merello Elisa, De Marco Patrizia, Di Cristo G, Capra Valeria, Kibar Z. Scribble1 plays an important role in the pathogenesis of neural tube defects through its mediating effect of Par-3 and Vangl1/2 localization. *Human Molecular Genetics* 2017; 26: 2307-2320. [IF grezzo: 5.34; IF Ministeriale: 6].
  - Lemay P, De Marco Patrizia, Emond A, Spiegelman D, Dionne-Laporte A, Laurent S, Merello Elisa, Accogli A, Rouleau GA, Capra Valeria, Kibar Z. Rare deleterious variants in GRHL3 are associated with human spina bifida. *Human Mutation* 2017; 38: 716-724. [IF grezzo: 4.601; IF Ministeriale: 6].
  - Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I, Toscano A, D'angelo MG, Tomelleri G, Siciliano G, Ricci G, Bruno Claudio, Corti S, Musumeci O, Tasca G, Ricci E, Monforte M, Sciacco M, Fiorillo C, Gandossini S, Minetti Carlo, Morandi L, Savarese M, Fruscio GD, Semplicini C, Pegoraro E, Govoni A, Brusa R, Del Bo R, Ronchi D, Moggio M, Bresolin N, Comi GP. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle & Nerve* 2017; 55(1): 55-68. [IF grezzo: 2.605; IF Ministeriale: 4].
  - Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L, Darra F, Procopio E, Mardari R, Zanus C, Di Rosa G, Soddu C, Severino Mariasavina, Ermani M, Longo D, Sartori S; Menkes Working Group in the Italian Neuroimaging Network for Rare Diseases. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1. *American Journal of Neuroradiology* 2017; 38: 1850-1857. [IF grezzo: 3.55; IF Ministeriale: 6].
  - Marini F, Charmayne MLH, Squeri V, Doglio Luca, Moretti Paolo, Morasso P, Masia L. Robotic wrist training after stroke: adaptive modulation of assistance in pediatric rehabilitation. *Robotics and Autonomous Systems* 2017; 91: 169-178. [IF grezzo: 1.95; IF Ministeriale: 2].
  - Maschio M, Beghi E, Casazza MML, Colicchio G, Costa C, Banfi P, Quadri S, Aloisi P, Giallonardo AT, Buttinelli C, Pauletto G, Striano S, Salmaggi A, Terenzi R, Daniele O, Cricchiutti G, Paladin F, Rossi R, Prato Giulia, Vigeveno F, De Simone R, Ricci F, Saladini M, Monti F, Casellato S, Zanoni T, Giannarelli D, Avanzini G, Aguglia U; BTRE Study Group. Patterns of care of brain tumor-related epilepsy. A cohort study done in Italian Epilepsy Center. *PLoS One* 2017; 12: e0180470. [IF grezzo: 2.806; IF Ministeriale: 3].
  - Merello Elisa, Tattini L, Magi A, Accogli A, Piatelli Gianluca, Pavanello Marco, Tortora Domenico, Cama Armando, Kibar Z, Capra Valeria, De Marco Patrizia. Exome

- sequencing of two Italian pedigrees with non-isolated Chiari malformation type I reveals candidate genes for cranio-facial development. *European Journal of Human Genetics* 2017; 25: 952-959. [IF grezzo: 4.287; IF Ministeriale: 6].
- Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno Claudio, Catteruccia M, Vita G, Palermo C, Albamonte E, Pedemonte M, Bertini E, Binetti L, Mercuri E; Italian EAP working Group. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscular Disorders* 2017; 27: 1084-1086. [IF grezzo: 2.969; IF Ministeriale: 2].
  - Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano Pasquale, Coppola G, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Seriola E, Dazzo E, Fanciulli M, Nobile C. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy & Behavior* 2017; 68: 103-107. [IF grezzo: 2.631; IF Ministeriale: 2].
  - Michetti C, Castroflorio E, Marchionni I, Forte N, Sterlini B, Binda F, Fruscione F, Baldelli P, Valtorta F, Zara Federico, Corradi A, Benfenati F. The PRRT2 knockout mouse recapitulates the neurological diseases associated with PRRT2 mutations. *Neurobiology of Disease* 2017; 99: 66-83. [IF grezzo: 5.02; IF Ministeriale: 3].
  - Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Cama Armando, Ravegnani M, D'Apolito G, Raso Alessandro, Milanaccio Claudia, da Costa Leite C, Garre' Maria Luisa, Rossi A. Added value of diffusion weighted imaging in pediatric central nervous system embryonal tumors surveillance. *Oncotarget* 2017; 8: 60401-60413. [IF grezzo: 5.168; IF Ministeriale: 6].
  - Morana Giovanni, Piccardo A, Tortora Domenico, Puntoni M, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Ravegnani M, Consales Alessandro, Mascelli S, Raso A, Cabria M, Verrico A, Milanaccio Claudia, Rossi Andrea. Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F-DOPA PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44: 2084-2093. [IF grezzo: 7.277; IF Ministeriale: 8].
  - Niturad CE, Lev D, Kalscheuer VM, Charzewska A, Schubert J, Lerman-Sagie T, Kroes HY, Oegema R, Traverso Monica, Specchio N, Lassota M, Chelly J, Bennett-Back O, Carmi N, Koffler-Brill T, Iacomino Michele, Trivisano M, Capovilla G, Striano Pasquale, Nawara M, Rzonca S, Fischer U, Bienek M, Jensen C, Hu H, Thiele H, Altmüller J, Krause R, May P, Becker F; EuroEPINOMICS Consortium, Balling R, Biskup S, Haas SA, Nürnberg P, van Gassen KLI, Lerche H, Zara F, Maljevic S, Leshinsky-Silver E. Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features. *BRAIN* 2017; 140: 2879-2894. [IF grezzo: 10.292; IF Ministeriale: 8].
  - Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti Carlo, Moggio M, Mongini T, Santorelli FM, Servidei S, Tonin P, Ardisson A, Bello L, Bruno Claudio, Ienco EC, Diodato D, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Primiano G, Ronchi D, Rubegni A, Salvatore S, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Toscano A, Zeviani M, Siciliano G, Mancuso M. Revisiting mitochondrial ocular myopathies: a study from the Italian Network. *Journal of Neurology* 2017; 264: 1777-1784. [IF grezzo: 3.389; IF Ministeriale: 2].

- 
- Parisi P, Striano Pasquale, Belcastro V. Exploring the strengths and weakness of the ictal epileptic headache criteria. *Acta Paediatrica* 2017; 106(5): 694-695. [IF grezzo: 2.043; IF Ministeriale: 4].
  - Parisi P, Striano Pasquale, Belcastro V. Reply to: "the complex interrelations between two paroxysmal disorders: headache and epilepsy". *Neurological Sciences* 2017; 38: 2067-2068. [IF grezzo: 1.749; IF Ministeriale: 1].
  - Pennisi EM, Arca M, Bertini E, Bruno Claudio, Cassandrini D, Garibaldi M, Gragnani F, Maggi L, Massa R, Missaglia S, Morandi L, Musumeci O, Pegoraro E, Rastelli E, Santorelli FM, Tasca E, Tavian D, Toscano A, Angelini C; Italian NLSD Group. Neutral Lipid Storage Diseases: clinical/genetic features and natural history in a large cohort of Italian patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12: 90. [IF grezzo: 3.478; IF Ministeriale: 6].
  - Pisciotta L, Gherzi M, Stagnaro M, Calevo Maria Grazia, Giannotta M, Vavassori MR, Veneselli Edvige; I.B.AHC Consortium., De Grandis Elisa. Alternating Hemiplegia of Childhood: Pharmacological treatment of 30 Italian patients. *Brain & Development* 2017; 39: 521-528. [IF grezzo: 1.52; IF Ministeriale: 1].
  - Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano Pasquale, Baethmann M, Vari Maria Stella, Beccaria F, Zara Federico, Crowther LM, Joset P, Sticht H, Papuc SM, Rauch A. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B (6) - dependent epilepsy. *Journal of Medical Genetics* 2017; 54: 809-814. [IF grezzo: 5.451; IF Ministeriale: 6].
  - Prato Giulia, Baglietto Maria G, Cama Armando, Battaglia Francesca M, Morana Giovanni, Nozza Paolo, Striano Pasquale, Consales Alessandro. Focal unilateral polymicrogyria and epilepsy surgery. *Journal of Neurosurgical Sciences* 2017; 61(2): 224-228. [IF grezzo: 1.522; IF Ministeriale: 1].
  - Romaniello R, Arrigoni F, Panzeri E, Poretti A, Micalizzi A, Citterio A, Bedeschi MF, Berardinelli A, Cusmai R, D'Arrigo S, Ferraris A, Hackenberg A, Kuechler A, Mancardi Margherita, Nuovo S, Oehl-Jaschkowitz B, Rossi Andrea, Signorini S, Tüttelmann F, Wahl D, Hehr U, Boltshauser E, Bassi MT, Valente EM, Borgatti R. Tubulin-related cerebellar dysplasia: definition of a distinct pattern of cerebellar malformation. *European Radiology* 2017; 27: 5080-5092. [IF grezzo: 3.967; IF Ministeriale: 3].
  - Ruggiero L, Fiorillo Chiara, Nesti C, Manganelli F, Iodice R, Esposito M, Santorelli FM, Santoro L. Sporadic chronic progressive external ophthalmoplegia with single large mitochondrial DNA deletion and neurogenic findings. *Journal of Neurology* 2017; 264: 597-599. [IF grezzo: 3.389; IF Ministeriale: 4].
  - Sampaio L, Morana Giovanni, Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Leao M, Rossi Andrea. Torcular pseudomass: a potential diagnostic pitfall in infants and young children. *Pediatric Radiology* 2017; 47(2): 227-234. [IF grezzo: 1.465; IF Ministeriale: 2].
  - Santiago-Sim T, Burrage LC, Ebstein F, Tokita MJ, Miller M, Bi W, Braxton AA, Rosenfeld JA, Shahrour M, Lehmann A, Cogné B, Küry S, Besnard T, Isidor B, Bézieau S, Hazart I, Nagakura H, Immken LL, Littlejohn RO, Roeder E; EuroEPINOMICS RES Consortium Autosomal Recessive working group, S. Hande Caglayan, Kara B, Hardies

- K, Weckhuysen S, May P, Lemke JR, Elpeleg O, Abu-Libdeh B, James KN, Silhavy JL, Issa MY, Zaki MS, Gleeson JG, Seavitt JR, Dickinson ME, Ljungberg MC, Wells S, Johnson SJ, Teboul L, Eng CM, Yang Y, Kloetzel PM, Heaney JD, Walkiewicz MA. Biallelic Variants in OTUD6B Cause an Intellectual Disability Syndrome Associated with Seizures and Dysmorphic Features. *American Journal of Human Genetics* 2017; 100: 676-688. [IF grezzo: 9.025; IF Ministeriale: 1.6].
- Santolini I, Celli R, Cannella M, Imbriglio T, Guiducci M, Parisi P, Schubert J, Iacomino M, Zara Federico, Lerche H; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium; Genetic Commission of Italian League Against Epilepsy (LICE), Moyanova S, Ngomba RT, van Luijtelaar G, Battaglia G, Bruno V, Striano Pasquale, Nicoletti F. Alterations in the  $\alpha 2 \delta$  ligand, thrombospondin-1, in a rat model of spontaneous absence epilepsy and in patients with idiopathic/genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2017; 58: 1993-2001. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 6].
  - Santoro C, Rocco FD, Kossorotoff M, Zerah M, Boddaert N, Calmon R, Vidaud D, Cirillo M, Cinalli G, Mirone G, Giugliano T, Piluso G, D'Amico A, Capra Valeria, Pavanello Marco, Cama Armando, Nobili B, Lyonnet S, Perrotta S. Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2017; 173A: 1521-1530. [IF grezzo: 2.259; IF Ministeriale: 2].
  - Saporito MAN, Vitaliti G, Pavone P, Di Stefano G, Striano Pasquale, Caraballo RH, Falsaperla R. Ictal blinking, an under-recognized phenomenon: our experience and literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1435-1439. [IF grezzo: 2.198; IF Ministeriale: 1].
  - Severino Mariasavina, Righini A, Tortora Domenico, Pinelli L, Parazzini C, Morana Giovanni, Accorsi P, Capra Valeria, Paladini Dario, Rossi Andrea. MR Imaging Diagnosis of Diencephalic-Mesencephalic Junction Dysplasia in Fetuses with Developmental Ventriculomegaly. *American Journal of Neuroradiology* 2017; 38: 1643-1646. [IF grezzo: 3.55; IF Ministeriale: 6].
  - Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Toselli B, Uccella S, Traverso Monica, Morana Giovanni, Capra Valeria, Veneselli Edvige, Fato MM, Rossi Andrea. Structural Connectivity Analysis in Children with Segmental Callosal Agenesis. *American Journal of Neuroradiology* 2017; 38: 639-647. [IF grezzo: 3.55; IF Ministeriale: 6].
  - Severino Mariasavina, Zara Federico, Rossi Andrea, Striano Pasquale. Teaching NeuroImages: Figure of 8: The clue to the diagnosis of AMPD2 pontocerebellar hypoplasia (PCH9). *Neurology* 2017; 89: e172-e173. [IF grezzo: 8.32; IF Ministeriale: 4].
  - Skippen B, Rossi Andrea, Nozza Paolo, Bernardini FP. Pediatric Orbital Osteoradionecrosis. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2017; 33: e54-55. [IF grezzo: 1.242; IF Ministeriale: 2].
  - Striano Pasquale, Belcastro V. Update on pharmacotherapy of myoclonic seizures. *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2017; 18(2): 187-193. [IF grezzo: 3.894; IF Ministeriale: 6].

- 
- Striano Pasquale, Zara Federico. Epilepsy: Common and rare epilepsies share genetic determinants. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13(4): 200-201. [IF grezzo: 20.257; IF Ministeriale: 15].
  - Striano S, Striano Pasquale. Clinical features and evolution of the gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome. *Epilepsia* 2017; 58: 12-15. [IF grezzo: 5.295; IF Ministeriale: 6].
  - Tortora Domenico, Mattei PA, Navarra R, Panara V, Salomone R, Rossi Andrea, Detre JA, Caulo M. Prematurity and brain perfusion: Arterial spin labeling MRI. *NeuroImage-Clinical* 2017; 26: 401-407. [IF grezzo: 4.348; IF Ministeriale: 6].
  - Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Accogli A, Martinetti C, Vercellino Nadia, Capra Valeria, Rossi Andrea, Pavanello Marco. Moyamoya vasculopathy in PHACE syndrome: six new cases and review of the literature. *World Neurosurgery* 2017; 108: 291-302. [IF grezzo: 2.592; IF Ministeriale: 4].
  - Toselli B, Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Arnulfo G, Canessa A, Morana Giovanni, Rossi Andrea, Fato MM. Improvement in White Matter Tract Reconstruction with Constrained Spherical Deconvolution and Track Density Mapping in Low Angular Resolution Data: A Pediatric Study and Literature Review. *Frontiers in Pediatrics* 2017; 5: 182. [IF grezzo: 2.172; IF Ministeriale: 4].
  - Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tacchetti Paola, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Respiratory pattern in a FSDH paediatric population. *Respiratory Medicine* 2017; 126: 132. [IF grezzo: 3.217; IF Ministeriale: 2].
  - Vari Maria Stella, Traverso Monica, Bellini T, Madia Francesca, Pinto Francesca, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Zara Federico. De novo 12q22.q23.3 duplication associated with temporal lobe epilepsy. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2017; 50: 80-82. [IF grezzo: 2.448; IF Ministeriale: 4].
  - Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano Pasquale. Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18(8): 789-798. [IF grezzo: 3.894; IF Ministeriale: 6].
  - Verrotti A, Casciato S, Spalice A, Carotenuto M, Striano Pasquale, Parisi P, Zamponi N, Savasta S, Rinaldi VE, D'Alonzo R, Mearini F, Ritaccio AJ, Di Gennaro G. Coexistence of childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centrotemporal spikes: A case series. *European Journal of Paediatric Neurology* 2017; 21: 570-575. [IF grezzo: 2.013; IF Ministeriale: 2].
  - Verrotti A, Sertorio F, Matricardi S, Ferrara P, Striano Pasquale. Electroclinical features of epilepsy in patients with InvDup(15). *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2017; 47: 87-91. [IF grezzo: 2.448; IF Ministeriale: 4].
  - Victor RG, Sweeney HL, Finkel R, McDonald CM, Byrne B, Eagle M, Goemans N, Vandenborne K, Dubrovsky AL, Topaloglu H, Miceli MC, Furlong P, Landry J, Elashoff R, Cox D; Tadalafil DMD Study Group (Bruno Claudio). A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2017; 89: 1811-1820. [IF grezzo: 8.32; IF Ministeriale: 1.6].
  - Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano Pasquale, Weckhuysen S, Weeke LC, Brilstra E, de Vries LS, Cilio MR. A Distinctive Ictal Amplitude-Integrated Electroencephalography

- Pattern in Newborns with Neonatal Epilepsy Associated with KCNQ2 Mutations. *Neonatology* 2017; 112: 387-393. [IF grezzo: 2.598; IF Ministeriale: 3].
- Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, Lesca G, Ville D, Milh M, Villard L, Afenjar A, Chantot-Bastarud S, Mignot C, Lardennois C, Nava C, Schwarz N, Gérard M, Perrin L, Doummar D, Auvin S, Miranda MJ, Hempel M, Brilstra E, Knoers N, Verbeek N, van Kempen M, Braun KP, Mancini G, Biskup S, Hörtnagel K, Döcker M, Bast T, Loddenkemper T, Wong-Kissel L, Baumeister FM, Fazeli W, Striano Pasquale, Dilella R, Fontana E, Zara Federico, Kurlemann G, Klepper J, Thoene JG, Arndt DH, Deconinck N, Schmitt-Mechelke T, Maier O, Muhle H, Wical B, Finetti C, Brückner R, Pietz J, Golla G, Jillella D, Linnet KM, Charles P, Moog U, Öglane-Shlik E, Mantovani JF, Park K, Deprez M, Lederer D, Mary S, Scalais E, Selim L, Van Coster R, Lagae L, Nikanorova M, Hjalgrim H, Korenke GC, Trivisano M, Specchio N, Ceulemans B, Dorn T, Helbig KL, Hardies K, Stamberger H, de Jonghe P, Weckhuysen S, Lemke JR, Krägeloh-Mann I, Helbig I, Kluger G, Lerche H, Møller RS. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 2017; 140: 1316-1336. [IF grezzo: 10.292; IF Ministeriale: 4].
  - Zuberi SM, Striano Pasquale. The "plus" side of epilepsy phenotyping. *Neurology* 2017; 89: 1202-1203. [IF grezzo: 8.32; IF Ministeriale: 8].

# Seminari 2017

---

***New concepts of molecular pathways in brain malformations***

A. James Barkovich – 20 gennaio 2017

Servizio proponente: U.O.C. Neuroradiologia

***SCIENCE CLUB: Drug Discovery. From pathogenic mechanisms to targeted therapy***

Tavola Rotonda - 31 gennaio 2017

Servizio proponente: Direzione Scientifica

***“CAR-T for cancer, autoimmune and inflammatory disease”***

Attilio Bondanza – 1 febbraio 2017

Servizio proponente: U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali, Post-Natali e Terapie Cellulari

***“SCIENCE CLUB: The Human Microbiome in health and disease”***

Tavola Rotonda – 27 febbraio 2017

Servizio proponente: Direzione Scientifica

***“Neuroinflammation and neurological disorders. Which is the link?”***

Nicola Marchi – 28 febbraio 2017

Servizio proponente: U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

***“1) Banche Dati ProQuest***

***2) PIVOT Connecting Funding and Research Expertise***

***3) RefWorks: ultimi aggiornamenti”***

Daniela Cason – 11 aprile 2017

Servizio proponente : Biblioteca - Direzione Scientifica

***“SCIENCE CLUB: Diet and pathology: the role of fasting in inflammatory disorders”***

Tavola Rotonda – 5 aprile 2017

Servizio proponente : Direzione Scientifica

***“La prevenzione non farmacologica e il monitoraggio della atropia evolutiva nel bambino emofilico”***

Gianluigi Pasta – 26 aprile 2017

Servizio proponente: U.O.S.D. Centro Emostasi e Trombosi, U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

***“SCIENCE CLUB: Molecular phenotyping for personalised medicine”***

Tavola Rotonda – 18 luglio 2017

Servizio proponente: Direzione Scientifica

***“New approach towards drug personalized medicine of rare diseases”***

Miguel Weil – 20 luglio 2017

Servizio proponente: U.O.C. Genetica Medica

***“The new biologics for severe asthma treatment”***

Thomas M. Murphy – 12 settembre 2017

Servizio proponente: U.O.C. Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria, Scuola di Specializzazione in Pediatria

***“La sicurezza per la paziente ostetrica in un ospedale pediatrico”***

Danilo Celleno e Maria Vicario – 23 novembre 2017

Servizio proponente: U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

## **Potenzialità progetti - Anno 2017**

---

**Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Unione Europea**

---

**“Development and Epilepsy – Strategies for Innovative Research to Improve Diagnosis, Prevention and Treatment in Children with Difficult to Treat Epilepsy (in short DESIRE)”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Federico Zara  
Finanziamento: € 192.600,00

**“Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (SHARE)”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Prof. Alberto Martini e Dott. Nicolino Ruperto  
Finanziamento: € 171.175,00

**“PanCare childhood and adolescent cancer survivor care and follow-up studies – PanCareSurFup”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Riccardo Haupt  
Finanziamento: € 250.780,00

**“Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk (ABIRISK)”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Prof. Alberto Martini e Dott. Nicolino Ruperto  
Finanziamento: € 422.175,00

**“Novel therapeutic approaches for the treatment of cystic fibrosis based on small molecule trans membrane anion transporters”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Olga Zegarra  
Finanziamento: € 390.000,00

**“European registry of patients with McArdle disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) with exercise intolerance as the major symptom (PR-MDMGD) – EUROMAC”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Claudio Bruno  
Finanziamento: € 39.945,00

**“PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to Improve Quality of Life after Cancer during Childhood, Adolescence and Young Adulthood – PanCareLIFE”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Riccardo Haupt  
Finanziamento: € 200.819,00

**“New approach to the Preventative Treatment of the Blinding Disease Retinopathy of Prematurity (ROP)”**

Finanziato da Unione Europea  
Responsabile Scientifico: Dott. Luca Antonio Ramenghi  
Finanziamento: € 421.454,00

---

**Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Associazione Italiana contro il Cancro (A.I.R.C.)**

---

**“Prediction of liver adenoma and carcinoma onset by assessment of mirna in the blood”**

Finanziato da Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (A.I.R.C.)

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Alessandra Eva

Finanziamento: € 120.000,00

**“Zoledronic acid as therapeutic tool to prevent leukemic relapse by boosting  $\gamma\delta$  T cell functions in transplanted children”**

Finanziato da Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (A.I.R.C.)

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Irma Airoidi

Finanziamento: € 344.000,00

**“Targeted therapy of neuroblastoma with non-coding small RNA combination”**

Finanziato da Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (A.I.R.C.)

Responsabile Scientifico: Dott. Mirco Ponzoni

Finanziamento: € 174.000,00

**“Hypoxia signatures in primary tumors and blood exomes are prognostic biomarkers for neuroblastoma patients”**

Finanziato da Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (A.I.R.C.)

Responsabile Scientifico: Dott. Luigi Varesio

Finanziamento: € 224.000,00

---

**Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Pubblici**

---

**“Advancing Clinical Research in Primary Glomerular Diseases”**

Finanziato da National Institute of Health

Responsabile Scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 205.354,00

**“Genetic of Renal Hypodysplasia”**

Finanziato da National Institute of Health

Responsabile Scientifico: Dott. Gian Marco Ghiggeri

Finanziamento: € 98.778,00

---

**Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da Enti Privati**

---

**“Cardiac and skeletal caveolinopathies: a molecular and functional Analysis of alteratinNs in membrane excitability CHANNEL”**

Finanziato da Fondazione CARIPOLO

Responsabile Scientifico: Prof. Carlo Minetti

Finanziamento: € 100.004,00

**“Role and therapeutic potential of microRNAs in non small cell lung cancer (NSCLC)”**

Finanziato da Fondazione CARIPOLO

Responsabile Scientifico: Dottoressa Daniela Di Paolo

Finanziamento: € 25.000,00

**“Linfociti T CAR GD2 in modelli preclinici di neuroblastoma”**

Finanziato da Fondazione Umberto Veronesi

Finanziamento: € 27.000,00

**“La manipolazione metabolica dei linfociti T contro il neuroblastoma”**

Finanziato da Fondazione Umberto Veronesi

Finanziamento: € 27.000,00

**“Attività ricerca clinica sui tumori cerebrali”**

Finanziato da Associazione Tumori Cerebrali Onlus

Finanziamento: € 145.782,00

**“Genetics, physiopathologies and therapeutic options in a novel monogenic multisystem inflammatory disorder due to DNase II deficiency”**

Finanziato da Telethon

Finanziamento: € 56.000,00

**“Comorbidity in Juvenile Idiopathic Arthritis”**

Finanziato da “Foundation for Research in Rheumatology (FOREUM)”

Finanziamento: € 42.600,00

**“Nuove strategie nella diagnosi e trattamento della sindrome nefrosica nel bambino”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Sig. Gianluca Caridi

Finanziamento: € 128.000,00

**“La restrizione calorica quale strategia terapeutica per riprogrammare il metabolismo del cancro e l’immunità antitumorale”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Lizzia Raffaghello

Finanziamento: € 178.000,00

**“Ruolo degli ectoenzimi nella nicchia midollare del mieloma multiplo: implicazioni per la immunoterapia con anticorpi monoclonali anti-CD38”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Annalisa Pezzolo

Finanziamento: € 180.000,00

**“Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte: una risorsa per lo studio delle malattie rare dell’età pediatrica ”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dott. Federico Zara

Finanziamento: € 180.000,00

**“Generazione ed espansione di ILC per terapie cellulari a partire da induced pluripotent stem cells (iPS) ed altre fonti di progenitori ematopoietici”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Prof.ssa Cristina Bottino

Finanziamento: € 180.000,00

**“Nuove strategie per il trattamento e la cura della glicogenosi1a: dal laboratorio alla clinica”**

Finanziato da Compagnia di San Paolo

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Alessandra Eva

Finanziamento: € 320.000,00

**“Anemia di Fanconi, studio dei meccanismi metabolici”**

Finanziato da Associazione Donatori di Midollo Osseo  
Responsabile Scientifico: Dott. Carlo Dufour  
Finanziamento: € 134.250,00

**Contributo per attività di ricerca malattie rare**

Finanziato da Associazione “Più unici che rari”  
Responsabile Scientifico: Dott.ssa Tiziana Bachetti  
Finanziamento: € 20.000,00

**“Modello di zebrafish per la malattia di Alexander: nuovo sistema per studiare la patogenesi delle mutazioni nel gene GFAP e per identificare farmaci potenzialmente efficaci nel contrastare l’accumulo della proteina GFAP mutata”**

Finanziato da Associazione italiana Sindrome di Alexander  
Responsabile Scientifico: Dott.ssa Tiziana Bachetti  
Finanziamento: € 20.000,00

**“Sistema di teleassistenza delle attività riabilitative domiciliari nell’ambito del progetto STARC”**

Programma attuativo Regionale FAS 2007-2013  
Responsabile Scientifico: Dott. Paolo Moretti  
Finanziamento: € 60.201,86

**“Ausili cibernetici riabilitativi per la diagnosi e la valutazione quantitativa della disabilità motoria dell’arto superiore nei bambini e negli adulti”**

Programma attuativo Regionale FAS 2007-2013 nell’ambito del progetto ACIRAS  
Responsabile Scientifico: Dott. Paolo Moretti  
Finanziamento: € 117.329,02

**“STARC Fase-2”**

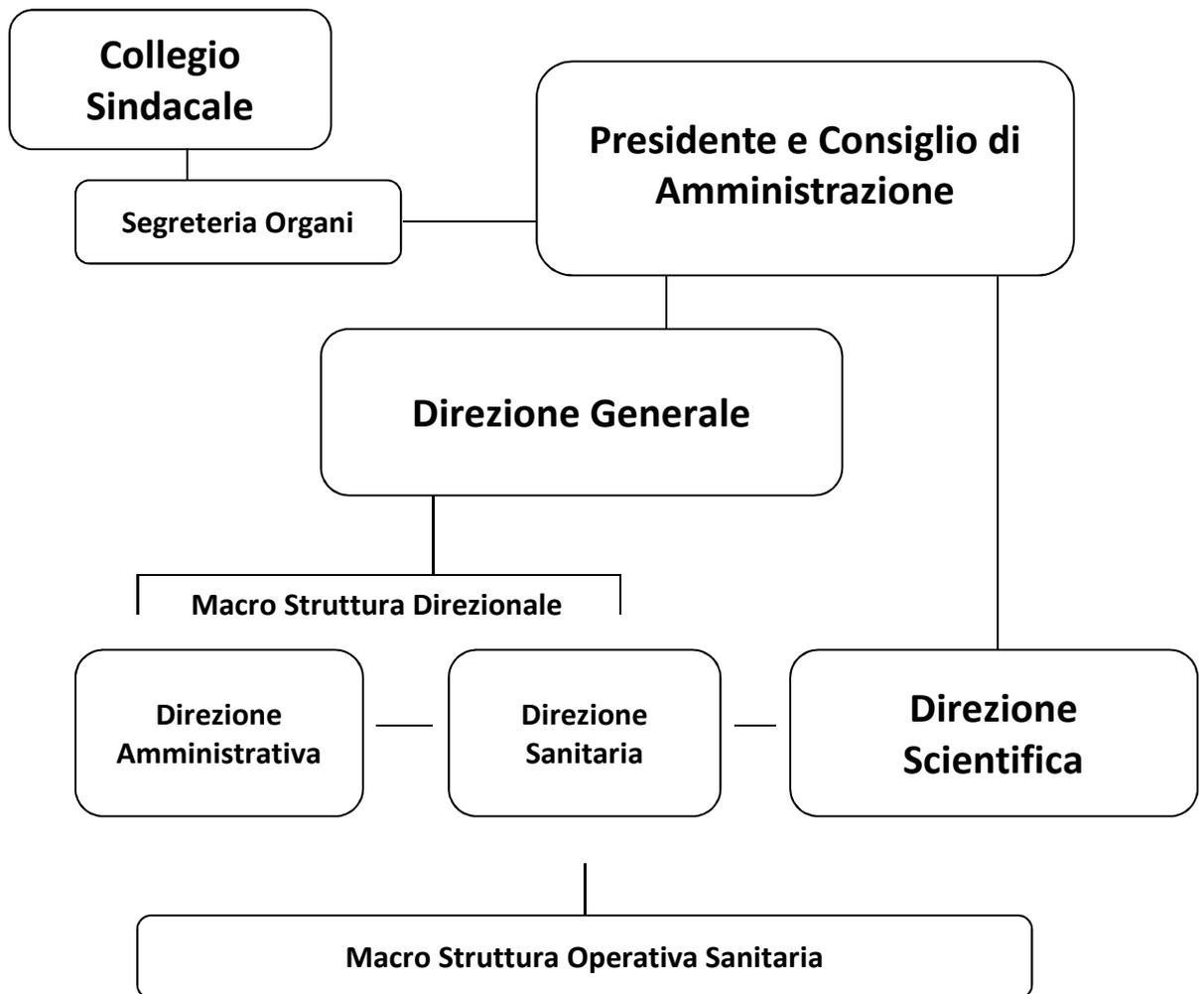
Programma attuativo Regionale FAS 2007-2013  
Responsabile Scientifico: Dott. Paolo Moretti  
Finanziamento: € 70.000,00

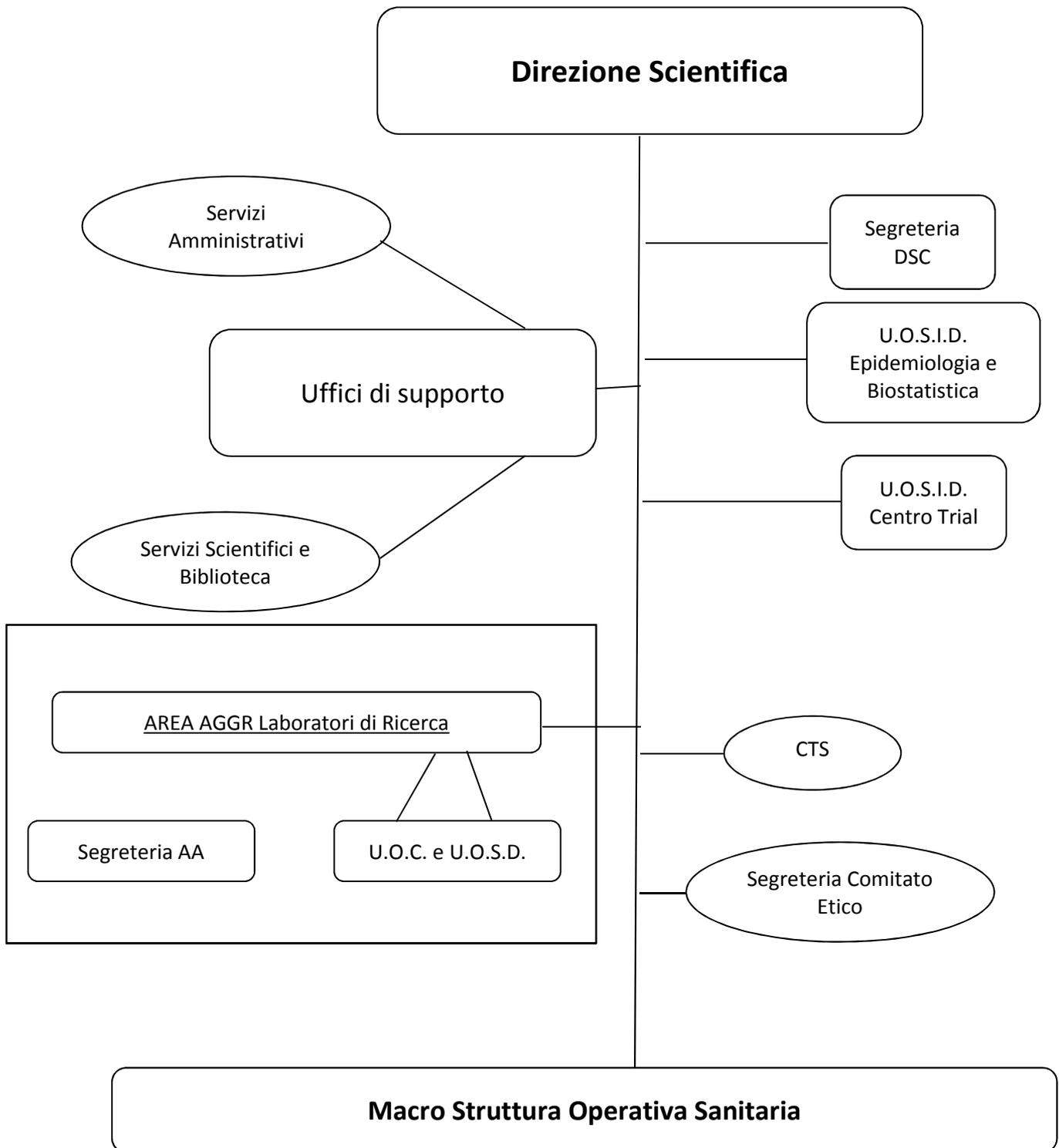
**“Progetti di ricerca vari”**

Contributi liberali da varie associazioni/organizzazioni  
Finanziamento: € 102.628,11

**“Attività clinica nel Neuroblastoma”**

Finanziato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma ONLUS  
Finanziamento: € 212.000,00





## Curriculum Vitae et Studiorum

## Professor Alberto Martini

Direttore Scientifico: Prof. Alberto Martini

Alberto Martini è Professore Ordinario di Pediatria (attualmente in aspettativa) presso l'Università di Genova; è stato direttore della Pediatria II Reumatologia (EULAR Centre of Excellence in Rheumatology 2008-18) e del Dipartimento di Pediatria dell'Istituto G Gaslini di Genova. Dal marzo 2016 è Direttore Scientifico dell'Istituto Gaslini

E' Chairman del Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO) ed è stato Presidente della Paediatric Rheumatology European Society (2011-16), Chairman dell'EULAR Standing Committee on Paediatric Rheumatology (2013-16) e Presidente del Collegio dei Professori Ordinari di Pediatria (2008-2012).

E' co-editore di Clinical and Experimental Rheumatology e Pediatric Rheumatology e membro dell'editorial board di Annals of Rheumatic Diseases

E' autore di più di 400 lavori pubblicati su riviste internazionali e dedicati alle malattie reumatiche del bambino

**10 pubblicazioni selezionate**

Martini A., Ravelli A., Di Fuccia G., Rosti V., Cazzola M., Barosi G.: Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. Lancet 1994; 344, 1052-54.

De Benedetti F., Massa M., Pignatti P., Albani S., Novick D., Martini A.: Serum soluble IL-6 receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 93, 2114-19, 1994.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet, 2007;369:767-778.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz H-I, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ., Giannini EH, Martini A. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adalimumab with and without Methotrexate in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2008;339:810-820.

Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011;377:2138-49.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012;367:2385-95.

Ruperto N\*, Brunner HI\*, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok

F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A\*, Lovell DJ\*. (\*equally contributed). Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.

N Engl J Med. 2012;367:2396-406.

Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial.

Lancet 2016;387:671-8.

Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial.

JAMA 2016;316:1906-1912.

Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EH, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, Gattinara M, Pontikaki I, Insalaco A, De Benedetti F, Civino A, Presta G, Breda L, Marzetti V, Pastore S, Magni-Manzoni S, Maggio MC, Garofalo F, Rigante D, Gattorno M, Malattia C, Picco P, Viola S, Lanni S, Ruperto N, Martini A. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial.

Lancet. 2017;389:909-916.

**Dirigente Amministrativo:** Dott.ssa Sharon Podesva

La Direzione Scientifica indirizza e coordina la ricerca scientifica dell'Istituto.

La Direzione Scientifica è diretta dal Direttore Scientifico Prof. Alberto Martini.

E' supportata da una struttura amministrativa della Ricerca, gestita dalla Dott.ssa Sharon Podesva, titolare del Progetto di "Riorganizzazione, progettazione e implementazione del nuovo sistema di gestione delle procedure amministrativo-contabili della Direzione Scientifica, nell'ambito dell'attività di ricerca dell'Istituto Giannina Gaslini".

La struttura amministrativa è composta da uno staff a supporto dei ricercatori.

Sono in staff alla Direzione Scientifica le seguenti articolazioni organizzative:

**Segreteria di Direzione Scientifica****Settore Contabilità Sezionale della Ricerca****Settore Amministrazione Progetti di Ricerca****Biblioteca Scientifica**

Indirizzo di posta istituzionale: dirscientifica@gaslini.org

Pec: dirscientifica@pecgaslini.it

Telefono: 01056362326-01056362806

Fax: 0103776590

Localizzazione: Padiglione 10, V piano

**DIRIGENTE AMMINISTRATIVO**

Dott.ssa Sharon Podesva

Telefono: +39 010 5636.3910

Fax: + 39 010 3730671

E-mail: sharonpodesva@gaslini.org

**SEGRETERIA DI DIREZIONE SCIENTIFICA**

La Segreteria di Direzione Scientifica svolge attività tecnico-amministrativa di supporto all'attività di ricerca, del Direttore Scientifico e del Dirigente amministrativo anche in relazione alla contrattualistica nazionale e internazionale con reti di ricerca, finanziatori e tutti gli stakeholders.

Indirizzo di posta istituzionale: dirscientifica@gaslini.org

Pec: dirscientifica@pecgaslini.it

Telefono: 01056362326-01056362806

Fax: 0103776590

**Staff**

Roberta Fossati, coadiutore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3910

Fax: +39 010 3730671

E-mail: robertafossati@gaslini.org

Settore di attività: Gestione Segreteria di Direzione

Vincenza Nalbone, coadiutore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3908

Fax: +39 010 3730671

E-mail: vincenzanalbone@gaslini.org

Settore di attività: Protocollo informatico

Giuseppina Fabbri, assistente amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3931

Fax: + 39 010 3730671

E-mail: giuseppinafababri@gaslini.org

Settore di attività: Procedimenti e atti amministrativi

Ivana Lastrico, personale ausiliario

Telefono: +39 010 5636.3910

Fax: +39 010 3730671

Settore di attività: Logistica posta interna

### **SETTORE CONTABILITÀ SEZIONALE DELLA RICERCA**

Supporto ai ricercatori per tutte le attività tecnico-amministrative e contabili inerenti i progetti di ricerca dal momento della loro attivazione in Istituto fino alla conclusione, con particolare attenzione per la parte economico/finanziaria che concerne:

Budgeting, reporting e monitoraggio dei ricavi e costi.

Contabilità generale e contabilità analitica.

Gestione e Rendicontazioni economiche intermedie e finali dei progetti di ricerca finalizzata finanziati da soggetti privati e pubblici, Ministeri ed Enti finanziatori.

Gestione e rendicontazione dei finanziamenti Ricerca Corrente e Cinque per Mille.

Bilancio di previsione e bilancio consuntivo sezionale della ricerca in collaborazione con l'U.O.C. Bilancio, contabilità e Finanze.

Elaborazione dei dati economici della ricerca per report, indagini ISTAT, riconoscimento carattere scientifico dell'Istituto, dichiarazione dei redditi ecc.

Rimborsi missioni.

Monitoraggio H-Index su Google Scholar e Top-Italian Institute.

Indirizzo di posta istituzionale: dirscientifica@gaslini.org

Pec: dirscientifica@pecgaslini.it

Telefono: 01056362326-01056362806

Fax: 0103776590

### **Staff**

Eva Canepa, coadiutore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3919

Fax: +39 010 3730671

E-mail: evacanepa@gaslini.org

Settore di attività: Rendicontazione economica progetti di ricerca, Entrate, Controlling e Reporting

Stefano Canu, tecnico programmatore

Telefono: +39 010 5636.3922

Fax: +39 010 3730671

E-mail: stefanocanu@gaslini.org

Settore di attività: Gestione rimborsi spese personale e pazienti, Rendicontazioni ricerca finalizzata

Anna Cesarini, tecnico programmatore

Telefono: +39 010 5636.3926

Fax: +39 010 3730671

E-mail: annacesarini@gaslini.org

Settore di attività: Gestione Contabilità sezionale Ciclo Passivo, Rendicontazioni economiche, Grafica

### **SETTORE AMMINISTRAZIONE PROGETTI DI RICERCA**

Il settore è dedicato alle attività di supporto informativo e di amministrazione dei progetti di ricerca, attraverso le seguenti attività:

Scouting e diffusione di bandi per il finanziamento della ricerca che rientrano nelle attività di ricerca finalizzata e di ricerca corrente.

Supporto ai ricercatori dell'Istituto nell'impostazione progettuale.

Gestione amministrativa delle Grant Applications.

Report scientifici e Rendicontazione annuale dell'attività scientifica della Ricerca Corrente.

Attività di Technology Transfer.

Gestione tecnico-amministrativa dell'attività di carattere scientifico commissionata da terzi per la cessione di servizi della ricerca.

Redazione della documentazione scientifica per pratiche inerenti il riconoscimento del carattere scientifico dell'Istituto, indagini ISTAT, adesione a Reti IRCCS.

Traduzione, redazione e revisione linguistica in lingua straniera (inglese e francese).

Indirizzo di posta istituzionale: dirscientifica@gaslini.org

Pec: dirscientifica@pecgaslini.it

Telefono: 01056362326-01056362806

Fax: 0103776590

### **Staff**

Laura Accame, assistente amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3925

Fax: +39 010 3730671

E-mail: lauraaccame@gaslini.org

Settore di attività: Gestione progetti di ricerca internazionali, grant applications, scouting, consulenza progettuale e scientifica.

Anna Capurro, collaboratore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3916

Fax: +39 010 3730671

E-mail: annacapurro@gaslini.org

Settore di attività: Traduzione, redazione e revisione linguistica in inglese e francese.

Maria Caterina Cogorno, collaboratore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3911

Fax: + 39 010 3730671

E-mail: caterinacogorno@gaslini.org

Settore di attività: Gestione progetti di ricerca, attività tecnico-amministrativa.

Claudia Cocco, collaboratore

Telefono: +39 010 5636.3923

Fax: +39 010 3730671

E-mail: claudiacocco@gaslini.org

Settore di attività: Grant applications, scouting, consulenza progettuale, reporting scientifico.

Laura Diamanti, assistente amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3914

Fax: +39 010 3730671

E-mail: lauradiamanti@gaslini.org

Settore di attività: Rendicontazione pubblicazioni scientifiche.

Giuseppina Fabbri, assistente amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3931

Fax: + 39 010 3730671

E-mail: giuseppinafabbrri@gaslini.org

Settore di attività: Procedimenti e atti amministrativi.

Vincenza Nalbone, coadiutore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3908

Fax: +39 010 3730671

E-mail: vincenzanalbone@gaslini.org

Settore di attività: Report scientifici, attività tecnico- amministrativa.

### **BIBLIOTECA SCIENTIFICA**

Il suo patrimonio è costituito da circa 5.000 titoli delle principali case editrici e società scientifiche internazionali, in formato elettronico. Ad esso si aggiunge l'accesso alle più conosciute banche dati e a siti di informazione biomediche.

La disponibilità di questa ampia offerta di risorse è frutto della partecipazione al Servizio Biblosan del Ministero della Salute ed alla rete ligure Infor\_Biomed con i quali l'Istituto condivide ed acquista i propri prodotti editoriali. Il servizio di Document Delivery si svolge tramite il network NILDE e l'appartenenza al catalogo nazionale collettivo dei periodici ACNP. Il personale si occupa anche della formazione dell'utenza, promuovendo seminari degli editori, organizzando corsi ECM e laboratori didattici per gli studenti del corso di laurea in Infermieristica Pediatrica che ha sede in Istituto.

Indirizzo di posta istituzionale: dirscientifica@gaslini.org

Pec: dirscientifica@pecgaslini.it

Telefono: 01056362326-01056362806

Fax: 0103776590

### **Staff**

Angela Carbonaro, collaboratore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3928

Fax: +39 010 3730671

E-mail: angelacarbonaro@gaslini.org

Settore di attività: Gestione reti, Ricerca bibliografica e relativa formazione, Document delivery.

Orietta Poggi, coadiutore amministrativo

Telefono: +39 010 5636.3929

Fax: +39 010 3730671

E-mail: [oriettapoggi@gaslini.org](mailto:oriettapoggi@gaslini.org)

Settore di attività: Document delivery, Gestione catalogo nazionale periodici, Supporto utenza, Gestione seminari scientifici.

## RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017

L'attività scientifica svolta nel corso dell'anno 2017 si è focalizzata su 3 principali tematiche:

1. l'attività scientifica nel campo della **Epidemiologia Clinica**;
2. l'attività di ricerca tramite l'utilizzo dei **Registri di Malattia**;
3. assistenza scientifica ed amministrativa per le pratiche collegate alla presentazione di progetti al Comitato Etico Regionale (CER).

**Epidemiologia clinica:** tale attività è relativa all'organizzazione e alla stesura di protocolli di ricerca sia di studi clinici controllati (randomizzati e non randomizzati), sia di studi prettamente osservazionali e di studi descrittivi (studi caso-controllo, studi di valutazione di accuratezza diagnostica, studi di validazione di strumenti diagnostici). In particolare l'attività è stata rivolta anche all'assistenza nella preparazione e nella costruzione di schede di rilevazione dei dati, alla costruzione, aggiornamento e mantenimento di Banche Dati computerizzate, al controllo della qualità dei dati secondo le "Standard Operation Procedures" e, dove richiesto, in accordo alle regole di "Good Clinical Practice". Inoltre il supporto alle varie U.O. è stato soprattutto incentrato sugli aspetti metodologici della ricerca: scelta del tipo di reclutamento e di randomizzazione dei pazienti, calcolo della numerosità campionaria necessaria, consigli sulle tecniche per evitare il bias in fase di progettazione degli studi sia sperimentali che osservazionali.

L'attività è stata svolta in collaborazione con diverse U.O. dell'istituto (principalmente Clinica Pediatrica e Reumatologia, Ematologia, Oncologia, Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria, Malattie infettive, Patologia Neonatale e Clinica Pediatrica ed Endocrinologia) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Il personale della UOSID ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche.

In termini di risultati di questa attività, il personale della U.O.S.I.D. è stato autore o co-autore, (dati aggiornati al 31/12/2017) di 28 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 156,837 e per un IF Ministeriale pari a 129. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 5,601. Tredici di questi lavori (46,4%) hanno un IF >4 e, tra questi, una pubblicazione, ha un IF pari a 47,831 (Rivista: "Lancet" - IF Ministeriale: 15), e uno ha un IF pari a 12,811 (Rivista: "Annals of the Rheumatic Diseases" - IF Ministeriale: 10).

**Registri di Malattia:** l'attività è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) Registro Regionale per l'Ipoacusia Congenita Neonatale e si è attivato il registro europeo SIOPE sui bambini con neuroblastoma e infiltrazione del canale spinale (NB-SCI).

Al RINB, già trasferito su una piattaforma web sicura presso Cineca, è stata preparata la scheda "SmartLab" che permette la refertazione online dei campioni biochimici e biologici inviati all'interno del progetto di centralizzazione dei dati patologici dei tumori neuroblastici periferici. All'interno del progetto ROT, e grazie alla partecipazione a progetti di ricerca europei si è conclusa la preparazione del "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale, e si è continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore (progetto

PanCareSurFup e IGHG). Grazie al progetto Survivorship Passport il Gaslini è entrato a far parte del network di eccellenza europeo per la pediatria oncologica (PaedCanERN).

Inoltre, la U.O.S.I.D. sta collaborando con la casistica istituzionale al progetto europeo PanCareLIFE, per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

All'interno dei vari progetti Europei cui collabora la U.O.S.I.D. mantiene strette collaborazioni con diversi centri di ricerca internazionali. Tra questi, i più importanti sono: Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito, University of Mainz, Germania; Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia, St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria. La Dr.ssa Pistorio è inoltre membro dello Steering Committee del progetto NECTARINE della Società Europea di anesthesiologia. La Dr.ssa Calevo è inoltre membro della Cochrane Collaboration. Inoltre, a livello Italiano, la U.O.S.I.D. collabora principalmente con il CINECA; con la clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca, con l'Università di Padova, con l'Università di Pavia e con l'Ospedale San Paolo di Savona.

## **PROGRAMMAZIONE 2018-2020**

### **Epidemiologia clinica e registri di malattia in pediatria (Area: Epidemiologia Clinica in ambito pediatrico)**

**Obiettivo:** i) Contribuire con supporto metodologico e biostatistico al disegno e l'analisi di studi clinici, di laboratorio o epidemiologici in vari aspetti della ricerca di base e applicata in campo pediatrico; ii) Condurre studi di farmacovigilanza in ambito di reumatologia pediatrica; iii) Condurre studi di Validazione di strumenti diagnostici in ambito pediatrico e promuovere la realizzazione di Revisioni Sistematiche e di Meta-Analisi; iv) mantenere e migliorare i registri di malattia attivi presso la U.O.S.I.D.; v) Continuare il supporto scientifico ed amministrativo per le pratiche collegate al CER.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

In collaborazione con colleghi di differenti Unità Operative istituzionali, nazionali o internazionali, il personale sarà responsabile del disegno dello studio, predisposizione di schede raccolta dati e data base, monitoraggio dati, inserimento dati ed analisi di dati clinici.

L'attività prevista include la collaborazione metodologico-statistica per analisi di dati di studi clinici controllati, di studi osservazionali e di studi a scopo descrittivo principalmente nei seguenti settori di ricerca: reumatologia, pneumologia/allergologia, emato-oncologia, endocrinologia, malattie metaboliche, infettivologia e neonatologia. Particolare attenzione verrà riservata all'analisi degli effetti a distanza delle terapie antitumorali.

L'attività collaborativa riguarderà il supporto per: i) Stesura dei protocolli e per l'analisi di dati di studi sperimentali; ii) Validazione di strumenti diagnostici standardizzati clinici e/o radiologico/ecografici per la valutazione dell'attività e del danno articolare/muscolare; iii) Sviluppo di nuovi sistemi classificativi per la diagnosi, e di nuovi

criteri standardizzati per la valutazione dell'outcome; iv) Realizzazione di revisioni sistematiche e di meta-analisi; v) analisi della complessità assistenziale infermieristica in Istituto (Gaslini score).

#### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

PRINTO. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, Dipartimento integrato di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.S.D. Centro Fibrosi Cistica, Laboratorio di Oncologia, U.O.C. Laboratorio Analisi.

#### Collaborazioni Esterne

Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito, Academic Medical Center, Amsterdam, Olanda; University of Mainz, Germania; University of Birmingham, Regno Unito; Institute Gustave Roussy, Parigi, Francia, St. Anna Children's Hospital, Vienna Austria; CINECA, Bologna; Clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca, Monza; Università di Pavia, Ospedale San Paolo di Savona; Cochrane Collaboration, Londra, Regno Unito.

#### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Ravelli Angelo, Davì Sergio, Bracciolini G, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, van Dijkhuizen EvertH, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, Gattinara M, Pontikaki I, Insalaco A, De Benedetti F, Civino A, Presta G, Breda L, Marzetti V, Pastore S, Magni-Manzoni S, Maggio MC, Garofalo F, Rigante D, Gattorno Marco, Malattia Clara, Picco Paolo, Viola S, Lanni Stefano, Ruperto Nicolino, Martini Alberto; Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. Lancet 2017; 389: 909-916.	47.831	15
Rider LG, Aggarwal R, Pistorio Angela, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica RJ, de Oliveira SK, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli Angelo, Reed AM, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Saad Magalhaes C, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto Nicolino; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis. Annals of the	12.811	10

Rheumatic Diseases 2017; 76(5): 782-791.		
Rider LG, Aggarwal R, Pistorio Angela, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica RJ, de Oliveira SK, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli Angelo, Reed AM, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Magalhaes CS, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto Nicolino; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis. <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 2017; 69(5): 911-923.	6.918	6
Romantsik O, Bruschetti M, Calevo Maria Grazia, Banzi R, Ley D. Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of ontraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation-an overview of systematic reviews (Protocol) <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017; 6: CD012706.	6.264	3
Moresco L, Calevo Maria Grazia, Bruschetti M. Antibiotics for the management of transient tachypnea of the newborn (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017; 11: CD012872.	6.264	6
Romantsik O, Calevo Maria Grazia, Bruschetti M. Headmidline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017; 7: CD012362.	6.264	6
Bruschetti M, O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Zappettini S, Calevo Maria Grazia. Sustained versus standard inflations during neonatal <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017; 7: CD004953.	6.264	6
Romantsik O, Calevo Maria Grazia, Norman E, Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017; 5: CD012468.	6.264	6
Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria	5.168	6

Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 53194-53209.		
Rider LG, Ruperto Nicolino, Pistorio Angela, Erman B, Bayat N, Lachenbruch PA, Rockette H, Feldman BM, Huber AM, Hansen P, Oddis CV, Lundberg IE, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Chung L, Danko K, Fiorentino D, García-De la Torre I, Reed AM, Wook Song Y, Cimaz R, Cuttica RJ, Pilkington CA, Martini Alberto, van der Net J, Maillard S, Miller FW, Vencovsky J, Aggarwal R; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. <i>Rheumatology</i> 2017; 56: 1884-1893.	4.818	6

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

Di recente costituzione, l'U.O.S.I.D. Centro Trial costituirà l'unità di supporto interdipartimentale per lo sviluppo, la gestione, la conduzione di sperimentazioni cliniche per l'Istituto, rappresentando il fulcro d'azione tra gli sperimentatori del nostro istituto ed i promotori, sia accademici o commerciali, nell'ambito di protocolli di ricerca, dalla fase I alla fase IV. L'unità si ispirerà all'attività scientifica del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), un network di ricerca internazionale no profit che nei suoi oltre 20 anni di attività ha coordinato progetti che hanno arruolato circa 40,000 bambini con malattie reumatiche da circa 300 centri in 70 paesi in tutto il mondo.

*Supporto scientifico ed amministrativo ai ricercatori in clinical trial pediatrici*

### Obiettivo

L'unità verrà organizzata come un servizio dell'ospedale a disposizione dei ricercatori dell'Istituto offrendo le competenze interdisciplinari per lo svolgimento delle seguenti attività:

- Assistenza e consulenza nella progettazione e realizzazione di studi di fattibilità.
- Supporto nella fase di stesura di protocolli di ricerca, consulenza metodologica e coordinamento e ottimizzazione degli aspetti documentali, regolatori e amministrativi.
- Verifica della conformità alle Good Clinical Practice (GCP) e alle normative nazionale ed europee legate alla ricerca pediatrica.
- Mediazione tra Unità Operative e Promotori al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi previsti dagli studi e degli standard qualitativi dei dati.
- Assistenza nella fase di analisi e pubblicazione dei risultati della ricerca.

### Descrizione

L'unità si metterà a disposizione dell'Istituto nelle fasi di progettazione, coordinamento e conduzione di sperimentazioni cliniche mono o multicentriche, con coinvolgimento nazionale o internazionale con il coinvolgimento di coordinatori di progetti, data monitor, ecc. Con l'ausilio di personale tecnico informatico specializzato si intende altresì semplificare e digitalizzare i processi di creazione, attivazione e conduzione di clinical trial, ad esempio attraverso la progettazione di eCRF e database web.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

#### Collaborazioni Interne

- L'U.O.S.I.D. Centro Trial collaborerà con tutte le UOC/UOSD/UOSID dell'Istituto che ne richiederanno l'intervento.
- La nostra U.O.S.I.D. collaborerà in particolare con l'UOSID Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto, soprattutto nella fase di progettazione ed analisi.
- Collaborazione con Comitato Etico Regionale (CER) e enti regolatori italiani ed esteri.

**Collaborazioni Esterne**

l'Unità Centro Trial intende contribuire attivamente al lavoro dell'Italian Network for Paediatric Clinical Trials (INCiPiT, [www.incipit-ped.net](http://www.incipit-ped.net)) nel quale il Dr Rupertto riveste il ruolo di Vice-Presidente.

## **Trials Clinici - Anno 2017**

Anno	UO	Titolo studio
2001	Oncologia	Primo studio cooperativo europeo per il neuroblastoma ad alto rischio.
2002	Neuropsichiatria Infantile	La tossina Botulinica A (BT-A) nel trattamento della spasticità in età evolutiva.
2003	Lab. Oncologia	Isolamento di cellule endoteliali tumorali ed identificazione di nuovi marcatori tumorali in pazienti affetti da Neuroblastoma.
2003	Ematologia	Registro internazionale delle neutropenie croniche gravi.
2003	Oncologia	Tumore di Wilms 2003-11-13. Protocollo diagnostico-terapeutico.
2004	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Istituzione di Biobanca per pazienti affetti da malattie reumatiche dell'età pediatrica.
2004	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Neuroblastoma ad alto rischio refrattario alla terapia o ricaduto dopo autotrapianto: studio pilota sulla tossicità ed attività antitumorale dell'allograpianto da donatore familiare compatibile o aploidentico.
2005	Oncologia	EpSSG NRSTS 2005 - a protocol for Localized Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas.
2005	Chirurgia Pediatrica	Inoculazione di tossina botulinica per il trattamento dell'acalasia dello sfintere anale interno.
2005	Oncologia	Protocollo per i pazienti con rhabdomiosarcoma non metastatico in età pediatrica.
2006	Oncologia	Protocollo terapeutico AIEOP-LH 2004.
2006	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio sulla storia naturale dello sviluppo del diabete di tipo 1.
2006	Ematologia	Uso del filgrastim peghilato nelle neutropenie croniche severe.
2007	Centro di Dialisi	Analisi proteomica degli effluenti peritoneali in pazienti trattati con dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD). Biocompatibilità e funzioni anti-ossidanti.
2007	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antiblastico in età pediatrica.
2007	Ematologia	Interfant 2006 per il trattamento dei bambini di età inferiore ad 1 anno affetti da leucemia linfoblastica acuta.
2008	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	A multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome and apnoea in infants.

2008	Nefrologia e Trapianto Rene	Efficacia di anticorpi monoclonali anti-CD20 in pazienti con Sindrome Nefrosica resistente alla terapia combinata con steroidi ed inibitori delle calcineurine.
2008	Lab. Biologia Molecolare	Impiego del materiale della BIT - Biobanca Integrata Tessuto-genomica - dell'Istituto "G. Gaslini" per diagnosi e ricerca.
2008	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Ipogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale.
2008	Oncologia	Norme per la gestione del materiale biologico e per il suo impiego a scopo diagnostico e di ricerca nel neuroblastoma.
2008	Neurochirurgia	Progetto Pensiero: centralizzazione istologica ed attivazione del Registro nazionale dei Tumori del Sistema nervoso Centrale.
2009	Gastroenterologia pediatrica ed endoscopia digestiva	A multicentre, prospective, long-term, registry of pediatric patients with Crohn's disease.
2009	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Anticorpo monoclonale anti TNF (Etanercept) per il trattamento della GvHD acuta refrattaria alla terapia steroidea di prima linea.
2009	Clinica Pediatrica e Reumatologia	EUROFEVER. La Rete Europea EULAR/PReS per la creazione di un registro relativo alla classificazione delle malattie auto infiammatorie in età pediatrica.
2009	Nefrologia e Trapianto Rene	Pediatric chronic kidney disease and cardiovascular complications.
2009	Ematologia	Treatment study for children and adolescents with acute Promyelocytic Leukemia.
2009	Ematologia	Valutazione preclinica di piccole molecole come potenziali agenti terapeutici in Anemia di Fanconi.
2010	Clinica Pediatrica e Reumatologia	A long term, multi-center, longitudinal post-marketing, observational registry to assess long term safety and effectiveness of HUMIRA (Adalimumab) in children with moderate to severe active polyartricular or polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (JIA) - STRIVE.
2010	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry.
2010	Ematologia	Raccolta di dati clinici nell'ambito di diagnostica comprensiva di Anemia di Fanconi: creazione di un database clinico-biologico.
2010	Ematologia	Ricerca del glucano nel liquor in una popolazione di soggetti in trattamento per leucemia linfoblastica acuta/linfoma non Hodgkin.

2010	Genetica Medica	Studio dei sistemi di trasporto ionico nell'epitelio bronchiale umano.
2010	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterine.
2011	Oncologia	A SIOPEN Study - Studio di fase I/II per dose e schedula dell'anticorpo monoclonale anti GD2 ch 14.18/CHO in infusione continua associato a Aldesleuchina (IL2) in pazienti con neuroblastoma refrattario o recidivato.
2011	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Database del forum europeo sulla crescita increlex® (iniezione di mecasermin [origine rdna]): registro europeo per monitorare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di increlex®.
2011	Oncologia	Espressione di ABCB1/P-glycoprotein come fattore per la stratificazione biologica dell'osteosarcoma non metastatico delle estremità: studio prospettico.
2011	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Farmacovigilanza in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (Pharmachild). Un registro di PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) e PRES (Pediatric Rheumatology European Society).
2011	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Follow-up dei pazienti a rischio per bronchiolite obliterante dopo trapianto di cellule staminali allogeniche.
2011	Centro Fibrosi Cistica	Partecipazione del Centro Fibrosi Cistica di Genova al Registro Italiano di Fibrosi Cistica presso l'Istituto Superiore di Sanità.
2011	Centro Malattie Rare	Programma internazionale, osservazionale, non interventistico, volontario sulle Malattie da accumulo lisosomiale.
2011	Ematologia	Protocollo collaborativo internazionale per il trattamento di bambini ed adolescenti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta.
2011	Centro Malattie Rare	Registry for patients with Niemann-Pick Type C Disease.
2011	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso	Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria.
2011	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio epidemiologico descrittivo, sull'identificazione dello stato di metilazione del genoma in bambini con bassa statura idiopatica.
2011	Genetica Medica	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene RET.

2011	Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per la valutazione della sicurezza ed efficacia di Midazolam intranasale (USL261) nel trattamento delle crisi epilettiche a grappolo in pazienti ambulatoriali - ARTEMIS1
2011	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Uso della metformina in pazienti pediatrici obesi.
2011	Patologia Neonatale	Validazione dello strumento "champs" per la valutazione del rischio di caduta del minore ricoverato in ospedale pediatrico.
2011	Lab. Oncologia	Validazione, caratterizzazione e bersagliamento selettivo di nuovi marcatori tumorali in pazienti affetti da neuroblastoma.
2011	Ematologia	Valutazione del profilo metabolomico in siero e urina di pazienti con Anemia di Fanconi.
2012	Centro di Emostasi e Trombosi	30 day, open-label, active-controlled, randomized study of the safety, efficacy and the pharmacodynamic properties of oral rivaroxaban in children with various manifestations of venous thrombosis.
2012	Oncologia	European low and intermediate risk neuroblastoma - SIOPEN study.
2012	Genetica Medica	Identificazione delle basi genetiche dell'Anomalia di Poland.
2012	Centro di Dialisi	International Pediatric Peritoneal Biopsy Study in Children.
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	La Risonanza Magnetica Total-Body nella valutazione del paziente affetto da dermatomiosite giovanile.
2012	Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria	Prevalenza della resistenza ai macrolidi in Mycoplasma pneumoniae in una popolazione pediatrica affetta da infezioni delle vie aeree inferiori.
2012	Oncologia	Protocollo di reinduzione per pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio in prima recidiva.
2012	Nefrologia e Trapianto Rene	Protocollo prospettico di studio del parenchima renale con sequenza DWI-MR nelle infezioni alte delle vie urinarie per la ricerca di focolai parenchimali.
2012	Neurochirurgia	Sequenziamento dell'intero genoma e/o esoma in casi familiari e sporadici di Difetti del Tubo Neurale mediante sequenziamento massivo di nuova generazione (NGS).
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Standardizzazione dell'esame ecografico articolare nei pazienti con artrite idiopatica giovanile.

2012	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso Placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Sitagliptin in pazienti pediatrici affetti da Diabete Mellito di tipo II scarsamente compensati.
2012	Oncologia	Studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato per il trattamento dei pazienti con osteosarcoma in recidiva.
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio di fase IIa, internazionale, multicentrico, in aperto, non controllato per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di 4 infusioni per via endovenosa di rituximab da 375 mg/m <sup>2</sup> ciascuna in pazienti pediatrici affetti da grave granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica.
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio di fase IV per valutare la riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA) che manifestano anomalie nei parametri di laboratorio durante il trattamento con tocilizumab.
2012	Genetica Medica	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene PHOX2B.
2012	Ematologia	Studio multicentrico di fase II per valutare l'attività e la tossicità della Citarabina Liposomiale nel trattamento di bambini ed adolescenti con leucemia acuta linfoblastica e localizzazione meningeo resistente o in ricaduta dopo trattamento sistemico e intrarachideo.
2012	Centro Fibrosi Cistica	Studio multicentrico prospettico, controllato verso placebo in doppio cieco randomizzato (di fase III) per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza di anticorpi policlonali aviari Anti-Pseudomonas (IgY) nella prevenzione delle infezioni ricorrenti da Pseudomonas aeruginosa nei pazienti con fibrosi cistica.
2012	Ematologia	Studio pilota, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, per esplorare la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di somministrazioni intravenose multiple di NI-0501, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN $\gamma$ ), in pazienti pediatrici con Linfoistiocitosi Emofagocitica primaria (HLH) riattivata.

2012	Oncologia	Trial internazionale per bambini e adolescenti con LNH a cellule B o LLA-B: valutazione dell'efficacia e della sicurezza del Rituximab nei pazienti ad alto rischio.
2012	Pneumologia Pediatria ed Endoscopia Respiratoria	Twenty-four month, multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and cost-effectiveness of allergen specific sublingual immunotherapy (SLIT) in combination with standard of care (SoC) in pediatric allergic asthma.
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Validazione del questionario multidimensionale per la dermatomiosite giovanile Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report (JDMAR).
2012	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica.
2013	Neuropsichiatria Infantile	A three-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of two trough-ranges of everolimus as adjunctive therapy in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) who have refractory partial-onset seizures.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Comparazione tra esame ecografico e risonanza magnetica nei pazienti con artrite idiopatica giovanile.
2013	Chirurgia Pediatria	Determinazione del rischio relativo di tumore del colon-retto in pazienti con malattia di Hirschsprung - Determination of the relative risk of colorectal cancer in Hirschsprung patients.
2013	Oncologia	Efficacia diagnostica e implicazioni prognostiche della metodica 18F-DOPAPET/CT nello studio del neuroblastoma ad alto rischio: confronto con la scintigrafia con I-123-MIBG.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Immunizzazione anti-biofarmaceutici: predittori e analisi della rilevanza clinica per minimizzare il rischio di immunizzazione nell'artrite reumatoide e nell'artrite idiopatica giovanile (sottostudio di Pharmachild-Farmacovigilanza in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile). Un registro di PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) e PRES (Pediatric Rheumatology European Society).

2013	Ematologia	International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL2010.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	MD-Paedigree - Integrazione di dati e processi nell'artrite idiopatica giovanile.
2013	Malattie Infettive	Multi-center studies to understand the epidemiology, diagnosis, and treatment of pediatric invasive fungal infections.
2013	Oncologia	Multinational European Trial Children with Opsoclonus Myoclonus Syndrome/ Dancing Eye Syndrome.
2013	Medicina Fisica e Riabilitazione	Percezione multisensoriale delle azioni e trattamento riabilitativo.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Progetto IPERN (Italian PEdiatric Rheumatology Network) - Registro online per lo studio dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile in trattamento con farmaci biologici.
2013	Ematologia	Screening per lesioni precursori di carcinoma di cellule squamose nella cavità orale di pazienti affetti da Anemia di Fanconi in Italia.
2013	Oncologia	Studio di fase I/II, multicentrico, in aperto, di definizione della dose, per una valutazione della sicurezza e della tollerabilità e una valutazione preliminare dell'efficacia di nab-paclitaxel in soggetti in età pediatrica con tumori solidi recidivati o refrattari.
2013	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio di fase Ib, in aperto, multicentrico, per la valutazione della farmacocinetica, della farmacodinamica e della sicurezza di tocilizumab somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica.
2013	Ematologia	Studio di fase II, multicentrico, non controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib per via orale in pazienti pediatrici affetti da leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi o da leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica o accelerata resistente o intollerante a imatinib o dasatinib.
2013	Cardiologia	Studio in doppio cieco su efficacia e sicurezza dell'inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 tadalafil in pazienti pediatrici con ipertensione arteriosa polmonare.
2013	Ematologia	Studio multicentrico per il monitoraggio a lungo termine dei pazienti affetti da HLH che hanno ricevuto un trattamento con NI-0501, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN $\gamma$ ).

2013	Centro Malattie Rare	Studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, di SBC-102 in pazienti con carenza di lipasi acida lisosomiale.
2013	Nefrologia e Trapianto Rene	Studio osservazionale, multicentrico, multinazionale, con follow-up a lungo termine su pazienti affetti da Sindrome Emolitico-Uremica Atipica (SEU atipica) e trattati con eculizumab in uno studio clinico precedente.
2013	Nefrologia e Trapianto Rene	Studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, multinazionale su pazienti affetti da Sindrome Emolitico-Uremica Atipica (aHUS Registry).
2013	Nefrologia e Trapianto Rene	Studio prospettico e randomizzato per ottimizzare la terapia con prednisone nelle recidive della sindrome nefrosica idiopatica dei bambini (Studio PROPINE).
2013	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio randomizzato adattativo in doppio cieco, controllato versus placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza e l'efficacia di UX007 somministrato a pazienti affetti da sindrome da deficienza del trasportatore di glucosio 1.
2013	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Utilizzo della ciclofosfamide dopo trapianto aploidentico di cellule staminali aploidentico midollari emopoietiche non t depletato.
2014	Clinica Pediatrica e Reumatologia	A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/ dosing frequency reduction and open label long term treatment epochs.
2014	Centro Malattie Rare	An Observational Disease and Clinical Outcomes Registry of Patients with Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency (Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease) and Carriers of the Disorder.
2014	Centro di Emostasi e Trombosi	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A.
2014	Neuroradiologia	Creazione di un database di studi RM in soggetti in età pediatrica normali e affetti da malattie neurologiche rare.
2014	Nefrologia e Trapianto Rene	CureGN: Cure Glomerulonephropathy Network.

2014	Patologia Neonatale	Efficacia e sicurezza di paracetamolo in confronto a ibuprofene nel trattamento del dotto arterioso pervio nei neonati pretermine. Studio randomizzato, in aperto, controllato verso farmaco di confronto, prospettico.
2014	Epidemiologia e Biostatistica	Il passaporto dei lungo-sopravvivenenti a tumore pediatrico (LSTP). Valutazione dell'impatto psicologico della sua consegna ai "guariti" o ai loro genitori.
2014	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari	Le cellule staminali del sangue nei guariti di leucemia.
2014	Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva	Mantenimento della remissione nella rettocolite ulcerosa in età pediatrica: nuove strategie terapeutiche.
2014	Epidemiologia e Biostatistica	PanCareLIFE (PCL): PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to improve Quality of Life after Cancer during childhood, Adolescence and Young Adulthood.
2014	Epidemiologia e Biostatistica	PanCareSurFup: protocollo di studio osservazionale retrospettivo caso controllo sui soggetti fuori terapia dopo tumore pediatrico.
2014	Oncologia	Preservazione della fertilità in pazienti che effettuino terapie gonadotossiche.
2014	Nefrologia e Trapianto Rene	Profilassi antibiotica e danno renale nelle anomalie congenite del rene e delle vie urinarie.
2014	Epidemiologia e Biostatistica	Protocollo di Studio Osservazionale Retrospettivo sui soggetti fuori terapia dopo tumore pediatrico - Registro Ospedaliero dei Centri della Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica (AIEOP).
2014	Epidemiologia e Biostatistica	Registro Italiano dei tumori Neuroblastici periferici (RINB) - Registro dei Centri della Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica. Protocollo di studio osservazionale retrospettivo e prospettico dei tumori Neuroblastici periferici (RINB)
2014	Genetica Medica	Sequenziamento di Nuova Generazione (NGS) per l'analisi genetica di malattie caratterizzate da estrema eterogeneità genetica con le finalità di individuarne i geni responsabili e delineare un protocollo diagnostico.

2014	Clinica Pediatrica e Reumatologia	$\beta$ -SPECIFIC 4 Patients: Study of Pediatric Efficacy and Safety with First-line use of Canakinumab - An open-label canakinumab (ACZ885) dose reduction or dose interval prolongation efficacy and safety study in patients with active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA).
2014	Oculistica	Studio di sorveglianza a lungo termine su latanoprost per il monitoraggio delle alterazioni dell'occhio in termini di iperpigmentazione nelle popolazioni pediatriche.
2014	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale	Studio controllato di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con procedura fittizia per valutare l'efficacia e la sicurezza clinica di ISIS 396443 somministrato per via intratecale in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale a insorgenza infantile.
2014	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari	Studio dei geni di staminalità in pazienti trapiantati con cellule staminali ematopoietiche: valutazione dell'espressione genica a time points dopo trapianto.
2014	Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale	Studio dell'attività immunoregolatoria delle cellule staminali mesenchimali sulle cellule dell'immunità innata.
2014	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio di estensione, multicentrico, in aperto, a lungo termine per valutare l'efficacia e la sicurezza di lacosamide come terapia aggiuntiva in soggetti pediatrici affetti da epilessia con crisi ad esordio parziale.
2014	Epidemiologia e Biostatistica	Studio di registro prospettico di pazienti con tumore neuroblastico periferico e invasione del canale spinale.
2014	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Studio multicentrico sull'efficacia, farmacocinetica/farmacogenomica dello schema a dosaggio ridotto di acido tranexamico nella chirurgia riparativa della craniostenosi.
2014	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di lacosamide come terapia aggiuntiva in soggetti con epilessia di età compresa tra 4 e 17 anni con crisi a insorgenza parziale.
2014	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio non interventistico sulla storia naturale di soggetti con Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP).

2014	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio osservazionale, non interventistico di follow-up a 5 anni dello studio: Studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso Placebo e Metformina per valutare la sicurezza e l'efficacia di Sitagliptin in pazienti pediatrici affetti da Diabete Mellito di tipo II scarsamente compensati.
2014	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari	Trapianto allogenico di cellule staminali con NiCord, cellule staminali e progenitrici, derivate d'OI sangue del cordone ombelicale, espanse exvivo, in pazienti adolescenti e adulti con neoplasie ematologiche.
2014	Nefrologia e Trapianto Rene	Validazione del dosaggio di anticorpi circolanti verso neo-autoantigeni glomerulari come biomarker surrogato dell'evoluzione della glomerulonefrite lupica.
2015	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Affidabilità del test di stimolo al glucagone nella diagnosi di deficit di ormone di crescita durante il periodo di transizione.
2015	Ematologia	Analisi della prevalenza della malattia di Gaucher in pazienti pediatrici selezionati tramite un appropriato algoritmo diagnostico.
2015	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso	Definizione dello spettro fenotipico associato a difetti molecolari del gene phox2B mediante ricerca di mutazioni non canoniche dello stesso gene in pazienti con episodi ricorrenti di alte.
2015	Centro di Emostasi e Trombosi	Donne con ridotto dosaggio di fattore della coagulazione VIII o IX con o senza sintomi emorragici.
2015	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Epidemiology of critical events, morbidity and mortality in neonatal anaesthesia: A European prospective multicentre observational study.
2015	Patologia Neonatale	Esito a lungo termine sui bambini arruolati nello studio ROPP-2008-01 precedentemente trattati con rhIGF-1/rhIGFBP-3 per la prevenzione della retinopatia del prematuro (ROP) o che hanno ricevuto cure neonatali standard.
2015	Nefrologia e Trapianto Rene	GIGA-Kids-genomics of IgAN-related disease in kids.
2015	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	I-GRO: Individualized Growth Response Optimization: Utilizzo nella Pratica Clinica.
2015	Oncologia	La fatigue nel bambino e nell'adolescente sottoposto a chemioterapia.

2015	Nefrologia e Trapianto Rene	Ofatumumab in children with steroid- and calcineurin-inhibitor-resistant nephrotic syndrome: a double-blind randomized, controlled, superiority trial.
2015	Nefrologia e Trapianto Rene	Ofatumumab versus Rituximab in children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: an open-label, randomized, controlled, superiority trial.
2015	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Predittori di remissione persistente dopo sospensione della terapia con farmaco biologico Etanercept, in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che abbiano raggiunto la remissione clinica: sviluppo di linee guida per la sospensione dell'Etanercept.
2015	Neuroradiologia	Proposal and validation of a Magnetic resonance-based semi-quantitative score for Spinal canal invasion in neuroblastoma.
2015	Ematologia	Protocollo di studio multicentrico prospettico osservazionale sui sintomi muscoloscheletrici all'esordio in oncologia pediatrica e fattori predittivi nella diagnosi differenziale con l'AIG.
2015	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Protocollo di studio multicentrico prospettico osservazionale sui sintomi muscoloscheletrici all'esordio in oncologia pediatrica e fattori predittivi nella diagnosi differenziale con l'AIG.
2015	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari	Protocollo di studio osservazionale retrospettivo-prospettico sui soggetti arruolati nei centri AIEOP e IPINET
2015	Malattie Infettive	Protocollo di studio osservazionale retrospettivo-prospettico sui soggetti arruolati nei centri AIEOP e IPINET.
2015	Ematologia	Protocollo per la leucemia acuta mieloide in età pediatrica.
2015	Epidemiologia e Biostatistica	Registro Sindrome di Poland (RESIPO).
2015	Centro Fibrosi Cistica	Sicurezza ed efficacia dell'inalazione di bicarbonato in pazienti con Fibrosi Cistica.
2015	Ematologia	Sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) e malattie ALPS correlate: creazione di una rete nazionale (ALPS.IT.NET).

2015	Ematologia	Studio Adattativo di Fase 3 Controllato, in Aperto, Randomizzato per valutare l'Efficacia, la Sicurezza e la Tollerabilità dell'Anticorpo BiTE® Blinatumomab come Terapia di Consolidamento Rispetto alla Chemioterapia di Consolidamento Convenzionale in Soggetti Pediatrici con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B in Prima Recidiva ad Alto Rischio.
2015	Oncologia	Studio clinico randomizzato di Fase IIb A su bevacizumab aggiunto a temozolomide ± irinotecan in bambini con neuroblastoma refrattario recidivato - Studio BEACON-Neuroblastoma.
2015	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio di estensione di follow-up multicentrico di fase 3b per valutare la sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti con iponatremia euolemica o ipervolemica che hanno partecipato in precedenza a uno studio su SAMSCA® (tolvaptan) orale titolato.
2015	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a dosi multiple ascendenti per valutare la sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di PF-06252616 in ragazzi deambulanti con distrofia muscolare di Duchenne.
2015	Centro Fibrosi Cistica	Studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di VX-661 in combinazione con ivacaftor in soggetti di età pari e superiore a 12 anni, affetti da fibrosi cistica, omozigoti per la mutazione F508 del CFTR.
2015	Centro Fibrosi Cistica	Studio di fase 3, in aperto, di rollover per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con VX-661 in associazione con ivacaftor in soggetti di età pari o superiore a 12 anni affetti da fibrosi cistica, omozigoti o eterozigoti per la mutazione F508 del-CFTR.
2015	Oncologia	Studio di fase I in aperto, a dosaggio scalare, per determinare la MTD, la sicurezza, la PK e l'efficacia di afatinib in monoterapia nei bambini di età compresa tra 2 anni e <18 anni con tumori recidivanti/refrattari neuroectodermici, rabdomiosarcoma e/o altri tumori solidi con nota deregolazione della via ErbB indipendentemente dalla istologia tumorale.

2015	Oncologia	Studio Di Fase Iniziale, Multicentrico, In Aperto Sulla Sicurezza E La Farmacocinetica Dell'anticorpo Anti-Pd-L1 (MPDL3280A) In Pazienti Pediatrici E Giovani Adulti Con Tumori Solidi Trattati In Precedenza.
2015	Centro Fibrosi Cistica	Studio di terapia ottimale per l'eradicazione di Pseudomonas in fibrosi cistica (TORPEDO-FC).
2015	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Studio farmacologico prospettico sulla malattia veno-occlusiva epatica in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
2015	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale	Studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo per valutare sicurezza, tollerabilità ed efficacia a lungo termine di olesoxime 10 mg/kg in pazienti affetti da SMA.
2015	Ematologia	Studio multicentrico, in aperto, di fase II, per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e l'attività di Azacitidina e per confrontare Azacitidina con i controlli storici in soggetti pediatrici con sindrome mielodisplastica avanzata o leucemia mielomonocitica giovanile di nuova diagnosi non ancora sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
2015	Neuropsichiatria Infantile	Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di lacosamide come terapia aggiuntiva in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 1 mese e inferiore a 4 anni con crisi a insorgenza parziale.
2015	Ostetricia e Ginecologia	Studio osservazionale prospettico sul trattamento del carcinoma mammario in gravidanza e sul follow up delle donne che hanno avuto una gravidanza dopo diagnosi e trattamento di un carcinoma mammario.
2015	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Studio randomizzato multicentrico in aperto di fase 3b sugli effetti della sospensione del SAMSCAÒ (Tolvaptan) orale titolato sul sodio sierico, sulla farmacocinetica e sulla sicurezza in bambini e adolescenti ricoverati con iponatriemia euvolemica o ipervolemica.
2015	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, a dose flessibile per valutare la sicurezza e la tollerabilità di topiramato in monoterapia vs. levetiracetam in monoterapia in soggetti pediatrici con epilessia di nuova o recente insorgenza.

2015	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Un registro multicentrico, multinazionale, prospettico e osservazionale che riunisce i dati di sicurezza e di esito clinico nei pazienti con diagnosi di VOD epatica grave che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e sono trattati con Defitelio o terapie di supporto (gruppo di controllo).
2015	Neuroradiologia	Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell'ambito del neuroimaging pediatrico e fetale: comparazione con studi eseguiti su magnete a basso campo (1,5 T).
2015	Radiologia Clinica	Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell'ambito dell'imaging pediatrico: comparazione con studi eseguiti su magnete a basso campo (1,5 T).
2015	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Validazione del sistema di pletismografia a luce strutturata nella definizione del pattern respiratorio nelle patologie pediatriche neuromuscolari.
2015	Medicina Fisica e Riabilitazione	Valutazione della terapia assistita dell'arto superiore in pediatria.
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	A long term natural history study in Duchenne Muscular Dystrophy.
2016	Neurochirurgia	A phase I Study of EPZ-6438 (an EZH2 Inhibitor Tazemetostat) in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma.
2016	Neurochirurgia	An international prospective study on clinically standard-risk medulloblastoma in children older than 3 to 5 years with low-risk biological profile (PNET 5 MB – LR) or average-risk biological profile (PNET 5 MB –SR).
2016	Lab. Oncologia	Associazioni non casuali di anomalie cromosomiche numeriche in neuroblastomi con profilo genomico numerico.
2016	Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva	CD-GEMM (Celiac Disease Genomic, Enviromental, Microbiome and Matebolomic) study.
2016	Centro di Emostasi e Trombosi	Estensione a 10 anni dello studio osservazionale per valutare l'efficacia e i costi della profilassi secondaria verso la terapia a domanda con Kogenate Bayer nei pazienti affetti da emofilia grave POTTER-10.

2016	Clinica Pediatrica e Reumatologia	EULAR Web Library Imaging: creazione di una libreria web di immagini di lesioni/anomalie muscolo scheletriche di pazienti con patologie pediatriche reumatiche.
2016	Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva	Genetica e fenotipo nel bambino con disordini funzionali gastrointestinali (FGIDs).
2016	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	La consulenza di etica clinica in Terapia Intensiva Pediatrica.
2016	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso	La diplopia ad insorgenza acuta nei dipartimenti di emergenza pediatrica. Studio multicentrico.
2016	Centro di Emostasi e Trombosi	Multicenter, open-label, active-controlled, randomized study to evaluate the efficacy and safety of an age-and body weight-adjusted rivaroxaban regimen compared to standard of care in children with acute venous thromboembolism.
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Natural History of Pearson Syndrome.
2016	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Observational longitudinal study of growth patterns, body composition, energy expenditure and dietary intake in Italian infants and children with spinal muscular atrophy type I and II.
2016	Centro Fibrosi Cistica	Patient Engagement in Fibrosi Cistica: coinvolgimento attivo del paziente e del caregiver a confronto nel processo terapeutico.
2016	Neuropsichiatria Infantile	Progetto pilota passaporto clinico.
2016	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Promozione della salute in famiglie di pazienti con artrite idiopatica giovanile.
2016	Oncologia	Protocollo internazionale collaborativo per il trattamento delle Istiocitosi a Cellule di Langerhans.
2016	Neuropsichiatria Infantile	Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni SCN1A e PCDH19.
2016	Centro Fibrosi Cistica	Registro Osservazionale Europeo di pazienti affetti da Fibrosi Cistica (VOICE).
2016	Oncologia	Second international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in children and adolescent.

2016	Neuropsichiatria Infantile	Second study of cardiac involvement in ATP1A3-related syndromes.
2016	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Sindrome di Silver Russell: correlazione genotipo-fenotipo e snc.
2016	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari	Sperimentazione multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllata verso placebo di due dosi fisse di soluzione orale ZX008 (fenfluramina cloridrato) come terapia supplementare in bambini e giovani adulti affetti dalla sindrome di Dravet.
2016	Patologia Neonatale	Stimolazioni sensomotorie orali e periorali per ottimizzare l'alimentazione del pretermine: il ruolo del genitore e del professionista all'interno della TIN.
2016	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio clinico controllato e randomizzato in aperto di micofenolato mofetile (MMF) contro ciclofosfamide (CYC) per l'induzione della remissione nella poliarterite nodosa giovanile (PAN). The MYPAN trial.
2016	Neuropsichiatria Infantile	Studio della connettività cerebrale nell'Agenesia del corpo calloso.
2016	Nefrologia e Trapianto Rene	Studio delle determinanti genetiche e strutturali nella patologia malformativa dei reni e delle vie urinarie.
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Studio di estensione in aperto per pazienti con atrofia muscolare spinale che hanno partecipato precedentemente agli studi sperimentali su ISIS 396443.
2016	Patologia Neonatale	Studio di fase 2b, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di MEDI8897, un anticorpo monoclonale a lunga emivita diretto contro il virus respiratorio sinciziale, in neonati pretermine sani.
2016	Centro di Emostasi e Trombosi	Studio di fase I, in aperto, a dose singola, non randomizzato atto a valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica di Edoxaban in soggetti pediatrici.
2016	Oncologia	Studio di fase I/II, multicentrico, in aperto, a incremento progressivo della dose, sulla sicurezza e la farmacocinetica di cobimetinib in pazienti pediatrici e giovani adulti con tumori solidi precedentemente trattati.
2016	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Studio epidemiologico, osservazionale, prospettico multicentrico sui pazienti affetti da patologia neuromuscolare sottoposti ad anestesia o sedazione in Italia.

2016	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio in aperto, sequenziale, a dosi ripetute, crescenti, per la determinazione della dose di sarilumab, somministrato mediante iniezione sottocutanea (SC), in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 anni e 17 anni, affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp), seguito da una fase di estensione.
2016	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio in aperto, sequenziale, a dosi ripetute, crescenti, per la determinazione della dose di sarilumab, somministrato mediante iniezione sottocutanea (SC), in bambini e adolescenti, di età compresa tra 1 anno e 17 anni, affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs), seguito da una fase di estensione.
2016	Neuropsichiatria Infantile	Studio interventistico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, principio attivo di confronto (fluoxetina), a dose fissa di vortioxetina in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni con disturbo depressivo maggiore (DDM).
2016	Neuropsichiatria Infantile	Studio interventistico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, principio attivo di confronto (fluoxetina), a dose fissa di vortioxetina in pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 11 anni con disturbo depressivo maggiore (DDM).
2016	Ematologia	Studio multicentrico prospettico randomizzato che confronta la globulina anti timocite del cavallo (hATG) + la ciclosporina A (CsA) con o senza Eltrombopag quale terapia di prima linea per pazienti con anemia aplastica grave (RACE).
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Studio multicentrico, controllato con placebo, in doppio cieco, con estensione in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di SRP-4045 e SRP-4053 in pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne.
2016	Ematologia	Studio osservazionale sull'analisi dei telomeri nei pazienti pediatrici con insufficienza midollare in confronto alla popolazione di riferimento.
2016	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso	Studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli per la valutare la sicurezza e l'efficacia di domperidone in soggetti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 12 anni con nausea e vomito dovuti a gastroenterite acuta.

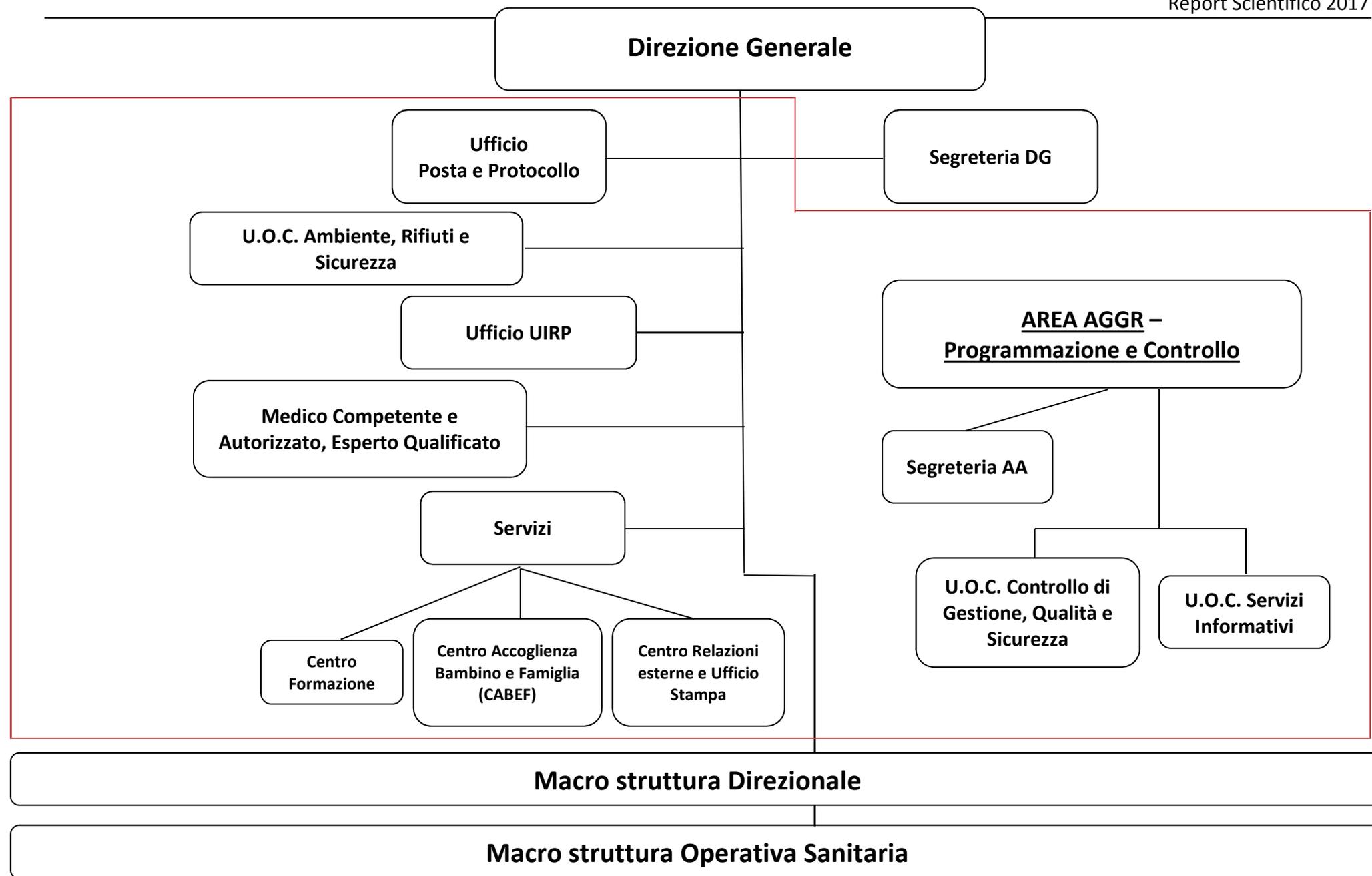
2016	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'iniezione di SAGE-547 nel trattamento di pazienti affetti da stato di male epilettico super-refrattario (SRSE).
2016	Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria	Studio spontaneo osservazionale: PR.01 Panallergeni in Pediatria - Follow-up 2015
2016	Centro di Emostasi e Trombosi	The European Pediatric Network for Haemophilia Management and the PedNet Haemophilia Registry.
2016	Ematologia	Trapianto Allogeneico di Cellule Staminali nei Bambini e negli Adolescenti con Leucemia Linfoblastica Acuta.
2016	Centro di Emostasi e Trombosi	Trattamento del deficit congenito FXIII, studio osservazionale, prospettico e multicentrico.
2016	Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso	Trial controllato randomizzato per valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con alti flussi vs ossigenoterapia a bassi flussi nella bronchiolite
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Uno studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di RO7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo I.
2016	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Uno studio in due parti in continuo, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, multicentrico per valutare la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia di RO7034067 in pazienti con atrofia muscolare spinale di tipo 2 e 3.
2016	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Valutazione del fenotipo immunologico in pazienti affetti da sindrome rohhadnet: studio osservazionale, multicentrico italiano.
2017	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation.
2017	Clinica Pediatrica e Reumatologia	A three-part randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis.

2017	Pneumologia Pediatria ed Endoscopia Respiratoria	Asma grave: messa a punto e implementazione di un Archivio longitudinale web-based. Sottoprogetti: studio caso controllo sui fattori di rischio e sugli aspetti neuropsicologici; studio caso controllo su impedenza respiratoria; studio sui determinanti metabolomici della risposta alla terapia con Omalizumab- Progetto della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI).
2017	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	ATP extracellulare e cellule Y regolatorie: nuovi bersagli terapeutici nella Distrofia Muscolare dei Cingoli da deficit di alfa-Sarcoglicano (LGMD2D).
2017	Neuropsichiatria Infantile	Emiplegia Alternante dell'Infanzia: studio di risonanza magnetica cerebrale, spettroscopia e trattografia per l'esplorazione dei meccanismi ictali e interictali di malattia.
2017	Dipartimento delle Professioni Sanitarie	La qualità di vita nei soggetti adolescenti con fibrosi cistica: uno studio pilota osservazionale.
2017	Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica	Può l'ecografia polmonare essere la tecnica diagnostica di scelta per la diagnosi di pneumotorace nel postoperatorio dell'intervento di correzione di Pectus Excavatum secondo NUSS?
2017	Neurochirurgia	SIOP CNS GCTII: Studio prospettico per la diagnosi ed il trattamento di bambini, adolescenti e giovani adulti con tumori a cellule germinali intracranici.
2017	Clinica Pediatrica e Endocrinologia	Sperimentazione di fase III multicentrica, randomizzata, in aperto, con controllo attivo e a gruppi paralleli volta a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di TransCon hGH somministrato una volta alla settimana rispetto alla terapia di sostituzione standard con hGH somministrata una volta al giorno nell'arco di 52 settimane in bambini in età prepuberale con deficit dell'ormone della crescita (GHD).
2017	Oncologia	Sperimentazione in aperto di Fase II, basata sul rischio, adattata alla risposta su nivolumab+brentuximab vedotin (N+Bv) seguita da brentuximab vedotin+bendamustina (Bv+B) per i partecipanti con risposta sub-ottimale, per bambini, adolescenti e giovani adulti con linfoma di Hodgkin classico (cHL) CD30+ recidivante/refrattario (R/R) dopo il fallimento della terapia di prima linea.

2017	Neurochirurgia	Studio clinico di Fase 2 su pomalidomide (CC-4047) in monoterapia per il trattamento di bambini e giovani adulti affetti da tumori cerebrali primari ricorrenti o progressivi.
2017	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di idebenone in pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD) che assumono glucocorticosteroidi.
2017	Oncologia	Studio in aperto, multicentrico, a gruppi paralleli per confrontare la farmacocinetica (PK), la farmacodinamica (PD) e la sicurezza di febuxostat tra pazienti pediatrici (6 ≤ età <18) e adulti.
2017	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Givinostat in pazienti deambulanti affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
2017	Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria	Studio nazionale, multicentrico, osservazionale e prospettico in real life per la valutazione del controllo dell'asma in pediatria – StudioControl'Asma.
2017	Centro di Emostasi e Trombosi	Studio Non Interventistico Retrospektivo e Prospettico per Valutare, nella Realtà Clinica, gli Aggiustamenti Posologici e gli Esiti Clinici conseguenti al trattamento con una Proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina a Lunga Durata di Azione (rIX-FP, IDELVION®) in Pazienti affetti da Emofilia B.
2017	Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Studio osservazionale a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia di Translarna nelle cure abituali.
2017	Ematologia	Studio Osservazionale AIEOP LLA 2017.
2017	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Studio osservazionale prospettico per la valutazione di incidenza, severità e outcome della GVHD cronica secondo i criteri della Consensus Conference NIH del 2015.
2017	Oncologia	Studio osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico su soggetti affetti da istiocitosi a Cellule di Langerhans-(ICL).
2017	Centro di Trapianto di Midollo Osseo	Studio osservazionale retrospettivo-prospettico multicentrico in pazienti affetti da Anemia di Blackfan-Diamond.

---

2017	Clinica Pediatrica e Reumatologia	Studio pilota, aperto, a braccio singolo, multicentrico per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di somministrazioni endovenose di NI-0501, anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN $\gamma$ ) in pazienti affetti da artrite giovanile idiopatica sistemica (SJIA) che sviluppano sindrome da attivazione macrofagica / linfoistocitosi emofagocitica secondaria (MAS/sHLH).
------	-----------------------------------	---



**DIREZIONE GENERALE**  
Area Aggregazione  
Programmazione e Controllo

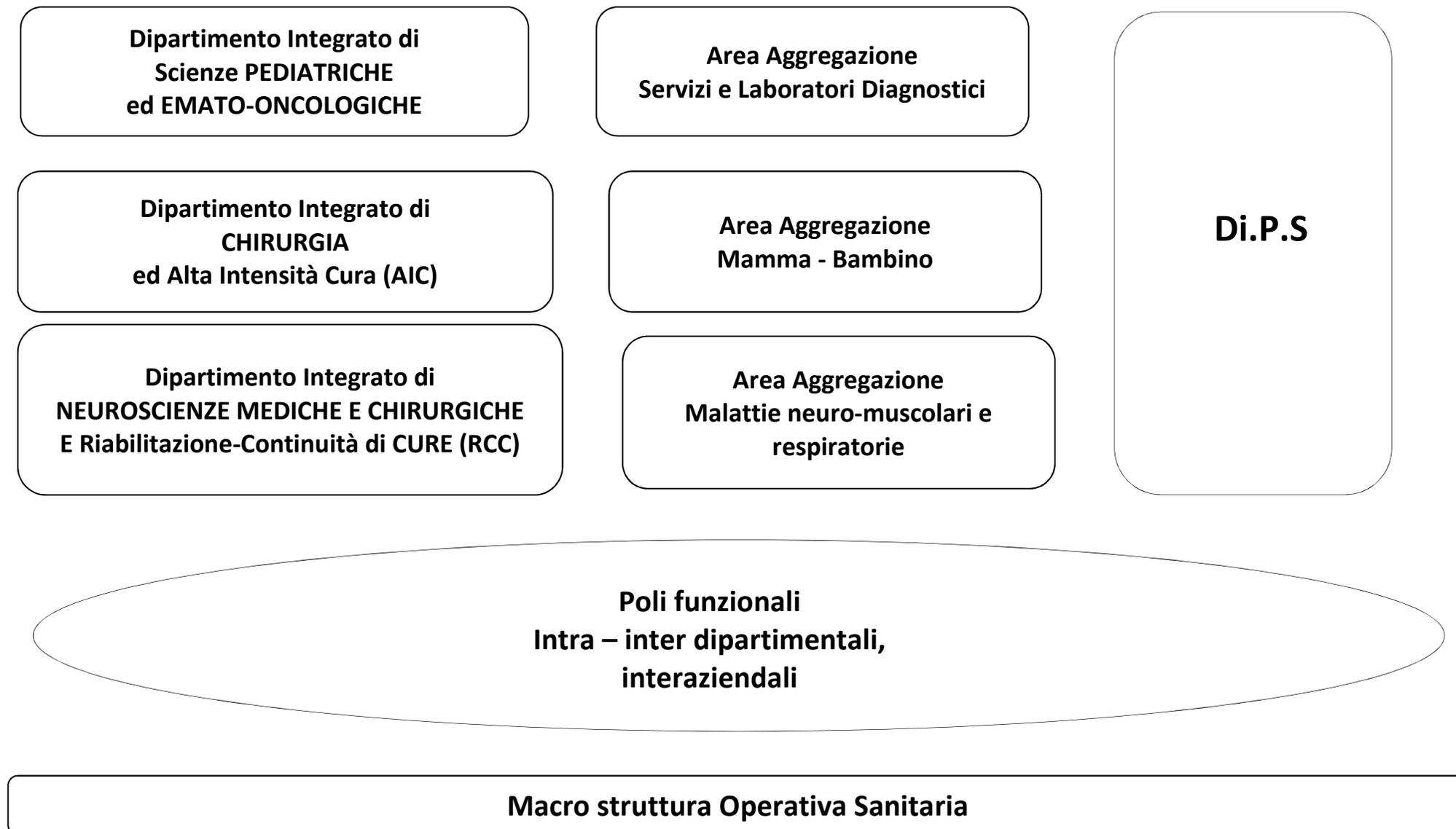
**DIREZIONE  
AMMINISTRATIVA**  
Area Aggregazione  
Risorse e Finanze

**DIREZIONE SCIENTIFICA**  
Area Aggregazione  
Laboratori di Ricerca

**DIREZIONE  
AMMINISTRATIVA**  
Area Aggregazione  
Tecnico Legale

**Poli funzionali**  
Intra – inter dipartimentali,  
interaziendali

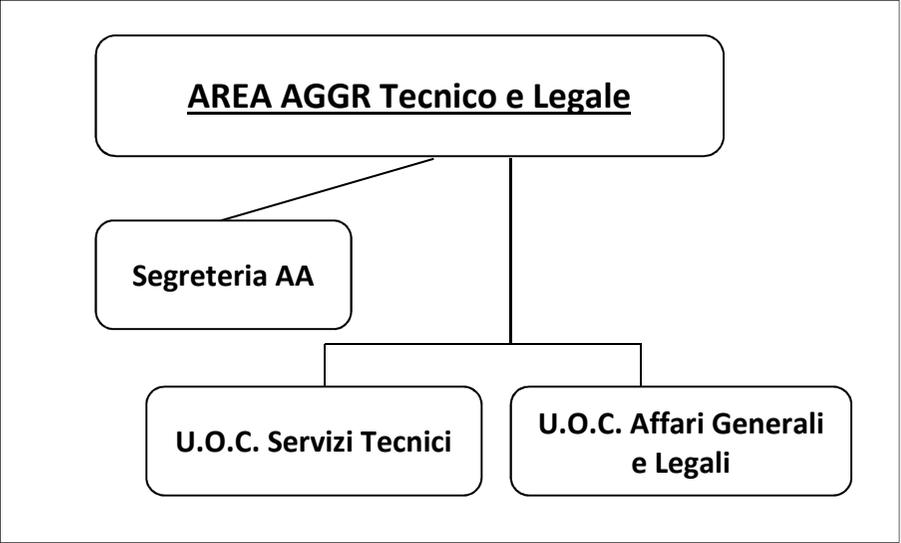
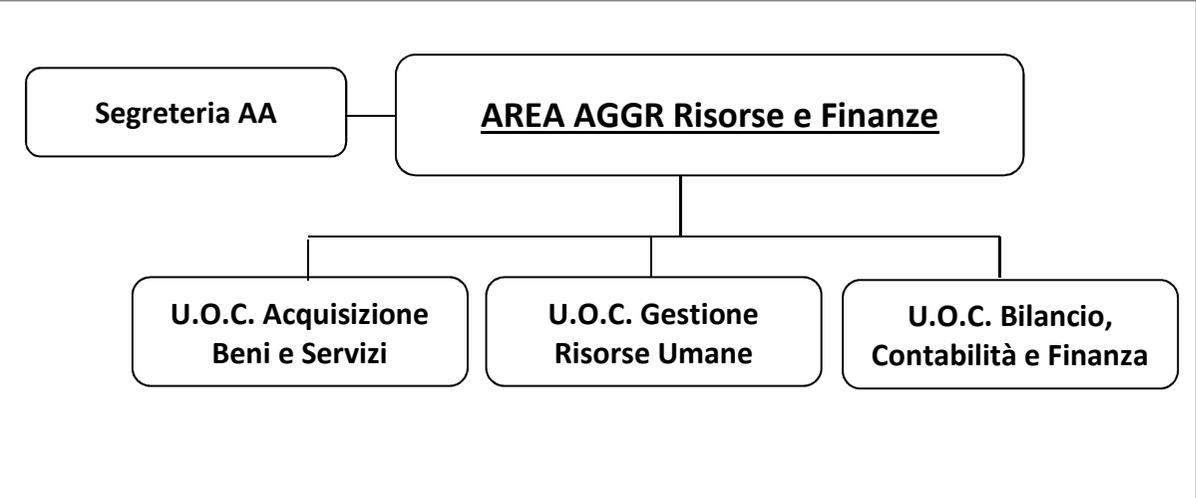
**Macro struttura Direzionale**



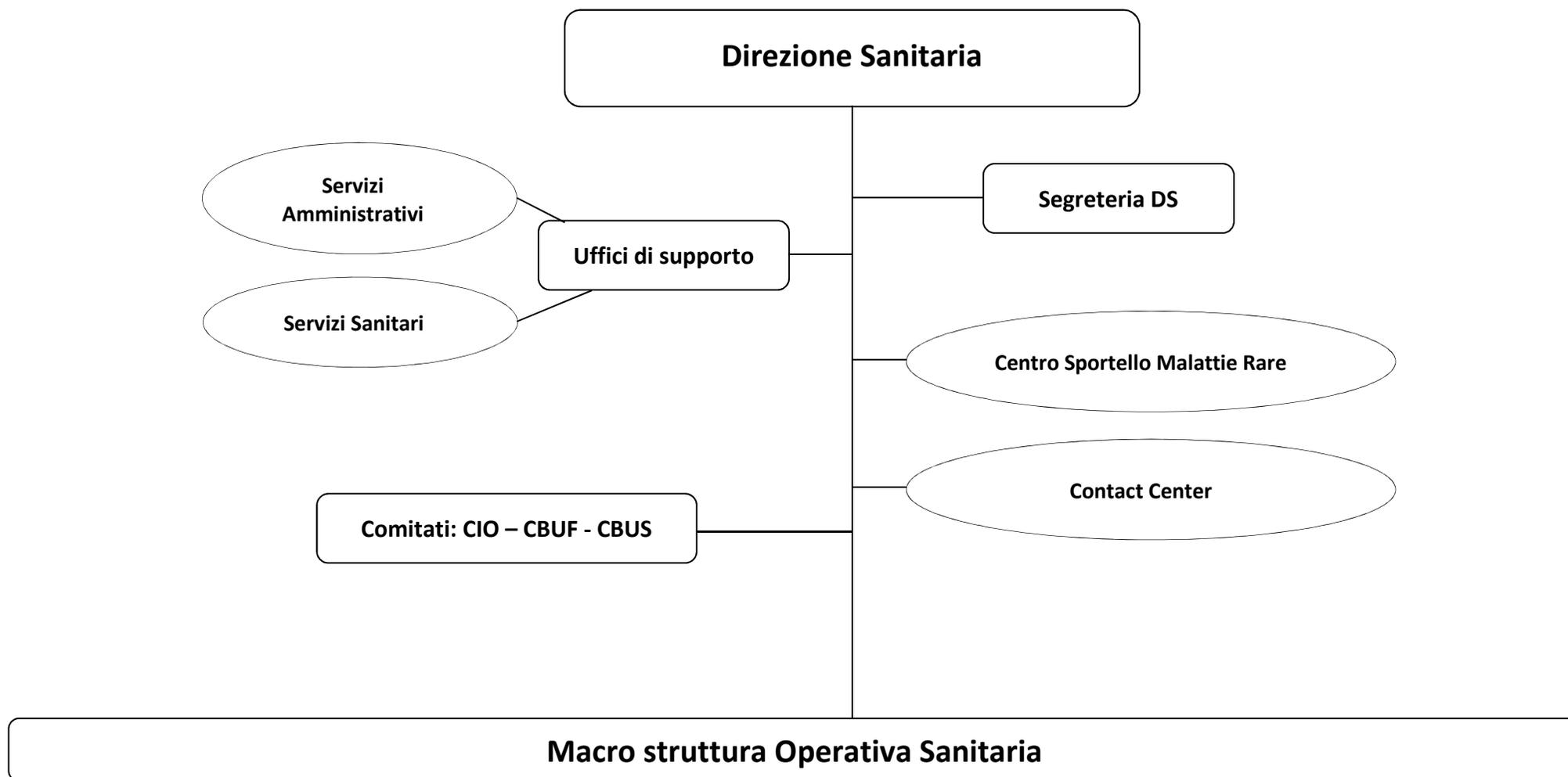
**Direzione Amministrativa**

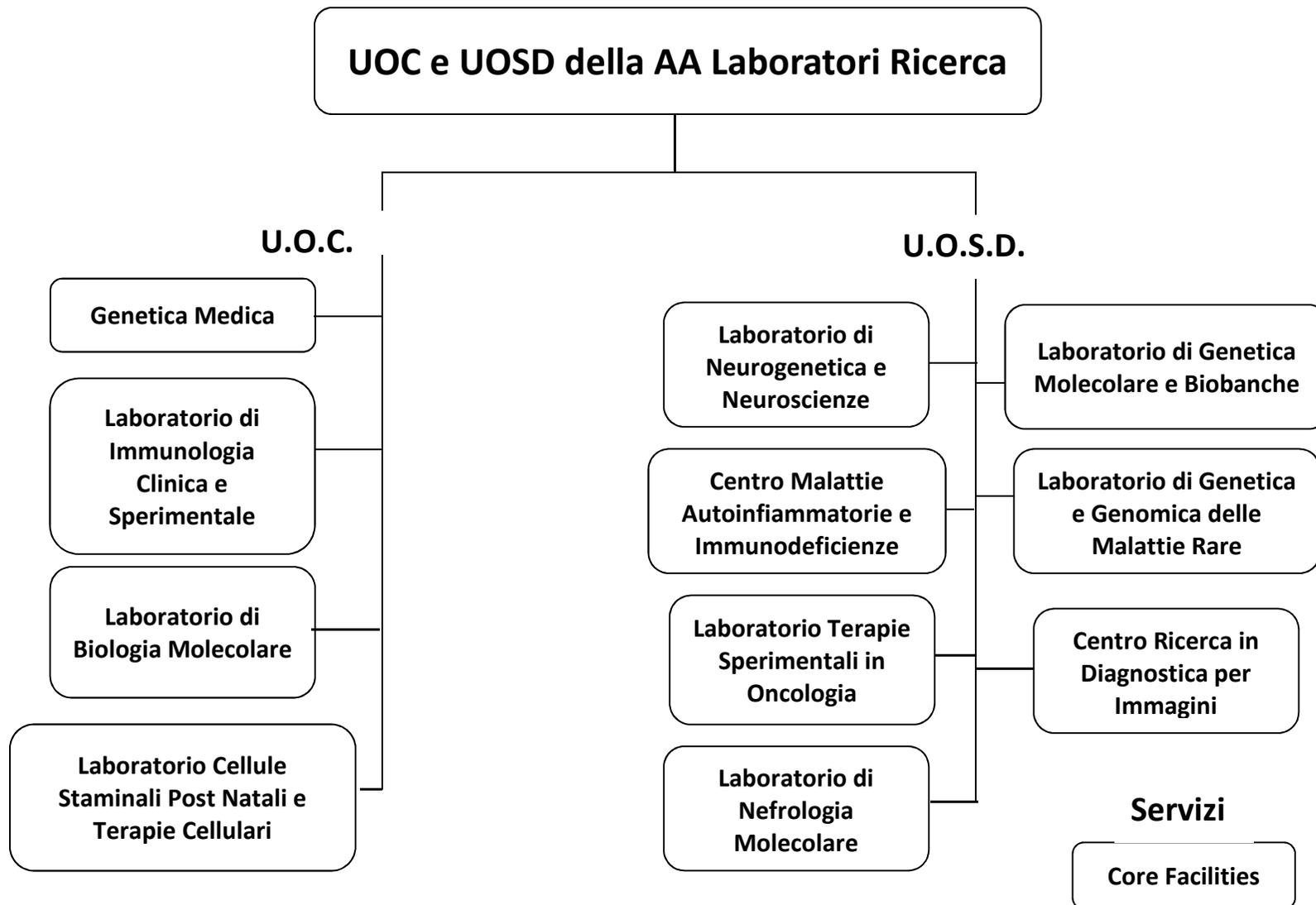
**Segreteria DA**

**UOSID**  
Servizi Amministrativi Sanitari  
Area Assistenza e Area Ricerca  
Area giur/amm  
Area accettazione



**Macro struttura Operativa Sanitaria**





## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

L'U.O.C. Genetica Medica svolge attività di ricerca nell'ambito delle malattie genetiche rare, prevalentemente ad insorgenza in età neonatale ed infantile, dalla sua fondazione (1985). Negli anni, ci si è focalizzati su specifici disordini e sull'applicazione di particolari approcci sperimentali, cosicché la suddetta Unità manifesta oggi una serie di singolarità e di competenze sulle quali è riconosciuta e apprezzata. Due sono i principali settori dell'attività di ricerca:

Mappatura ed identificazione di geni responsabili di malattie genetiche rare utilizzando diversi approcci: a) studio di geni candidati; b) caratterizzazione molecolare di riarrangiamenti cromosomici; c) analisi genomiche mediante sequenziamento massivo di DNA, in particolare analisi dell'Esoma e del Genoma per malattie caratterizzate da vasta eterogeneità genetica e per malattie di difficile inquadramento diagnostico; d) analisi della segregazione intrafamiliarità di difetti genetici e individuazione di genitori portatori asintomatici, prevalentemente a mosaico

Studio dei processi cellulari e delle loro alterazioni in malattie di rilevanza pediatrica, volto alla 1) comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie di interesse e 2) individuazione di nuovi bersagli farmacologici, al fine di sviluppare approcci terapeutici innovativi. Il laboratorio ha in particolare un'esperienza pluridecennale nella ricerca di nuove terapie per la correzione del difetto di base in fibrosi cistica.

Di seguito, un elenco di quanto sopra in forma schematica e sintetica:

### APPROCCIO NGS

- a) Ricerca & sviluppo di pannelli genici basati sull'approccio NGS (sequenziamento di nuova generazione) per patologie di ambito emato-immuno-reumatologico e per lo stroke pediatrico
- b) Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante Whole Exome Sequencing

### APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI

1. Ricerca di nuovi bersagli molecolari e di modulatori farmacologici, per malattie genetiche o di rilevanza pediatrica, mediante tecniche di high-throughput screening (HTS) su modelli cellulari
2. Sviluppo di nuovi modelli e saggi basati su high-content imaging & analysis per lo studio di processi biologici fisiopatologici.

### MALATTIE GENETICHE DI INTERESSE

1. **Ipoventilazione centrale congenita (CCHS)**: i) high throughput screening (HTS) per ricerca farmaci candidati seguita da verifiche funzionali, ii) caratterizzazione del trascrittoma e predizione farmaci capaci di revertire effetto mutazioni e iii) studio delle mutazioni, sia germline che a mosaico, del gene PHOX2B.
2. **Malattia di Alexander (AxD)**: i) studio del meccanismo patogenetico della malattia e test di farmaci potenzialmente benefici, ii) ricerca di fattori genetici capaci di modificare il decorso della malattia e iii) messa a punto di un modello in Zebrafish per lo studio della malattia di Alexander.

3. **Enteropatie:** miopatie viscerali e neuropatie intestinali (CIPO + HSCR). Determinazione delle diverse componenti genetiche responsabili di tali disordini e correlazione genotipo-fenotipo relativamente a due geni causativi miopatie viscerali: ACTG2 e MYH11.
4. **Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP):** Sviluppo di nuovi approcci terapeutici ed implicazioni per altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente.
5. **Sindrome di Poland:** studio della eterogeneità genetica ipotizzata per tale condizione, e delle diverse vie molecolari coinvolte.
6. **Atassia:** ruolo del gene Grm1 nell'atassia oltre che in altri disordini neurologici.
7. **Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva:** ricerca delle componenti genetiche mediante diversi approcci genomici.
8. **Sindromi autoinfiammatorie:** Approcci diagnostici mediante i) sviluppo di pannelli genici, ii) ricerca di nuovi geni e iii) studio dei meccanismi genetici alla base della patogenesi di malattia
9. **Ipopituitarismo congenito con malformazioni della linea mediana, casi di Oloprosencefalia SHH negativi e malattie ad eziologia sconosciuta o caratterizzate da estrema eterogeneità genetica:** analisi dell'esoma in trio familiari per la ricerca di nuovi geni responsabili di questo tipo di patologie.
10. **Fibrosi cistica**
  - Ricerca di modulatori farmacologici (correttori e potenziatori) della proteina CFTR.
  - Definizione di nuovi bersagli molecolari per il recupero della proteina CFTR mutata mediante approcci di genomica funzionale e biologia chimica.
  - Sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati su piccole molecole trasportatori di anioni per la correzione del difetto nella fibrosi cistica.
  - Nuovi farmaci per il trattamento di infezioni polmonari e per la riepitelizzazione della mucosa bronchiale. Sviluppo di nanoparticelle polimeriche per la veicolazione a livello polmonare.
  - Studio delle proprietà del muco delle vie aeree e dei cambiamenti indotti dalla modulazione dell'attività di CFTR e dalla somministrazione di bicarbonato.
11. **Sindrome di Down:** Identificazione di modulatori di DYRK1A, un nuovo possibile bersaglio farmacologico, mediante saggi basati su analisi altamente informative in microscopia ad alta risoluzione di singole cellule.
12. Modulazione farmacologica della **netosi dei neutrofili** indotta da stimoli fisiopatologici in patologie di rilevanza pediatrica.

#### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Simona CANDIANI, DISTAV, Università degli Studi di Genova (sviluppo di un modello di zebrafish per la Malattia di Alexander)

Jorge GALLEGU, Inserm U1141, Hôpital Robert Debré - Paris

Laurence BODINEAU, UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University - Paris

Miguel WEIL, Tel Aviv University, Dept Cell Research and Immunology - Tel Aviv

Network collaborativo nato per la presentazione della proposta "From transcriptome analysis to candidate drugs in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS): in vitro, ex vivo and in vivo validations" in risposta alla call E-Rare\_2018 (OMICCHS)

Paolo UVA, CRS4 NGS Core - Pula (CA) (analisi bioinformatiche di dati complessi NGS: WES + WGS)

Francesca Liberatore, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Roma

Ferdinando Nicoletti, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Roma e IRCCS Neuromed, Pozzilli, Isernia

“Ruolo del recettore glutamatergico mGlu1 in meccanismi di eccitotossicità coinvolti nella degenerazione retinica.”

Manuela Marcoli, Dipartimento di Farmacia (DIFAR), Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Genova, Genova

“Ruolo dei recettori GluA2/3 AMPA nello sviluppo di atassia cerebellare.”

Daniela Riccardi, School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom

Chiara Gentili, Laboratorio di Genetica Rigenerativa, DIMES, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova.

“Recettori mGlu1 e mineralizzazione ossea.”

Patrizia Morelli, Laboratorio Di Analisi - Microbiologia CF, IGG

Luis Galiotta, TIGEM- Pozzuoli (NA)

Oscar Moran, Istituto Biofisica- CNR Genova

Alessandro Palleschi, Chirurgia Toracica- ospedale Ca' Granda- Milano

Marco Schiavon, Chirurgia Toracica- Azienda ospedaliera Padova- Padova

Paola Russo, Dip Farmacia e Ingegneria industriale- Università di Salerno- Salerno

Roberto Quesada, Departamento de Química Universidad de Burgos Spain

## **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Studio genetico, genomico e funzionale di malattie rare per lo sviluppo di strategie diagnostico-terapeutiche innovative*

### **Obiettivo**

La nostra attività di ricerca rimarrà focalizzata sugli obiettivi già perseguiti nel precedente triennio, ossia:

- 1) caratterizzazione genetica e genomica di pazienti affetti da malattie genetiche rare, utilizzando approcci basati sul sequenziamento di nuova generazione di esomi, genomi, trascritti, immunoprecipitati della cromatina, etc, accanto a strategie tradizionali;
- 2) studio dei meccanismi patogenetici a livello cellulare e molecolare per l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici al fine di sviluppare approcci terapeutici innovativi per malattie di rilevanza pediatrica.

### **Descrizione**

Accanto alle metodologie tradizionali per la ricerca di mutazioni, l'analisi dell'espressione genica e lo studio degli effetti delle mutazioni, due principali approcci innovativi saranno applicati agli obiettivi generali:

### **APPROCCIO NGS (sequenziamento di nuova generazione)**

1. Ricerca & sviluppo di pannelli genici per patologie di ambito emato-immuno-reumatologico e per lo stroke pediatrico.

2. Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante Whole Exome Sequencing.
3. Analisi dei profili di espressione genica ottenuti in diverse condizioni in vitro ed in vivo tramite adeguati softwares per l'identificazione di nuovi bersagli molecolari e il riposizionamento di farmaci già noti.

#### **APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI**

1. Ricerca di nuovi bersagli molecolari e di modulatori farmacologici, per malattie genetiche o di rilevanza pediatrica, mediante tecniche di high-throughput screening (HTS) su modelli cellulari.
2. Sviluppo di nuovi modelli e saggi basati su high-content imaging & analysis per lo studio di processi biologici fisio-patologici.

I suddetti approcci saranno applicati alle seguenti linee di ricerca, molte delle quali già attive:

#### Ipoventilazione centrale congenita (CCHS)

La ricerca su questa malattia proseguirà perseguendo in particolare i seguenti obiettivi: i) caratterizzazione del trascrittoma da cellule trasfettate stabilmente con costrutti mutati e selvatici di PHOX2B e predizione in silico di farmaci capaci di revertire l'effetto delle mutazioni, seguita da validazione delle molecole così identificate ii) sviluppo di un modello in vivo di zebrafish per la CCHS e suo utilizzo per la validazione dei suddetti farmaci iii) studio delle mutazioni, sia germinali che a mosaico, del gene PHOX2B, e dei loro effetti patogenetici iv) ricerca di fattori genetici, sia in cis che in trans, in grado di modulare l'effetto delle mutazioni PHOX2B, come nei casi di penetranza ridotta ed espressività variabile, ove inattesa sulla base della correlazione genotipo-fenotipo nota. Quest'ultimo progetto sarà affrontato anche con approccio di sequenziamento massivo tramite NGS.

#### Malattia di Alexander (AxD)

La ricerca su questa malattia proseguirà perseguendo in particolare i seguenti obiettivi: i) sviluppo di un modello di zebrafish quale nuovo sistema per studiare la patogenesi delle mutazioni nel gene GFAP e per identificare farmaci potenzialmente efficaci nel contrastare l'accumulo della proteina GFAP mutata.

A questo scopo, esprimeremo, o in transiente o mediante la produzione di linee stabili, diverse proteine GFAP mutate in zebrafish, e ne seguiremo il turnover per identificare anomalie dello sviluppo sovrapponibili a quello che accade nell'uomo nella malattia di Alexander ii) ricerca di fattori genetici capaci di modificare il decorso della malattia attraverso lo studio di una correlazione tra il fenotipo clinico, l'età di insorgenza e la prognosi con possibili modificatori genetici in cis al locus GFAP del livello di espressione del gene da identificarsi via sequenziamento massivo NGS e iii) studio degli effetti molecolari (possibile interferenza con lo splicing, con la solubilità della proteina o con il livello di espressione dell'allele) di una particolare mutazione GFAP avente effetti clinici atipici.

#### Enteropatie: miopatie viscerali e neuropatie intestinali (CIPO + HSCR)

Determinazione delle diverse componenti genetiche responsabili di tali disordini, geneticamente e clinicamente eterogenei, e correlazione genotipo-fenotipo. Due geni causativi miopatie viscerali che sono sotto esame al momento sono ACTG2 e MYH11.

Infine, dati molti pazienti senza una causa genetica ancora definita, una serie di famiglie saranno sottoposte a sequenziamento dell'intero esoma (WES).

#### Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)

Proseguiremo con lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per la FOP e lo studio di altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente. In particolare:

- 1) Strategie terapeutiche per il trattamento della FOP: caratterizzazione delle molecole identificate finora con lo screening realizzato negli ultimi anni.
- 2) Terapie innovative per malattie genetiche: inibizione farmacologica della via ActivinaA-dipendente come nuovo approccio per il trattamento della FOP. A questo scopo, è stato generato un saggio cellulare che valuta la via di segnalazione Smad1/5/8 innescata dall'Activina A attraverso complessi recettoriali contenenti ACVR1 mutato. Mediante questo nuovo sistema si esaminerà una collezione di circa un migliaio di composti chimici, selezionati dai nostri collaboratori dell'Istituto Italiano di Tecnologia, e successivi analoghi per le molecole che risulteranno positive.
- 3) Implicazioni per altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente: la fibrosi d'organo. Durante lo screening descritto al punto 1 di questa sezione abbiamo identificato molecole in grado di attivare la via BMP dipendente che, sebbene non utili per lo sviluppo di trattamenti per la FOP, potrebbero essere caratterizzate per la fibrosi d'organo, una condizione piuttosto comune per la quale è stato dimostrato un effetto benefico dell'attivazione della via BMP dipendente. Svilupperemo quindi saggi cellulari ad alta capacità, tramite "high content imaging", per la caratterizzazione di questi composti come possibili modulatori del processo fibrotico, oltre che per lo screening di ulteriori librerie di composti.

#### Sindrome di Poland

Studio della eterogeneità genetica ipotizzata per tale condizione, e delle diverse vie molecolari coinvolte.

La ricerca sulla Sindrome di Poland si focalizzerà sullo studio di varianti genetiche identificate in geni candidati mediante sequenziamento dell'intero esoma (WES). Il numero totale di esomi analizzati è di 66, comprendenti individui affetti e membri non affetti della famiglia per un totale di 11 casi familiari e 8 casi sporadici. Le ricerche saranno così articolate: 1) completamento analisi bioinformatica di tutti i dati WES ottenuti; 2) validazione di varianti già identificate mediante sequenziamento Sanger; 3) ricerca di altre varianti causative nei geni candidati mediante screening di nuovi pazienti il cui DNA è disponibile in laboratorio o tramite Biobanca Telethon in Istituto; 4) validazione funzionale di alcune varianti mediante esperimenti in vitro di espressione; 5) esperimenti funzionali su cellule ottenute dai pazienti.

#### Atassia

Ruolo del recettore mGlu1 nello sviluppo di una forma di atassia congenita, SCAR13. Questo progetto proseguirà gli studi sul modello murino Grm1crv4 verificando la presenza di un danno mitocondriale che potrebbe svolgere un ruolo importante nello sviluppo dell'atassia. Inoltre, allo scopo di gettare le basi per nuovi approcci terapeutici ed in collaborazione con il gruppo del Prof. Bonanno, si studieranno gli effetti di inattivazione dei recettori mGlu1 e mGlu5 sulla riduzione del danno neurologico in modelli murini per altre patologie, quali la SLA.

### Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva

Ricerca delle componenti genetiche mediante diversi approcci genomici. Lo studio prevede: 1) approfondimento delle analisi dei risultati ottenuti mediante arrayCGH alla ricerca di delezioni/duplicazioni mai riportate ma probabilmente causative della patologia; 2) ricerca di varianti esomiche/genomiche in collaborazione con l'Istituto IIT di Genova. E' in approvazione il protocollo di reclutamento pazienti da sottoporre all'analisi di esomi/genomi.

### Ipopituitarismo congenito con malformazioni della linea mediana, casi di Oloprosencefalia SHH negativi e malattie ad eziologia sconosciuta o caratterizzate da estrema eterogeneità genetica

Analisi dell'esoma in trio familiari per la ricerca di nuovi geni responsabili di questo tipo di patologie.

Sequenziamento di Nuova Generazione per l'analisi genetica allargato anche ad altri disordini endocrinologici caratterizzati da estrema eterogeneità genetica con le finalità di individuarne i geni responsabili e delineare un protocollo diagnostico.

Valutazione clinica e biochimica - endocrinologica dei paziente ed allestimento di un database clinico per il trio familiare.

### Sindromi autoinfiammatorie e disordini emato-immunologici

La ricerca su questi disordini proseguirà tenendo innanzitutto presenti le pressanti esigenze diagnostiche avanzate dal fronte clinico, ancora cocenti data l'estrema eterogeneità genetica e l'ampia variabilità fenotipica delle malattie rare negli ambiti emato-immuno-reumatologici. In particolare, verranno perseguiti i seguenti obiettivi: i) sviluppo di adeguati pannelli genici via NGS, ii) ricerca di nuovi geni tramite WES e, ove quest'ultimo risulti negativo, tramite Whole Genome Sequencing (WGS). Le famiglie da indagare saranno prioritizzate sulla base della gravità del fenotipo clinico e della sua segregazione entro la famiglia in esame iii) lo studio dei meccanismi genetici alla base della patogenesi di malattia si avvarrà di metodi di indagine dello splicing, dell'espressione genica, del mosaicismo somatico e delle modalità di trasmissione genetica.

### Stroke pediatrico

Allo scopo di migliorare l'approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo ai neonati e bambini con stroke, un progetto lanciato dall'Istituto nel 2017, si procederà ad una accurata caratterizzare genetica, un approccio multidisciplinare integrato, e una rete di condivisione sul piano nazionale. La U.O.C. Genetica Medica si occuperà, in particolare, di sequenziare, attraverso tecniche NGS, un pannello genico che comprende 103 geni coinvolti ad oggi nella patogenesi dello stroke pediatrico, seguito da exome sequencing (WES) e/o genome sequencing (WGS) in tutti i pazienti risultati negativi alla prima indagine. Questo permetterà di definire una correlazione genotipo-fenotipo. In aggiunta, verrà costruito un Registro informatico di pazienti con stroke per la raccolta ed il management dei dati clinici, genetici, e neuroradiologici (connettoma). Approcci statistici avanzati di tipo machine learning, permetteranno l'individuazione dei biomarkers e delle correlazioni piu' significative.

### Fibrosi Cistica

1) Definizione di nuovi bersagli molecolari per il recupero della proteina CFTR mutata tramite caratterizzazione e validazione del ruolo dei nuovi regolatori di CFTR mutata e alla loro prioritizzazione attraverso l'analisi degli effetti della loro soppressione

genetica: i) a livello di trasporto ionico transepiteliale su colture primarie di epitelii bronchiali derivati da pazienti FC; ii) a livello globale, in termini di alterazione dei profili di espressione proteica e di fenotipo cellulare. Per i regolatori più promettenti verrà inoltre valutata la possibilità di essere modulati farmacologicamente e le dirette implicazioni su alcuni dei processi biologici. Gli studi attuali proseguiranno anche per quanto riguarda i) l'inibitore dell'ubiquitina ligasi RNF5, per l'ottimizzazione della sua attività farmacologica e la caratterizzazione dei suoi possibili effetti secondari; ii) la proteina FAU, per capirne il meccanismo molecolare alla base della regolazione della degradazione di CFTR mutata e alla validazione della sua rilevanza terapeutica in fibrosi cistica.

- 2) Valutazione dell'uso dei mesangioblasti per una terapia cellulare della fibrosi cistica tramite l'identificazione di differenze fra popolazioni di mesangioblasti derivati da vasi sanguigni diversi in termini di capacità di differenziarsi in cellule epiteliali bronchiali e di esprimere una proteina CFTR funzionante.

#### Sindrome di Down

l'identificazione di modulatori di DYRK1A, un possibile bersaglio terapeutico per la sindrome di Down, sarà perseguita tramite lo screening di una collezione di farmaci approvati per l'uso umano, per il riposizionamento di uno o più principi attivi in grado di normalizzare l'espressione di DYRK1A.

#### Altri studi

- 1) Lo studio della modulazione farmacologica della netosi in malattie di rilevanza pediatrica proseguirà ampliando il pannello di stimoli fisio-patologici di induzione. Inoltre, attraverso un approccio basato sul riposizionamento di farmaci approvati, si mirerà a identificare farmaci che possano mitigare gli effetti patologici determinati dall'eccessiva netosi associata a diverse patologie.
- 2) Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili (UNDIAGNOSED), mediante Whole Exome Sequencing. Le famiglie da sottoporre a tale approccio saranno priorizzate secondo i seguenti criteri: i) fenotipo clinico complesso, ii) Meglio se nuovo fenotipo, iii) ricorrenza dei sintomi tra i membri della famiglia e iv) dati genetici negativi per test preliminari. Un comitato clinico verrà istituito allo scopo di selezionare i casi da studiare e di discutere i risultati che si otterranno.

#### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Gian Marco GHIGGERI (U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene, IGG)

Carlo DUFOUR (U.O.C. Ematologia, IGG)

Marco GATTORNO (U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, IGG)

Arrigo BARABINO (U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva, IGG)

Maja DI ROCCO (U.O.S.D. Centro Malattie Rare, IGG)

Andrea ROSSI (U.O.C. Neuroradiologia, IGG)

Ezio FULCHERI (U.O.S.D. Centro di Diagnostica Ginecopatologica e Patologia Feto-Perinatale, IGG)

Mohamad MAGHNIE & Anna ALLEGRI (U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IGG)

Laura MINICUCCI & Carlo CASTELLANI (U.O.S.D. Fibrosi Cistica, U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IGG)

Antonella PALMIERI (U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso, IGG)

Girolamo MATTIOLI (U.O.C. Chirurgia Pediatrica, IGG)

Michele TORRE (U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, IGG)

Edvige VENESELLI (U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, IGG)

Patrizia MORELLI (U.O.C. Laboratorio Analisi - Microbiologia CF, IGG)

Andrea ARMIROTTI (Dipartimento di Farmachimica, Istituto Italiano di Tecnologia, GE)

Tiziano BANDIERA (D3 Farmachimica, Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova)

Stefano GUSTINCICH (Dept Neuroscience & Brain Technologies, IIT – Genova)

Graziella MESSINA (Dipartimento di Bioscienze - Università degli Studi di Milano)

Silvia BRUNELLI (Dip Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, MI)

Alessandro VERRI (DIBRIS, Università degli Studi di Genova)

Simona CANDIANI (DISTAV, Università degli Studi di Genova)

Paolo UVA (CRS4 NGS Core – Pula, Cagliari)

Francesco MORANDI (UOC Pediatria - ASST Bergamo Ovest, Ospedale di Treviglio, BG)

Ettore SALSANO (UOC Malattie Degenerative e Neurometaboliche Rare, Ist. C.Besta, MI)

Isabella MORONI (Div. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Carlo Besta, Milano)

Anna PITTALUGA (Dipartimento di Farmacia, DIFAR, Università di Genova, Genova)

Giambattista BONANNO (DIFAR, Università di Genova, Genova)

Alfredo BRUSCO (Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino)

Davide CITTARO e Dejan LAZAREVIC (Center for Translational Genomics and Bioinformatics, IRCCS San Raffaele, Milano)

Deborah MATTINZOLI (Renal Research Laboratory, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

Luis GALIETTA (TIGEM, Pozzuoli - NA)

Oscar MORAN (Istituto Biofisica, CNR Genova)

Alessandro PALLESCHI (Chirurgia Toracica, ospedale Ca' Grande- Milano)

Marco SCHIAVON (Chirurgia Toracica, Azienda ospedaliera Padova- Padova)

Paola RUSSO (Dip Farmacia e Ingegneria industriale, Università di Salerno- Salerno)

Maria Luisa MANGONI (Dip scienze biochimiche - Università La Sapienza- Roma)

Manuela SEIA (UOS Genetica Medica Ospedale Ca' Grande- Milano)

Stefano ALIBERTI (Dept Pathophysiology & Transplantation Ospedale Ca' Grande- MI)

Francesco BLASI (UOC Pneumologia Ospedale Ca' Grande- Milano)

Jorge GALLEGO (Inserm U1141, Hôpital Robert Debré – Paris)

Laurence BODINEAU (UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University – Paris)

Miguel WEIL (Tel Aviv University, Dept Cell Research and Immunology - Tel Aviv)

Network collaborativo nato per la presentazione della proposta "From transcriptome analysis to candidate drugs in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS): in vitro, ex vivo and in vivo validations" in risposta alla call E-Rare\_2018 (OMICCHS)

Roberto QUESADA (Departamento de Química Universidad de Burgos Spain)

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Pagani A, Colucci S, Bocciardi Renata, Bertamino Marta, Dufour Carlo, Ravazzolo Roberto, Silvestri L, Camaschella C. A new form of IRIDA due to combined heterozygous mutations of Tmprss6 and Acvr1a encoding the BMP receptor Alk2. Blood 2017; 129(25): 3392-3395.	13.164	5
Caorsi Roberta, Penco Federica, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, Conti G, Marchetti F, Picco Paolo Pietro, Tommasini A, Martino S, Malattia Clara, Gallizi R, Podda RA, Salis A, Falcini F, Schena F, Garbarino F, Morreale A, Pardeo M, Ventrici C, Passarelli C, Zhou Q, Severino Mariasavina, Gandolfo Carlo, Damonte G, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Aksentijevich I, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76: 1648-1656.	12.811	10
Gui H, Schriemer D, Cheng WW, Chauhan RK, Antiñolo G, Berrios C, Bleda M, Brooks AS, Brouwer RW, Burns AJ, Cherny SS, Dopazo J, Eggen BJ, Griseri Paola, Jalloh B, Le TL, Lui VC, Luzón-Toro B, Matera Ivana, Ngan ES, Pelet A, Ruiz-Ferrer M, Sham PC, Shepherd IT, So MT, Sribudiani Y, Tang CS, van den Hout MC, van der Linde HC, van Ham TJ, van IJcken WF, Verheij JB, Amiel J, Borrego S, Ceccherini Isabella, Chakravarti A, Lyonnet S, Tam PK, Garcia-Barceló MM, Hofstra RM. Whole exome sequencing coupled with unbiased functional analysis reveals new Hirschsprung disease genes. Genome Biology 2017; 18(1): 48.	11.908	8
Truong EC, Phuan PW, Reggi AL, Ferrera Loretta, Galiotta LJV, Levy SE, Moises AC, Cil O, Diez-Cecilia E, Lee S, Verkman AS, Anderson MO. Substituted 2-Acylaminocycloalkylthiophene-3-carboxylic Acid Arylamides as Inhibitors of the Calcium-Activated Chloride Channel Transmembrane Protein 16A (TMEM16A). Journal of Medicinal Chemistry 2017; 60: 4626-4635.	6.259	3
Zegarra Moran Olga, Galiotta LJ. CFTR pharmacology. Cellular and Molecular Life Sciences 2017; 74(1): 117-128.	5.788	6
Schena Francesca, Menale C, Caci Emanuela, Diomede L, Palagano E, Recordati C, Sandri M, Tampieri A, Bortolomai I, Capo V, Pastorino Fabio, Bertoni A, Gattorno Marco, Martini Alberto, Villa A, Traggiai E, Sobacchi C. Murine Rankl(-/-) Mesenchymal Stromal Cells Display an Osteogenic Differentiation Defect Improved by a RANKL-Expressing Lentiviral Vector. Stem Cells 2017; 35(5): 1365-1377.	5.599	6

Di Zanni E, Adamo A, Belligni E, Lerone Margherita, Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Pini Prato Alessio, Ravazzolo Roberto, Silengo M, Bachetti Tiziana, Ceccherini Isabella. Common PHOX2B poly-Alanine contractions impair RET gene transcription, predisposing to Hirschsprung disease. <i>Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease</i> 2017; 1863: 1770-1777.	5.476	6
Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini Isabella, Weese-Mayer DE, Kragesteen BK, Harabula I, Krawitz P, Birchmeier C, Leonard N, Mundlos S. Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. <i>Journal of Medical Genetics</i> 2017; 54: 754-761.	5.451	3
Di Zanni E, Bianchi Giovanna, Ravazzolo Roberto, Raffaghello Lizzia, Ceccherini Isabella, Bachetti Tiziana. Targeting of PHOX2B expression allows the identification of Oncotarget 2017; 8: 72133-72146.	5.168	6
Bonifacino T, Cattaneo L, Gallia E, Puliti Aldamaria, Melone M, Provenzano F, Bossi S, Musante I, Usai C, Conti F, Bonanno G, Milanese M. In-vivo effects of knocking-down metabotropic glutamate receptor 5 in the SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Neuropharmacology</i> 2017; 123: 443-445.	5.012	3

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

- 1) Imatinib e Nilotinib sono inibitori di tirosino chinasi (TKI) utilizzati nella cura di neoplasie ematologiche. Recentemente è stato suggerito un beneficio di Imatinib anche nel trattamento di neuroblastoma in stadio 4. Abbiamo dimostrato come bassi dosi di TKI abbiano importanti effetti “off-target” su cellule del sistema immunitario quali monociti, macrofagi M2 e cellule NK (Bellora F. J Immunol 2017).
- 2) Cellule di neuroblastoma sono in grado di produrre TGF- $\beta$ 1, importante citochina immunomodulatoria. Analizzando il profilo miRNA di cellule NK trattate con TGF- $\beta$ 1, abbiamo dimostrato come esso induca la produzione di miR-27a-5p che, interagendo con specifiche sequenze 3'UTR, diminuisce l'espressione di CX3CR1, recettore per chemochine fondamentale per la migrazione delle cellule NK ai tessuti periferici (Regis S. Front Immunol 2017).
- 3) XLP1 è un'immunodeficienza congenita caratterizzata da una selettiva incapacità di rispondere ad infezioni da virus EBV. Abbiamo dimostrato come i pazienti XLP1 presentino un difetto di educazione delle cellule NK che consente la generazione di una popolazione di cellule prive di recettori inibitori specifici per HLA self, funzionali e pericolosamente autoreattive (Meazza R. Eur J Immunol 2017).
- 4) Abbiamo partecipato allo sviluppo di un nuovo metodo di trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC) basato su selezione di donatori aploidici, mobilitazione di HSC nel sangue periferico e infusione nel paziente dopo deplezione di cellule  $\alpha\beta$  T and B. Lo studio prospettico su bambini affetti da leucemia acuta ha dimostrato che il trapianto haplo-HSCT  $\alpha\beta$  T- and B depleto è efficace e rappresenta una strategia terapeutica alternativa in bambini che necessitano di un rapido intervento (Locatelli F. Blood 2017).

**Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

M. Ponzoni, F. Garaventa, R. MV. Corrias, A. Petretto, G. Candiano, C. Dufour, C. Micalizzi, M. Gattorno, E Lanino (IGG). D. Pende, M. Vitale (Policlinico S. Martino); F. Locatelli, Moretta L (Bambino Gesù Roma). E. Sieni, M. Aricò (Meyer Firenze). M. Lopez-Botet (Barcelona, Spain). E. Vivier, D. Olive (Marseille, France).

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Alterazioni della risposta immunitaria innata in patologie neoplastiche e non neoplastiche*

**Obiettivo**

Migliorare la conoscenza della risposta immunitaria innata nell'uomo e identificare nuove strategie terapeutiche.

**Descrizione**

Studieremo le cause del difettoso funzionamento della risposta immunitaria innata nel microambiente tumorale (“escape tumorale”). Tratteremo tumori pediatrici ematologici (ALL e AML) e solidi (neuroblastoma, tumore di Wilms) e prenderemo in considerazione la produzione di fattori immunomodulatori (solubili e/o contenuti in microvescicole), e/o l'attivazione d'immunocheckpoints quali B7-H3 e PD-Ls. A questo proposito approfondiremo lo studio dei meccanismi epigenetici responsabili delle alterazioni

dell'espressione di recettori (attivatori, chemokine e death receptors) indotta da TGF- $\beta$ 1. Valuteremo sia in vitro che in modelli preclinici (modelli 3D e murini) gli effetti del silenziamento degli immunocheckpoints tramite miRNA/siRNA veicolati al tumore utilizzando liposomi. B7-H3, altamente espresso da varie forme tumorali, sarà anche utilizzato come bersaglio di mAbs specifici umanizzati e/o cellule T o NK geneticamente modificate grazie alla tecnologia CAR (B7-H3 CAR). Il trapianto aploidentico di cellule staminali (aplo-HSCT) è utilizzato con successo in pediatria, in particolare per la cura di pazienti affetti da leucemie acute. Continueremo a migliorare la selezione del donatore ottimale analizzando il polimorfismo KIR. Studieremo inoltre i polimorfismi di NKG2C e loro rilevanza nella scelta del donatore e nella risposta contro CMV, la cui infezione/riattivazione può determinare gravissimi effetti nel paziente trapiantato. E' da notare che il trapianto aplo-HSCT può essere utilizzato anche nel neuroblastoma e in patologie non neoplastiche quali SCID, Talassemia Major, WAS e Linfoistocitosi emofagocitica (HLH). La HLH è una sindrome iperinflammatoria a evoluzione potenzialmente fatale determinata da varie cause tra le quali deficit di funzionamento dei linfociti citotossici T e/o NK, effettori finali della risposta immunitaria. Analizzeremo PBMC di pazienti HLH mediante analisi citofluorimetrica al fine di identificare/escludere XLP1, XLP2 e immunodeficienze da difetti di proteine coinvolte nella degranolazione. XLP1, causata da mutazione del gene che codifica per SAP, è una rara immunodeficienza caratterizzata da difetti della risposta immunitaria, alterata maturazione/educazione delle cellule NK e, a seguito di infezione da EBV, HLH e mononucleosi fulminante. Genereremo induced pluripotent stem cells (iPSC) da cellule mononucleate del sangue di pazienti XLP1 e studieremo la maturazione e l'educazione delle cellule NK. Inoltre, metteremo a punto una metodica di gene editing basata sulla tecnologia CRISPR/Cas9 che sarà utilizzata per correggere il difetto di SAP nelle iPSC e applicabile, in futuro, a cellule HSC di pazienti XLP1. E' da notare, infatti, che alcuni pazienti XLP1 non possono accedere al trapianto per motivi di salute, in particolare per i gravi effetti sistemici causati da EBV. A questo proposito, analizzeremo l'impatto dei polimorfismi del CD16 (158 V/V, V/F, F/F) e della funzione inibitoria di 2B4 sull'efficacia del retuximab, anticorpo umanizzato anti-CD20 utilizzato nel trattamento dell'infezione da EBV in pazienti XLP1.

#### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

M. Ponzoni, F. MV. Corrias, A. Petretto, C. Garaventa, R. Dufour, C. Micalizzi, M. Gattorno, E Lanino (IGG). D. Pende (Policlinico S. Martino). F. Locatelli, C. Quintarelli (Bambino Gesù Roma). M. Lopez-Botet (Barcelona, Spain). E. Vivier, D. Olive (Marseille, France). L. Zitvogel, (Paris, France). LD Notarangelo (MD, USA).

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco Michela, Pende D, Rondelli R, Lucarelli B, Brescia LP, Masetti R, Milano GM, Bertaina V, Algeri M, Pinto RM, Strocchio L, Meazza R, Grapulin L, Handgretinger R, Moretta A, Bertaina A, Moretta L.	13.164	5

Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\hat{\pm}\hat{I}^2$ T-cell and B-cell depletion. <i>Blood</i> 2017; 130: 677-685.		
Carlomagno S, Falco Michela, Bono Maria, Alicata C, Garbarino L, Mazzocco M, Moretta L, Moretta A, Sivori S. KIR3DS1-Mediated Recognition of HLA-*B51: Modulation of KIR3DS1 Responsiveness by Self HLA-B Allotypes and Effect on NK Cell Licensing. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017; 8: 581.	6.429	6
Regis Stefano, Caliendo F, Dondero A, Casu B, Romano F, Loiacono F, Moretta A, Bottino C, Castriconi R. TGF- $\beta$ 1 Downregulates the Expression of CX3CR1 by Inducing miR-27a-5p in Primary Human NK Cells. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017; 8: 868.	6.429	6
Pesce S, Thoren FB, Cantoni Claudia, Prato C, Moretta L, Moretta A, Marcenaro E. The Innate Immune Cross Talk between NK Cells and Eosinophils Is Regulated by the Interaction of Natural Cytotoxicity Receptors with Eosinophil Surface Ligands. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017; 8: 510.	6.429	3
Bozzano F, Marras Francesco, De Maria A. Natural Killer Cell Development and Maturation Revisited: Possible Implications of a Novel Distinct Lin(-)CD34(+)DNAM-1(bright)CXCR4(+) Cell Progenitor. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017; 8: 268.	6.429	6
Dondero A, Casu B, Bellora F, Vacca A, De Luisi A, Frassanito MA, Cantoni Claudio, Gaggero S, Olive D, Moretta A, Bottino Cristina, Castriconi R. NK cells and multiple myeloma-associated endothelial cells: molecular interactions and influence of IL-27. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 35088-35102.	5.168	3
Bellora F, Dondero A, Corrias Maria Valeria, Casu B, Regis S, Caliendo F, Moretta A, Cazzola M, Elena C, Vinti L, Locatelli F, Bottino C, Castriconi R. Imatinib and Nilotinib Off-Target Effects on Human NK Cells, Monocytes, and M2 Macrophages. <i>Journal of Immunology</i> 2017; 199(4): 1516-1525.	4.856	6
Piras S, Furfaro Annalisa, Brondolo L, Passalacqua M, Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M. Differentiation impairs Bach1 dependent HO-1 activation and increases sensitivity to oxidative stress in SH-SY5Y neuroblastoma cells. <i>Scientific Reports</i> 2017; 7: 7568.	4.259	6
Malnati MS, Ugolotti Elisabetta, Monti MC, Battista D, Vanni I, Bordo D, Sironi F, Larghero P, Di Marco Eddi, Biswas P, Poli G, Vicenzi E, Riva A, Tarkowski M, Tambussi G, Nozza S, Tripodi Gino, Marras Francesca, Maria A, Pistorio Angela, Biassoni Roberto Activating Killer Immunoglobulin Receptors and HLA-C: a successful combination providing HIV-1 control. <i>Scientific Reports</i> 2017; 7: 42470.	4.259	6

---

Meazza R, Falco Michela, Marcenaro Stefania, Loiacono F, Canevali Paolo, Bellora F, Tuberosa C, Locatelli F, Micalizzi Concetta, Moretta A, Mingari MC, Moretta L, Aricò M, Bottino Cristina, Pende D. Inhibitory 2B4 contributes to NK cell education and immunological derangements in XLP1 patients. <i>European Journal of Immunology</i> 2017; 47: 1051-1061.	4.227	6
--	-------	---

---

**RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017**

Abbiamo caratterizzato il ruolo del microambiente ipossico nella polarizzazione funzionale dei macrofagi umani, con l'obiettivo di definire nuovi meccanismi patogenetici e potenziali bersagli terapeutici. Abbiamo identificato il recettore immunoregolatorio TREM-1 come importante regolatore della polarizzazione pro-infiammatoria dei macrofagi nel microambiente ipossico e potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile, una malattia infiammatoria cronica di presunta eziologia autoimmunitaria.

Abbiamo utilizzato un modello animale, da noi generato, della Glicogenosi 1a epatica per studiare le alterazioni del fegato, tra cui lo sviluppo e la caratterizzazione di adenomi e carcinomi epatici con tecniche di risonanza magnetica, immunoistochimica e proteomica. Dal momento che nel nostro modello murino si può seguire la progressione delle complicazioni epatiche abbiamo studiato il profilo di espressione di microRNA esosomali nel plasma di questi topi nell'arco di 18 mesi di vita. Abbiamo anche eseguito esperimenti di proteomica su pezzi di fegato degli stessi topi sempre nell'arco di 18 mesi di vita. Abbiamo caratterizzato un nuovo modello animale inducibile per la Glicogenosi 1b da noi generato. Abbiamo studiato le caratteristiche e la funzionalità dei neutrofili che nei pazienti con questa malattia hanno un'attività molto compromessa.

Abbiamo studiato l'utilizzo di biopsie liquide nella prognosi del neuroblastoma in uno studio Europeo multicentrico. Abbiamo identificato dei microRNA presenti negli esosomi circolanti nel plasma dei pazienti la cui espressione si associa con la resistenza/suscettibilità al trattamento farmacologico. Una pipeline dedicata allo studio dei microRNA circolanti è stata specificamente disegnata per sviluppare questo progetto ed analizzare i risultati.

Abbiamo studiato anche il profilo di espressione dei microRNA esosomali rilasciati da cellule di neuroblastoma in condizioni di normossia ed ipossia. Abbiamo già dimostrato come l'ipossia sia un fattore prognostico indipendente nel neuroblastoma, pertanto abbiamo caratterizzato il contenuto di esosomi rilasciati dalle cellule tumorali in ipossia per identificare microRNA che possano essere utilizzati come biomarcatori dello stadio della neoplasia o come potenziali target terapeutici per un trattamento mirato alle zone ipossiche, che sono tipiche dei tumori solidi quali il neuroblastoma e si associano a una maggiore aggressività del tumore.

La caratterizzazione dei micro RNA esosomali è stata estesa al plasma e liquido sinoviale isolati da pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile e al plasma di pazienti affetti da glicogenosi 1a. In collaborazione con unità pediatriche italiane, abbiamo raccolto 53 campioni di plasma da pazienti con Glicogenosi 1a per l'analisi di espressione dei microRNA, presenti negli esosomi. Abbiamo inoltre stabilito una collaborazione con il Dr. D. Weinstein, Connecticut Children's Hospital, per lo studio d'espressione di microRNA negli esosomi del plasma di 100 pazienti con glicogenosi 1a. I dati ottenuti dall'analisi d'espressione dei microRNA esosomali nei pazienti con quelli ottenuti nei topi e i dati ottenuti dall'analisi proteomica e immunoistochimica dei fegati murini ci permetterà di valutare la presenza di marcatori associati alla degenerazione epatica e alle complicanze a lungo termine causate da questa malattia.

**Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

Dr. Di Rocco, M., U.O.S.D. Malattie Rare, Istituto Giannina Gaslini, Genova  
Dr. Mastracci, L., Dr. Grillo, F., Anatomia Patologica, Università di Genova  
Dr. Neumaier, C., Patologia Molecolare, IRCCS - A.O.U. San Martino - IST, Genova  
Dr. Chou, J.Y., NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA  
Dr. S. Paci, Dipartimento di Pediatria Ospedale San Paolo, Milano  
Dr. A. Sechi, Ospedale dell'Università Santa Maria della Misericordia, Udine  
Dr. D. Melis, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli  
Prof. M. Giovarelli, Università degli studi di Torino e Città della Salute e della Scienza di Torino  
Prof. Carlotta Castagnoli, Banca della Cute, Trauma Center, Torino  
Dr. Marco Gattorno, U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, Istituto Gaslini, Genova  
Dr. Angelo Ravelli, Dr. Alessandro Consolaro, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, Istituto Gaslini, Genova  
Dr. Massimo Vitale, IRCCS A.O.U. S. Martino-IST, Genova  
Dr. Gudrun Schleiermacher, Institut Curie, Parigi, Francia  
Dr. Sue Burchill, Leeds Institute of Cancer and Pathology, Leeds, Regno Unito

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Biomarcatori e fattori prognostici nei tessuti e nelle biopsie liquide*

**Obiettivo**

Identificazione di biomarcatori del decorso della patologia nei tessuti patologici e nelle biopsie liquide di pazienti con malattie pediatriche. Gli studi verranno indirizzati sul neuroblastoma, un importante tumore pediatrico, sulle glicogenosi, un complesso di patologie ereditarie che porta a severi dismetabolismi, e sull'Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare, il più comune tipo di malattia reumatica cronica dell'età pediatrica ed un'importante causa di deformità articolare, deficit funzionale, e disabilità a breve e a lungo termine

**Descrizione**

Un grande limite allo studio e all'identificazione di biomarcatori che descrivono il decorso di una malattia e la risposta all'intervento clinico è rappresentato dalla disponibilità di materiale biotico. Ci proponiamo di indirizzare gli studi sull'utilizzo di materiale ottenuto da biopsie liquide che rappresentano un mezzo poco invasivo per ottenere materiale di studio. Specificamente, valuteremo i microRNA contenuti in esosomi circolanti nel plasma come biomarcatori. Gli esosomi sono microvescicole rilasciate dal tessuto patologico che possono essere considerate la copia del tessuto da cui originano e del suo stato metabolico. Valuteremo i microRNA esosomiali in rapporto alla progressione del neuroblastoma e alla risposta del tumore al trattamento chemioterapico per avere indicatori della suscettibilità del paziente alla terapia e alla sensibilità ai chemioterapici. Parallelamente studieremo i microRNA esosomiali nel plasma di pazienti con glicogenosi per derivare indicatori del dismetabolismo e soprattutto della progressioni delle alterazioni epatiche, tipiche della patologia, in adenoma e carcinoma del fegato. Infine, studieremo i micro-RNA esosomiali nel plasma e nel liquido sinoviale di pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare

per identificare nuovi biomarcatori precoci dell'estensione della malattia e della risposta alla terapia intrarticolare con corticosteroidi all'esordio della malattia

#### **Collaborazioni Interne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Dr. Marco Gattorno, U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze  
 Dr. Angelo Ravelli, Dr. Alessandro Consolaro, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia  
 Dr. Maja Di Rocco, U.O.S.D. Centro Malattie Rare  
 Dr. Alberto Garaventa, U.O.C. Oncologia  
 Dr. Angela Rita Sementa, U.O.C. Anatomia Patologica

#### **Collaborazioni Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Prof. Daniela Taverna, Dipartimento di Biotecnologia Molecolare e Scienza della Salute, Università degli Studi di Torino  
 Dr. Roberto Luksch, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano  
 Dr. Gudrun Schleiermacher, Institut Curie, Parigi, Francia  
 Dr. Sue Burchill, Leeds Institute of Cancer and Pathology, Leeds, Regno Unito  
 Dr. David A. Weinstein, Connecticut Children's Hospital,  
 Dr. Janice Y. Chou, NIH, NICHD HDB, Bethesda, USA  
 Dr. Sabrina Paci, Dipartimento di Pediatria Ospedale San Paolo, Milano  
 Dr. Annalisa Sechi, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine  
 Dr. Daniela Melis, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli  
 Dr. Luca Mastracci, Dr. Federica Grillo ,Anatomia Patologica, Università di Genova, Genova

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Raggi F, Pelassa S, Pierobon D, Penco Federica, Gattorno Marco, Novelli F, Eva Alessandra, Varesio Luigi, Giovarelli M, Bosco Maria Carla. Regulation of Human Macrophage M1-M2 Polarization Balance by Hypoxia and the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1. <i>Frontiers in Immunology</i> 2017; 8: 1097.	6.429	6
Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, Ulivi V, Principi E, Pascucci L, Becherini P, Bosco Maria Carla, Varesio Luigi, Franzin C, Pozzobon M, Cancedda R, Tasso R. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization. <i>Stem Cells Translational Medicine</i> 2017; 6(3): 1018-1028.	4	3
Balbi C, Piccoli M, Barile L, Papait A, Armirotti A, Principi E, Reverberi D, Pascucci L, Becherini P, Varesio Luigi, Moggi M, Coviello D, Bandiera T, Pozzobon M, Cancedda R, Bollini S. First Characterization of Human Amniotic Fluid Stem Cell Extracellular Vesicles as a Powerful Paracrine Tool Endowed with Regenerative Potential. <i>Stem Cells Translational Medicine</i> 2017; 6(5): 1340-1355.	4	3

---

Pezzolo Annalisa, Sementa Angela Rita, Lerone Margherita, Morini Martina, Ognibene Marzia, Defferrari Raffaella, Mazzocco Katia, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Garaventa Alberto, Pistoia V, Varesio Luigi. Constitutional 3p26.3 terminal microdeletion in an adolescent with neuroblastoma. <i>Cancer Biology &amp; Therapy</i> 2017; 18(5): 285-289.	3.294	4
Ognibene Marzia, Cangelosi Davide, Morini Martina, Segalerba Daniela, Bosco Maria Carla, Sementa Angela Rita, Eva Alessandra, Varesio Luigi. Immunohistochemical analysis of PDK1, PHD3 and HIF-1 $\alpha$ expression defines the hypoxic status of neuroblastoma tumors. <i>PLoS One</i> 2017; 12: e0187206.	2.806	6

**RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017**

L'attività di ricerca si è svolta nell'ambito di diverse aree di indagine:

- a) Ricerca traslazionale sul neuroblastoma: è stato analizzato l'impatto del gene CHL1 sulla biologia del neuroblastoma umano usando dei modelli inducibili in vitro and in vivo. Lo studio ha dimostrato che il gene CHL1 svolge il ruolo di tumor-suppressor gene nel neuroblastoma. Inoltre, ci si è focalizzati sullo sviluppo di innovative strategie metaboliche volte ad aumentare l'efficacia di approcci immunoterapia adottiva impiegati nei pazienti oncologici, utilizzando come modello il neuroblastoma. In particolare, sono stati approfonditi diversi aspetti legati al metabolismo tumorale ed è stata valutata la possibilità di modulare il metabolismo di linfociti con recettore T chimerico per l'antigene tumorale GD2 (GD2-CART) al fine di aumentarne la persistenza in vivo e di conseguenza la loro efficacia terapeutica.
- b) Espressione dei geni coinvolti nel self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) dopo trapianto. Questo studio 1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; 2) identifica come diverse sorgenti di HSC (CB vs adulte) dispongano di potenzialità profondamente diverse; 3) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo delle proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di "trasformazione".
- c) Mutazioni Clonali nelle cellule del sangue in bambini guariti da tumore (Childhood Cancer Survivors). Lo sviluppo di mutazioni clonali nelle cellule del sangue rappresenta un evento quantificabile sia dopo la sesta decade di vita nei soggetti sani; l'emopoiesi clonale è associata ad un aumento della mortalità. L'emopoiesi clonale è estremamente rara nella popolazione giovanile. Abbiamo valutato, in collaborazione col Sanger Institute di Cambridge., n. 84 CCS per le regioni genomiche sotto elencate. Sono state amplificate 32 regioni di 14 geni risultati più frequentemente mutati secondo la tecnica NGS (Next Generation Sequencing). Nessuna mutazione somatica è stata rilevata negli 84 pazienti studiati e nei rispettivi controlli d pari età.
- d) Determinazione di un insieme di indicatori di invecchiamento basati sul metabolismo del glucosio. Durante l'invecchiamento l'efficienza del metabolismo mitocondriale diminuisce, passando da uno stato completamente accoppiato a un massiccio disaccoppiamento che potrebbe portare all'incremento dello stress ossidativo. Tra gli indicatori scelti sono risultati particolarmente importanti I rapporti Pyr/Mal, ATP/AMP, LDH (cellulare). Nei soggetti sani il metabolismo energetico cellulare è prevalentemente frutto della fosforilazione ossidativa fino alla quinta decade di vita, quando si osserva un progressivo cambiamento a favore della glicolisi anaerobica. In base a questi parametri abbiamo costruito un algoritmo che, anche in virtù di un metodo machine-learning, indica la età del soggetto con una variazione in più o in meno di 8 anni.
- e) Alterazioni biochimiche nelle cellule staminali del cancro (CCS). Utilizzando gli indicatori di cui al punto 3, abbiamo cercato di determinare l'invecchiamento cellulare nei nelle cellule del sangue di bambini guariti da tumore (Childhood Cancer Survivors). Lo studio dimostra che i CCS hanno un metabolismo cellulare spostato verso l'invecchiamento di 25 anni in media.

## Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

### Gruppo Dottoressa Annalisa Pezzolo

Dott.ssa Loredana Cifaldi Laboratorio di Immuno-oncologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, la collaborazione ha dato origine ai seguenti articoli:

1. MYCN is an immunosuppressive oncogene dampening the expression of ligands for NK-cell-activating receptors in human high-risk neuroblastoma. Brandetti E, Veneziani I, Melaiu O, Pezzolo A, Castellano A, Boldrini R, Ferretti E, Fruci D, Moretta L, Pistoia V, Locatelli F, Cifaldi L. *Oncoimmunology* 2017;6:e1316439.
2. Neuroblastoma cell lines are refractory to genotoxic drug-mediated induction of ligands for NK cell-activating receptors. Irene Veneziani, Elisa Brandetti, Marzia Ognibene, Annalisa Pezzolo, Vito Pistoia, Loredana Cifaldi. *Journal of Immunology Research* in press.

Dott. Franco Locatelli, Laboratorio di terapie cellulari e terapia genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, la collaborazione ha dato origine al seguente articolo: Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model. Bocca P, Carlo ED, Caruana I, Emionite L, Cilli M, De Angelis B, Quintarelli C, Pezzolo A, Raffaghello L, Morandi F, Locatelli F, Pistoia V, Prigione I. *Oncoimmunology* 2017;7:e1378843.

Dott. Vito Pistoia Area di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, la collaborazione ha dato origine all' articolo sul gene CHL1.

Dott.ssa Renata Boldrini Laboratorio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, la collaborazione ha dato origine all' articolo sul gene CHL1.

### Gruppo Dottoressa Lizzia Raffaghello

Gianpietro Dotti Department of Microbiology and Immunology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

Valter Longo Longevity Institute, Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA, United States; IFOM, FIRC Institute of Molecular Oncology, Milano, Italy

Antonio Daga Laboratory of Regenerative Medicine, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy

Gianmario Sambuceti Nuclear Medicine Unit, Department of Health Sciences, University of Genoa and IRCCS AOU San Martino-IST, Genoa, Italy

### Gruppo Dottoressa Marina Podestà

#### Principali collaborazioni interne

- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo
- U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

#### Collaborazioni Esterne

- D Cilloni Torino
- F Fagioli OIRM Torino
- G Vassiliou Cambridge UK
- M Piana DIBRIS Università Genova

- A Verri DIBRIS Università Genova
- A Barla DIBRIS Università Genova
- JC Belmonte Salk Institute, California, USA
- E Zocchi Università Genova
- E Angelucci Genova
- L Shlush Weizmann Institute Israele
- Le Mo KAUST, Saudi Arabia

## **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

### **Gruppo Dottoressa Annalisa Pezzolo**

*Plasticità ed eterogeneità delle cellule staminali tumorali nel neuroblastoma umano*

#### **Obiettivo**

Quello che ci aspettiamo di ottenere da questo studio 1) identificare nuove popolazioni di cellule staminali del cancro (CSCs) all'interno del tessuto di neuroblastoma umano, isolarle e metterle in coltura al fine di poterle studiare le caratteristiche cellulari e molecolari che le contraddistinguono dalle altre cellule di neuroblastoma, 2) studiare il ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati dalle CSCs in coltura, cercando di capire quali sono i messaggi biochimici che mandano le CSCs alle altre cellule del tumore considerando tali esosomi una sorta di trasportatori delle cellule tumorali per trasferire in altre cellule informazioni biochimiche e molecolari pro-tumorali; 3) individuare nuovi possibili bersagli molecolari per un disegno futuro di nuove terapie mirate contro le CSC del neuroblastoma.

#### **Descrizione**

La linea di ricerca che la Dott.ssa Pezzolo svolgerà nel prossimo triennio riguarda le cellule staminali (CSCs) del neuroblastoma, questo progetto è stato recentemente finanziato dalla Compagnia di San Paolo. E' necessario trovare nuovi target per aumentare l'efficacia delle terapie nel neuroblastoma refrattario. Le CSCs sono le responsabili della resistenza alla chemioterapia, quindi disegnare terapie mirate specifiche contro le CSCs del neuroblastoma potrebbe essere indispensabile per l'eradicazione completa e definitiva del tumore. L'eterogeneità sia istologica che biologica del neuroblastoma supporta l'ipotesi della presenza di differenti tipi di CSCs con fenotipo staminale e capaci di auto-rinnovamento. Uno degli scopi del progetto è definire se differenti popolazioni di CSCs possano co-esistere all'interno dello stesso tumore. L'identificazione di diverse popolazioni di CSCs potrebbe contribuire allo sviluppo di nuovi strumenti sia prognostici che terapeutici per il neuroblastoma.

### **Gruppo Dottoressa Lizzia Raffaghello**

*Sviluppo di strategie metaboliche nella terapia di patologie oncologiche, autoimmunitarie ed infiammatorie*

#### **Obiettivo**

- 1) Sviluppo di innovative strategie metaboliche volte ad aumentare l'efficacia terapeutica di approcci di immunoterapia adottiva mediata da GD2-CART nel neuroblastoma.
- 2) Valutazione dell'efficacia terapeutica di regimi dietetici che mimano il digiuno in pazienti con diabete mellito tipo 1 e nei soggetti a rischio.

- 3) Definizione del potenziale terapeutico della modulazione selettiva dei componenti della via di segnale dell'ATP extracellulare/recettori purinergici e dell'induzione di cellule T regolatorie nelle distrofie dei cingoli da difetto di alfa-sarcoglicano (LGMD2D).

#### **Descrizione**

La prima linea di ricerca proseguirà gli studi in corso riguardanti lo sviluppo di strategie metaboliche che si basano su regimi dietetici che mimano il digiuno e/o sull'utilizzo di agenti in grado di modulare il metabolismo lipidico attraverso attivazione dei processi ossidativi degli acidi grassi di GD2-CART. Tali approcci sono volti ad incrementare la persistenza in vivo e l'efficacia terapeutica di GD2-CART in modelli sperimentali di neuroblastoma umano. A questo riguardo, i GD2-CART verranno caratterizzati fenotipicamente, funzionalmente e sotto il profilo metabolico. L'efficacia terapeutica verrà valutata in modelli animali di neuroblastoma umano pseudo metastatico ed orto topico in termini di rallentamento della crescita tumorale e lunga sopravvivenza con assenza di malattia.

La seconda linea di ricerca si focalizza sulla valutazione dell'efficacia terapeutica di cicli di dieta mima digiuno (DMG) sulla secrezione endogena di insulina, la regressione del processo autoimmune e l'omeostasi glicemica in pazienti di età pediatrica affetti da diabete mellito di tipo 1 neodiagnosticato e nei soggetti asintomatici in fase di prediabete. Inoltre, verrà definito l'impatto della DMG sulla composizione del microbiota intestinale e del grasso corporeo, BMI, pressione arteriosa, funzionalità epatorenale, quadro lipidico, marker di infiammazione, livelli sierici di vitamine idro e liposolubili, di IGF1, qualità della vita.

La terza linea di ricerca si prefigge di definire il ruolo dell'ATP extracellulare e del recettore purinergico P2X7 nella progressione della LGMD2D. A tal riguardo verranno valutati: i) gli effetti dell'ATP su mioblasti umani di pazienti affetti da LGMD2D e ii) l'efficacia terapeutica di inibitori farmacologici del recettore P2X7 in modelli animali di LGMD2D (topi *Sgca*<sup>-/-</sup>). Inoltre, verranno caratterizzati l'infiltrato infiammatorio ed i componenti dell'inflammasoma su biopsie muscolari e l'immunofenotipo di cellule mononucleari da sangue periferico di pazienti affetti da LGMD2D. Infine, in topi *sgca*<sup>-/-</sup> e *FOXP3*<sup>-/-</sup>/*sgca*<sup>-/-</sup> verranno definiti il ruolo delle cellule T regolatorie nella progressione della LGMD2D e la loro modulazione da parte di antagonisti del recettore P2X7.

#### **Gruppo Dottoressa Marina Podestà**

- A) Espressione dei geni coinvolti nel self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) dopo trapianto. Passeremo al sequenziamento su singola cellula CD34+ in collaborazione con Le Mo KAUST, Saudi Arabia. Questo per arrivare ad un affresco della assunzione di un diverso assetto trascrizionale tra le cellule staminali ematopoietiche durante la rigenerazione della ematopoiesi dopo trapianto.
- B) Aging e Orologio Biologico. Svilupperemo ulteriormente questa ricerca allargando il numero di soggetti da 0 a 100 anni e introducendo nuovi possibili indicatori. Cercheremo di individuare marcatori di alterazione molecolare. Cercheremo di determinare anche la età delle cellule trapiantate utilizzando gli stessi indicatori. Per esempio il CCS. Oltre alle alterazioni biochimiche del metabolismo del glucosio che indicano un invecchiamento cellulare nei CCS, abbiamo individuato – sempre nei CCS

- diminuita espressione di geni che governano la funzione e la genesi mitocondriale. Espanderemo e intensificheremo la ricerca in questo settore.

### Gruppo Dottoressa Irma Airoidi

*Transdifferenziazione dei linfociti T  $\gamma\delta$  in T  $\alpha\beta$ : una nuova strategia immunoterapeutica contro le leucemie acute pediatriche*

#### Obiettivo

I principali obiettivi sono: i) capire se i linfociti T  $\gamma\delta$  transdifferenziano in  $\alpha\beta$  in pazienti leucemici che ricevono un trapianto aploidentico seguito da trattamento con acido zoledronico (ZOL), ii) riprodurre la transdifferenziazione dei linfociti T  $\gamma\delta$  in topi NSG definendo dove essa avviene ed in seguito a quale stimoli iii) dimostrare i linfociti T  $\alpha\beta$ , differenziati dai  $\gamma\delta$ , sono in grado di contrastare la crescita leucemica in modelli *in vitro* ed *in vivo*.

#### Descrizione

Abbiamo recentemente dimostrato che pazienti pediatriche leucemici sottoposti ad un trapianto di cellule staminali, deplete di linfociti T  $\alpha\beta^+$  e linfociti B CD19<sup>+</sup>, e trattati con ZOL presentano quanto segue: i) più alta probabilità di sopravvivenza rispetto a bambini che ricevono lo stesso tipo di trapianto, ma non il trattamento con ZOL, ii) bassa o nulla incidenza di GvHD, iii) assenza di mucositi intestinali, problema spesso presente con altri approcci di trapianto, iii) più veloce ricostituzione dei linfociti  $\alpha\beta$  rispetto a individui che ricevono altre tipologie di trapianto. Ciò fa supporre che, nelle nostre condizioni sperimentali, i linfociti T  $\gamma\delta$  T possano indurre la ricostituzione dei linfociti T  $\alpha\beta$ , oltre a svolgere un ruolo protettivo nell'intestino e non causare GvHD. Reputiamo quindi che alla base di queste evidenze cliniche vi sia la capacità dei linfociti T  $\gamma\delta$  a transdifferenziare in  $\alpha\beta$ . Tale trans differenziazione può rappresentare un nuovo strumento immunoterapeutico contro le recidive leucemiche.

#### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini

- Prof. Franco Locatelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Prof. Franco Fais, Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova
- Prof. Emma Di Carlo, Università di Chieti
- Dr. Andrea Petretto, Core Facilities, Istituto Giannina Gaslini, Genova
- Dr. Genny Del Zotto, Core Facilities, Istituto Giannina Gaslini, Genova
- Prof. Giorgio Trinchieri, NIH/NIAID, Bethesda, USA

#### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Rosso V, Petiti J, Bracco E, Pedrola R, Carnuccio F, Signorino E, Carturan S, Calabrese C, Bot-Sartor G, Ronconi M, Serra A, Saggio G, Frassoni Francesco, Cilloni D. A novel assay to detect calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. <i>Oncotarget</i> 2017; 24(89): 6399-6405.	5.168	3

---

La Rocca F, Airoidi Irma, Di Carlo E, Marotta P, Falco G, Simeon V, Laurenzana I, Trino S, De Luca L, Todoerti K, Villani O, Lackmann M, D'Auria F, Frassoni Francesco, Neri A, Del Vecchio L, Musto P, Cilloni D, Caivano A. EphA3 targeting reduces in vitro adhesion and invasion and in vivo growth and angiogenesis of multiple myeloma cells. <i>Cellular Oncology</i> 2017; 40: 483-496.	3.786	6
Faraci Maura, Giardino Stefano, Bagnasco Francesca, Morreale Giuseppe, Terranova Maria Paola, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital disorders: A single-center experience. <i>Pediatric Transplantation</i> 2017; 21(6): e12997.	1.294	2

---

## RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017

Nel corso del 2017 sono stati condotti studi afferenti a tre principali linee di ricerca

### **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino**

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2017 sono stati identificati mutazioni nei geni PRUNE, ed PROSC, GABRA3, AMPD2.

### **Caratterizzazione funzionale del gene PRRT2**

Nel corso del 2017 è stato finalizzato lo studio per la caratterizzazione funzionale del gene PRRT2 attraverso lo studio del modello animale KO e dei neuroni umani derivati da cellule pluripotenti indotti da fibroblasti umani (iNeurons). Gli studi hanno messo in evidenza il ruolo bi-funzionale della proteina PRRT2: regolatrice della trasmissione sinaptica a livello della presinapsi e dall'altra regolatrice dell'eccitabilità neuronale intrinseca tramite l'interazione con i canali voltaggio dipendente del sodio.

### **Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte (IPSC)**

Sono stati finalizzati i protocolli e delle procedure sperimentali per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte da diversi tessuti: biopsia cutanea, sangue fetale da cordone, sangue periferico. Sono state inoltre messa a punto tecniche di caratterizzazione molecolare per la valutazione dello stato di pluripotenza delle cellule IPSC mediante tecniche di trascrittomiche, immunofluorescenza e di immunocitofluorimetria. Inoltre abbiamo avviato i protocolli di differenziamento per la generazione di astrociti umani. Tali studi sono fondamentali alla generazione di modelli cellulari di patologia umana.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

Dott. C. Nobile, Istituto di Neuroscienze, CNR - Università di Padova

## **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Caratterizzazione funzionale di mutazioni geniche attraverso lo sviluppo di cellule umane neuronali indotte*

### **Obiettivo**

Scopo dello studio è quello di generare modelli cellulari per lo studio di diverse epilessie di origine genetica attraverso le nuove tecniche di riprogrammazione e differenziamento cellulare e di analizzare i meccanismi patogenetici alla base dell'iperexcitabilità e altre disfunzioni cellulari che caratterizza questo tipo di condizioni. Lo scopo finale è di ottenere modelli sperimentali validati per lo sviluppo di terapie innovative. Nel triennio verranno prese in considerazione l'encefalopatia epilettica con mutazioni nel gene TBC1D24 e l'epilessia familiare del lobo temporale con mutazioni nel gene LGI1 e RELN. Recentemente abbiamo attivato una nuova linea di ricerca sulle encefalopatie epilettiche dovute a mutazioni nei geni STXBP1 e SLC2A1.

**Descrizione**

I fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea dei pazienti affetti delle diverse patologie in esame verranno riprogrammate in cellule staminali pluripotenti indotte, (iPSC) attraverso il metodo di trasduzione non integrante “CytoTune®-iPS Sendai Reprogramming System”. La pluripotenza delle linee cellulari prodotte verrà testata mediante immunocitochimica e RT-PCR.

Le cellule iPSC verranno differenziate in neuroni per lo studio dei geni TBC1D24, LGI1, RELN e STXBP1 e in astrociti per il gene SLC2A1.

- Il differenziamento neuronale avverrà attraverso la generazione di corpi embrioidi (EB) e la formazione di rosette neuronali contenenti neuroprecursori (NP) mediante un protocollo aggiornato “feeder free”. Gli NP saranno piastrati e mantenuti in coltura per 60 giorni. Attraverso tecniche di immunoistochimica ed elettrofisiologia verranno analizzati diversi processi fisiologici neuronali per evidenziare specifici deficit funzionali quali la crescita asso-dendritica, la formazione di sinapsi, la morfogenesi delle spine dendritiche e l’eccitabilità neuronale.
- Il differenziamento astrocitario verrà eseguito in 35 giorni a partire da neuroprecursori in terreno fresco DMEM/F12 addizionato con Activina A, Heregulina 1 $\beta$  e 200 ng/ml di IGF-I e saranno differenziate per 35 giorni (Shaltouki et al., 2013). Gli astrociti così generati saranno validati mediante l’analisi in IF dei marcatori astrocitari GFAP e S100 $\beta$  e attraverso la qRT-PCR per i geni GFAP, NFI, NFIX e aquaporina 4. Inoltre le cellule GFAP+ saranno quantificate tramite citofluorimetria. Verrà quindi eseguito un saggio funzionale a fluorescenza che valuta l'assorbimento del glucosio per valutare l’alterazione di tale funzione in astrociti umani.

**Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentali

**Collaborazioni Esterne**

- Prof. F. Benfenati, Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
- Dott. C. Nobile, Istituto di Neuroscienze, CNR - Università di Padova
- Dott. V. Broccoli, Istituto di Neuroscienze, CNR -Istituto San Raffaele, Milano

**PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Striano Pasquale, Zara Federico. Epilepsy: Common and rare epilepsies share genetic determinants. Nature Reviews Neurology 2017; 13(4): 200-201.	20.257	15
Niturad CE, Lev D, Kalscheuer VM, Charzewska A, Schubert J, Lerman-Sagie T, Kroes HY, Oegema R, Traverso Monica, Specchio N, Lassota M, Chelly J, Bennett-Back O, Carmi N, Koffler-Brill T, Iacomino Michele, Trivisano M, Capovilla G, Striano Pasquale, Nawara M, Rzonca S, Fischer U, Bienek M, Jensen C, Hu H, Thiele H, Altmüller J, Krause R, May P,	10.292	8

Becker F; EuroEPINOMICS Consortium, Balling R, Biskup S, Haas SA, Nürnberg P, van Gassen KLI, Lerche H, Zara Federico, Maljevic S, Leshinsky-Silver E. Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features. <i>Brain</i> 2017; 140: 2879-2894.		
Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, Lesca G, Ville D, Milh M, Villard L, Afenjar A, Chantot-Bastaroud S, Mignot C, Lardennois C, Nava C, Schwarz N, Gérard M, Perrin L, Doummar D, Auvin S, Miranda MJ, Hempel M, Brilstra E. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. <i>Brain</i> 2017; 140: 1316-1336.	10.292	4
Santiago-Sim T, Burrage LC, Ebstein F, Tokita MJ, Miller M, Bi W, Braxton AA, Rosenfeld JA, Shahrour M, Lehmann A, Cogné B, Küry S, Besnard T, Isidor B, Bézieau S, Hazart I, Nagakura H, Immken LL, Littlejohn RO, Roeder E; EuroEPINOMICS RES Consortium Autosomal Recessive working group, S. Hande Caglayan, Kara B, Hardies K, Weckhuysen S, May P, Lemke JR, Elpeleg O, Abu-Libdeh B, James KN, Silhavy JL, Issa MY, Zaki MS, Gleeson JG, Seavitt JR, Dickinson ME, Ljungberg MC, Wells S, Johnson SJ, Teboul L, Eng CM, Yang Y, Kloetzel PM, Heaney JD, Walkiewicz MA. Biallelic Variants in OTUD6B Cause an Intellectual Disability Syndrome Associated with Seizures and Dysmorphic Features. <i>American Journal of Human Genetics</i> 2017; 100: 676-688.	9.025	1.6
Severino Mariasavina, Zara Federico, Rossi Andrea, Striano Pasquale. Teaching NeuroImages: Figure of 8: The clue to the diagnosis of AMPD2 pontocerebellar hypoplasia (PCH9). <i>Neurology</i> 2017; 89: e172-e173.	8.32	4
Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano Pasquale, Baethmann M, Vari Maria Stella, Beccaria F, Zara Federico, Crowther LM, Joset P, Sticht H, Papuc SM, Rauch A. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B (6) -dependent epilepsy. <i>Journal of Medical Genetics</i> 2017; 54: 809-814.	5.451	6
Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, EpiPGX Consortium (Zara Federico, Striano Pasquale). Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2017; 58: 1227-1233.	5.295	1.2
Santolini I, Celli R, Cannella M, Imbriglio T, Guiducci M, Parisi P, Schubert J, Iacomino M, Zara Federico, Lerche H; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium; Genetic Commission of Italian League Against Epilepsy (LICE), Moyanova S,	5.295	6

<p>Ngomba RT, van Luijtelaar G, Battaglia G, Bruno V, Striano Pasquale, Nicoletti F. Alterations in the <math>\alpha 2 \delta</math> ligand, thrombospondin-1, in a rat model of spontaneous absence epilepsy and in patients with idiopathic/genetic generalized epilepsies. <i>Epilepsia</i> 2017; 58: 1993-2001.</p>		
<p>Androsova G, Krause R, Borghei M, Wassenaar M, Auce P, Avbersek A, Becker F, Berghuis B, Campbell E, Coppola A, Francis B, Wolking S, Cavalleri GL, Craig J, Delanty N, Koeleman BPC, Kunz WS, Lerche H, Marson AG, Sander JW, Sills GJ, Striano Pasquale, Zara Federico, Sisodiya SM, Depondt C; EpiPGX Consortium. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. <i>Epilepsia</i> 2017; 58: 1734-1741.</p>	5.295	6
<p>Michetti C, Castroflorio E, Marchionni I, Forte N, Sterlini B, Binda F, Fruscione F, Baldelli P, Valtorta F, Zara Federico, Corradi A, Benfenati F. The PRRT2 knockout mouse recapitulates the neurological diseases associated with PRRT2 mutations. <i>Neurobiology of Disease</i> 2017; 99: 66-83.</p>	5.02	3

---

U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze

---

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Nuovi aspetti patogenetici delle malattia autoinfiammatorie e ricerca di nuovi geni candidati*

**Obiettivo**

i) analizzare meccanismi patogenetici delle malattie autoinfiammatorie, ii) identificare nuovi geni candidati, iii) sviluppare nuovi approcci terapeutici

**Descrizione**

Il laboratorio ha sviluppato un modello animale di criopirinopatia (knock-in gene NLRP3), che è stato caratterizzato dal punto di vista fenotipico e immunologico. Tale modello verrà utilizzato per studi di riposizionamento terapeutico e per testare nuove inibitori dell'inflammasoma NLRP3.

Verranno continuati gli studi di caratterizzazione funzionale dell'immunità adattativa e innata nel tessuto tonsillare della sindrome PFAPA e nel da Deficit di ADA2 (DADA2) per la quale si è avviata una collaborazione con l'equipe del Prof. A. Aiuti per lo sviluppo della terapia genica

Continuerà lo studio del profilo proteomico e metabolomico dei pazienti affetti da febbri periodiche monogeniche (TRAPS, CAPS, FMF, MDK) e forme indifferenziate in collaborazione con la Core Facility dell'Istituto (Dott. Petretto) nell'ambito del progetto E-rare.

Continuerà l'attività di screening dei pazienti con sospetta Interferonopatie con l'esecuzione della signature interferonica.

In collaborazione con la UOC di Genetica Molecolare continuerà il lavoro di selezione di pazienti con forme indifferenziate tramite pannello NGS di 250 geni delle forme immuno-ematologiche. I casi più significativi vengono analizzati con i genitori con esoma. L'analisi WES condotta con il Laboratorio di Genetica Molecolare ha permesso inoltre di individuare 4 nuovi geni malattia in altrettanti pazienti di cui è in corso la caratterizzazione funzionale.

Verranno infine sviluppati nuovi modelli in vitro tramite iPS di selezionate immunodeficienze e malattie autoinfiammatorie per studi funzionali e di riposizionamento terapeutico.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Genetica Medica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Laboratorio di Immunologia IST

Novartis Institute for Research in Biomedicine, Basel, Svizzera

Imagine Institute, Paris, France

Ospedale Universitario di Losanna, Svizzera

NIAID NIH Bethesda, USA

Duke University Medical Center, Durham, NC

Clinica Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020***Ricerca traslazione sui tumori pediatrici***Obiettivo**

La mission del Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia è la ricerca traslazionale sui tumori pediatrici, con particolare riferimento al Neuroblastoma (NB). Il team di ricerca ha un'esperienza consolidata nel campo dell'emato-oncologia in generale ed in particolare sugli studi dei meccanismi biochimici e molecolari alla base della progressione maligna. Tali studi sono il fondamento per il disegno sperimentale di nuove strategie terapeutiche. Il team, negli ultimi 15 anni, si occupa anche dell'applicazione della nanomedicina all'oncologia pediatrica. Grazie a collaborazioni internazionali con prestigiose centri universitari e di ricerca americani e canadesi il laboratorio ha messo a punto e brevettato una serie di approcci mirati per il targeting terapeutico dei tumori solidi, utilizzando nano-veicoli liposomiali.

**Descrizione**

L'attività di ricerca del Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia si esplica nelle seguenti linee di azione:

- Messa a punto di modelli animali derivati da paziente, biologicamente e clinicamente rilevanti, per lo studio di terapie sperimentali oncologiche.
- Sviluppo di nuovi farmaci anti-tumorali per terapie oncologiche personalizzate e possibili combinazioni terapeutiche.
- Messa a punto di innovative nano-particelle per la somministrazione sito-selettiva di farmaci ad alta tossicità sistemica e implementazione dell'efficacia terapeutica di vecchi farmaci anti-tumorali mediante la somministrazione sito-selettiva guidata da peptidi penetranti legati a nano-veicoli.
- Implementazione delle terapie anti-tumorali basate sul targeting molecolare mediante RNA-interference e sviluppo di nuovi approcci nanotecnologici per il gene editing.
- Valutazione molecolare della malattia midollare ed ematica nel NB e sua rilevanza clinica.
- Ruolo del microbioma nell'insorgenza del NB e nella risposta terapeutica.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Dr. Alberto Garaventa, U.O.C. Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Dr. Angela Sementa, U.O.C. Anatomia Patologica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Prof. Cristina Bottino, U.O.C. Laboratorio di Immunologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Dr. Roberto Biassoni, U.O.C. Laboratorio Analisi, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Prof. Gianmario Sambuceti, Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

Dr. Michele Cilli, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Genova.

Prof. Paolo Decuzzi, Dipartimento di Drug Design and Development e Dr. Paolo Pompa, NanoBioInteractions&NanoDiagnostics Group, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova.

Prof. Domenico Ribatti, Dipartimento di Anatomia e Istologia Umana, Università di Bari

Dr. Angelo Corti, Istituto San Raffaele, DIBIT, Milano

Prof. Maurizio Botta, Dipartimento Biotecnologie, Università degli Studi di Siena

Prof. Gabriella Sozzi, Dipartimento Oncologia Sperimentale, IRCCS INT-Milano

Prof. Joao N. Moreira, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portogallo

Prof. Deborah Tweddle, Newcastle Cancer Centre, Newcastle upon Tyne (UK)

Professor Susan Burchill, Cancer Medicine Research, St James's University, Leeds (UK)

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Corti A, Gasparri AM, Ghitti M, Sacchi A, Sudati F, Fiocchi M, Buttiglione V, Perani L, Gori A, Valtorta S, Moresco RM, Pastorino Fabio, Ponzoni Mirco, Musco G, Curnis F. Glycine N-methylation in NGR-Tagged Nanocarriers Prevents Isoaspartate formation and Integrin Binding without Impairing CD13 Recognition and Tumor Homing. <i>ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS</i> 2017; 27.	12.124	5
Morciano G, Sarti AC, Marchi S, Missiroli S, Falzoni S, Raffaghello Lizzia, Pistoia V, Giorgi C, Di Virgilio F, Pinton P.I Use of luciferase probes to measure ATP in living cells and animals. <i>Nature Protocols</i> 2017; 12: 1542-1562.	10.032	4
Brandetti E, Veneziani I, Melaiu O, Pezzolo A, Castellano A, Boldrini R, Ferretti E, Fruci D, Moretta L, Pistoia V, Locatelli F, Cifaldi L. MYCN is an immunosuppressive oncogene dampening the expression of ligands for NK-cell-activating receptors in human high-risk neuroblastoma. <i>Oncolmmunology</i> 2017; 6: e1316439.	7.719	4
Bertaina A, Zorzoli Alessia, Petretto Andrea, Barbarito G, Inglese Elvira, Merli P, Lavarello Chiara, Brescia LP, De Angelis B, Tripodi Gino, Moretta L, Locatelli F, Airoidi Irma. Zoledronic acid boosts $\gamma\delta$ T-cell activity in children receiving $\alpha\beta^+$ T and CD19+ cell-depleted grafts from an HLA-haplo-identical donor. <i>Oncolmmunology</i> 2017; 6(2): e1216291.	7.719	8
Zeybel M, Luli S, Sabater L, Hardy T, Oakley F, Leslie J, Page A, Moran Salvador E, Sharkey V, Tsukamoto H, Chu DC, Singh US, Ponzoni Mirco, Perri Patrizia, Di Paolo Daniela, Mendivil EJ, Mann J, Mann DA. A Proof-of-Concept for Epigenetic Therapy of Tissue Fibrosis: Inhibition of Liver Fibrosis Progression by 3-Deazaneplanocin A. <i>MOLECULAR THERAPY</i> 2017; 25(1): 218-231.	6.688	6

Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, Morbelli S, Sarocchi M, Pastorino Fabio, Ghidella A, Pomposelli E, Miglino M, Ameri P, Emionite L, Ticconi F, Arboscello E, Buschiazzi A, Massimelli EA, Fiordoro S, Borra A, Cossu V, Bozzano A, Ibatici A, Ponzoni Mirco, S Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a pre-requisite for subsequent development of cardiac toxicity: a translational (18)F-FDG PET/CT observation. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 2017; 58: 1638-1645.	6.646	3
Iaccino E, Mimmi S, Dattilo V, Marino F, Candeloro P, Di Loria A, Marimpietri Danilo, Pisano A, Albano F, Vecchio E, Ceglia S, Golino G, Lupia A, Fiume G, Quinto I, Scala G. Monitoring multiple myeloma by idiotype-specific peptide binders of tumor-derived exosomes. Molecular Cancer 2017; 16: 159.	6.204	3
Ferretti Elisa, Hohaus S, Di Napoli A, Belmonte B, Cuccaro A, Cupelli E, Galli E, Rufini V, Tripodi Gino, Fraternali-Orcioni G, Pistoia V, Corcione Anna. Interleukin-31 and thymic stromal lymphopoietin expression in plasma and lymph node from Hodgkin lymphoma patients. Oncotarget 2017; 8: 85263-85275.	5.168	6
Di Zanni E, Bianchi Giovanna, Ravazzolo Roberto, Raffaghello Lizzia, Ceccherini I, Bachetti T. Targeting of PHOX2B expression allows the identification of Oncotarget 2017; 8: 72133-72146.	5.168	6
Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. Oncotarget 2017; 8: 53194-53209.	5.168	6

## RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017

L'attività di ricerca della U.O.S.D. riguarda lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle malattie lisosomiali e di alcuni disordini della mielina, ed è interconnessa con quella della biobanca genetica, attiva dal 1976 presso la stessa UOSD.

Nel corso dell'anno è proseguita la valutazione dei dati ottenuti dall'analisi degli esomi, effettuati con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS), di campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, che sono stati nel tempo biobancati per una definizione diagnostica. Tale analisi ha permesso di raggiungere la diagnosi in 8 pazienti, identificando nuovi difetti genetici. In particolare, l'identificazione del difetto molecolare alla base del fenotipo di 2 pazienti (non imparentati) con una rara canalopatia ha permesso di espandere lo spettro fenotipico della sindrome di EAST.

Inoltre, la disponibilità nella biobanca di linee cellulari provenienti da pazienti affetti da malattia di Hurler (mucopolisaccaridosi I), ha consentito uno studio collaborativo per studi di terapia enzimatica "in vitro" basato sull'utilizzo di nanoparticelle per il trasporto dell'enzima carente (alfa-iduronidasi) ai lisosomi, dove in condizioni normali svolge la sua funzione degradativa.

Un altro filone di ricerca era dedicato a studi mirati ad approfondire con diverse metodiche "in vitro" un interessante fenomeno di correzione di trascritti mutati a trascritti normali, osservato "ex vivo" in pazienti con malattia di Hunter (mucopolisaccaridosi II). Evidenza del fenomeno è stata dimostrata in modelli cellulari tramite microscopia confocale e citometria a flusso per immagine. Rimane tuttavia ancora da capire e dimostrare il meccanismo molecolare alla base della correzione.

Infine, sempre nella malattia di Hunter, è in corso uno studio collaborativo in modelli animali (zebrafish e topo) e cellulari (fibroblasti di pazienti con diversi tipi di mutazioni) per la identificazione dei meccanismi cellulari alla base della patologia ossea.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Dipartimento di Scienze Chimiche e farmaceutiche, Università di Trieste

Istituto di Farmacologia Traslazionale CNR, Roma

Core Facilities, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Genetica Medica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, Udine

Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*La Biobanca Genetica come servizio per la diagnosi e la ricerca*

#### Obiettivo

Si intende proseguire il progetto, avviato nel 2017, che verterà su:

- (1) analisi dell'esoma tramite NGS per l'identificazione del difetto genetico in campioni conservati nella Biobanca e provenienti da pazienti ancora in attesa di diagnosi;
- (2) analisi della sequenza nucleotidica-consenso potenzialmente responsabile dell'attivazione di un nuovo meccanismo di correzione trascrizionale, tipo RNA-

editing, osservato “ex-vivo” in diversi campioni biologici di pazienti affetti da mucopolisaccaridosi II e confermato in modelli cellulari;

- (3) adeguamento delle procedure legate alle attività di biobanking sulla base del nuovo Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati (The EU General Data Protection Regulation, EU GDPR).

#### **Descrizione**

- (1) prosecuzione dell'analisi informatica dei risultati ottenuti dall'NGS e successiva validazione con metodiche classiche e studi funzionali di varianti causative in nuovi geni malattia;
- (2) studi di espressione “in vitro” con vettori mutagenizzati della potenziale sequenza-consenso e successiva quantificazione di trascritti “corretti (tramite la metodica “Single nucleotide Primer Extension, SnuPE”)” per consentire l'identificazione del tratto genomico minimo necessario perché avvenga l'attivazione del meccanismo di correzione-editing a livello di RNA;
- (3) revisione e adeguamento dell'informativa e relativo modello per l'espressione del consenso al biobanking sulla base del nuovo regolamento europeo (EU GDPR), che entrerà in vigore il 25 Maggio 2018 con lo scopo di regolare e facilitare il flusso di campioni e dati associati nell'ambito degli stati membri.

#### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Core Facilities, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Genetica Medica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Genova

UOSD Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, Udine

Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

BBMRI-ERIC, Common Service ELS

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Costa R, Urbani A, Salvalaio M, Bellesso S, Cieri D, Zancan I, Filocamo Mirella, Bonaldo P, Szabò I, Tomanin R, Moro E. Perturbations in cell signaling elicit early cardiac defects in mucopolysaccharidosis type II. HUMAN MOLECULAR GENETICS 2017; 26: 1643-1655.	5.34	3
Lualdi S, Zotto Genny, Zegarra-Moran Olga, Pedemonte Nicoletta, Corsolini Fabio, Bruschi M, Tomati V, Amico G, Candiano Giovanni, Dardis A, Cooper DN, Filocamo Mirella. In Vitro recapitulation of the site-specific editing (to Wild-Type) of mutant IDS mRNA transcripts, and characterization of IDS protein translated from the edited mRNAs. HUMAN MUTATION 2017; 38: 849-862.	4.601	6

---

Sestito S, Filocamo Mirella, Ceravolo F, Falvo F, Grisolia M, Moricca MT, Cantaffa R, Grossi Serena M, Strisciuglio P, Concolino D. Norrbottnian clinical variant of Gaucher disease in Southern Italy. JOURNAL OF HUMAN GENETICS 2017; 62(4): 507-511.	2.471	4
---	-------	---

---

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Studio genetico, genomico e funzionale per la tempestiva diagnosi di malattie rare*

**Obiettivo**

- 1) caratterizzazione genetica e genomica di pazienti affetti da malattie genetiche rare, utilizzando approcci basati sul sequenziamento di nuova generazione di esomi, genomi, trascritti, immunoprecipitati della cromatina, etc, accanto a strategie tradizionali;
- 2) studio dei meccanismi patogenetici a livello cellulare e molecolare per la validazione funzionale di quanto sopra.

**Descrizione**

Accanto alle metodologie tradizionali per la ricerca di mutazioni, l'analisi dell'espressione genica e lo studio degli effetti delle mutazioni, il principale approccio al nostro studio delle malattie rare sarà l'APPROCCIO NGS (sequenziamento di nuova generazione)

1. Ricerca & sviluppo di pannelli genici per patologie di ambito emato-immuno-reumatologico e per lo stroke pediatrico.

In particolare: i) Ipoventilazione centrale congenita (CCHS); ii) Malattia di Alexander (AxD); iii) Enteropatie: miopatie viscerali e neuropatie intestinali (CIPO + HSCR); iv) Sindromi autoinfiammatorie e disordini emato-immunologici; v) Stroke pediatrico

2. Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante Whole Exome Sequencing

Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili (UNDIAGNOSED), mediante Whole Exome Sequencing. Le famiglie da sottoporre a tale approccio saranno priorizzate secondo i seguenti criteri: i) fenotipo clinico complesso, ii) meglio se nuovo fenotipo, iii) ricorrenza dei sintomi tra i membri della famiglia e iv) dati genetici negativi per test preliminari. Un comitato clinico verrà istituito allo scopo di selezionare i casi da studiare e di discutere i risultati che si otterranno

3. Analisi dei profili di espressione genica ottenuti in diverse condizioni in vitro ed in vivo tramite adeguati softwares per l'identificazione di nuovi bersagli molecolari e il riposizionamento di farmaci già noti

Un pilot study è già stato effettuato con risultati incoraggianti e per questo una precedente post-doc del nostro gruppo ha presentato una proposta finalizzata-GR su questo

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Carlo DUFOUR (U.O.C. Ematologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova)

Marco GATTORNO (U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, Istituto Giannina Gaslini, Genova)

Arrigo BARABINO (U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia digestiva, Istituto Giannina Gaslini, Genova)

Maja DI ROCCO (U.O.S.D. Centro Malattie Rare, Istituto Giannina Gaslini, Genova)

Paolo UVA (CRS4 NGS Core – Pula, Cagliari)

Francesco MORANDI (UOC Pediatria - ASST Bergamo Ovest, Ospedale di Treviglio, BG)

Jorge GALLEGO (Inserm U1141, Hôpital Robert Debré – Paris)

Laurence BODINEAU (UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University – Paris)

Miguel WEIL (Tel Aviv University, Dept Cell Research and Immunology - Tel Aviv)

## RELAZIONE ATTIVITA' SCIENTIFICA 2017

### Settore Proteomica

Mediante un approccio di Proteomica o di Metabolomica possiamo sequenziare e quindi identificare e quantificare migliaia di proteine/metaboliti in poco tempo, con costi ridotti e senza l'impiego di reagenti specifici. Attraverso questa mappatura e mediante l'utilizzo di software dedicati, riusciamo a studiare i networks, il signaling, i pathways e il metabolismo cellulare. Al fine di una concreta ottimizzazione dei protocolli diagnostici e terapeutici, è necessaria una valutazione globale della malattia nella sua complessità, attraverso l'utilizzo delle più moderne tecnologie quali ad esempio la Proteomica e la Metabolomica. Nell'ambito delle collaborazioni attivate i risultati ottenuti hanno principalmente riguardato: a) Oncologia: sono stati pubblicati dati relativi al neuroblastoma e al tumore prostatico (come modello di sviluppo e di resistenza acquisita) analizzando i cambiamenti a carico del proteoma cellulare o nei pattern proteici associati alla produzione di esosomi; inoltre sono in corso di caratterizzazione una ampia corte di retinoblastoma e diversi tumori cerebrali; b) Immunologia: sono stati prodotti dati significativi relativi ai processi che regolano la NETosi con particolare riferimento ad autoimmunità ed infiammazione. Si stanno caratterizzando le variazioni di proteotipo NK associate allo stimolo di uno specifico ligando NCR (paper under revision). Infine si stanno caratterizzando sotto popolazioni NK PD1 positive e negative a partire da pazienti di controllo per poi estendere l'analisi ai fenotipi espressi in diversi tumori; c) Nefrologia: sono stati pubblicati dati relativi all'identificazione di potenziali biomarcatori urinari nella malattia del rene a spugna; d) Neonatologia: sono stati studiati i modelli metabolici di microvescicole appartenenti a cellule staminali mesenchimali di cordone ombelicale sia di neonati pre-termine e non, evidenziando le differenze funzionali. Sono stati inoltre caratterizzati tessuti di amnios di parti pre-termine e la valutazione statistica-funzionale è in corso d'opera; e) Oncoematologia: sono stati prodotti dati relativi allo studio del proteoma in corso di trapianto di CSE nel modello aploidico; f) Reumatologia: sono stati prodotti dati preliminari relativi allo studio del proteoma nei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID).

### Principali collaborazioni esterne attivate nel corso dell'attività 2017

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prof L. Moretta e Prof. F. Locatelli)
- Istituto Italiano di Tecnologia IIT (Dr.ssa L. Cancedda, Dr.ssa A. Thalhammer e Dr. B. Grimaldi)
- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino – IST - UOC laboratorio di Immunologia (Prof. M.C. Mingari)
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. E. Marcenaro)
- Unità di Proteomica e Metabolomica ITB-CNR (Dr. P.L. Mauri)
- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (Prof. G. Zaza)
- Università degli Studi di Chieti - Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
- INSERM UMR 1141 (Parigi, Francia Dr.ssa M. Colella)

**Principali collaborazioni interne attivate nel corso dell'attività 2017**

- U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene
- U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
- U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
- U.O.C. Patologia Neonatale
- U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze
- Dipartimento Integrato di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche
- U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare
- U.O.C. Laboratori Analisi

**Settore citometria e cell imaging del laboratorio**

Il settore è coinvolto in molteplici progetti interni ed esterni all'Istituto. Le principali collaborazioni vertono su sviluppo ed analisi di pannelli immuno-fenotipici complessi con eventuale separazione, via FACS, delle popolazioni d'interesse allo scopo di consentire successive analisi proteomiche o di gene expression. Altre collaborazioni si concentrano invece su studi di funzionalità cellulare sfruttando due approcci complementari, cioè la citometria tradizionale e l'imaging flow cytometry.

Alcuni dei risultati ottenuti nel 2017 sono già stati pubblicati mentre altri sono tuttora in via di svolgimento o in fase di pubblicazione: a) Nefrologia: conferma citometrica di una metodica di purificazione esosomiale (paper under submission); b) Diagnostica prenatale: La Core Facilities ha contribuito a fornire evidenza di una modificazione patologica nell'espressione lisosomiale dell'IDS protein attraverso un approccio di imaging flow cytometry; c) Genetica: individuazione immuno-fenotipica di marcatori in grado di suggerire un possibile pathway di evoluzione della malattia. d) Reumatologia: Separazione mediante FACS di sottopopolazioni d'interesse per effettuare studi genetici sul mosaicismo di una patologia; e) Immunologia: caratterizzazione del ligando di un NCR. La Core Facilities ha contribuito a fornire evidenza dell'espressione di tale ligando sulla superficie cellulare attraverso un approccio di imaging flow cytometry; f) Neuroblastoma: caratterizzazione del trend di espressione di una molecola di possibile valore diagnostico/terapeutico in linee cellulari di neuroblastoma. Il progetto è tuttora in svolgimento; malattie metaboliche: caratterizzazione di un modello murino inducibile di glicogenosi. La Core Facilities ha fornito supporto per lo svolgimento di tutti i test di funzionalità dei neutrofili (fagocitosi e burst ossidativo) sia in citometria che in imaging.

**Principali collaborazioni esterne attivate nel corso dell'attività 2017**

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Laboratorio di Immunologia (Prof. L. Moretta),
- IRCCS A.O.U. San Martino – IST - UOC laboratorio di Immunologia (Prof. M.C. Mingari),
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. E. Marcenaro),
- Università degli Studi di Genova – Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) (Prof. S. Sivori), Università degli Studi di Genova – CEBR (Prof. A. De Maria),
- Humanitas University (Prof. G. Natoli)
- Università degli studi di Verona – Dipartimento Di Medicina (Prof. C. Lunardi)

**Principali collaborazioni interne attivate nel corso dell'attività 2017**

- U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
- U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale
- U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Proteomica e Metabolomica applicata alla Medicina di Precisione: metodi innovativi di stratificazione dei pazienti basati sulla correlazione tra Big Data e Clinica*

**Obiettivo**

Realizzare nuovi protocolli sperimentali mediante le tecnologie più avanzate per una diagnosi più precisa e un monitoraggio più accurato di diverse patologie pediatriche.

**Descrizione**

La messa a punto di tecniche sofisticate di analisi, come lo studio del profilo metabolico e proteomico dei campioni biologici tramite spettrometria di massa ad alta risoluzione, sarà un passaggio fondamentale per la caratterizzazione dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie e di conseguenza un ulteriore strumento per la stratificazione dei pazienti. Per raggiungere questo obiettivo dovremo costruire nuovi modelli di studio che tengano conto di tutte le possibili variabili cliniche, di un grande numero di replicati biologici, strutturati in diversi punti temporali per avere forza statistica ed essere predittivi. Pertanto, al fine di migliorare la riproducibilità di disegni sperimentali avanzati e minimizzare le perdite di preziosi campioni parte della nostra ricerca sarà dedicata alla miniaturizzazione dei processi per la preparazione dei campioni biologici, riducendo così la quantità necessaria per l'esperimento, e alla loro automazione, eliminando le fonti di errore umano. In ugual modo, per affrontare la complessità dei risultati ottenuti, vogliamo implementare approcci sistemici che integrino Proteomica, Metabolomica ma anche Genomica e Trascrittomica con la stratificazione clinica. Un esempio è la Weighted Co-expression Network Analysis (WGCNA) che correla l'espressione del dato Omico al fenotipo clinico. La WGCNA potrebbe fornire un modo funzionalmente orientato per l'identificazione di nuovi biomarcatori e processi biologici rilevanti nella patologia. La rappresentazione grafica dei risultati sarà poi eseguita con software dedicati all'analisi dei networks come Perseus o Cytoscape.

Le attività descritte sono portate avanti grazie ad una dotazione tecnologica d'avanguardia e a personale altamente qualificato, requisiti che, se ulteriormente implementati, potrebbero portare le Core Facilities ad acquisire il ruolo di centro di riferimento per la Proteomica e la Metabolomica Clinica applicata alla Medicina di Precisione, anche per gli enti che non dispongono di tale tecnologia ma che, mettendo a disposizione la propria casistica, contribuirebbero ad approfondire l'associazione bidirezionale tra dato biologico e dato clinico, nell'ottica di un corretto inquadramento e una più mirata gestione del paziente, obiettivo di interesse collettivo.

Lo sviluppo di questo progetto consentirebbe di:

- Coordinare, centralizzare e ottimizzare le programmazioni esposte nelle linee di ricerca 2018-2020.

- Potenziare la ricerca scientifica nel campo delle patologie d'interesse strategico per l'Istituto G. Gaslini, coinvolgendo virtuosamente tutte le Unità, dai Reparti ai Laboratori di Ricerca.
- Promuovere l'eccellenza nell'ambito della diagnosi e della cura delle malattie.
- Diventare un centro di riferimento (ad esempio per le malattie rare).
- Aumentare e aggiornare l'offerta didattica, promuovendo corsi specialistici che abbiano come fine la riduzione della distanza, tutt'oggi esistente, tra l'avanzamento delle tecnologie omiche in generale, della proteomica/metabolomica in particolare, e la medicina praticata nel quotidiano.

#### *Ottimizzazione delle metodologie citometriche nell'ambito della diagnostica traslazionale*

##### **Obiettivo**

Creare Pannelli multiparametrici a 14 colori e ottimizzare le metodiche di separazione cellulare per incrementare e migliorare le informazioni ottenibili da campioni biologici anche piccoli afferenti all'Istituto.

##### **Descrizione**

La Programmazione Triennale IRCCS 2018-2020 riporta come nuova Linea 1 Strategie diagnostico-terapeutiche innovative e malattie rare (Cit.: la linea di ricerca si pone come obiettivo principale di elaborare nuovi protocolli diagnostici e protocolli terapeutici più mirati per diverse patologie pediatriche utilizzando un approccio combinato delle tecnologie più avanzate. Il corretto inquadramento del paziente consentirà di elaborare terapie più mirate e ed efficaci).

Considerate le caratteristiche di enorme flessibilità ed adattabilità delle metodiche di citofluorimetria tradizionale, di cell sorting e di cell imaging ed in accordo con quanto proposto dall'Istituto, la nostra attività si concentrerà sulla standardizzazione di pannelli multiparametrici, già in parte sperimentati nel contesto di pregresse collaborazioni, che possano venire applicati in maniera sistematica allo studio di diverse patologie. Questo contribuirà ad una più approfondita conoscenza delle caratteristiche immunologiche dei pazienti consentendo di migliorare sia l'approccio diagnostico che quello terapeutico.

La presenza di separatori cellulari di ultimissima generazione, inoltre, permetterà ai diversi gruppi di ricerca uno studio più mirato delle patologie d'interesse per l'Istituto consentendo di focalizzare la loro attenzione anche su campioni molto piccoli o popolazioni patologiche poco rappresentate.

L'imaging cellulare su base citofluorimetrica consentirà, come è già successo in passato, di verificare i dati ottenuti in citometria e di effettuare studi di traslocazione, di co-localizzazione compartimentale e di interazione cellulare.

Per garantire l'ottimizzazione e standardizzazione dei risultati ottenuti e la loro corretta interpretazione, tutte le attività della Core Facilities si avvarranno della collaborazione di esperti nel settore appartenenti sia all'Istituto G. Gaslini che afferenti ad altre strutture di ricerca.

##### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Università di Genova (Medicina, DIBRIS, Chimica, Farmacia); l'Istituto Italiano Tecnologico (D3, Neuroscienze); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; CNR di

Milano e l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Unità Renale  
Dipartimento di Medicina.

**Dipartimento Integrato di Scienze  
Pediatriche ed Emato-Oncologiche**

**Segreteria DIP**

**U.O.C.**

**U.O.S.D.**

**Clinica Pediatrica  
e Reumatologia**

**Ematologia**

**U.O.S. Laboratorio di  
Ematologia**

**Centro Screening e  
Malattie Metaboliche**

**Centro  
Nutrizionale**

**Clinica Pediatrica e  
Endocrinologia**

**Oncologia**

**U.O.S. Laboratorio di  
Endocrinologia e  
Diabetologia**

**Pronto Soccorso e OBI**

**Centro  
Malattie Rare**

**Gastroenterologia  
pediatrica ed  
endoscopia digestiva**

**Malattie  
Infettive**

**Area Critica Medica**

**Centro di  
Trapianto di  
Midollo  
Osseo**

**Pediatria d'Urgenza e  
Pronto Soccorso**

**Nefrologia e  
Trapianto Rene**

**Centro di dialisi**

**Centro di  
Emostasi e  
Trombosi**

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

La Clinica Pediatrica e Reumatologia è sede del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Nel corso del 2017 PRINTO ha continuato ad occuparsi dell'implementazione, gestione ed analisi dei dati raccolti nell'ambito di 2 progetti dell'UE: Pharmachild (farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella cura dell'artrite idiopatica giovanile-AIG) ed Abirisk, finalizzato alla valutazione della relazione fra la comparsa di anticorpi anti farmaco biologico e l'efficacia e la tollerabilità degli stessi. Nell'ambito del registro Pharmachild, in particolare, più di 8400 bambini affetti da AIG sono stati attualmente arruolati e sottoposti all'analisi descrittiva degli eventi avversi, definiti secondo il sistema classificativo MedDRA, con una attenzione particolare agli eventi seri/gravi/molto gravi. Tali eventi sono stati sottoposti a un "SafetyAdjudicationCommittee", costituito da un pannello di 5 esperti (3 pediatri reumatologi e 2 infettivologi), che ha identificato su un totale di 8274 pazienti, 1585 infezioni (19% di tutti gli eventi analizzati) con particolare interesse sulle infezioni opportunistiche.

Nell'anno 2017, in collaborazione con l'Histiocyte Society, la nostra U.O.C. ha messo a punto l'MH score, volto a distinguere precocemente tra le forme primitive di linfoistiocitosiemofagocitica (HLH) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Inoltre sono stati pubblicati i risultati di un trial multicentrico randomizzato e controllato coordinato dalla nostra U.O.C., con obiettivo di comparare le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi in mono terapia oppure in associazione con il methotrexate.

Il JuvenileArthritisDisease Activity Score (JADAS) è uno strumento utilizzato per la misurazione dell'attività di malattia nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) che, fino ad oggi, è stato validato soltanto in pazienti con le categorie non sistemiche di AIG. Lo studio, attivato nel corso del 2017 presso la nostra U.O.C., ha lo scopo di sviluppare e validare una versione del JADAS (sJADAS) da applicare ai pazienti con artrite sistemica, nei quali la frequenza e l'importanza dei sintomi extra-articolari richiede la creazione di uno strumento che tenga conto delle manifestazioni sistemiche.

L'U.O.C. partecipa inoltre ad un gruppo di lavoro internazionale che ha l'obiettivo di rivedere l'attuale core-set delle misure di outcome per l'artrite idiopatica giovanile (AIG) utilizzate nei trial clinici. Il progetto viene condotto nell'ambito del gruppo OMERACT (OutcomeMeasures in Rheumatology) e coinvolge i genitori dei pazienti con AIG, i pazienti stessi, pediatri reumatologi, infermieri, esponenti di case farmaceutiche ed enti regolatori. Gli aspetti associati allo stato di attività della malattia secondo i diversi osservatori sono stati identificati attraverso una revisione sistematica della letteratura e mediante gruppi di discussione di pazienti e genitori condotti in USA, Italia ed Australia.

Nel corso del 2017 l'U.O.C. ha ottenuto due finanziamenti (dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dalla Compagnia di San Paolo) per la conduzione dello studio "Comparison of STep-Up and step-Down therapeuticstrategies in ChildhoodArthritis". L'obiettivo dello studio è il confronto dell'efficacia di un trattamento farmacologico aggressivo basato sull'avvio precoce di una terapia combinata con farmaci tradizionali (Step-down) e biologici rispetto ad un regime terapeutico convenzionale, basato sul progressivo aumento dell'intensità del trattamento farmacologico (Step-up). Tale progetto verrà sviluppato nel corso del prossimo biennio.

La nostra unità operativa complessa viene considerato a livello internazionale un centro di riferimento per l'imaging nella valutazione dei pazienti affetti da malattie reumatiche dell'infanzia. La Clinica Pediatrica e Reumatologia si dedica infatti alla standardizzazione dell'acquisizione delle metodiche di imaging (radiologia convenzionale, risonanza magnetica e ecografia muscoloscheletrica), nei pazienti affetti da malattie reumatiche. Nel corso del 2017 l'U.O.C. ha partecipato attivamente ad una Task Force creata sotto l'egida dell'EULAR e della PRES per la standardizzazione dell'ecografia muscoloscheletrica nella valutazione del paziente con AIG. Nell'ambito delle attività dell'OMERACT abbiamo attivamente partecipato allo sviluppo e validazione di score di RM per la valutazione del paziente con AIG e interessamento del polso e delle articolazioni coxo-femorali. È inoltre in corso uno studio per lo sviluppo di sequenze di RM che non richiedano la somministrazione di mezzo di contrasto per la valutazione dell'attività di malattia nell'AIG.

Centro di riferimento nazionale per la diagnosi e la cura di malattie auto infiammatorie, la nostra unità promuove dal 2009 un progetto dell'UE (Eurofever), il cui obiettivo è lo sviluppo e il mantenimento di un registro delle malattie autoinfiammatorie che ad oggi ha raccolto oltre 4000 pazienti. Le attività di ricerca si sono concentrate sulla definizione di nuovi criteri classificativi per le febbri periodiche su base genetica e della sindrome PFAPA. Si è anche pubblicata la prima casistica Italiana di difetto di Adenosina Deaminasi 2 (DADA2).

Lo studio della caratterizzazione fenotipica dell'immunità adattativa dei pazienti con DADA2 è stato proseguito, ed è stato sviluppato un pannello di sequenziamento di nuova generazione che permette l'analisi di circa 250 geni responsabili di malattie autoinfiammatorie, immunodeficienze primarie e malattie ematologiche in collaborazione con la U.O.C. di Ematologia e di Biologia Molecolare

L'analisi WES condotta con il Laboratorio di Genetica Molecolare ha permesso inoltre di individuare 4 nuovi geni malattia in altrettanti pazienti di cui è in corso la caratterizzazione funzionale.

Sono stati altresì identificati e pubblicati due nuovi geni malattia responsabili di immunodeficienza primaria e interferonopatia ed è stato pubblicato un nuovo modello di organoide tridimensionale sviluppato da iPS in vitro.

È continuata l'attività di screening dei pazienti con sospetta Interferonopatie con l'esecuzione di 114 test per la signature interferonica e lo studio del profilo proteomico e metabolomico dei pazienti affetti da febbri periodiche monogeniche (TRAPS, CAPS, FMF, MDK), in collaborazione con la Core Facility dell'Istituto (Dott. Petretto).

Nell'ambito della ricerca di base e traslazionale, inoltre, si è proseguita la caratterizzazione clinica, immunologica e funzionale del modello animale di criopirinopatia (knock-in con mutazione nel gene NLRP3), che ha portato ad avere un modello di studio valido per le malattie autoinfiammatorie CAPS. Nel 2017 tale modello knock-in ha permesso d'intraprendere il primo studio di riposizionamento farmacologico con gli inibitori di pompa protonica.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

1. Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 550 centri di reumatologia pediatrica).
2. Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova.
3. Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie.

4. Gruppointernazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
5. OMERACT Muscoloskeletal Ultrasound in Juvenile Idiopathic Arthritis
6. Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
7. EULAR/PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni per un corretto impiego delle metodiche di imaging per la valutazione del paziente con AIG.
8. Department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
9. Dott. Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
10. CAMELOT Biomedical Systems, Genova.
11. ESAOTE S.p.a Genova.
12. Collaborazione con l'Histiocyte Society (HS nella valutazione di nuovi progetti collaborativi internazionali tra la comunità reumatologica pediatrica (PREs) e quella ematologica (HS) nell'ambito delle HLH
13. Dott.sa Cristina Bottino, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS G. Gaslini
14. Dott.sa Isabella Ceccherini, Genetica Medica, IRCCS G. Gaslini
15. Dott.sa Maria Carla Bosco, Biologia molecolare, IRCCS G. Gaslini
16. Dott.sa Genny Del Zotto, Core Facilities, IRCCS G. Gaslini
17. Dott.sa Anna Rubartelli, Laboratorio di Immunologia IST
18. Dott. Gianluca Damonte, CEBR, Università di Genova
19. Dott. Gilberto Filaci, CEBR, Università di Genova
20. Dott.sa Elisabetta Traggiai, Novartis Institute for Resaearch in Biomedicine, Basel, Svizzera
21. Dott. Yanick Crow, Imagine Institute, Paris, France
22. Dott. Fabio Candotti, Ospedale Universitario di Losanna, Svizzera
23. Dott. Luigi Notarangelo NIAID NIH Bethesda, USA
24. Dott.sa Elena Hsieh, Children's Hospital Colorado University of Colorado, Denver, USA
25. Dott.sa Pamela L. Schwartzberg, Genetic Disease Research Branch, NIH, Bethesda, USA
26. Dott. Hans Snoeck, Columbia Center for Human Development, Columbia University Medical Center, New York

## **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

### *Caratterizzazione clinica e patogenetica dei bambini con malattie reumatiche*

#### **Obiettivo**

Mantenere e sviluppare ulteriormente gli attuali registri internazionali di malattia quali Pharmachild e Imaging nell'artrite idiopatica giovanile (per l'AIG) ed Eurofever (per le malattie autoinfiammatorie); analisi e messa a punto di nuovi protocolli terapeutici e sviluppo di nuove misure cliniche e radiologiche standardizzate per la cura delle malattie reumatiche infantili.

#### **Descrizione**

L'unità di ricerca Clinica Pediatrica e Reumatologia è centro di Eccellenza in Reumatologia 2008-2018 della European League Against Rheumatism (EULAR) e sede del centro di coordinamento internazionale del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). I principali registri internazionali attivi e attualmente coordinati

da PRINTO, Pharmachild (farmacovigilanza nell'AIG trattata con farmaci biologici o methotrexate) ed Eurofever (registro internazionale di pazienti, bambini e adulti, con malattie autoinfiammatorie volto a studiare nuovi criteri classificativi, il rapporto genotipo-fenotipo ed i meccanismi patogenetici delle stesse) saranno proseguiti e oggetto di nuove ricerche.

Nell'ambito del progetto internazionale sviluppato dal gruppo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) che ha l'obiettivo di rivedere l'attuale core-set delle misure di outcome per l'artrite idiopatica giovanile (AIG) utilizzate nei trial clinici, nel corso del 2018 gli ambiti identificati verranno prioritizzati mediante una Delphi Survey, condotta con il supporto dei centri del network di PRINTO. I risultati della survey verranno discussi nel corso del prossimo OMERACT meeting.

Nell'ambito dello studio "Comparison of Step-Up and step-Down therapeutic strategies in Childhood Arthritis", nel corso del prossimo biennio verranno coinvolti centri italiani del Gruppo di studio di Reumatologia Pediatrica e si procederà con la raccolta dei dati mediante l'utilizzo del registro di farmacovigilanza PharmaChild.

Nell'ambito dello studio dell'AIG sono in corso studi mirati a valutare il potenziale impiego di metodiche di imaging, quali RM ed ecografia muscoloscheletrica, per la valutazione dello stato di remissione della malattia, con le conseguenti potenziali ricadute nell'impostazione della strategia terapeutica. E' inoltre in corso il primo studio che prevede l'impiego della RM total body per la valutazione dell'outcome nei pazienti con dermatomiosite giovanile.

Nel corso del prossimo anno, continuerà l'arruolamento per i pazienti dello studio SJADAS, con obiettivo di 100 pazienti arruolati in circa 40 centri in tutto il mondo. L'U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia fungerà da centro di raccolta e analisi dei dati. Sempre sull'artrite sistemica si concentra lo studio che verrà prossimamente avviato in numerosi centri italiani (IGG centro coordinatore), in particolare sul potenziale remittivo del canakinumab (CNK) nel trattamento di prima linea dell'AIG sistemica. L'obiettivo primario è il raggiungimento della remissione clinica in trattamento (definita come la persistenza di malattia inattiva per almeno 6 mesi in corso di terapia con CNK) entro 12 mesi dall'inizio del trattamento con CNK.

Nell'ambito dello studio delle malattie autoinfiammatorie invece, le attività cliniche continueranno a focalizzarsi sulla patogenesi delle patologie legate al gene NLRP3 e CERC1 (DADA2), sullo sviluppo di un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2 e verrà approfondita l'analisi del profilo proteomico al fine di individuare i potenziali biomarker. In particolare si prevede di utilizzare il modello murino Knock-in per NLRP3 per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Proseguirà inoltre l'attività clinica rivolta a pazienti con immunodeficienze primarie e la ricerca di mutazioni genetiche responsabili delle sindromi tramite utilizzo di un nuovo pannello di next generation sequencing contenente più di 250 geni e in casi selezionati studio dell'esoma. Verranno sviluppati nuovi modelli in vitro tramite iPS di selezionate immunodeficienze e verrà avviato lo studio di fattibilità di un nuovo screening neonatale per le immunodeficienze primarie (TRECS).

## **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

### **Collaborazioni Interne**

1. Dott.sa Cristina Bottino, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale
2. Dott.sa Isabella Ceccherini, Genetica Medica
3. Dott.sa Maria Carla Bosco, Biologia molecolare
4. Dott.sa Genny Del Zotto, Core Facilities

### **Collaborazioni Esterne**

1. Centri di PRINTO in circa 80 paesi (circa 550 centri di reumatologia pediatrica)
2. Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS) dell'Università degli Studi di Genova
3. Gruppo di studio Italiano sulle Malattie Autoinfiammatorie
4. Gruppointernazionale OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, Special Interest Group)
5. Great Ormond Street Hospital (C. Pilkington)
6. EULAR/PRES Task Force per lo sviluppo di raccomandazioni per un corretto impiego delle metodiche di imaging per la valutazione del paziente con AIG
7. Department of Cognitive Computing & Medical Imaging at Fraunhofer, Germany
8. Dott. Marco Viceconti, Professor of Biomechanics at the Department of Mechanical Engineering at the University of Sheffield, United Kingdom
9. CAMELOT Biomedical Systems, Genova
10. ESAOTE S.p.a Genova
11. Collaborazione con l'Histocyte Society (HS) nella definizione del MH score e nella valutazione di nuovi progetti collaborativi internazionali tra la comunità reumatologica pediatrica (PReS) e quella ematologica (HS) nell'ambito delle HLH
12. Dott.sa Anna Rubartelli, Laboratorio di Immunologia IST, Genova
13. Dott. Gianluca Damonte e Dott. Gilberto Filaci, CEBR, Università di Genova
14. Dott.sa Elisabetta Traggiai, Novartis Institute for Reseach in Biomedicine, Basel, Svizzera
15. Dott. Yanick Crow, Imagine Institute, Paris, France
16. Dott. Fabio Candotti, Ospedale Universitario di Losanna, Svizzera
17. Dott. Luigi Notarangelo NIAID NIH Bethesda, USA
18. Dott.sa Elena Hsieh, Children's Hospital Colorado University of Colorado, Denver, USA
19. Dott.sa Pamela L. Schwartzberg, Genetic Disease Research Branch, NIH, Bethesda, USA
20. Dott. Hans Snoeck, Columbia Center for Human Development, Columbia University Medical Center, New York, USA
21. Prof. Michael Hershfield, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA
22. Dott.ssa Brigida Immacolata, Istituto Tiget, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano
23. Dott.ssa Cristina Sobacchi, Ospedale Humanitas, Milano
24. Dott. Alessandro Aiuti, Clinica Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Ravelli Angelo, Davì Sergio, Bracciolini G, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, van Dijkhuizen Everth, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, Gattinara M, Pontikaki I, Insalaco A, De Benedetti F, Civino A, Presta G, Breda L, Marzetti V, Pastore Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. LANCET 2017; 389: 909-916.	47.831	15
Melki I, Rose Y, Uggenti C, Van Eyck L, Frémond ML, Kitabayashi N, Rice GI, Jenkinson EM, Boulai A, Jeremiah N, Gattorno Marco, Volpi Stefano, Sacco Oliviero, Terheggen-Lagro SWJ, Tiddens HAWM, Meyts I, Morren MA, De Haes P, Wouters C, Legius E, Corveleyn Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 2017; 140: 543-552.	13.081	10
Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, Feldman B, Kone-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Ozen S, Pilkington C, Ravelli Angelo, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Beresford MW. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 1788-1796.	12.811	5
Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, Kenet G, Koné-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Pilkington CA, Ravelli Angelo, van Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Ozen S, Brogan P, Kamphuis S, Beresford M European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 1637-1641.	12.811	5
Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Ozen S, Pilkington CA, Ravelli Angelo, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert BJ, Wulffraat NM, Beresford MW, Kamphuis S. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 1965-1973.	12.811	5

Caorsi Roberta, Penco Federica, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, Conti G, Marchetti F, Picco Paolo Pietro, Tommasini A, Martino S, Malattia Clara, Gallizi R, Podda RA, Salis A, Falcini F, Schena F, Garbarino F, Morreale A, Pardeo M, Ventrici C ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 1648-1656.	12.811	10
Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, Caiello I, Davì S, Schulert G, Ravelli Angelo, Grom AA, de Min C, De Benedetti F. Elevated circulating levels of interferon- $\gamma$ and interferon- $\gamma$ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76(1): 166-172.	12.811	5
Rossetti M, Spreafico R, Consolaro Alessandro, Leong JY, Chua C, Massa M, Saidin S, Magni-Manzoni S, Arkachaisri T, Wallace CA, Gattorno Marco, Martini Alberto, Lovell DJ, Albani S. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76(2): 435-441.	12.811	10
Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, Foell D, Martini Alberto, Gattorno Marco, Özen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76(5): 906-913.	12.811	10
Torene R, Nirmala N, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Caorsi Roberta, Starck-Schwartz S, Letzkus M, Hartmann N, Abrams K, Lachmann H, Gattorno Marco. Canakinumab reverses overexpression of inflammatory response genes in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 303-309.	12.811	10

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

### **Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antiproliferativo in età pediatrica**

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1; dati da confermare da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta; 16 pazienti hanno concluso 4 anni di protocollo raggiungendo gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.

### **Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterina**

I dati preliminari su 40 neonati pretermine valutati ad un'età corrispondente alla 40<sup>a</sup> settimana gestazionale e 8 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

### **Valutazione del fenotipo immunologico in pazienti con Sindrome Rohhadnet**

Iniziato arruolamento dei pazienti, ad oggi 7.

### **Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry-Kamper, interventistico, multicentrico internazionale (9 nazioni)**

Alcune forme di fenilchetonuria (PKU) possono essere responsive alla BH4 cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina (Kuvan) è versione sintetica della BH4. L'obiettivo primario consiste nella valutazione della sicurezza a lungo termine nei soggetti trattati; secondariamente, ottenere informazioni su indicatori di crescita, grado di aderenza alla terapia e alla dieta e su sensibilità a lungo termine. Attualmente sono stati inseriti dal nostro Centro 10 pazienti.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

Ospedale Bambino Gesù, Roma

IRCCS San Raffaele-Università Vita Salute Milano

Università Federico II Endocrinologia Pediatrica Napoli

Università di Bologna- Endocrinologia Pediatrica Ospedale Sant'Orsola-Malpighi

Istituto Auxologico-Milano

Division of Medical Genetics, University of Utah, USA per lo studio e l'individuazione dei pazienti affetti da deficit di trasporto della carnitina (CUD).

Region4 Genetics collaborative MS-MS data project (Mayo Clinic, BGL Lab, Rochester, MN, USA) per condivisione a livello internazionale dei dati relative ai programmi di screening neonatale esteso.

Centro Malattie Rare (Roma) per lo sviluppo e l'applicazione di linee guida e la diffusione dei programmi di screening neonatale esteso a livello nazionale.

Gruppo di studio SIEDP sulle Obesità genetiche

Collaborazione con AISAc (Associazione per lo studio dell'Acondroplasia)

Gruppo Di Studio SIEDP Sul Diabete Tipo 1

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Outcome neurocognitivo e neuroradiologico in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC)*

### Descrizione

Verranno inclusi nello studio i bambini affetti da IC con diagnosi effettuata presso il centro di Endocrinologia Pediatrica della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova nel periodo tra il 2007 e maggio 2012. E' previsto un arruolamento di 52 pazienti tutti in regolare follow up presso il nostro Centro.

### Obiettivo

Obiettivo primario: Valutazione neurocognitiva in pazienti affetti da IC (permanente e transitorio) e controlli.

Obiettivi secondari:

1. Analisi dei fattori che possono influenzare il normale sviluppo cognitivo del soggetto comprendenti: eziologia dell'ipotiroidismo, età alla diagnosi e di inizio terapia, severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi, posologia e compliance terapeutica.
2. Valutazione neuroradiologica (strutturale e funzionale) in pazienti affetti da IC (permanente e transitorio) e controlli.
3. Confronto tra soggetti affetti da IC permanente e soggetti con IC transitorio per valutare eventuali differenze negli aspetti neurocognitivi e neuroradiologici.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.S.D. Epidemiologia e Statistica
- Dottoressa Letizia DeMori Psicologa

*Next Generation Sequencing nell'ipopituitarismo congenito con difetti linea mediana*

### Descrizione

Verranno selezionati dai differenti centri di Endocrinologia Pediatrica Italiani coinvolti pazienti con difetti endocrini centrali con alterazioni malformative a carico della linea mediana encefalica ed in particolare della regione ipotalamo-ipofisaria. Tutti i pazienti selezionati che verranno valutati mediante NGS saranno classificati in fenotipi uniformi in base alle caratteristiche cliniche, endocrinologiche e neuroradiologiche (con studio mediante risonanza magnetica encefalica).

Per ogni paziente verrà effettuato, previa acquisizione di consensi dedicati sia alla conservazione di materiale biologico sia all'esecuzione dell'NGS stesso, prelievo ematico ed estrazione DNA per allestimento di coltura linfocitaria, sia del paziente stesso sia dei genitori. Il DNA estratto del trio familiare verrà sottoposto a NGS. I risultati verranno interpretati attraverso il supporto di un bioinformatico e di un'equipe multidisciplinare coinvolgente pediatra endocrinologo, genetista clinico, biomolecolare, neuroradiologo.

### Obiettivo

Scoprire nuovi geni coinvolti nello sviluppo precoce della regione ipotalamo-ipofisi.

Ottenere una definizione genetico molecolare di queste patologie.

Ottenere una rapida identificazione delle mutazioni a livello dei geni noti.

Effettuare correlazioni genotipo-fenotipo identificando sottogruppi uniformi.

Assicurare una consulenza genetica alle famiglie.

*Ricerca dei difetti genetici causativi dell'iperinsulinismo congenito dell'infanzia***Descrizione**

L'iperinsulinismo congenito (CHI) è la causa più comune di ipoglicemia persistente nel primo anno di vita, presenta una eterogeneità clinica, genetica ed istologica e si caratterizza dalla anarchica secrezione di insulina anche con di bassi livelli di glucosio, senza chetosi. Oggi sono noti 9 geni responsabili del fenotipo. La ricerca propone lo studio di pazienti con CHI e delle loro famiglie. Poiché circa il 50% dei pazienti con CHI risultano negativi al sequenziamento dei geni KCNJ11 e ABCC8, estenderemo l'analisi ad altri geni al fine di identificarne nuove varianti. Previo consenso informato, il DNA genomico verrà estratto da linfociti di sangue periferico. Le regioni codificanti per ABCC8 e KCNJ11 verranno amplificate mediante PCR e gli ampliconi saranno purificati e sequenziati mediante Sanger. La valutazione dei cromogrammi ottenuti verrà effettuata tramite software computerizzati. Qualora venissero riscontrate delle varianti si procederà all'analisi nei familiari del paziente per verificarne la modalità di trasmissione. Se venissero riscontrate nuove varianti geniche, la loro presenza verrà verificata in un gruppo di almeno 100 controlli sani dai data base genomici. Le mutazioni trovate saranno analizzate con software computazionali per definirne il significato patogenetico.

**Obiettivo**

Identificare e caratterizzare pazienti con fenotipo clinico compatibile con iperinsulinismo congenito dell'infanzia. I geni ABCC8 e KCNJ11 verranno analizzati mediante sequenziamento diretto. I soggetti risultati negativi verranno testati per i geni GLUD1, GCK, HNF4a. Nei pazienti identificati si effettuerà la terapia opportuna e di programmerà un controllo longitudinale comprensivo di esami clinici e strumentali.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Genetica Medica
- U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanca, sede della Biobanca.
- Lo studio è uno studio multicentrico, coinvolge differenti Unità Operative di Endocrinologia Pediatrica Italiane coordinate dall'Unità Operativa Semplice di Endocrinologia Clinica e Sperimentale dell'IGG. Per le definizioni genetico molecolari con metodo Sanger potrebbe essere prevista collaborazione con altri Centri di Genetica nazionali ed internazionali

*Valutazione morfologica e funzionale del sistema nervoso centrale nella sindrome di Silver-Russell (SRS)***Descrizione**

La sindrome di Silver Russell (SRS) é una malattia epigenetica rara (1.70.000-1 :100.000) caratterizzata da un difetto di crescita intrauterino e postnatale. Le principali anomalie molecolari sono rappresentate dalla ipometilazione paterna della regione 11p15 e dalla unidisomia parentale materna del cromosoma7 (mUPD7). Nel 40-50% dei casi le indagini genetiche risultano negative. La diagnosi è clinica e si basa sulla presenza di 4 su 6 criteri clinici secondo Netchine e Harbison (peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SDS, macrocefalia relativa, asimmetria, inappetenza o BMI <-2 SDS, bozze frontali, statura inferiore a -2 SDS). Il ruolo dell'IGF2 (fattore di crescita insulino-simile, deficitario in questi soggetti) nello sviluppo del sistema nervoso centrale [(SNC); ippocampo,

amigdala, ventricoli laterali]] e nei processi di memoria nonché il rischio di mioclonodistonia segnalato nei casi con mUPD7, fanno porre l'ipotesi che questi pazienti possano presentare alterazioni morfologiche e possibilmente funzionali a livello del SNC. In virtù dell'esiguità dei dati sullo sviluppo cognitivo e dell'assenza di dati neuroradiologici, alcuni aneddotici (displasia cerebellare, aneurismi cerebrali), il presente studio si prefigge di valutare lo sviluppo cognitivo nei bambini con suddetta sindrome e di ricercare la presenza di alterazioni anatomiche del sistema nervoso centrale (SNC).

### Obiettivo

Descrivere il fenotipo clinico e neuroradiologico di bambini con SRS seguiti presso l'Istituto Gaslini di Genova da novembre 2017 a novembre 2018; descrivere la correlazione tra reperti neuroradiologici e fenotipo clinico; valutare l'impatto del genotipo sullo sviluppo del SNC.

Tutti i casi verranno sottoposti a:

- Valutazione neuropsichiatrica e test psicometrici (all'inizio dello studio, eventuali successive valutazioni secondo prescrizione specialistica).
- Studio di Risonanza Magnetica dell'encefalo 3Tesla nei pazienti ed in un gruppo di controlli selezionati appaiati per età e sesso.
- Valutazione endocrinologica ogni 6 mesi.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

U.O.C. Neuroradiologia, Istituto G. Gaslini  
Dott.ssa Letizia De Mori, psicologa

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie Mohamad, et al Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. <i>Nature Reviews Endocrinology</i> 2017; 13(2): 105-124.	18.318	7.5
Franceschi R, D'Annunzio Giuseppe, Toni S, Rabbone I, Zucchini S. Comment on Craig et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. <i>Diabetes Care</i> 2017;40:1034-1040. <i>DIABETES CARE</i> 2017; 40: e167.	11.857	4
Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Contreas G, Di Paola R, Salina Alessandro, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio Giuseppe, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, et al. Monogenic Diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes Centers during 2007-2012. <i>JOURNAL</i>	5.455	6

OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 2017; 102(6): 1826-1834.		
Cohen E, Maghnie Mohamad, Collot N, Leger J, Dastot F, Polak M, Rose S, Touraine P, Duquesnoy P, Tauber M, Copin B, Bertrand AM, Brioude F, Larizza D, Edouard T, Gonzalez Briceno L, Netchine I, Oliver-Petit I, Sobrier ML, Amselem S, Legendre M. Contribution of LHX4 Mutations to Pituitary Deficits in a Cohort of 417 Unrelated Patients. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 2017; 102(1): 290-301.	5.455	6
Aloi D, Belgioia L, Barra S, Giannelli F, Cavagnetto F, Gallo F, Milanaccio Claudia, Garrè Maria Luisa, Di Profio S, Di Iorgi Natascia, Corvò R. Neuroendocrine late effects after tailored photon radiotherapy for children with low grade gliomas: Long term correlation with tumour and treatment parameters. RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY 2017; 125: 241-247.	4.328	6
Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone Roberto, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kozich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE 2017; 40: 21-48.	3.97	3
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6
Aloi Concetta, Salina Alessandro, Minuto Nicola, Tallone R, Lugani Francesca, Mascagni A, Mazza Olga, Cassanello Michela, Maghnie Mohamad, D'Annunzio Giuseppe. Glucokinase mutations in pediatric patients with impaired fasting glucose. ACTA DIABETOLOGICA 2017; 54: 913-923.	3.34	4
Rabbone I, Minuto Nicola, Bonfanti R, Marigliano M, Cerutti F, Cherubini V, d'Annunzio Giuseppe, Frongia AP, Iafusco D, Ignaccolo G, Lombardo F, Schiaffini R, Toni S, Tumini S, Zucchini S, Pistorio Angela, Scaramuzza AE; Italian Paediatric Pump Failure St Insulin pump failures in Italian children with Type 1 diabetes: retrospective 1-year cohort study. DIABETIC MEDICINE 2017; 34(5): 621-624.	3.054	4
Quitmann J, Giammarco A, Maghnie Mohamad, Napoli Flavia, Di Giovanni I, Carducci C, Mohn A, Bullinger M, Sommer R. Validation of the Italian Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION 2017; 40: 1077-1084.	2.633	1

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Nel corso del 2017 sono stati pubblicati i seguenti studi collaborativi, multicentrici, italiani:

- studio caso-controllo sulla dose di azatioprina e sulla sua farmacocinetica nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) ad esordio precoce
- ottenimento della remissione endoscopica ed istologica in bambini con MICI trattati con talidomide
- fattori di rischio e decorso della neuropatia periferica indotta dalla talidomide in una coorte bambini con MICI
- sanguinamento intestinale nel bambino: position paper della Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)
- dissociazione esofago-gastrica totale con chirurgia mini-invasiva mediante assistenza robotica in bambini con neurodisabilità severa
- insufficienza cronica benigna pediatrica in Italia: report dell'indagine condotta nel 2016 dalla SIGENP
- stesura del libro "Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease", Ed Springer, collaborando con la scrittura di due capitoli

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Centro Trapianti Ospedale Giovanni XXIII di Bergamo  
Chirurgia Pediatrica Ospedale di Brescia  
Gastroenterologia e Chirurgia-Endoscopia Digestiva IRCCS OPBG, Roma  
IRCCS Burlo Garofolo, Trieste  
Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma  
UOC Gastroenterologia-Endoscopia Digestiva Ospedali Galliera.  
Cattedra di Gastroenterologia Università di Genova  
ISMETT Palermo  
Cattedra di Pediatria Università di Ferrara  
Sickkids Toronto

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Macro-area: malattie croniche intestinali*

Studio AIFA multicentrico prospettico "Talidomide: un nuovo trattamento immunologico per modificare la storia del M. di Crohn a esordio pediatrico: una nuova proposta da un gruppo di ricerca pediatrico consolidato" (arruolato 1° paziente c/o nostro Centro febbraio 2018). Lo studio ha lo scopo di valutare efficacia e sicurezza della talidomide in bambini con nuove diagnosi di malattia di Crohn ad attività moderata/severa vs biologico (IFX). All'interno dello studio vi è un sotto-studio sulle "Basi genetiche delle MICI ad esordio precoce" Centro coordinatore: Burlo Garofolo, Trieste.

Avviato da ottobre 2016: Studio delle basi genetiche delle MICI ad esordio precoce (sotto i 6 anni di vita). Lo studio si prefigge di identificare precocemente, mediante NGS, i bambini affetti da deficit immunologici monogenici associati a MICI (esordite al di sotto dei 2 o 5 anni di età) da candidare al trapianto di midollo osseo. In collaborazione con il Burlo Garofolo di Trieste e il Sickkids di Toronto.

*Partecipazione attiva a studi multicentrici in ambito SIGENP:*

- Uso dell'Infliximab nelle MICI ad esordio precoce: efficacia e sicurezza (già inviata nostra casistica centro coordinatore-Trieste)
- Decorso e terapia delle pouchiti nei bambini operati di ileo-ano-anastomosi con pouch per colite ulcerosa refrattaria (già inviata nostra casistica centro coordinatore: Università di Messina)
- Decorso e terapia medico-chirurgica della malattia di Crohn perineale complessa (coordinato dal nostro Centro; rientra inoltre in un progetto insieme all'Ospedale Necker di Parigi, Prof Ruemelle)
- Validazione di score endoscopici nelle MICI (IBD score: area endoscopia SIGENP)
- A breve verrà avviata la validazione della versione italiana di due strumenti di valutazione del percorso di transizione del giovane paziente con MICI (coordinamento Sapienza Roma)
- Partecipazione ai Registri Nazionali SIGENP di MICI e insufficienza intestinale cronica benigna (Sapienza e OPBG, Roma)

Ancora in corso Studio Remicade PIB4003 multicentrico, internazionale osservazionale, prospettico su pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa osservati a lungo termine (20 anni) con o senza terapia biologica. Janssen.

Avviata nel 2017 partecipazione a Studio Multicentrico sulla genetica dei disturbi gastrointestinali funzionali (Studio PEDFGIDS-GENE 2016, Università Bologna, Prof Barbara) al momento temporaneamente bloccato per problematiche organizzative.

Prosegue lo studio: Celiac disease genomic environmental microbiome and metabolomic study con l'arruolamento dei primi pazienti. Prof Catassi Università Ancona, Prof Fasano, Baltimora, US

**PUBBLICAZIONI**

	IF	IF Ministeriale
Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino Arrigo, Calvi Angela, Arrigo Serena, Lionetti P, Fontana M, Zuin G, Maggiore G, Bramuzzo M, Maschio M, Salemme M, Manenti S, Lorenzi L, Decorti G, Montico Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2017; 15: 1382-1389.	7.398	8
Bramuzzo M, Stocco G, Montico M, Arrigo Serena, Calvi Angela, Lanteri P, Costa S, Pellegrino S, Magazzù G, Barp J, Ghione S, Lionetti P, Zuin G, Fontana M, Di Chio T, Maggiore G, Lazzerini M, Lucafò M, Udina C, Pellegrin MC, Chicco A, Carrozzi M, Decorti Risk Factors and Outcomes of Thalidomide-induced Peripheral Neuropathy in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. <i>INFLAMMATORY BOWEL DISEASES</i> 2017; 23: 1810-1816.	4.525	6

Stocco G, Martelossi S, Arrigo Serena, Barabino Arrigo, Aloï M, Martinelli M, Miele E, Knafelz D, Romano C, Naviglio S, Favretto D, Cuzzoni E, Franca R, Decorti G, Ventura A. Multicentric Case-Control Study on Azathioprine Dose and Pharmacokinetics in Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease. <i>INFLAMMATORY BOWEL DISEASES</i> 2017; 23(4): 628-634.	4.525	3
Diamanti A, Capriati T, Gandullia Paolo, Di Leo G, Lezo A, Lacitignola L, Spagnuolo MI, Gatti S, D'Antiga L, Verlato G, Roggero P, Amarri S, Baldassarre ME, Cirillo F, Elia D, Boldrini R, Campanozzi A, Catassi C, Aloï M, Romano C, Candusso M, Cecchi N, Be Pediatric Chronic Intestinal Failure in Italy: Report from the 2016 Survey on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). <i>Nutrients</i> 2017; 9: 1217.	3.55	2
Romano C, Oliva S, Martelossi S, Miele E, Arrigo Serena, Graziani MG, Cardile S, Gaiani F, de'Angelis GL, Torroni F.G Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology <i>WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY</i> 2017; 23: 1328-1337.	3.365	2
Rossi A, Vignola Silvia, Nason F, Boschetti F, Bramerio M, Bailini A, Pinarello G. Safe Energy Source in Battery Operated Toys for Children. <i>JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION</i> 2017; 65: 496-499.	2.799	6
Mattioli Girolamo, Molinaro F, Paraboschi I, Leonelli L, Mazzola Cinzia, Arrigo Serena, Mancardi Maria Margherita, Pini Prato Alessio, Angotti R, Messina M, Bianchi A. Robotic-Assisted Minimally Invasive Total Esophagogastric Dissociation for Children with Severe Neurodisability. <i>Journal of Laparoendoscopic &amp; Advanced Surgical Techniques</i> 2017; 27: 550-555.	1.255	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Nel 2017, a distanza di 5 anni dalla prima edizione, è stata effettuata una revisione delle linee-guida italiane sull'ALTE (Apparent Life-Threatening Events), cui il nostro gruppo ha contribuito in maniera sostanziale. Recentemente l'AAP (American Academy of Pediatrics) ha proposto una nuova entità, il BRUE, un acronimo per Brief Resolved Unexplained Events, che nelle linee-guida italiane viene utilizzato per definire casi di lieve entità, idiopatici, piuttosto che per rimpiazzare l'acronimo ALTE, ancora utilizzato per casi gravi che risultano essere non spiegabili dopo l'esecuzione di esami di primo e di secondo livello. Sebbene il termine ALTE possa essere utilizzato per descrivere i sintomi comuni all'esordio, a eziologia ancora da definire, la diagnosi finale può essere meglio specificata come convulsioni, reflusso gastro-esofageo, infezione, aritmia, ect. Infine si è dato rilievo al problema emergente del cosiddetto SUPC (Sudden Unespected Postnatal Collapse), che può essere considerato come una forma severa di ALTE ad esordio nella prima settimana di vita. Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto DATIS: referente Dr. C. Debbia). Nel 2017 è stato effettuato un aggiornamento (6/09/2017) del manuale operativo del progetto SEPES (Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola). Altra mission della nostra U.O.C. è la gestione, in collaborazione con colleghi di altre specialità, di pazienti complessi, quali una bambina di 11 anni con SHM (sporadic hemiplegic migraine), ritardo mentale, atrofia cerebellare, portatrice della mutazione del gene CACNA1A, affetta da episodi acuti di SHM, convulsioni e coma associati ad edema cerebrale monolaterale. Non esistono linee-guida relative al trattamento degli attacchi acuti, spesso effettuato su base empirica. L'associazione tra impiego precoce di corticosteroidi e soluzione ipertonica nel nostro caso ha condotto ad una ripresa più rapida della crisi di cefalea emiplegica. In ogni caso si tratta di un'esperienza singola e non è ancora possibile dimostrarne l'efficacia sulla totalità dei pazienti affetti da SHM correlata a edema cerebrale e portatori di una mutazione CACNA1A. Infine, da sottolineare la partecipazione a studi multicentrici nazionali e non, che ha condotto lo scorso anno alla pubblicazione di uno studio multicentrico retrospettivo, patrocinato dalla SINP (Società Italiana di Neurologia Pediatrica) sulla diplopia acuta in età compresa tra 4 e 17 anni come motivo di accesso in Pronto Soccorso. I casi di diplopia risultano 3,6 ogni 10.000 accessi pediatrici, in maggior parte causati da patologie non gravi (in 1/4 dei pazienti cefalea, seguita da disturbi oculari o traumi cranici minori). I casi potenzialmente a rischio vitale (tumori cerebrali, malattie demielinizzanti, ipertensione endocranica idiopatica e traumi cranici maggiori) raggiungono la percentuale del 18,8% vs 35,8% in età adulta. Diplopia monoculare si verifica nel 16,1% dei casi, ma, a differenza dell'adulto, soltanto in 1/5 dei casi è correlata con una patologia a rischio vitale (in tali casi, nella casistica esaminata, la diplopia è sempre risultata associata ad altre "red flags", cioè segni o sintomi neurologici rilevanti).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- Istituto di Anatomia Patologica e Medicina Legale di Genova, ASR e Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria (SIDS) ; Osp.Pediatrico Meyer (FI), Clinica

- Pediatria (VA), Centro SIDS Osp. Sant'Anna (TO), Dip. Genetica (PR), U.O. Pneumologia Osp. Pediatrico Bambin Gesù (RM) (ALTE)
- ISS: Progetto CCM: "PREVENZIONE INCIDENTI BAMBINI - Promozione della sicurezza in età pediatrica attraverso interventi di educazione nelle scuole –SEPES"
  - SINIACA (sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti gli incidenti domestici) e DATIS (sistema di rilevazione dati epidemiologici su incidenti stradali)
  - JAMIE: sistema di rilevazione dati epidemiologici inerenti tutti gli incidenti (traumi, intossicazioni, violenza) con l'ISS Ministero Salute – gruppo multicentrico Europeo
  - Studio multicentrico nazionale sulla gestione del dolore in PS – PIPER
  - Sviluppo di programma di stewardship antibiotica attraverso l'implementazione di clinical pathways. Collaborazione con Servizio Malattie Infettive Pediatriche e PS, OUC Clinica Pediatrica Padova

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Segni e sintomi predittivi di infezione severa in età pediatrica. Studio prospettico in setting a bassa e alta prevalenza – pediatria di base e pediatria d'urgenza*

#### Obiettivo

Su modello dell'esperienza belga (Van den Bruel A, Bruyninckx R, Aertgeerts B, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *British Journal of General Practice*, July 2007), realizzazione di uno studio prospettico e multicentrico, che abbia come obiettivo quello di **valutare sensibilità e specificità raggiunte da 7 variabili** (*percezione del clinico dinanzi al paziente, percezione del genitore davanti alla malattia del bambino, alterato pattern respiratorio, febbre con brivido, diarrea, bambino immobile, età*) **nell' identificare un'infezione batterica severa** in bambini di età compresa tra 0-14 anni, che non presentino segni e sintomi ad alta specificità per infezione batterica severa in atto.

Le suddette variabili verranno analizzate in due setting a differente prevalenza di malattia infettiva acuta severa: bambini che afferiscono all'ambulatorio di pediatri di libera scelta (low prevalence setting) e bambini che giungono direttamente in pronto soccorso pediatrico (high prevalence setting) per una patologia infettiva acuta.

Parte integrante di questo primo obiettivo è **fornire uno strumento operativo (score/flow chart)** in cui la ricerca delle suddette variabili in un contesto di primo accoglimento, possa permettere l'identificazione precoce di bambini potenzialmente ad alto rischio.

Obiettivo secondario dello studio: **potenziare lo scambio territorio-ospedale** attraverso un lavoro che metta insieme pediatri di famiglia, pediatri ospedalieri e associazioni culturali di pediatri (FIMP, SIP regionale) nella creazione di una rete di contatti e scelte operative, che permetta la segnalazione e gestione di casi critici.

#### Descrizione

##### Tipologia di studio

- prospettico
- multicentrico: coinvolgimento delle Unità di pronto soccorso pediatrico della regione FVG e di altre regioni italiane (Liguria, Lazio) e di 100 pediatri di libera scelta operanti sul territorio della regione FVG

- Intervallo osservazionale: 12 mesi – per poter rilevare dati che tengano conto della differente epidemiologia stagionale della patologia infettiva in età pediatrica

#### **Criteri di inclusione**

- bambini di età compresa tra 0-14 anni (da suddividere poi in 4 gruppi: 0-6 mesi, 6m-2 aa, 2-6aa, 6-14 aa – per aumentare specificità e sensibilità delle variabili in relazione all'età)
- pazienti al primo accesso ai servizi di cure primarie per malattia infettiva acuta (valutazione eseguita entro 5 giorni dalla comparsa dei primi sintomi)

#### **Numerosità del campione**

- considerato che nei bambini di età compresa tra 0-14 anni il tasso di incidenza di infezioni severe si attesta intorno all'1% annuo e che un pediatra di libera scelta in un anno può imbattersi in 2-3 infezioni batteriche severe, al fine di ottenere un campione statisticamente significativo, si propone che 5000 bambini vengano arruolati dai pediatri di libera scelta (low prevalence setting - 50 bambini per ciascun pediatra) e che 5000 bambini vengano arruolati presso i servizi di pronto soccorso pediatrico (high prevalence setting) della regione FVG ed altre regioni italiane

#### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

IRCCS materno infantile Burlo Garofalo (responsabili del progetto: D. S. Salis e E. Barbi) – Trieste

Pronto Soccorso pediatrici regione FVG

U.O.C. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso IRCCS G. Gaslini - Genova

Pronto Soccorso Pediatrico Policlinico Universitario Gemelli - Roma

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Mintegi S, Dalziel SR, Azkunaga B, Prego J, Arana-Arri E, Acedo Y, Martinez-Indart L, Benito J, Kuppermann N; Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group (Renna Salvatore) International Variability in Gastrointestinal Decontamination With Acute Poisonings. PEDIATRICS 2017; 140: e20170006.	5.705	1.2
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6
Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tacchetti Paola, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Respiratory pattern in a FSDH paediatric population. RESPIRATORY MEDICINE 2017; 126: 132.	3.217	2

Raucci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L, Bondone C, Midulla F, Suppiej A, Falsaperla R, Cordelli DM, Palmieri Antonella, Verrotti A, Becciani S, Aguzzi S, Mastrangelo M, Pelizza F, Greco F, Carbonari G, Tallone R, Bottone G, Trenta Acute diplopia in the pediatric Emergency Department. A cohort multicenter Italian study. EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2017; 21: 722-729.	2.013	2
Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, Salvatore S, Arzilli C, Peruzzi M, Agosti M, Palmieri Antonella, Paglietti MG, Nosetti L, Pomo R, De Luca F, Rimini Alessandro, De Masi S, Costabel Simona, Cavarretta V, Cremante A, Cardinale F, Cutrera R. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 111.	1.668	4
Di Pietro Pasquale, Della Casa Alberighi O, Silvestri M, Tosca Maria Angela, Ruocco A, Conforti G, Rossi GA, Castagnola E, Merlano MC, Zappettini S, Renna Salvatore; Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 113.	1.668	4
Villa Giovanna, Diana Maria Cristina, Solari N, Bandettini Roberto, Sorrentino S, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Renna Salvatore. Listeria Meningitis in an Immunocompetent Child. PEDIATRIC EMERGENCY CARE 2017; 33(8): 579-581.	1.034	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

- Dettagliato il difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond
- Caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi genetici di AF
- Iniziata fusione in un unico Registro, che avrà sede al Gaslini, del precedente Registro Italiano Anemia di Fanconi con il Data Base Aieop Anemia di Fanconi che prevede l'inclusione di un totale di oltre 200 pazienti
- Definito il profilo chimico-clinico di un sottogruppo di pazienti Fanconi con danno della funzione mitocondriale
- Implementazione registro nazionale ALPS ( inclusi > 200 pazienti) e neutropenie ( inclusi > 400 pazienti)
- Analisi di outcome del trapianto di midollo osseo dei pazienti europei con telomeropatie
- Analisi di outcome del trapianto di midollo osseo dei pazienti Europei con Anemia Congenita Diseritropietica (CDA)
- Inclusione di 29 pazienti in 7 protocolli sperimentali per Leucemie acute e croniche dell'infanzia.
- Definizione funzionale del difetto di Caspasi 10 in pazienti con ALPS

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Mariland, K. Rao per ALPS and ALPS like), Cincinnati Children's Hospital, (J. Bleesing per ALPS and ALPS like), Department of Pediatrics & Medicine, University of South Florida at Johns Hopkins All Children's Hospital, St Petersburg, Fla (J.Walter, per ALPS and ALPS like), OHSU (G. Bagby per Fanconi Anemia), centri EBMT (per Aplasia e Neutropenie), centri AIEOP per Neutropenie e Leucemie, Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, University Hospital Erlangen, Erlanger, Germany (Simon Volkl). Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Euregionales Comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), Uniklinik der RWTH Aachen (Germania).

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Macro-area. Marrow failure syndromes e citopenia autoimmuni. Trial clinici su nuovi farmaci in Leucemie dell'infanzia*

#### Obiettivo

1. Implementazione: a) Registri pre-esistenti (Unificazione FA, b) Implementazione ALPS e neutropenie) e c) costituzione di nuovi Registri (Telomeropatie) di patologie rare della macroarea.
2. Definizione fenotipo clinico e biologico di patologie con caratteristiche intermedie fra marrow failure, immunodeficit e malattie metaboliche.
3. Outcome trapianto di midollo si vs no in Neutropenie genetiche Ela 2 mutate (Studio Europeo).
4. Implementazione reclutamento pazienti in studi clinici sperimentali in Leucemie dell'Infanzia.

## Descrizione

- 1.a) Registro Unificato FA. Verrà attuata una fusione dei dati fra due registri italiani pre-esistenti uno dei quali aveva sede a Napoli. Il nuovo registro unificato avrà sede al Gaslini. La sintassi di data collection sarà quella del DB Aieop, che aveva già sede a Genova presso l'Ematologia del Gaslini. Un data manager dedicato effettuerà la data collection finale.
- 1.b) Verrà continuato il reclutamento dei pazienti aumentando l'attuale numero di oltre 200 (ALPS) e 400 (neutropenie) pazienti arruolati.
- 1.c) Verrà creato un nuovo registro nazionale delle telomeropatie con sede a Genova sulla falsariga dell'esperienza maturata con i registri FA, Neutropenie e ALPS.
- 2) Vi sono quadri clinici con caratteristiche compatibili con la diagnosi di marrow failure, immunodeficit, dismetabolismo.  
Molti di questi pazienti sono identificati nei Registri di cui sopra soprattutto il Registro Alps. Si mira alla caratterizzazione fenotipica e genotipica di questi pazienti "intermedi" attraverso gli strumenti diagnostici in uso nel laboratorio di Ematologia (colture cellulari, Elisa, sierologie, Flow-Cytometry, Biologia molecolare tradizionale) o in altre aree dell'Istituto (NGS panels/WES) al fine di un inquadramento diagnostico e di un corretto indirizzo terapeutico.
- 3) E' in corso uno studio clinico in collaborazione con l'EBMT, l'Hopital Trousseau ed il Registro Francese delle Neutropenie sui pazienti con Neutropenia Congenita Ela 2 mutata che fanno o non fanno trapianto di midollo osseo con l'obiettivo di identificare le categorie di soggetti che meglio beneficiano dell'uno o dell'altro trattamento (G-CSF vs TMO).
- 4) Attualmente sono attivi 7 studi clinici sperimentali reclutanti sulle leucemie (linfatiche acute, mieloidi acute, JMML, LMC) che continueranno a reclutare nei prossimi anni.

## Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche, Ist G.Gaslini

U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, Ist G.Gaslini

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, Ist G.Gaslini

Centri EBMT (per Aplasia e Neutropenie)

Centri AIEOP (per Neutropenie, ALPS e Leucemie)

Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, University Hospital Erlangen, Erlanger, Germany (Simon Volkl)

Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Euregionales Comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA)

Uniklinik der RWTH Aachen (Germania) (Tim Brummendorf, Fabien Beier) per telomero  
Emato-Oncologia Pediatrica Hopital Trousseau (Parigi) e Registro Francese Neutropenie,  
Jean Donadieu per trapianto in neutropenie Ela 2 mutate

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Locatelli F, Valsecchi MG, Möricke A, Zimmermann M, Gruhn B, Biondi A, Kulozik AE, Silvestri D, Bodmer N, Putti MC, Burdach S, Micalizzi Concetta, Teigler-Schlegel A, Ritter J, Pession A, Cario G, Bielack S, Basso G, Klingebiel T, Vinti L, Rizzari C, Atta Protocol II vs protocol III given twice during reinduction therapy in children with medium-risk ALL. BLOOD 2017; 130: 2146-2149.	13.164	5
Putti MC, Pizzi M, Bertozzi I, Sabattini E, Micalizzi Concetta, Farruggia P, Ramenghi U, Cesaro S, Russo G, Peroni E, Rugge M, Fabris F, Randi ML. Bone marrow histology for the diagnosis of essential thrombocythemia in children: a multi-center Italian study. BLOOD 2017; 129: 3040-3042.	13.164	5
Pagani A, Colucci S, Bocciardi Renata, Bertamino Marta, Dufour Carlo, Ravazzolo Roberto, Silvestri L, Camaschella C. A new form of IRIDA due to combined heterozygous mutations of TMPRSS6 and ACVR1A encoding the BMP receptor ALK2. BLOOD 2017; 129(25): 3392-3395.	13.164	5
Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2017; 178(1): 32-47.	5.67	6
Buldini B, Rizzati F, Masetti R, Fagioli F, Menna G, Micalizzi Concetta, Putti MC, Rizzari C, Santoro N, Zecca M, Disarò S, Rondelli R, Merli P, Pigazzi M, Pession A, Locatelli F, Basso G. Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2017; 177: 116-126.	5.67	3
Cappelli E, Cuccarolo P, Stroppiana G, Miano Maurizio, Bottega R, Cossu V, Degan P, Ravera S. Defects in mitochondrial energetic function compels Fanconi Anaemia cells to glycolytic metabolism. BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE 2017; 1863(6): 1214-1221.	5.476	6
Farruggia P, Puccio G, Fioredda Francesca, Lanza Tiziana, Porretti L, Ramenghi U, Barone A, Bonanomi S, Finocchi A, Ghilardi R, Ladogana S, Marra N, Martire B, Notarangelo LD, Onofrillo D, Pillon M, Russo G, Lo Valvo L, Serafinelli J, Tucci F, Zunica F, V Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry. AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY 2017; 92(9): E546-E549.	5.275	3

Pagliuca S, Peffault de Latour R, Volt F, Locatelli F, Zecca M, Dalle JH, Comoli P, Vettenranta K, Diaz MA, Reuven O, Bertrand Y, Diaz de Heredia C, Nagler A, Ghavamzadeh A, Sufliarska S, Lawson S, Kenzey C, Rocha V, Dufour Carlo, Gluckman E, Passweg J, R Long-Term Outcomes of Cord Blood Transplantation from an HLA-Identical Sibling for patients with bone marrow failure syndromes: a report from Eurocord, Cord Blood Committee and Severe Aplastic Anemia Working Party of the ESBMT. <i>BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION</i> 2017; 23: 1939-1948.	4.704	3
Meazza R, Falco Michela, Marcenaro Stefania, Loiacono F, Canevali Paolo, Bellora F, Tuberosa C, Locatelli F, Micalizzi Concetta, Moretta A, Mingari MC, Moretta L, Aricò M, Bottino Cristina, Pende D. Inhibitory 2B4 contributes to NK cell education and immunological derangements in XLP1 patients. <i>EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY</i> 2017; 47: 1051-1061.	4.227	6
Savage SA, Dufour Carlo. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. <i>SEMINARS IN HEMATOLOGY</i> 2017; 54: 105-114.	4.042	6

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell'età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin e l'Istiocitosi LC. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antiblastici e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO, relativo alla sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati nei pazienti lungo-sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. In particolare, per ciò che riguarda il Neuroblastoma, con il Gruppo Europeo abbiamo concluso e pubblicato l'analisi dei risultati della randomizzazione tra due regimi mieloablativi nel neuroblastoma alto rischio e l'analisi dei dati dell'utilizzo del regime TVD nei pazienti ad alto rischio scarsamente responsivi. Abbiamo inoltre concluso due studi sull'immunoterapia con anticorpo antiGD2 nei pazienti alto rischio o recidivati-refrattari e pubblicato una prima analisi della tossicità di quest'approccio. Infine, abbiamo chiuso lo studio randomizzato in fase di induzione di due diversi regimi ed iniziata l'analisi.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Preservazione della fertilità in pazienti che effettuino terapie gonadotossiche, in collaborazione con il Servizio di Fisiopatologia della Riproduzione e Procreazione Medicalmente Assistita, Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche dell'Università degli Studi di Torino, Città della Salute, Torino e con il Centro di Fisiopatologia della Riproduzione dell'Università di Genova, UO Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Martino, Genova

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*NEUROBLASTOMA: progetto di coordinamento della ricerca clinica e sperimentale in Italia 2018-2020*

#### Obiettivo

Ci si propone di:

1. Continuare a garantire un'elevata ed omogenea qualità nell'inquadramento clinico, istologico e biologico e nel trattamento dei bambini affetti da neuroblastoma afferenti ai Centri di Oncologia Pediatrica italiani (AIEOP)
2. Mantenere un data base clinico che garantisca l'aggiornamento in tempo reale di tutti i pazienti italiani con neuroblastoma oltre che il loro follow-up a lungo termine. Il data base deve essere "integrabile" con le banche-dati dei vari laboratori di ricerca afferenti al GdLNB.
3. Garantire materiale e dati per approfondire il significato in termini biologici e prognostici delle caratteristiche bio-molecolari studiate e sostenere un maggior interscambio tra biologia di base e clinica.
4. Sviluppare linee di ricerca avanzata e traslazionale.

## Descrizione

Sebbene importanti passi avanti siano stati fatti in questi ultimi anni per quanto riguarda le conoscenze biologiche sul neuroblastoma e le possibilità di guarigione dei pazienti, queste non sono ancora soddisfacenti, in particolare per i casi con malattia metastatica, in cui non si supera il 40% di guarigioni. Ulteriori sforzi devono quindi essere fatti per comprendere meglio la biologia di questo tumore e per individuare nuove strategie terapeutiche per i pazienti per i quali le probabilità di guarigione non sono soddisfacenti e per disegnare terapie sempre più personalizzate per quei pazienti a prognosi migliore. Per meglio sfruttare il valore prognostico e di predizione della risposta ai trattamenti derivanti dall'analisi del genoma, ci proponiamo di sviluppare un tipo di analisi fatta direttamente sul plasma (Biopsia Liquida) per complementare la biopsia tumorale, che spesso non è fattibile. L'obiettivo è di sviluppare una strategia atta a: a) monitorare l'evoluzione dei cloni cellulari e profili di espressione genica di microRNA e mRNA nel corso della chemioterapia in modo da diminuire il rischio di ricaduta; b) identificare le cosiddette "actionable mutations", nel tumore primario, metastatico e recidivato per le quali è possibile utilizzare una strategia terapeutica attraverso il solo prelievo del sangue del paziente.

Identificare nuove strategie terapeutiche: sia in pre-clinica, sviluppando studi per identificare nuove strategie terapeutiche utilizzando modelli animali clinicamente rilevanti, sia sperimentando nuovi approcci terapeutici per i pazienti con malattia resistente o recidivante, in collaborazione con Pharma, ITCCC e SIOPEN studi di fase 1 e 2 su nuovi farmaci chemioterapici, farmaci attivi su target specifici e farmaci che attivino la risposta immunitaria e per i quali nei diversi laboratori collaboranti si sia dimostrata in pre-clinica una attività che potrebbe essere trasferita nel neuroblastoma in clinica. Si svilupperanno approcci terapeutici che combinino più farmaci sinergici con diversi meccanismi di azione. Inoltre proseguirà l'attività di coordinamento dell'impiego dei nuovi protocolli SIOPEN di prima e seconda linea e in particolare il protocollo pilota per le forme alto rischio che, per la prima volta, vedrà combinare chemio e immunoterapia all'esordio.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

#### **Collaborazioni interne IRCCS Istituto Giannina Gaslini**

- U.O.S.D. Centro di Trapianto Midollo osseo
- U.O.C. Anatomia Patologica
- U.O.S.D. Epidemiologia e Biostatistica
- U.O.C. Laboratorio Analisi
- U.O.S.D. Terapie Sperimentali in Oncologia
- U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare
- U.O.C. Chirurgia pediatrica
- U.O.C. Radiologia

#### **Collaborazioni esterne**

- I.R.C.C.S. IST - Ospedale San Martino, Genova: Struttura Semplice di Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali, Laboratorio di Bioterapia
- Ospedali Galliera, Genova: U.O.C. Medicina Nucleare

- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Tumori, Milano: Centro di Onco-Eematologia Pediatrica; Servizio di Medicina Nucleare; Laboratorio di Immunologia
- Oncoematologie pediatriche centri AIEOP
- CINECA
- Laboratorio della Fondazione Neuroblastoma, I.R.C.C.S. Fondazione Città della Speranza, Padova
- CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi Federico II, Napoli
- Università degli Studi di Trento

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</i> 2017; 377: 1723-1732.	72.406	3
Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Papadakis V, Laureys G, Malis J, Balwierz W, Ruud E, Kogner P, Schroeder H, de Lacerda AF, Beck-Popovic M, Bician P, Garami M, Trahair T, Canete A, Ambros PF, Holmes K, Gaze M, Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. <i>LANCET ONCOLOGY</i> 2017; 18: 500-514.	33.9	15
Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 53194-53209.	5.168	6
Spreafico F, Biasoni D, Lo Vullo S, Gandola L, D'Angelo P, Terenziani M, Bianchi M, Massimo P, Indolfi P, Pession A, Nantron Marilina, Di Cataldo A, Morosi C, Perotti D, Catania S, Bellani FF, Collini P; AIEOP Wilms Tumor Working Group. Results of the Third AIEOP Cooperative Protocol on Wilms Tumor (TW2003) and Related Considerations. <i>JOURNAL OF UROLOGY</i> 2017; 198: 1138-1145.	5.157	6
Amoroso Loredana, Haupt Riccardo, Garaventa Alberto, Ponzoni Mirco. Investigational drugs in phase II clinical trials for EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS 2017; 26: 1281-1293.	4.03	6

Pezzolo Annalisa, Sementa Angela Rita, Lerone Margherita, Morini Martina, Ognibene Marzia, Defferrari Raffaella, Mazzocco Katia, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Garaventa Alberto, Pistoia V, Varesio Luigi. Constitutional 3p26.3 terminal microdeletion in an adolescent with neuroblastoma. <i>CANCER BIOLOGY &amp; THERAPY</i> 2017; 18(5): 285-289.	3.294	4
Terenziani M, Bisogno G, Boldrini R, Cecchetto G, Conte Massimo, Boschetti L, De Pasquale MD, Bionani D, Inserra A, Siracusa F, Basso ME, De Leonardis F, Di Pinto D, Barretta F, Spreafico F, D'Angelo P. Malignant ovarian germ cell tumors in pediatric patients: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) study. <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64: e26568.	2.513	3
Ferrari A, Magni C, Bergamaschi L, Cecchetto G, Alaggio R, Milano GM, Bertolini P, Basso E, Manzitti Carla, Di Martino M, Giurici N, Melchionda F, Cecinati V, Chiaravalli S, Affinita MC, Scagnellato A, Casanova M, Bisogno G. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas arising at visceral sites. <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64: e26490.	2.513	3
D'Angelo P, Di Cataldo A, Terenziani M, Bisogno G, Collini P, Di Martino M, Melchionda F, Mosa C, Nantron Marilina, Perotti D, Puccio G, Serra A, Catania S, Spreafico F; AIEOP Wilms Tumor Working Group. Factors possibly affecting prognosis in children with Wilms' tumor diagnosed before 24 months of age: A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) Wilms Tumor Working Group. <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64: e26644.	2.513	6
Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa Alberto, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Georger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64(1): 25-31.	2.513	3

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio si è concluso. Siamo in attesa dell'analisi dei dati.
2. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO):
  - a. Batteriemie da Gram-negativi nel post trapianto di midollo; studio italiano, completato e pubblicato (Girmenia C et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) and Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis 2017;65(11):1884-1896. doi: 10.1093/cid/cix690.).
  - b. Pazienti pediatrici con micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. Eseguita l'analisi dei dati. Bone Marrow Transplantation 2018 in pubblicazione.
3. European Bone Marrow Transplant (EBMT):
  - a. Batteriemie da Gram-negativi resistenti post trapianto; studio multicentrico internazionale, completato. Siamo in attesa dell'analisi dei dati.
4. European Pediatric Mycosis Network (EPMyn):
  - a. Studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei. Siamo in attesa dell'analisi dei dati.
  - b. Studio retrospettivo sulle candidemie. La raccolta dei dati è conclusa.
  - c. Gestione aspergillosi. In pubblicazione.
5. Infine è proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto, ma al momento i dati non sono ancora sufficienti per presentare risultati scientifici.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- POGO: Stesura di linee guida sulla gestione dell'infezione da Clostridium difficile nel paziente pediatrico emato-oncologico
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Stesura di linee guida sulla Mucormicosi

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Gestione delle complicanze infettive ne paziente pediatrico complesso*

#### **Obiettivo**

Miglioramento delle terapie delle infezioni nel paziente pediatrico critico.

#### **Descrizione**

Stesura di linee guida per la terapia e la prevenzione di infezioni gravi nel bambino, con particolare riguardo al paziente con malattia emato-oncologica, trapiantato o ricoverato in terapia intensiva: per il 2018 Malattia da Clostridium difficile, Mucormicosi.

Migliorare la terapia antibatterica e antifungina in termini di efficacia e ridotta selezione di resistenze in età pediatrica, mediante valutazioni farmacologiche: misurazione dei livelli ematici dei farmaci, analisi dei parametri clinici.

Studio epidemiologico, retrospettivo sull'incidenza delle batteriemie da patogeni resistenti agli antibiotici in bambini in chemioterapia antineoplastica o sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

#### **Collaborazioni Interne**

UOC di Ematologia e Oncologia, UOSD Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale, UOSD Trapianto di Midollo Osseo, UOSD Neuro-oncologia, UOS Laboratorio Analisi: Sez. Microbiologia e Sez. Cromatografia, Gruppo Operativo Comitato Infezioni Ospedaliere.

#### **Collaborazioni esterne**

Gruppi Internazionali per la gestione delle infezioni nel bambino emato-oncologico (PICNICC, UMBRELLA, ecc); ESCMID ECMM, PFN, EPMYn, GITMO, EBMT, Farmacologia Università di Genova, Università di Firenze.

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola Elio, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2017; 35: 2082-2094.	24.008	7.5
Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, Cattaneo C, Raiola AM, Guidi S, Iori AP, Candoni A, Irrera G, Milone G, Marcacci G, Scimè R, Musso M, Cudillo L, Sica S, Castagna L, Corradini P, Marchesi F, Pastore D, et al. For AMC Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2017; 65: 1884-1896.	8.216	1.6
Barco Sebastiano, Castagnola Elio, Moscatelli Andrea, Rudge J, Tripodi Gino, Cangemi Giuliana. Volumetric adsorptive microsampling-liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of four antibiotics in human blood: Method development, validation and comparison with dried blood spot. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2017; 25: 704-710.	3.255	6

Barco Sebastiano, Zunino A, D'Avolio A, Barbagallo Laura, Maffia Angelo, Tripodi Gino, Castagnola Elio, Cangemi Giuliana. A rapid and robust UHPLC-DAD method for the quantification of amphotericin B in human plasma. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2017; 138: 142-145.	3.255	6
Cesaro S, Tridello G, Castagnola Elio, Calore E, Carraro F, Mariotti I, Colombini A, Perruccio K, Decembrino N, Russo G, Maximova N, Baretta V, Caselli D. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2017; 99: 240-248.	2.653	2
Avanzini Stefano, Mameli Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Conc Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. PEDIATRIC BLOOD & CANCER 2017; 64(2): 330-335.	2.513	6
Spigaglia P, Barbanti F, Castagnola Elio, Diana Maria Cristina, Pescetto L, Bandettini Roberto. Clostridium difficile causing pediatric infections: New findings from a hospital-based study in Italy. ANAEROBE 2017; 48: 262-268.	2.278	2
Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Riso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3-β-D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. MYCOSES 2017; 60: 789-795.	2.252	4
Tatarelli P, Faraci Maura, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Cangemi Giuliana, Magnano Gian Michele, Garaventa Alberto, Viscoli C, Castagnola Elio. Epidemiology of invasive fungal diseases in children with solid tumours undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation: a 10-year experience in a tertiary Italian centre. MYCOSES 2017; 60: 517-520.	2.252	4
Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Riso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. MYCOSES 2017; 60(2): 118-123.	2.252	4

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

**1- Meccanismi Autoimmunità.** Auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica), loro uso come biomarcatori di outcome clinico. E' stato concluso lo studio condotto nelle forme di glomerulo nefrite autoimmune primitiva. I principali risultati riguardano la possibilità di predire i 'poor-outcomers'. Sono state consolidati avanzamenti nella patogenesi della nefrite lupica. Gli studi sono stati condotti nell'ambito dello studio Zeus nel quale sono stati arruolati circa 1400 pazienti. E' stata affrontata con successo la definizione dei meccanismi di formazione degli anticorpi messi in relazione alla formazione di NETs. Gli studi sulla NETs di natura prevalentemente proteomica hanno dato risultati di interesse soprattutto centrati sulla composizione proteica e sulle trasformazioni biochimiche delle proteine. La stessa concentrazione di NETs circolanti è stato dimostrato essere uno dei potenziali biomarcatori di attività della malattia.

**2- Sindrome nefrosica, terapia.** Per quanto riguarda la sindrome nefrosica umana sono in fase di conclusione studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di anticorpi-anti-CD20 nell'indurre stabile remissione della malattia. E' previsto che tali studi continueranno nel prossimo triennio avendo come target fasi meno avanzate di malattia.

**3- Sindrome nefrosica, genetica.** E' stata conclusa la messa a punto della diagnostica specifica per malattie renali ereditarie tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica della sindrome nefrosica. Tale pannello è in fase di validazione in pazienti già caratterizzati e che appartengono al data base 'sindrome Nefrosica' costruito negli anni a cui afferiscono circa 500 pazienti.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- Ali Gharavi, Simone Sanna-Cherchi; Columbia University of New York (USA)
- Pietro Ravani; University of Calgary, (Canada)
- Gerard Lambeau Université Côte d'Azur, CNRS, IPMC, France;
- Barbara Seitz-Polski, Université Côte d'Azur, CHU de Nice, IPMC, Nice, France;
- Luca Rampoldi; Ospedale San Raffaele (Milano)
- Alessia Fornoni, University Miami, (USA)
- The Zeus study (UNIGE, UNIPV, UNIPR, UNIBS, UNIFI)

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Meccanismi di formazioni di autoanticorpi nelle autoimmunità, e loro rilevanza clinica*

#### **Obiettivo**

Definire i meccanismi per la formazione degli autoanticorpi e definirne il ruolo come biomarcatori di attività di malattia.

#### **Descrizione**

Il tema della ricerca in corso è quello di definire le correlazioni cliniche fra la presenza di NETs circolanti e l'attività clinica nell'ambito del Lupus Eritematoso e nella Nefrite Lupica. Sono, in particolare, in fase avanzata studi sulla caratterizzazione della

componente proteica delle NETs e sulle modifiche post-trasduzionali che alcune componenti proteiche subiscono.

#### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Prof. A. Ravelli, Dr. M. Gattorno, Dr. S. Volpi, Dr. A. Petretto

#### Collaborazioni Esterne

The Zeus study (GE, PV, PR, BS, PI)

Un secondo tema di ricerca nella autoimmunità è la caratterizzazione di anticorpi circolanti anti podocita nella nefropatia membranosa

#### Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini

Dr. A. Petretto

#### Collaborazioni Esterne

Gerard Lambeau, Barbara Seitz-Polski

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, Anderson BR, Capone VP, Otto EA, Yan Z, Mitrotti A, Martino J, Steers NJ, Fasel DA, Vukojevic K, Deng R, Racedo SE, Liu Q, Werth M, Westland R, Vivante A, Makar GS, Bodria M, Sampson MG, Gillies CE, Vega-Warner V, Maio Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. <i>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</i> 2017; 376(8): 742-754.	72.406	15
Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek SS, Anarat A, Duzova A, Mir S, Paripovic D, Yilmaz A, Lugani F, Arbeiter K, Litwin M, Oh J, Matteucci MC, Gellermann J, Wygoda S, Jankauskiene A, Klaus G, Dusek J, Testa S, Zurowska A, Caldas Afonso A, et al. Association of Serum Soluble Urokinase Receptor Levels With Progression of Kidney Disease in Children. <i>JAMA Pediatrics</i> 2017; 171: e172914.	10.251	8
Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R, Krithivasan P, Fievet L, Rasouly HM, Ionita-Laza I, Capone VP, Fasel DA, Kiryluk K, Kamalakaran S, Bodria Monica, Otto EA, Sampson MG, Gillies CE, Vega-Warner V, Vukojevic K, Pediaditakis I, Makar GS, Mitrotti A, Verbi Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. <i>AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS</i> 2017; 101: 789-802.	9.025	4
Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn-Valsassina D, Anarat A, Bessenay L, Candan C, Peco-Antic A, Yilmaz A, Tschumi S, Testa S, Jankauskiene A, Erdogan H, Rosales A, Alpay H, Lugani Francesca, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. <i>KIDNEY INTERNATIONAL</i> 2017; 92: 1507-1514.	8.395	8

Fabris A, Bruschi M, Santucci L, Candiano Giovanni, Granata S, Dalla Gassa A, Antonucci N, Petretto Andrea, Ghiggeri Gian Marco, Gambaro G, Lupo A, Zaza G. Proteomic-based research strategy identified laminin subunit alpha 2 as a potential urinary-specific biomarker for the medullary sponge kidney disease. KIDNEY INTERNATIONAL 2017; 91: 459-468.	8.395	8
Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, Trivelli A, Da Silva JEE, Herthelius M, Adams B, Bjerre A, Jankauskiene A, Miteva P, Emirova K, Bayazit AK, Mache CJ, Sánchez-Moreno A, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer Infants Requiring Maintenance Dialysis: Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES 2017; 69(59): 617-625.	7.623	8
Nocera A, Tagliamacco A, Cioni M, Innocente A, Fontana I, Barbano Giancarlo, Carrea Alba Maria, Ramondetta M, Sementa Angela Rita, Basso S, Quartuccio G, Klersy C, Bertocchi M, Verrina Enrico, Garibotto G, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevr Kidney Intra-graft Homing of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Is an Essential Step of Antibody-Mediated Damage but Not Per Se Predictive of Graft Loss. AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 2017; 17(3): 692-702.	6.165	6
Lualdi S, Zotto Genny, Zegarra-Moran Olga, Pedemonte Nicoletta, Corsolini Fabio, Bruschi M, Tomati V, Amico G, Candiano Giovanni, Dardis A, Cooper DN, Filocamo Mirella. In Vitro recapitulation of the site-specific editing (to Wild-Type) of mutant IDS mRNA transcripts, and characterization of IDS protein translated from the edited mRNAs. HUMAN MUTATION 2017; 38: 849-862.	4.601	6
Ravani P, Bertelli E, Gill S, Ghiggeri Gian Marco. Clinical trials in minimal change disease. NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 2017; 32: i7-i13.	4.47	6
Aloi Concetta, Salina Alessandro, Minuto Nicola, Tallone R, Lugani Francesca, Mascagni A, Mazza Olga, Cassanello Michela, Maghnie Mohamad, d'Annunzio Giuseppe. Glucokinase mutations in pediatric patients with impaired fasting glucose. ACTA DIABETOLOGICA 2017; 54: 913-923.	3.34	4

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

- Le esperienze italiane relative alla presa in carico sistematica da parte delle strutture sanitarie del minore vittima di violenza sono ancora relativamente scarse e disomogenee. Tuttavia, si sottolinea l'importanza dei servizi di Pronto Soccorso, in cui il ruolo dell'operatore dell'Urgenza diventa centrale nell'identificazione dei casi. Il Pronto Soccorso rappresenta un osservatorio privilegiato per intercettare ed accogliere situazioni di maltrattamento, che potrebbero altrimenti rimanere in una condizione di invisibilità, dando avvio alla presa in carico complessiva della persona e indirizzando verso percorsi di sostegno e protezione.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha provveduto alla costituzione di un network epidemiologico di raccolta dati di Pronto Soccorso (PS). Già dal 2006 il network ha iniziato la raccolta di dati analitici di PS inerenti gli incidenti domestici da molteplici ospedali "campione" dell'adulto, riuniti in unico network denominato SINIACA (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione). Successivamente SINIACA è stato espanso a livello europeo col sistema IDB e con il SIEPI (SINIACA-IDB), andando ad analizzare anche eventi di natura violenta, intossicazioni ed allargando ad ogni tipologia accidentologica possibile.

Per poter elaborare adeguate strategie preventive è fondamentale avere un sistema di sorveglianza, che consiste in una costante e sistematica rilevazione di dati, conformi agli standard europei, uniformi e comparabili tra loro. Attraverso il CCM 2011 nell'arco di 2 anni SINIACA IDB è stato integrato con il sistema nazionale di sorveglianza degli incidenti con l'EU-IDB detenuto dalla Commissione Europea - Direzione Generale per la Salute e la Protezione del Consumatore (DG-SANCO).

L'IRCCS "G. Gaslini" ha preso parte del network SINIACA fin dagli albori. Per quanto riguarda i dati rilevati in merito a casi di aggressione/violenza nel periodo del progetto CCM "REVAMP" (Maggio 2015-Luglio 2017) abbiamo potuto codificare i seguenti casi:

Nel tracciato informatizzato IDB sono stati inseriti 172 casi di età compresa tra gli 0 ed i 16 anni (anno 2015-2016 e primo trimestre 2017). Nel dettaglio sono stati intercettati nel 2015: 52 casi di violenza di cui 28 femmine e 24 maschi; nel 2016: 78 casi di violenza di cui 39 femmine e 39 maschi. Nel primo trimestre del 2017 sono stati intercettati 42 casi di violenza di cui 22 femmine e 20 maschi.

L'accesso in PS avviene prevalentemente attraverso mezzo proprio: solo il 28% giunge accompagnato da ambulanza/118. Due picchi d'età: < 3 anni (37/172, 21,5%) e > 11 anni (66/172, 38,4%). Rapporto maschi:femmine 82:89, non dimostrando in tal modo una incidenza significativa di genere nelle vittime. Il triage di accesso vede codici bianchi 1,1%, codici verdi 63%, codici gialli 28,4%, codici rossi 2,9%. La dinamica di questi eventi risulta spesso difficilmente classificabile (altra dinamica 114/172 (66,3%). Nella relazione con l'aggressore la maggior percentuale è rappresentata dai genitori (31,4%), gli amici (atti di bullismo) risultano il 7,55%. Gli aggressori sono prevalentemente soggetti di sesso maschile (45,93%) e adulti (28,48%) Sui pazienti si rilevano lesioni delle più differenti tipologie.

In tutte le raccolte dati inerenti atti di violenza viene segnalata estrema difficoltà a reperire, dopo la segnalazione al tribunale dei minori, un riscontro su quante segnalazioni effettuate dai PS trovino conferma di oggettività da parte dell'autorità giudiziaria, con limiti per eventuali correzioni postume.

- Studio multicentrico per valutare sicurezza ed efficacia del domperidone (Janssen Research and Development. Protocol R003812GTS3001, Phase 3. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective study to evaluate the safety and efficacy of domperidone in 6-month-old to 12 year-old pediatric subjects with nausea and vomiting due to acute gastroenteritis) non è stato portato a termine per chiusura anticipata (8 Agosto 2017).

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

- Ospedale Infantile Regina Margherita (TO), Dipartimento Salute e Servizi Sociali Regione Liguria, Direzione Politiche Sociali Comune di Genova): Gruppo di lavoro Multidisciplinare su Maltrattamento ed Abuso – Progetto Protezione Infanzia.
- ISS ed il Network Nazionale SINIACA IDB: Progetto CCM: “Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP”.
- PIPER (Pain in Pediatric Emergency Room) group : Progetto multicentrico nazionale sulla gestione del dolore in Pronto Soccorso.
- Janssen Research and Development. Protocol R003812GTS3001, Phase 3. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective study to evaluate the safety and efficacy of domperidone in 6-month-old to 12 year-old pediatric subjects with nausea and vomiting due to acute gastroenteritis (AG).
- Gruppo Ospedale Senza Dolore dell'Istituto.

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

Saper essere per saper fare (in divenire).

Fondo Asilo, Migrazione e Integrazione (FAMI) 2014-2020 – Obiettivo Specifico 1.Asilo – Obiettivo nazionale 1. Accoglienza/Asilo - lett. c) Potenziamento del sistema di 1° e 2° accoglienza - Tutela della salute dei richiedenti e titolari di protezione internazionale in condizione di vulnerabilità psico-sanitaria anche attraverso il rafforzamento delle competenze istituzionali. Annualità 2016-2018. Durata 21 mesi.

#### **Obiettivo**

Tutelare la salute dei minori stranieri richiedenti e titolari di protezione internazionale, compresi i minori stranieri non accompagnati presenti nel territorio regionale, dei pazienti psichiatrici, (circa 300 destinatari complessivamente), favorendone la presa in carico. Rafforzare le risorse e le competenze istituzionali della Regione Liguria, delle Aziende Sanitarie Locali e delle aziende ospedaliere sulle quali ricade la presa in carico dei destinatari del progetto, implementando, mediante il ricorso a risorse del FAMI, la capacità di assistenza, trattamento e riabilitazione di soggetti che, dopo aver svolto lo screening sanitario a cura delle figure medico-infermieristiche, necessitano di una particolare attenzione in quanto portatori di fragilità ed esigenze specifiche che non sempre possono essere pienamente comprese e affrontate dalle strutture di accoglienza e dal sistema territoriale dei servizi.

Sperimentare un modello di intervento che sia replicabile in diverse realtà ospedaliere nel territorio regionale. Prevenire il rischio di comportamenti devianti, delinquenti, disturbi psichiatrici e/o psicosomatici mediante un lavoro di equipe che assicuri un supporto integrato psicologico e medico, che possa contenere/arginare gli effetti patologici di eventuali traumi o difficoltà di natura psicologica.

Obiettivi specifici: Rafforzare il sistema territoriale dei servizi e dei soggetti coinvolti nella tutela della salute, nell'accoglienza e nella presa in carico dei destinatari del progetto. Formare gli operatori sociali, sanitari e delle comunità di accoglienza che entrano in contatto con i minori e dei pazienti psichiatrici (personale sanitario, educatori, volontari) al fine di fornire gli strumenti per affrontare e gestire le problematiche dell'"emergenza psicologica". Accompagnare i destinatari del progetto nell'elaborazione del proprio vissuto, del trauma e della perdita dei punti di riferimento attraverso una serie di colloqui psicologici volti alla ridefinizione di un progetto per il futuro, la tutela e l'inclusione sociale di tali persone. Attivazione e messa in opera di tre poli di accoglienza presso ASL 1, ASL 3 e ASL 4, ampliando e implementando le competenze dello Sportello di Psicologia già attivo presso l'Ospedale Galliera, in modo da ampliare i destinatari di tali servizi e migliorare la capacità di accoglienza di tali soggetti.

### **Descrizione**

#### *FASE 1) Mese n. 1/6*

Sensibilizzare, diffondere, informare i centri di accoglienza presenti sul territorio regionale, sull'attivazione del servizio di supporto psicologico per minori richiedenti asilo e rifugiati, anche MNSA e dei pazienti psichiatrici, presso i partner: ASL1, ASL3 e ASL 4 e della possibilità di fruire di attività formative per gli operatori dei soggetti coinvolti nel tema. Le equipe di lavoro saranno istituite nelle seguenti strutture: una presso ASL 1, una presso ASL 3, una presso Ospedale Galliera, una presso Ospedale Gaslini, una presso ASL 4.

#### *FASE 2) Mese n. 4-12*

Organizzazione e realizzazione delle attività di formazione (30 ore per modulo corsuale per un minimo di tre moduli che potranno aumentare a seconda delle esigenze territoriali) dedicato agli operatori sanitari e delle strutture di accoglienza e a tutte le figure che si dedicano alla cura dei minori richiedenti asilo e rifugiati, anche MNSA e dei pazienti psichiatrici, che agiscono nel territorio regionale, con una particolare attenzione alle aree di riferimento delle aziende sanitarie coinvolte.

#### *FASE 3) Mese n. 7-20*

Attivazione dei poli di accoglienza presso la ASL 1, la ASL 3 e ASL 4 (ampliando il servizio già attivo presso l'Ospedale Galliera) dedicati specificamente ai minori richiedenti asilo e rifugiati, anche MNSA e dei pazienti psichiatrici. In particolare, si tratta di avviare un intervento immediato di soccorso psicologico e in seguito, se necessario, un percorso individuale o di gruppo con i pazienti portatori di particolare problematiche per contenere e/o prevenire un disturbo post traumatico da stress (PTSD) e in generale le problematiche psicologiche che possono derivare dalla propria condizione.

#### *FASE 4) Mese n. 18-20*

Elaborazione dei dati raccolti tramite il programma "limesurvey".

Pubblicazione dei risultati ottenuti sul sito web delle aziende ospedaliere coinvolte.

Produzione di un DVD per divulgare il modello istituzionale creato.

Si prevede in particolare di raggiungere con gli interventi previsti dal progetto n. 50 titolari di protezione internazionale affetti da gravi patologie psichiatriche e almeno 200 minori stranieri anche non accompagnati.

### Collaborazioni

- Azienda Sanitaria Locale n. 3 Genovese
- Azienda Sanitaria Locale n. 4 Chiavarese
- Azienda Sanitaria Locale n. 1 Imperiese

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Mintegi S, Dalziel SR, Azkunaga B, Prego J, Arana-Arri E, Acedo Y, Martinez-Indart L, Benito J, Kuppermann N; Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group (Renna Salvatore) International Variability in Gastrointestinal Decontamination With Acute Poisonings. PEDIATRICS 2017; 140: e20170006.	5.705	1.2
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6
Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tacchetti Paola, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Respiratory pattern in a FSDH paediatric population. RESPIRATORY MEDICINE 2017; 126: 132.	3.217	2
Rauci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L, Bondone C, Midulla F, Suppiej A, Falsaperla R, Cordelli DM, Palmieri Antonella, Verrotti A, Becciani S, Aguzzi S, Mastrangelo M, Pelizza F, Greco F, Carbonari G, Tallone R, Bottone G, Trenta Acute diplopia in the pediatric Emergency Department. A cohort multicenter Italian study. EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2017; 21: 722-729.	2.013	2
Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, Salvatore S, Arzilli C, Peruzzi M, Agosti M, Palmieri Antonella, Paglietti MG, Noretta L, Pomo R, De Luca F, Rimini Alessandro, De Masi S, Costabel Simona, Cavarretta V, Cremante A, Cardinale F, Cutrera R. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 111.	1.668	4
Di Pietro Pasquale, Della Casa Alberighi O, Silvestri M, Tosca Maria Angela, Ruocco A, Conforti G, Rossi GA, Castagnola E, Merlano MC, Zappettini S, Renna Salvatore; Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 113.	1.668	4

---

Villa Giovanna, Diana Maria Cristina, Solari N, Bandettini Roberto, Sorrentino S, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Renna Salvatore. Listeria Meningitis in an Immunocompetent Child. PEDIATRIC EMERGENCY CARE 2017; 33(8): 579-581.	1.034	2
--	-------	---

---

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

L'identificazione di differenze a livello internazionale nell'epidemiologia delle intossicazioni acute in età pediatrica può essere d'aiuto nel potenziare la prevenzione. Il nostro centro ha partecipato, insieme ad altri 104 ED di 20 paesi (PERN: Pediatric Emergency Research Network), ad uno studio prospettico multicentrico internazionale condotto su bambini < 18 anni, i cui risultati sono stati oggetto di recente pubblicazione (S. Mintegi, B. Azkunaga, J. Prego N. Qureshi, S. R. Dalziel, E. Arana-Arri, Y. Acedo, L. Martinez-Indart, A. Urkaregi, N. Salmon, J. Benito, and N. Kuppermann, on behalf of the Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group "International Epidemiological Differences in Acute Poisonings in Pediatric Emergency Departments" *Pediatric Emergency Care*, 2017 Jan 24). Si tratta del primo studio epidemiologico internazionale con confronto tra casi di intossicazione in età pediatrica in ED distribuiti in 4 macro-regioni WHO. Nel corso del periodo di studio sono stati registrati 363.245 accessi in ED, dei quali 1727 per intossicazioni (0,47%), con una significativa variabilità tra le regioni in rapporto alle circostanze dell'intossicazione ed alla natura degli agenti tossici. Dati completi sono risultati disponibili in 1688 casi. La maggior parte delle intossicazioni (80,6%) si è verificata in ambiente domestico, con ingestione (89%) o inalazione (7,6%) dell'agente tossico. Le intossicazioni accidentali ammontano al 68,5%, soprattutto in Sudamerica e nel Mediterraneo orientale: tra i principali agenti i farmaci (42,7%), prodotti per pulizie domestiche (26,8%) e pesticidi (5,1%). I tentativi di suicidio rappresentano il 13,8% del totale, con prevalenza nella regione del Pacifico Occidentale e in Nord-America, con farmaci (91,8%), in prevalenza psicotropi e paracetamolo. Il 10% degli avvelenamenti è rappresentato da abuso di droghe/alcool (abuso di etanolo prevalente in Europa a Pacifico Occidentale). Nessun decesso è stato registrato nello studio.

La raccolta-dati di casistiche numericamente consistenti di bambini affetti da eventi trombotici a livello cerebrale è fondamentale per migliorare la prevenzione, il riconoscimento precoce ed il trattamento di questa patologia. Il Registro Italiano Trombosi Infantili (Italian Registry of Pediatric Thrombosis – RITI) è stato creato nel 2007 da un team multidisciplinare (neurologia pediatrica, ematologia, medicina d'urgenza, pediatria generale) con la finalità di una migliore comprensione degli eventi trombotici in età neonatale e pediatrica in Italia. Raccoglie pazienti di età < 19 anni che presentano uno o più episodi trombo-embolici (in sede venosa o arteriosa, cerebrale o sistemica) con esordio a partire dal 1 Gennaio 2007. Altro fondamentale obiettivo dell'RITI è la raccolta preliminare di dati per lo sviluppo futuro di specifici trials clinici e di protocolli diagnostico-terapeutici. Il nostro DEA ha partecipato attivamente alla creazione del Registro e continua a contribuire alla raccolta-dati ad esso correlata.

Attualmente è impegnato nel reinserimento di vecchi pazienti nel nuovo RITI e nell'inserimento dei nuovi casi registrati negli ultimi 2 anni.

Nel 2017 sono stati pubblicati (Di Pietro P., Della Casa Alberighi O., Silvestri M., Tosca MA., Ruocco A., Conforti G., Rossi GA., Castagnola E., Merlano MC., Zappettini S., Renna S.; Pediatric Ligurian Network MAREA network. "Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study" *Ital J Pediatr*. 2017 Dec 22;43(1):113. doi: 10.1186/s13052-017-0432-2) i risultati dello studio MAREA, che ha

visto la Medicina d'Urgenza impegnata, per un periodo di 2 anni, nell'attività di reclutamento pazienti e raccolta-dati. Lo studio era suddiviso in 2: 1) surveillance study per monitorare la sicurezza e l'efficacia degli antibiotici nel trattamento di polmonite (CAP), faringotonsillite e otite media acuta in bambini di età < 14 anni in Liguria; 2) studio pre/post-intervento per valutare l'appropriatezza della prescrizione di antibiotici nel trattamento delle sopracitate patologie. Nella pubblicazione sono stati illustrati solamente i risultati relativi allo studio sull'appropriatezza della prescrizione di antibiotici nel trattamento di CAP. Gli antibiotici più utilizzati sono risultati claritromicina (40%), seguita da ampicillina + sulbactam (24%) o amoxicillina-clavulanato (21,3%). Ampicillina o amoxicillina senza EI (enzyme inhibitor) sono stati prescritti solo in 4 casi. Circa il 61% dei 225 pazienti arruolati ha ricevuto più di un antibiotico (associazione più frequente: macrolide e amino penicillina + EI): circa il 50% dei pazienti in doppia antibioticoterapia è stato trattato con l'associazione macrolide e ampicillina + IE (associazione 7 volte più prescritta in ambito ospedaliero, 69,7% vs 10,26%). In ambito extra-ospedaliero è prevalsa l'associazione macrolide e amoxicillina + IE (87,18%). Monoterapia con macrolide nel 9% dei casi trattati. Nel corso dello studio è stato effettuato un intervento educativo tra fase I dello studio (primi 11 mesi) e II (successivi 11 mesi), a seguito del quale si è assistito ad un decremento del 25% nella prescrizione in macrolidi in ambito ospedaliero (53,13% vs 39,71%). L'aderenza complessiva alle linee-guida è stata raggiunta complessivamente nel 45% (con valori prossimi al 100% nelle CAP ospedaliere dopo intervento educativo): le principali ragioni per la non-aderenza sono state la durata del trattamento (più breve di quanto raccomandato), la monoterapia con macrolide, l'impiego di cefalosporine in luogo di ampicillina/amoxicillina: dopo l'intervento terapeutico tra fase I e II dello studio si è assistito al decremento nella prescrizione di cefalosporine (- 23%) e dell'inappropriato uso di macrolidi (dimezzato). Infine, dato rilevante dello studio è stato l'elevata percentuale di ospedalizzazione delle CAP (25% vs 10% atteso).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- PERN Study-Toxic surveillance international study: studio multicentrico internazionale di sorveglianza sulle intossicazioni – gruppo multicentrico intercontinentale
- Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children, finanziato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per ricerche multicentriche sulla sicurezza dei farmaci in pediatria e farmacovigilanza
- Gruppo di lavoro Multidisciplinare della Ventilazione non Invasiva
- Gruppo Italiano per il Registro Italiano Trombosi Infantile (GIRTI)

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Trial controllato randomizzato per valutare l'efficacia dell'O2-terapia ad alti flussi vs O2-terapia a bassi flussi nella bronchiolite*

#### Obiettivo

Esito primario dello studio è il tempo (misurato in ore) di O2-terapia dal suo inizio alla sospensione legata al miglioramento clinico, definito come persistenza per almeno 3 ore in aria ambiente della SaO<sub>2</sub>>92% associati ad una frequenza respiratoria a cardiaca entro il 90° centile per età. Esiti secondari: 1) n. pz inviati in terapia intensiva; 2) n. pz intubati; 3) n. e tipologia complicanze; 4) n. di giorni di idratazione parenterale o alimentazione tramite sondino nasogastrico

## Descrizione

Trial controllato randomizzato multicentrico, a bracci paralleli (rapporto 1:1), in aperto. Soggetti eleggibili: bambini afferenti al Pronto Soccorso (PS) affetti da bronchiolite di età < 6 mesi ma > 28 giorni, SaO<sub>2</sub><92%, frequenza respiratoria >60 atti/min, dispnea severa (RDAI score ≥8). Criteri di esclusione: storia di wheezing ricorrente, sindromi o patologie croniche, patologie respiratorie (es. bronco displasie) e cardiache, nascita pretermine (pz nati < 36 settimane di età gestazionale). Durata reclutamento 24 mesi. Durata partecipazione approssimativa di ogni pz 7 gg. Durata periodo trattamento 5 gg approssimativamente. Durata totale dello studio 24 mesi. Numero soggetti da arruolare: 130.

Al momento dell'ammissione in PS i soggetti eleggibili, dopo adeguata informazione ai genitori e firma del modulo di consenso informato, saranno randomizzati a ricevere: 1) O<sub>2</sub> a 2 L/kg/min con gli alti flussi somministrati tramite sistema AIRVO 2 Fisher & Paykel Healthcare® (trattamento sperimentale); 2) O<sub>2</sub> standard con O<sub>2</sub> umidificato non riscaldato somministrato con nasocannule a bassi flussi (trattamento controllo).

## Collaborazioni Esterne

Centro coordinatore: IRCSS materno infantile Burlo Garofolo. S.C.O. Pediatria d'Urgenza con Servizio di PS (PS-PAC). Centri partecipanti: UOC di PS Pediatrico e Pediatria d'Urgenza, Azienda Università di Padova, UOC Pediatria-Neonatologia Osp. Provinciale Macerata, Osp. Maggiore Bologna, Osp. Principe di Piemonte, Area Vasta 2 Senigallia, Osp. Ravenna AUSL Romagna, Pediatria Emergenza del DEA – Arco Osp. Bambin Gesù, Roma, S.S. Pediatria e Neonatologia, Osp. Morgagni-Pierantoni, Forlì, Pediatria d'Urgenza, Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Osp. Infantile Regina Margherita, Torino, SOC Pediatria Osp. Castelli, Verbania, UOC Pediatria, AOSMA, Pordenone, UOS Pediatria e PS Funzionale Pediatrico, Università Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB), PS e Medicina d'Urgenza IRCSS G. Gaslini, Genova, UO Pediatria e Neonatologia, Osp. Giovanni Paolo II, Olbia, UOC Neonatologia – TIN – Pediatria PO "A. Cardarelli", Campobasso, UOC di Pediatria e PSP AORN S.G. Moscati, Avellino.

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Mintegi S, Dalziel SR, Azkunaga B, Prego J, Arana-Arri E, Acedo Y, Martinez-Indart L, Benito J, Kuppermann N; Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group (Renna Salvatore) International Variability in Gastrointestinal Decontamination With Acute Poisonings. PEDIATRICS 2017; 140: e20170006.	5.705	1.2
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6

Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tacchetti Paola, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Respiratory pattern in a FSDH paediatric population. RESPIRATORY MEDICINE 2017; 126: 132.	3.217	2
Raucci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L, Bondone C, Midulla F, Suppiej A, Falsaperla R, Cordelli DM, Palmieri Antonella, Verrotti A, Becciani S, Aguzzi S, Mastrangelo M, Pelizza F, Greco F, Carbonari G, Tallone R, Bottone G, Trenta Acute diplopia in the pediatric Emergency Department. A cohort multicenter Italian study. EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2017; 21: 722-729.	2.013	2
Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, Salvatore S, Arzilli C, Peruzzi M, Agosti M, Palmieri Antonella, Paglietti MG, Nosetti L, Pomo R, De Luca F, Rimini Alessandro, De Masi S, Costabel Simona, Cavarretta V, Cremante A, Cardinale F, Cutrera R. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 111.	1.668	4
Di Pietro Pasquale, Della Casa Alberighi O, Silvestri M, Tosca Maria Angela, Ruocco A, Conforti G, Rossi GA, Castagnola E, Merlano MC, Zappettini S, Renna Salvatore; Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 113.	1.668	4
Villa Giovanna, Diana Maria Cristina, Solari N, Bandettini Roberto, Sorrentino S, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Renna Salvatore. Listeria Meningitis in an Immunocompetent Child. PEDIATRIC EMERGENCY CARE 2017; 33(8): 579-581.	1.034	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2017 dall'UOSD Centro di Dialisi è stata finalizzata, come negli anni precedenti, all'approfondimento della conoscenza dei meccanismi fisiopatologici dell'uremia con lo scopo finale di produrre strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento delle cure ai pazienti pediatrici con insufficienza renale in terapia dialitica acuta o cronica ed in attesa di trapianto renale.

In particolare nell'anno 2017 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Prosecuzione dell'importante filone di ricerca, nel quale questa UOSD è impegnata da tempo in collaborazione con il Laboratorio di Nefrologia dell'Istituto Gaslini, sull'analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio sulla valutazione della sopravvivenza del paziente e della tecnica dialitica nei pazienti pediatrici (età < 18 anni) Italiani in trattamento dialitico cronico utilizzando il metodo statistico della c.d. "*propensity matched comparison*". Si è trattato di uno studio multicentrico condotto in tutti i Centri di Nefrologia Pediatrica Italiani per mezzo del network del Registro Italiano di Dialisi Pediatrica del quale l'UOSD Centro di Dialisi del Gaslini è Centro Coordinatore (v. collaborazioni).
3. Studio del ruolo degli anticorpi donatore-specifici nel determinare danno renale e perdita del rene trapiantato in riceventi pediatrici di trapianto renale non iperimmunizzati, condotto in collaborazione con l'UOC Nefrologia e Trapianto Renale del Gaslini.
4. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) sono stati condotti 2 studi:
  - I. Studio dei risultati ottenuti con la dialisi peritoneale e con la dialisi extracorporea nel trattamento di bambini con insufficienza renale terminale di età inferiore ai 2 anni, una categoria di pazienti a particolarmente alto rischio per la piccola età, la tipologia delle malattie renali primitive e l'alta incidenza di co-morbidità extra-renali.
  - II. Studio dei risultati ottenuti con la terapia sostitutiva cronica in ragazzi affetti dalla sindrome prune belly, una malattia renale che conduce all'insufficienza renale terminale e pone particolari problemi clinici e tecnici in corso di terapia sostitutiva.
5. Studio sulle pratiche vaccinali che vengono adottate nei Paesi Europei nei confronti dei pazienti pediatrici in dialisi cronica ed in attesa di trapianto renale, condotto in

collaborazione con l' European Pediatric Dialysis Working Group e l'European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group (v. Collaborazioni).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry – ESPN/ERA-EDTA Registry (Registro Pediatrico Europeo di terapia sostitutiva renale).
- Dialysis Working Group of the European Society for Pediatric Nephrology (ESPN).
- Registro Italiano di Dialisi Cronica Pediatrica (RIDP) (coordinamento nazionale).
- Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.
- Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.
- International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (IPPN).

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Studi Proteomici e Metabolomici in esosomi isolati da effluenti peritoneali di bambini uremici ed analisi immunologica degli elementi cellulari presenti in tali effluenti*

#### Obiettivo

Lo studio consiste nella caratterizzazione proteomica e metabolomica degli esosomi (ES) purificati dall'effluente peritoneale (EP) di pazienti pediatrici con insufficienza renale terminale in trattamento con dialisi peritoneale cronica allo scopo di ottenere informazioni utili a meglio comprendere il ruolo pro-infiammatorio sulla membrana peritoneale delle soluzioni di dialisi nella terapia dialitica a lungo termine.

#### Descrizione

Gli ES sono nanovesicole che vengono rilasciate da tutte le cellule e sono presenti in tutti i fluidi corporei. La loro composizione e funzione è estremamente eterogenea ed è dipendente dalle condizioni fisiopatologiche dell'organismo-cellula produttore. Ne sono state individuate molteplici funzioni tra cui: trasporto di informazioni cellula-cellula/cellula-organo attraverso mRNA e miRNA; angiogenesi; attività antimicrobica nelle vie urinarie; coinvolgimento nei processi infiammatori e coagulativi. Non vi sono studi su composizione e funzione degli ES presenti nell'EP di pazienti pediatrici in relazione alla terapia con dialisi peritoneale a lungo termine. Recenti studi da noi eseguiti sulla caratterizzazione degli ES di altri liquidi biologici ci hanno consentito la messa a punto di una metodica altamente riproducibile per la loro purificazione (*J Proteomics* 2015, 112) e per l'identificazione di una loro importante attività biochimica (*Expert Rev Proteomics* 2015,12). La conoscenza acquisita con gli studi di caratterizzazione proteica dell'EP (*Nephrol Dial Transplant* 2011,26; *J Proteomics* 2015,116) rappresenta una base di partenza per realizzare questo studio. La caratterizzazione del profilo di espressione proteica degli ES nell'EP e la valutazione della funzionalità della catena di trasporto degli elettroni consentirà di determinare il ruolo biologico di queste nanovesicole e di valutarne la possibilità di utilizzo quali sensori dello stato infiammatorio e della progressione del danno verso la fibrosi peritoneale.

A partire dall'anno 2018 è in programma l'inserimento in questo progetto di ricerca anche dell'analisi immunologica degli elementi cellulari (ad esempio linfociti Natural Killer e macrofagi) che si possono raccogliere dagli effluenti peritoneali dei pazienti

esaminati in questo studio per valutare lo stato infiammatorio indotto dalla condizione di uremia e dal contatto con i *devices* e le soluzioni utilizzate nella dialisi peritoneale. Parallelamente a questo studio, proseguirà la collaborazione con l'International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (IPPN) e con la Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg (Heidelberg, Germania) per la valutazione delle alterazioni istologiche cui va incontro la membrana peritoneale per effetto del contatto con soluzioni di dialisi di diversa formulazione.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

#### **Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini**

La *Core Facility* di Spettrometria di Massa dell'Istituto G. Gaslini partecipa allo studio effettuando l'identificazione delle proteine presenti negli esosomi.

Il Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale sarà coinvolto per le valutazioni di tipo immunologico.

#### **Collaborazioni Esterne**

Il Laboratorio di Biochimica dell'Università di Genova (Responsabile Prof.ssa Isabella Panfoli) è parte attiva di questo progetto per quanto riguarda lo studio di particolari attività metaboliche identificate negli esosomi.

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, Trivelli A, Da Silva JEE, Herthelius M, Adams B, Bjerre A, Jankauskiene A, Miteva P, Emirova K, Bayazit AK, Mache CJ, Sánchez-Moreno A, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer Infants Requiring Maintenance Dialysis: Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES 2017; 69(59): 617-625.	7.623	8
Nocera A, Tagliamacco A, Cioni M, Innocente A, Fontana I, Barbano Giancarlo, Carrea Alba Maria, Ramondetta M, Sementa Angela Rita, Basso S, Quartuccio G, Klersy C, Bertocchi M, Verrina Enrico, Garibotto G, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevr Kidney Intra-graft Homing of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Is an Essential Step of Antibody-Mediated Damage but Not Per Se Predictive of Graft Loss. AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 2017; 17(3): 692-702.	6.165	6
Cioni M, Nocera A, Innocente A, Tagliamacco A, Trivelli Antonella, Basso S, Quartuccio G, Fontana I, Magnasco Alberto, Drago F, Gurrado A, Guido I, Compagno F, Garibotto G, Klersy C, Verrina Enrico, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevri F. De Novo Donor-Specific HLA Antibodies	3.276	4

---

Developing Early or Late after Transplant Are Associated with the Same Risk of Graft Damage and Loss in Nonsensitized Kidney Recipients. Journal of Immunology Research 2017; 2017: 1747030.		
Bottari Gabriella, Moscatelli Andrea, Verrina Enrico, Lerzo Franco, Taccone FS. First experience on bilirubin removal with a hemoabsorption column (Lixelle) in a child with cardiogenic liver injury. INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS 2017; 40: 522-525.	1.169	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Partecipazione a Observational longitudinal study of growth patterns, body composition, Energy expenditure and dietary intake in Italian infants and children with spinal muscular atrophy type I and II (con UOSD Miologia).

Partecipazione a Personalized therapeutic education programme for adolescents with cystic fibrosis and their families (UOC Pneumologia – UOS Fibrosi Cistica).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Le attività eminentemente assistenziali della struttura – dalle valutazioni nutrizionali di base alla stima della spesa energetica a riposo e agli interventi di nutrizione clinica necessari – sono di sostegno a studi sull'individuazione della malnutrizione e sull'efficacia dell'intervento di supporto nutrizionale del paziente pediatrico ospedalizzato e si svolgono con tutte le UU.OO. di degenza dell'Istituto.

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Terapia nutrizionale di cicli di dieta mima digiuno (FMD) in pazienti pediatrici (10-18 anni) con sindrome metabolica, malattie infiammatorie croniche intestinali (M Crohn, RCU) e congiunti di pazienti DM1*

#### Obiettivo

Applicabilità nel paziente pediatrico della FMD e sua influenza sul decorso della malattia (miglioramento clinico, modifica dei fattori di rischio e dei marcatori infiammatori).

#### Descrizione

Saranno prescritti cicli di 5 giorni/30 di FMD (< metabolismo basale per fascia di età) in soggetti ospedalizzati per il periodo di FMD per verificare i benefici della restrizione calorica nei diversi trials clinici che verranno organizzati.

#### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

U.O.C. Clinica Pediatrica (Diabetologia)

U.O.C. Gastroenterologia

U.O.S.D. Laboratorio Tecniche Sperimentali in Oncologia

U.O.C. Laboratorio Analisi

University of Southern California

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

Di Rocco M, Rusmini M, Caroli F, Madeo A, Bertamino M, Marre-Brunenghi G, Ceccherini I Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation Clin Genet 2017 Sept 11. doi:10.1111/cge.13134 [Epub ahead of print] IF 3.326

Pisciotta L, Tozzi G, Travaglini L, Taurisano R, Lucchi T, Indolfi G, Papadia F, Di Rocco M, D'Antiga L, Crock P, Vora K, Nightingale S, Michelakakis H, Garoufi A, Lykopoulou L, Bertolini S, Calandra S Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. Atherosclerosis. 2017 Oct;265:124-132. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.021. Epub 2017 Aug 26. IF 4.239

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, Di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Bone. 2017 Aug 30. pii: S8756-3282(17)30327-7. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.032. [Epub ahead of print] IF 4.14

Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, López JP, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Di Rocco M, Panahloo Z, Kuter DJ, Hughes D. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. Mol Genet Metab. 2017 Aug 4. pii: S1096-7192(17)30376-1. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.002. [Epub ahead of print] IF 3.769

Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, Rovelli A, Scarpa M. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jun 15;12(1):112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9. Review. IF 3.507

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jun 12;12(1):110. doi: 10.1186/s13023-017-0659-4. IF 3.507

Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, Di Rocco M, Fraga C, Giona F, Giraldo P, Hasanhodzic M, Hughes DA, Iversen PO, Kiewiet AI, Lukina E, Machaczka M, Marinakis T, Mengel E, Pastores GM, Plöckinger U, Rosenbaum H, Serratrice C, Symeonidis A, Szer J, Timmerman J, Tylki-Szymańska A, Weisz Hubshman M, Zafeiriou DI, Zimran A, Hollak CEM Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2016 Oct 24. pii: S1079-9796(16)30191-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008. [Epub ahead of print] IF 1.882

Minoia F, Bertamino M, Picco P, Severino M, Rossi A, Fiorillo C, Minetti C, Nesti C, Santorelli FM, Di Rocco M. Widening the Heterogeneity of Leigh Syndrome: Clinical, Biochemical, and Neuroradiologic Features in a Patient Harboring a NDUFA10 Mutation. JIMD Rep. 2017 Mar 1. doi: 10.1007/8904\_2017\_9. IF 3.97

Volpi S, Yamazaki Y, Brauer PM, van Rooijen E, Hayashida A, Slavotinek A, Sun Kuehn H, Di Rocco M, Rivolta C, Bortolomai I, Du L, Felgentreff K, Ott de Bruin L, Hayashida K, Freedman G, Marcovecchio GE, Capuder K, Rath P, Luche N, Hagedorn EJ, Buoncompagni A, Royer-Bertrand B, Giliani S, Poliani PL, Imberti L, Dobbs K, Poulain FE, Martini A, Manis J, Linhardt RJ, Bosticardo M, Rosenzweig SD, Lee H, Puck JM, Zúñiga-Pflücker JC, Zon L, Park PW, Superti-Furga A, Notarangelo LD. EXTL3 mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delay J Exp Med. 2017 Mar 6;214(3):623-637. IF 11.76

Sono stati attivi nel 2017 i seguenti studi clinici:

- Studio in aperto, multinazionale, multicentrico per valutare la sicurezza, efficacia e farmacocinetica dell'asfotase alfa (ENB-010-10 Codice EUDRACT: 2010-019850-42) (chiuso nel marzo 2017)
- Studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, di SBC-102 in pazienti con carenza di lipasi acida lisosomiale (LAL- CL02 Codice EUDRACT: 2011-002750-31) (attivo).
- Studio in aperto, multicentrico per valutare farmacocinetica sicurezza ed efficacia di eliglustat nei pazienti pediatrici con malattia di Gaucher ( EFC13738) (in attesa di approvazione da parte del comitato etico)
- Studio non interventistico sulla storia naturale di soggetti con Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (PVO-1A-001).
- Studio osservazionale, longitudinale, prospettico, a lungo termine relativo a pazienti affetti da ipofosfatasia (ALX-HPP-501)
- Studio osservazionale internazionale, multicentrico sulle Malattie da accumulo lisosomiale (Registro LSD))
- Studio osservazionale longitudinale prospettico relativo a pazienti affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LADR)
- Studio osservazionale sulla storia naturale e sullo spettro clinico della malattia di Farber ( RVT-801-0001)

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Genius-Genetic Innovation To Understand Stroke. NGS per la diagnosi genetica, la terapia e il follow-up multispecialistico dei bambini con stroke*

#### **Obiettivo**

L'obiettivo primario del progetto è quello di migliorare l'approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo ai neonati e bambini con stroke in funzione anche della caratterizzare genetica e grazie a un approccio multidisciplinare integrato. Ulteriore obiettivo, strettamente connesso al quello primario, è l'implementazione delle conoscenze e la ricerca genetica (verso nuovi geni malattia) e clinico-neuroradiologica nell'ambito dello stroke perinatale e pediatrico.

#### **Descrizione**

Verranno studiati con tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) almeno 50 pazienti con stroke idiopatico (previo consenso dei genitori/tutori legali), con screening di 103 loci mendeliani conosciuti come causa di stroke pediatrico attraverso una piattaforma PGMtm per il targeted resequencing. Nei casi negativi verrà effettuata l'analisi dell'intero esoma (WES) nel probando e genitori al fine di identificare nuovi geni-malattia. Questa seconda fase comprenderà, oltre a generazione, analisi, verifica,

interpretazione di dati, la genotipizzazione delle varianti mediante algoritmi bioinformatici, il filtraggio attraverso database di varianti comuni e infine la verifica delle varianti candidate attraverso metodi "gold standard" (Sanger sequencing) e l'interpretazione biologica delle varianti verificate. Per quanto concerne la presa in carico multidisciplinare si prevede l'organizzazione di un Centro di Follow-up dedicato, che permetta una assistenza integrata al paziente e alla famiglia da parte di un team predefinito di specialisti.

La qualità dell'assistenza e della ricerca saranno implementate grazie all'utilizzo delle più moderne metodiche riabilitative (gait analysis, robotica, "priming", realtà aumentata) e neuroradiologiche (RM 3Tesla). Tecniche multimodali, con l'utilizzo della nuova RM 3T saranno utilizzate per analizzare in modo più dettagliato la struttura cerebrale al fine di identificare anomalie macro e microscopiche di struttura e perfusione, e per studiare la connettività.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Genetica Medica

U.O.C. Neuroradiologia

U.O.C. Neurologia

U.O.C. Terapia Fisica e Riabilitazione

Sono avviati o verranno attivati nel 2018

- Studio di fase 2, randomizzato controllato con placebo per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed effetto sulla formazione di osso eterotopico in pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva (REGN2477-FOP-1623 Codice EUDRACT: 2016-005035-33) (attivo).
- Studio di fase 3, sull'efficacia e la sicurezza del palovarotene per il trattamento della fibrodisplasia ossificante progressiva (PVO-1A-301 Codice EUDRACT 2017-002541-299 (attivo).
- Studio in aperto, multicentrico per valutare farmacocinetica sicurezza ed efficacia di eliglustat nei pazienti pediatrici con malattia di Gaucher (EFC13738) (in attesa di approvazione da parte del comitato etico).
- Studio osservazionale sulla storia naturale e sullo spettro clinico della malattia di Farber (RVT-801-0001) (approvato dal comitato etico, recluterà a partire da aprile 2018).

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

La ricerca clinica è stata focalizzata principalmente sul trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare incompatibile (aploidentico) con utilizzo prevalente della piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 (11 procedure) e, meno frequentemente, della piattaforma con ciclofosfamide post-trapianto (2 procedure). Globalmente, sono stati eseguiti 31 trapianti allogenici in 26 pazienti, 24 dei quali (92%) sono sopravvissuti. In tutti i casi di trapianto aploidentico, la selezione del donatore è avvenuta in modo prospettico sulla base di un algoritmo (presenza di alloreattività NK determinata con KIR genotyping, B-content, espressione ed educazione di recettori attivatori e inibitori) elaborato grazie alla collaborazione con il Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (Dr.ssa Michela Falco). Parallelamente è stata attivata una analisi retrospettiva delle coppie sottoposte negli anni passati a TCSE aploidentico e da donatore non consanguineo, con l'obiettivo di verificare l'impatto di tali variabili sull'outcome del trapianto, in termini di complicanze immunomediate ed infettive, recidiva neoplastica e sopravvivenza.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- U.O.C. Laboratorio Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS G. Gaslini
- Laboratorio di Ematologia e Terapia Cellulare, Policlinico S. Matteo, Pavia
- IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale, Osp. Galliera, Genova

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

Trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche nelle patologie non neoplastiche. Selezione del donatore in base a KIR genotyping.

Impatto della immunizzazione anti HLA nell'outcome del trapianto di midollo non compatibile

Utilizzo di nuovi farmaci per il trattamento della GVHD acuta e cronica refrattaria al trattamento convenzionale

#### Obiettivo

Consentire l'accesso al TCSE a tutti i pazienti con indicazione alla procedura. Migliorare l'outcome del trapianto grazie a nuovi criteri di selezione del donatore ed all'utilizzo di farmaci innovativi per il trattamento della GvHD refrattaria.

#### Descrizione

Analisi molecolare del repertorio KIR dei potenziali donatori familiari aploidentici e selezione del potenziale miglior donatore in base ad algoritmo basato su genotipo, B-content, espressione ed educazione di recettori attivatori ed inibitori, oltre ai criteri standard di selezione. Valutazione della presenza e titolo (MFI) di anticorpi antiHLA nel ricevente diretti contro determinanti del donatore quale ulteriore criterio di selezione del donatore e validazione di protocollo di desensibilizzazione.

Utilizzo di Ruxolitinib (inibitore di JAK2) vs miglior trattamento disponibile per la terapia della GvHD acuta e cronica refrattaria al trattamento steroideo convenzionale negli adolescenti sottoposti a TCSE allogenico.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

UOC Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS G. Gaslini  
 UOC Immunologia, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino- IST, Genova  
 IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale, Ospedale Galliera, Genova  
 UOC Laboratorio Cellule Staminali Postnatali e Terapia Cellulare, IRCCS G. Gaslini  
 UOC Servizio Immunotrasfusionale, IRCCS G. Gaslini

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Locatelli F, Bernardo ME, Bertaina A, Rognoni C, Comoli P, Rovelli A, Pession A, Fagioli F, Favre C, Lanino Edoardo, Giorgiani G, Merli P, Pagliara D, Prete A, Zecca M. Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. LANCET ONCOLOGY 2017; 18: 1126-1136.	33.9	7.5
Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. BLOOD 2017; 129: 1548-1556.	13.164	2
Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, Cattaneo C, Raiola AM, Guidi S, Iori AP, Candoni A, Irrera G, Milone G, Marcacci G, Scimè R, Musso M, Cudillo L, Sica S, Castagna L, Corradini P, Marchesi F, Pastore D, et al. For AMC Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2017; 65: 1884-1896.	8.216	1.6
Ruggeri A, Volt F, Locatelli F, Michel G, Diaz de Heredia C, Abecasis M, Zecca M, Vora A, Yakouben K, O'Brien TA, Giardino Stefano, Cornish J, Rocha V, Peters C, Bader P, Gluckman E, Dalle JH. Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis. BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION 2017; 23(1): 96-102.	4.704	3

Diesch T, Rovo A, von der Weid N, Faraci Maura, Pillon M, Dalissier A, Dalle JH, Bader P. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey. BONE MARROW TRANSPLANTATION 2017; 52(7): 1022-1028.	3.874	3
Parini R, Deodato F, Di Rocco Maja, Lanino Edoardo, Locatelli F, Messina C, Rovelli A, Scarpa M. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12: 112.	3.478	3
Avanzini Stefano, Mameli Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Conc Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. PEDIATRIC BLOOD & CANCER 2017; 64(2): 330-335.	2.513	6
Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Risso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3-β-D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. MYCOSES 2017; 60: 789-795.	2.252	4
Tatarelli P, Faraci Maura, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Cangemi Giuliana, Magnano Gian Michele, Garaventa Alberto, Viscoli C, Castagnola Elio. Epidemiology of invasive fungal diseases in children with solid tumours undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation: a 10-year experience in a tertiary Italian centre. MYCOSES 2017; 60: 517-520.	2.252	4
Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Risso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. MYCOSES 2017; 60(2): 118-123.	2.252	4

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

L'U.O.S.D. Emostasi e Trombosi (ET) collabora con altri centri in Italia per la ricerca sulle patologie emorragiche e trombotiche congenite ed acquisite. In particolare l'interesse è focalizzato sulle complicanze trombotiche delle cure aggressive in pediatria, sulla sperimentazioni cliniche dei nuovi anticoagulanti e dei nuovi farmaci per l'emofilia a emivita prolungata. Svolge ruolo di riferimento nazionale per le problematiche trombotiche e lo stroke pediatrico. L'attività ha consentito di approfondire le conoscenze di PK e PD di Rivaroxaban in pediatria. Nel 2017 si è intensificata l'attività di valutazione dello stroke pediatrico con l'apertura dell'ambulatorio stroke coordinato svolto da un medico della UOSD ET.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Partecipazione a due finalizzate sullo stroke*

**Obiettivo**

Aumentare la conoscenza della appropriatezza efficacia e sicurezza delle terapie antitrombotiche nello stroke pediatrico.

**Descrizione**

Progetti presentati da OPBG e Neurologia del Galliera.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto****Collaborazioni interne**

U.O.C. Laboratorio Analisi

U.O.C. Genetica Medica

U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI

U.O.S.D. Area Critica Medica

U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica

U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

U.O.C. Patologia Neonatale

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

U.O.C. Neurochirurgia

U.O.C. Neuropsichiatria infantile

U.O.C. Neuroradiologia

U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Intervenzionale

**Collaborazioni esterne**

Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Ematologia, Ospedale Pediatrico Regina Margherita

Neurologia Ospedale Galliera

*Monitoraggio della artropatia emofilica del bambino emofilico nell'era dei concentrati long acting*

**Obiettivo**

Analisi delle condizioni articolari del bambino affetto da emofilia con l'impiego della gait analysis e della ecografia articolare) dopo il passaggio ai concentrati di Fattore VIII e Fattore IX a emivita prolungata.

**Descrizione**

Lo studio prevede di valutare lo stato funzionale e anatomico in pazienti emofilici di età pediatrica prima e dopo il passaggio a concentrati di fattore VIII a emivita prolungata utilizzando l'ecografia articolare e la 'gait analysis' (analisi del cammino) verificando eventuali differenze tra emofilia lieve, moderata o grave e tra pazienti in profilassi e pazienti trattati on demand.

I pazienti saranno sottoposti a una valutazione clinica, ecografica articolare secondo il protocollo 'Head US' e ad un test di analisi del cammino temporale, spaziale e con parametri cinematici.

I controlli verranno ripetuti annualmente per valutare se il miglioramento della qualità della vita ottenuto diradando le infusioni non comporti un aumento delle emorragie subcliniche e una maggiore incidenza di alterazioni articolari.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

**Collaborazioni interne**

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

U.O.C. Radiologia

U.O.C. Ortopedia

**Collaborazioni Esterne**

Policlinico di Milano

Ospedale Regina Margherita

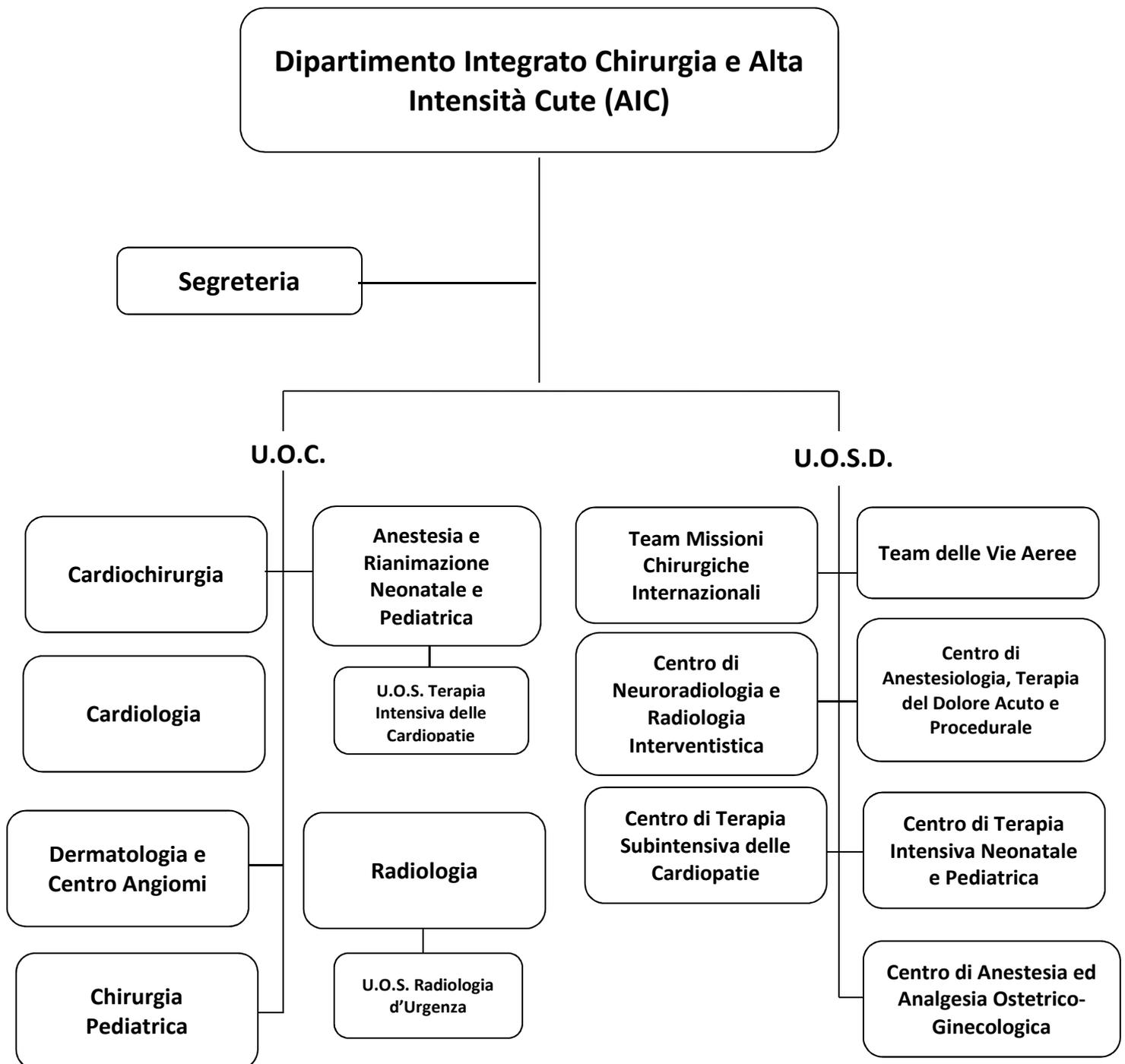
Private Practice for Prevention, Rehabilitation and Orthopaedics, Bonn, Germany

Radiologia S.Martino

**PUBBLICAZIONI**

	IF	IF Ministeriale
Pagani A, Colucci S, Bocciardi Renata, Bertamino Marta, Dufour Carlo, Ravazzolo Roberto, Silvestri L, Camaschella C. A new form of IRIDA due to combined heterozygous mutations of TMPRSS6 and ACVR1A encoding the BMP receptor ALK2. BLOOD 2017; 129(25): 3392-3395.	13.164	5
Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, Hoffmann M, Kavakli K, Kenet G, Kobelt R, Kurnik K, Liesner R, Mäkiperna A, Manco-Johnson MJ, Mancuso ME, Molinari Angelo C, Nolan B, Perez Garrido R, Petrini P, Platokouki HE, Shapi Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic	5.67	3

treatment. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2017; 179: 298-307.		
Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, Oldenburg J, Platokouki H, Königs C, Escuriola-Ettingshausen C, Rivard GE, Cid AR, Carcao M, Ljung R, Petrini P, Altisent C, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Auerswald G, Chambost H, Mäkipernaa A, Molinari Angelo C, Wil Risk Factors for the Progression from Low to High Titres in 260 Children with Severe Haemophilia A and Newly Developed Inhibitors. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 2017; 117: 2274-2282.	5.627	6
Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, Amoresano S, Toumi M, Mathew P, Tagliaferri A; Potter Study Group (Molinari AC) Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. HAEMOPHILIA 2017; 23: 422-429.	3.569	0.8
Di Rocco Maja, Baujat G, Bertamino Marta, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12: 110.	3.478	6
Avanzini Stefano, Mameli Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierrri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Conc Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. PEDIATRIC BLOOD & CANCER 2017; 64(2): 330-335.	2.513	6
Coppola A, Santagostino E, Hassan HJ, Molinari AC, Santoro RC, Tagliaferri A, Morfini M, Di Minno G. The increased demand for plasma-derived factor VIII in Italy between 2011 and 2014 is attributable to treatment of adult patients rather than paediatric or previously unexposed patients with severe haemophilia A. Blood Transfusion 2017; 15: 281-282.	1.607	0.5



## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

L'attività di ricerca dell'unità operativa è stata rivolta in particolare allo studio delle cardiopatie complesse e di nuove metodiche diagnostiche al fine di conseguire un continuo miglioramento della gestione clinica e delle cure. Come consuetudine è stata promossa la collaborazione con i più importanti centri di cardiologia pediatrica italiani ed europei.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

ISTITUTO FIOLOGIA CLINICA, C.N.R., PISA, Azienda Ospedaliera PAPA GIOVANNI XXIII, Bergamo; Studio osservazionale "BIOMARKER ASSESSMENT OF THE RADIATION-RELATED CANCER RISKS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE (BIORAD-CHD)".

Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, UCL Institute of Cardiovascular Science, London, UK; Monaldi Hospital, II University of Naples, Naples, Italy; Complex congenital heart disease Double discordance (congenitally corrected TGA).

Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, UCL Institute of Cardiovascular Science, London, UK, University of Padova, Padua, Italy, Monaldi Hospital, II University of Naples, Naples, Sant'Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italy UCL Institute of Cardiovascular Science, London, UK, Città della Salute e della Scienza, University of Turin, Sapienza University, Rome, Bambino Gesù Children's Hospital and Research Institute, Rome. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study result.

University of Padova, Padua, et al. The natural history and surgical outcome of patients with scimitar syndrome: a multi-centre European study.

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Concordance between stress CMR and coronary angiography in pediatric patients with suspected coronary artery disease*

#### Obiettivi dello studio

Obiettivo primario: verificare la concordanza tra stress cMRI e le tecniche convenzionali (angiografia, eco-stress) nella valutazione dei pazienti pediatrici con sospetta coronaropatia.

#### Obiettivi secondari:

- Valutare la compliance dei pazienti di età pediatrica verso la stress cMRI.
- Ottimizzare il protocollo di acquisizione stress cMRI.
- Determinare l'accuratezza dello stress cMRI nell'identificazione delle irregolarità morfologiche coronariche, le anomalie della cinesi segmentaria e della perfusione corrispondenti e la vitalità miocardica.
- Indagare eventuali correlazioni tra la cMRI, le condizioni cliniche e altri strumenti diagnostici, parametri clinico-laboristici e variabili.
- dimostrare la superiorità della stress cMRI vs cMRI nella valutazione dei pazienti pediatrici asintomatici con sospetta possibile coronaropatia.

**Descrizione**

Le principali indicazioni all'approfondimento diagnostico mediante cardioRM delle anomalie delle arterie coronarie sono:

- re-impianto coronarico per trasposizione delle grandi arterie, ALCAPA syndrome o altre anomalie di origine o decorso coronarico, sostituzione della valvola aortica con autograft polmonare (intervento di Ross)
- malattia di Kawasaki
- cardiomiopatia dilatativa primaria
- atresia coronarica
- ipercolesterolemia familiare
- valvola aortica bicuspid
- dolore toracico o dispnea da sforzo di sospetta natura coronarica, se clinicamente indicata
- fistole coronariche

La trasposizione delle grandi arterie (TGA) è la cardiopatia congenita cianogena più frequente nei neonati, e rappresenta il 5-7% delle malformazioni cardiache congenite. L'intervento di switch arterioso è il trattamento di scelta per i pazienti affetti da TGA: aorta e arteria polmonare sono sezionate alla radice, invertite e riconnesse con il ventricolo corretto. Le arterie coronarie e una piccola porzione del seno aortico sono sezionati e re-impiantati quando l'aorta è riconnessa con il ventricolo sinistro.

La maggior parte delle complicazioni e della mortalità avviene entro il primo anno di vita, secondarie a ischemia miocardica e infarto, in relazione al riposizionamento delle arterie coronarie. Infatti, gli studi eseguiti nel follow-up hanno rilevato una prevalenza significativa (7-8%) di stenosi coronariche, occlusione e morte improvvisa.

La Coronarografia tradizionale è considerata tecnica di riferimento per l'identificazione delle lesioni coronariche; nonostante sia una indagine invasiva, gravata da una percentuale non trascurabile di complicanze, ed esponga il paziente a radiazioni ionizzanti, ad oggi è ancora parte integrante del follow-up dei pazienti pediatrici con possibile coronaropatia, anche se asintomatici come stabilito nelle linee guida ACC/AHA del 2008 (Circulation. 2008;118:e714-e833) e dalle più recenti ESC del 2014 (European Heart Journal 2010 31, 2915-2957).

La malattia di Kawasaki è una vasculite auto-limitante che insorge tipicamente in età pediatrica ed è caratterizzata da febbre, congiuntivite, eritema della mucosa orale, rash cutaneo, linfadenopatia cervicale. Aneurismi o estasia delle arterie coronarie si sviluppano nel 15-25% dei casi in assenza di pronta risposta farmacologica, e possono determinare conseguenze ischemiche cardiache o morte improvvisa.

La Coronarografia tradizionale è considerata tecnica di riferimento per l'identificazione delle lesioni coronariche, ma è una indagine invasiva, gravata da una percentuale non trascurabile di complicanze, ed espone il paziente a radiazioni ionizzanti, pertanto non può essere inclusa nel follow-up routinario dei pazienti asintomatici.

La Risonanza Magnetica Cardiaca (cMRI) fornisce informazioni sia morfologiche che funzionali che possono essere decisive nel trattamento dei neonati e bambini affetti da cardiopatie congenite. Grazie alla non invasività e all'assenza di radiazioni ionizzanti, la cardiacMRI ha assunto il ruolo di metodica di riferimento per lo studio delle cardiopatie congenite in epoca pediatrica e nell'adulto.

Recentemente, nell'ambito dei test utilizzati per la valutazione dell'ischemia inducibile, lo stress farmacologico si è affermato come valida alternativa all'esercizio fisico. Nei pazienti adulti affetti da coronaropatia, l'esame di stress cMRI può essere condotto a riposo e durante stress farmacologico. Grazie a questa tecnica è possibile valutare la vitalità miocardica e gli eventuali deficit di perfusione miocardica a riposo e durante stress. Pertanto il valore clinico della stress cMRI è paragonabile alla scintigrafia miocardica, con i vantaggi dell'assenza di radiazioni ionizzanti e della relativa rapidità di esecuzione in favore della stress cMRI.

La stress cMRI può fornire informazioni cruciali come: origine e decorso prossimale delle arterie coronarie, anomalie della cinesi segmentaria e globale, vitalità e perfusione miocardica in un unico esame.

Pertanto lo stress cMRI è candidato ad assumere il ruolo di esame alternativo a test da sforzo, stress Ecocardiogramma e Angiografia, attualmente ritenuti i test di riferimento per lo studio coronarico in età pediatrica, evitando al paziente l'esposizione a radiazioni ionizzanti, riducendo significativamente i rischi dovuti alle complicanze correlate alla angiografia e riducendo i costi diagnostici complessivi per il Sistema Sanitario Nazionale.

Più studi ed esperienze cliniche hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza della stress cMRI in età pediatrica (JCMR 2009;29:313-319; JCMR 2014, 16 (Suppl 1):P128; JACC 2016 Vol. 67, Issue 13; JCMR 2009, 11:51; Cardiology in the young Vol. 20/Issue 4/August 2010, pp 410-417; JCMR 2013, 15 (Suppl): P298); tale metodica è inoltre già in uso nella pratica clinica dei più importanti Ospedali Pediatrici internazionali (GOSH Londra, Children Hospital Boston).

Pertanto la stress cMRI sta assumendo un ruolo sempre più importante anche nell'ambito del follow up dei pazienti pediatrici con possibile coronaropatia, evitando al paziente l'esposizione a radiazioni ionizzanti, riducendo significativamente i rischi dovuti alle complicanze correlate alla angiografia e riducendo i costi diagnostici complessivi per il Sistema Sanitario Nazionale.

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Versacci P, De Luca E, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo Giulia, Russo MG, Pacileo G, Milanesi O, Messina D, Marasini M, Cairello Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 2017; 245: 92-98.	6.189	6
Paladini Dario, Deloison B, Rossi Andrea, Chalouhi GE, Gandolfo Carlo, Sonigo P, Buratti Silvia, Millischer AE, Tuo Giulia, Ville Y, Pistorio Angela, Cama Armando, Salomon LJ. Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2017; 50(2): 192-199.	4.71	6

Tuo Giulia, Paladini Dario, Montobbio Giovanni, Volpe P, Cheli Martino, Calevo Maria Grazia, Marasini Maurizio. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY 2017; 42: 48-56.	2.699	4
Boccalini S, den Harder AM, Witsenburg M, Breur JMPJ, Krestin GP, van Beynum IM, Stagnaro Nicola, Marasini Maurizio Francesco, de Jong PA, Leiner T, Budde RPJ. Complications After Stent Placement for Aortic Coarctation: A Pictorial Essay of Computed Tomographic Angiography. JOURNAL OF THORACIC IMAGING 2017; 32: W69-W80.	2.01	2
Piumelli R, Davanzo R, Nassi N, Salvatore S, Arzilli C, Peruzzi M, Agosti M, Palmieri Antonella, Paglietti MG, Nosetti L, Pomo R, De Luca F, Rimini Alessandro, De Masi S, Costabel Simona, Cavarretta V, Cremante A, Cardinale F, Cutrera R. Apparent Life-Threatening Events (ALTE): Italian guidelines. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 111.	1.668	4

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017***Studio clinico-dermatoscopico del tumore di Spitz atipico in età pediatrica*

Nel corso del 2017 sono state asportate e ed è stato eseguito esame istologico di 30 lesioni spitzoidi: 25 nevi di spitz e 5 tumori di spitz atipici.

13 nevi di spitz risultavano pigmentati (nevi di Reed) e 12 non pigmentati.

La totalità dei tumori atipici di spitz risultava non pigmentato.

Non vi era differenza statisticamente significativa nelle dimensioni delle lesioni asportate.

La totalità dei tumori di spitz atipici si presentava come lesioni palpabili (papule/noduli) mentre i nevi di spitz erano non palpabili (macule) nel 50% dei casi.

Il patter dermatoscopico dei tumori atipici di spitz è risultato polimorfo in 4 lesioni (75%) e vascolare in una lesione (25%)

Nei nevi di spitz i pattern dermatoscopici prevalenti erano il pattern vascolare e starburst (65%) mentre il pattern polimorfo era presente in 4 lesioni (23%).

La palpabilità della lesione e la presenza di un pattern polimorfo risultano i criteri più predittivi della diagnosi di tumore di spitz atipico.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020***Studio clinico-dermatoscopico del tumore di Spitz atipico in età pediatrica***Obiettivo**

Definire i criteri clinico e dermatoscopici del tumore di Spitz atipico in età pediatrica.

**Descrizione**

Proseguire la raccolta di nuovi casi di nevi e tumori di Spitz atipici, definirne gli assetti clinici e dermatoscopici, per ampliare il campione statistico.

**PUBBLICAZIONI**

	IF	IF Ministeriale
Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Accogli A, Martinetti C, Vercellino Nadia, Capra Valeria, Rossi Andrea, Pavanello Marco. Moyamoya vasculopathy in PHACE syndrome: six new cases and review of the literature. World Neurosurgery 2017; 108: 291-302.	2.592	4
El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, Diociaiuti A, Giraldi L, Ametrano O, Occella Corrado, Fortina AB, Milioto M, Arcangeli F, Simonetti O, Giancristoforo S, Calamelli E, Mazzatenta C, Neri I. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 22.	1.668	2
El Hachem M, Gesualdo F, Diociaiuti A, Berti I, Vercellino Nadia, Boccaletti V, Neri I, Porcedda G, Greco A, Carnevale C, Oranges T, Cutrone M, Dalmonte Pietro. Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5Â weeks and after 5Â months of age: an Italian multicenter experience. Italian	1.668	4

---

Journal of Pediatrics 2017; 43: 40.		
Viglizzo Gianmaria, Manunza Francesca, Bleidl Dario, Di Rocco Maja, Occella Corrado. Pediatric genital lymphedema with recurrent hydrocele and late-onset secondary skin changes. GIORNALE ITALIANO DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA 2017; 152: 84-86.	1.311	1
Pini Prato Alessio, Bava GL, Dalmonte P, Vercellino Nadia, Michelazzi Alberto, Pio L, Avanzini Stefano, Mattioli Girolamo. Sixteen years of experience with persistent chylothorax in children. MINERVA PEDIATRICA 2017; 69: 476-480.	0.764	1

---

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

- Neuroblastoma – Completamento e pubblicazione su rivista scientifica del progetto di lavoro in collaborazione con la International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma (SIOPEN) coordinato dall'Istituto Gaslini in collaborazione con l'ospedale Necker Enfants Malades di Parigi, inerente il ruolo dei fattori di rischio chirurgico nel trattamento del neuroblastoma un-resectable. Completamento e pubblicazione su rivista scientifica dei progetti di lavoro ideati in collaborazione con il Gruppo Italiano di Chirurgia Oncologica Pediatrica (GICOP) e coordinati dall'Istituto Gaslini sul ruolo della biopsia nella diagnosi del Neuroblastoma e sul management clinico e chirurgico dei casi di Neuroblastoma con ipertensione arteriosa concomitante.
- Patologia ostruttiva del rene e dell'uretere:
  - Stenosi del giunto pielo-ureterale
    - Studio di ricerca finalizzato alla validazione della risonanza magnetica delle vie urinarie nell'identificazione dell'ostruzione, estrinseca o intrinseca, del giunto pielo-uretereale. Studio effettuato in collaborazione con l'U.O.C di Nefrologia e l'U.O.C di Radiologia del nostro Istituto. Studio completato e in corso di pubblicazione.
    - Studio di ricerca finalizzato alla creazione di uno score, basato su informazioni ottenute dalla risonanza magnetica delle vie urinarie, che possa in maniera predittiva indicare in quali pazienti, con sospetta stenosi del giunto pielo-ureterale, l'intervento chirurgico è il trattamento di scelta. Studio completo e in revisione.
    - Studio di ricerca per valutare l'outcome post chirurgico in pazienti con ostruzione ab-estrinseca, da vaso polare renale anomalo, della giunzione pielo-ureterale. Studio completo e in revisione.
  - Stenosi del giunto uretero-vescicale
    - Studio di ricerca finalizzato alla validazione della risonanza magnetica delle vie urinarie, mediante conferma intraoperatoria, nell'identificazione della stenosi del giunto pielo-uretereale. Studio effettuato in collaborazione con l'U.O.C di Nefrologia e l'U.O.C di Radiologia del nostro Istituto. Studio in corso.
  - Reflusso vescico ureterale
    - Studio di ricerca finalizzato alla valutazione dei risultati chirurgici e della valutazione dei rischi nell'utilizzo dei cosiddetti "bulking agents" nei pazienti sottoposti a trattamento endoscopico per correzione del reflusso vescico ureterale. Studio in corso.
- Disordini della differenziazione sessuale:
  - Ipospadi: Studio di ricerca finalizzato alla valutazione dei risultati chirurgici e il grado di soddisfazione dei pazienti sottoposti in età pediatrica a intervento correttivo di Ipospadi. Studio in corso.
- Paziente con deficit neurologici e difficoltà nell'alimentazione:
  - Deconnessione esofago-gastrica:

- Laparoscopia vs Chirurgia Robotica: Studio di ricerca basato sul confronto dei risultati post chirurgici nei pazienti sottoposti a intervento di deconnessione esofago gastrica presso il nostro Istituto nell'ultimo triennio. Studio completo e in corso di revisione.
- Valutazione del grado di soddisfazione della famiglia dei pazienti sottoposti a deconnessione esofago gastrica. Studio multicentrico in collaborazione con l'Ospedale Le Scotte di Siena e il Royal Manchester Children Hospital. Studio in corso.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali:
  - Outcome post-chirurgici in pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU): Studio per valutare i risultati post-chirurgici in pazienti operati per RCU, tale studio è finalizzato alla valutazione non solo dei risultati chirurgici ma anche nella gestione delle complicanze post-chirurgiche, in modo particolare quelle derivate dalle infezioni della "tasca" o "pouch" creata nell'intervento ricostruttivo post-colectomia. Studio in collaborazione con l'U.O.C di Gastroenterologia del nostro Istituto. Studio in corso.
- Pectus Excavatum:
  - Accumulo di metalli pesanti nei pazienti trattati per pectus excavatum: Studio su possibile accumulo di metalli nei tessuti di pazienti operati per pectus excavatum: è in corso la determinazione dei valori di alcuni metalli nel plasma e nei tessuti di pazienti che sono stati operati per pectus excavatum. I risultati del tutto preliminari mostrano aumento dei valori rispetto ai valori standard. Tali dati andranno confermati su una casistica più ampia.
  - Valutazione pneumotorace post-operatorio: Rx torace vs Eco polmonare: Studio di confronto tra radiografia del torace versus ecografia polmonare per l'identificazione dello pneumotorace post operatorio in pazienti sottoposti a intervento correttivo per pectus excvatum. Studio in corso.

#### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- Ospedale Necker Enfants Malades di Parigi
- Ospedale Royal Manchester Children Hospital
- Ospedale Le Scotte di Siena

#### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Chirurgia primaria vs chirurgia differita nel Neuroblastoma 4s: quali possibilità terapeutiche?*

##### **Obiettivo**

Definire le possibilità terapeutiche in ambito di timing chirurgico per le forme di neuroblastoma 4s.

##### **Descrizione**

Il neuroblastoma 4s presenta caratteristiche peculiari rispetto alle altre forme di neuroblastoma. Esso colpisce prevalentemente bambini sotto l'anno di età, con coinvolgimento epatico e cutaneo senza altre sedi di metastasi. In genere l'andamento è favorevole, ma il 10% delle forme ha una prognosi infausta nonostante il trattamento intensivo multimodale.

Lo studio si propone come endpoint primario quello di definire un vantaggio della chirurgia primaria versus una chirurgia differita nel neuroblastoma 4s; endpoint secondario è la definizione di un percorso specifico per le forme a prognosi severa.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

**AIEOP** (Associazione Italiana Emato Oncologia Pediatrica)

*Usa di barre di titanio per la correzione di pectus excavatum con tecnica di Nuss*

#### **Obiettivo**

Valutare i risultati della correzione chirurgica utilizzando barre di titanio rispetto alle tradizionali barre di acciaio, in termini di: -risultato estetico; -complicanze (in particolare allergie, infezioni e dislocazioni); -deposito di metalli nei tessuti al momento della rimozione

#### **Descrizione**

Due gruppi di pazienti da operare per pectus excavatum saranno randomizzati, uno sarà sottoposto a impianto di barra tradizionale in acciaio e l'altro di barra in titanio. Saranno valutati gli esiti dell'intervento e le complicanze.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Dott.ssa Francesca Di Gaudio, Università di Palermo

*Risonanza magnetica delle vie urinarie per la valutazione morfologica e topografica nelle ostruzione della giunzione uretero-vescicale*

#### **Obiettivo**

Validazione della risonanza magnetica delle vie urinarie, mediante conferma intraoperatoria, nell'identificazione della stenosi del giunto pielo-ureterale.

#### **Descrizione**

Verranno confrontati il referto dalla risonanza magnetica delle vie urinarie eseguita pre operatoria e il referto di sala operatoria. Verrà valutata la concordanza tra i due referti, valutando se la valutazione morfologica e topografica ottenuta in risonanza magnetica corrisponda alla valutazione morfologica e topografica intraoperatoria.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Nefrologia

U.O.C. Radiologia

*Risultati del trattamento endoscopico in pazienti con reflusso vescico ureterale*

#### **Obiettivo**

Valutare i risultati del trattamento endoscopico del reflusso vescico ureterale.

#### **Descrizione**

Verranno considerati tutti i pazienti trattati endoscopicamente tramite l'utilizzo dei cosiddetti "bulking agents", valutando in quanti il trattamento è stato efficace, in quanti è stato necessario un re-intervento, in quanti il trattamento ha comportato complicanze e saranno valutati se esistono eventuali fattori prognostici di successo.

## Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

U.O.C. Nefrologia

U.O.C. Radiologia

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Di Zanni E, Adamo A, Belligni E, Lerone Margherita, Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Pini Prato Alessio, Ravazzolo Roberto, Silengo M, Bachetti Tiziana, Ceccherini Isabella. Common PHOX2B poly-Alanine contractions impair RET gene transcription, predisposing to Hirschsprung disease. <i>BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE</i> 2017; 1863: 1770-1777.	5.476	6
Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, Beltrà R, Caione P, Esposito C, Mattioli Girolamo, Saxena AK, Sarnacki S, Gamba P. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey. <i>SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES</i> 2017; 31: 4505-4512.	3.747	3
Avanzini Stefano, Faticato MG, Crocoli A, Virgone C, Viglio C, Severi E, Fagnani AM, Cecchetto G, Riccipetioni G, Nocchioli B, Leva E, Sementa Angela Rita, Mattioli Girolamo, Inserra A. Comparative retrospective study on the modalities of biopsying peripheral neuroblastic tumors: a report from the Italian Pediatric Surgical Oncology Group (GICOP). <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64(5): e26284.	2.513	6
Avanzini Stefano, Mameli Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Conc Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. <i>PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER</i> 2017; 64(2): 330-335.	2.513	6
Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Risso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3-β-D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. <i>MYCOSES</i> 2017; 60: 789-795.	2.252	4
Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Risso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. <i>MYCOSES</i> 2017; 60(2): 118-123.	2.252	4

Costanzo S, Spaccini L, Pio L, Mattioli Girolamo, Virgone C, Dall'Igna P, Iacobelli B, Inserra A, Brisighelli G, Fagnani AM, Leva E, Giannotti G, Cheli M, Frumento P, Riccipetioni G. Currarino syndrome: does the presence of a genetic anomaly correlate with a more severe phenotype? A multicentre study. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 1591-1596.	1.976	2
Pio L, Avanzini Stefano, Mattioli Girolamo, Martucciello Giuseppe, Sementa Angela Rita, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Granata Claudio, Leva E, Fagnani AM, Caccioppoli U, Tedesco N, Schleef J, Tirtei E, Siracusa F, D'Angelo P, Lelli Chiesa P, Miglioni. Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 1633-1636.	1.976	4
Naselli Aldo, Losurdo Giuseppe, Avanzini Stefano, Tarantino Vincenzo, Cristina Emilio, Bondi Elisabetta, Castagnola Elio. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital: A 20year experience. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 593-597.	1.976	4
Vivier PH, Augdal TA, Avni FE, Bacchetta J, Beetz R, Bjerre AK, Blickman J, Cochat P, Coppo R, Damasio B, Darge K, El-Ghoneimi A, Hoebeke P, Läckgren G, Leclair MD, Lobo ML, Manzoni G, Marks SD, Mattioli Girolamo, Mentzel HJ, Mouriquand P, Nevés T, Ntoul. Standardization of pediatric urological terms: A multidisciplinary European glossary. Journal of Pediatric Urology 2017; 13: 641-650.	1.611	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Nelle diverse aree di attività afferenti alla U.O. sono stati si è proceduto alla validazione di metodi di diagnosi e di monitoraggio delle malattie pediatriche trattate.

1. Definitiva validazione delle tecniche di risonanza magnetica “Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS” e di imaging funzionale per la diagnosi e follow up delle malattie reumatiche, in particolare nella dermatomiosite giovanile (JDM) e nell’osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO). Non è, invece, possibile validare definitivamente il medesimo approccio nelle malattie di tipo oncologico.
2. Risonanza magnetica funzionale in urologia (URO-RM): è stata terminata la lettura comparativa degli esami di URO-RM e di scintigrafia dinamica Mag3, nonché l’analisi statistica dei dati, che ha portato alla validazione clinica dell’ utilizzo della RM funzionale in alternativa alla scintigrafia dinamica. Questo studio si è svolto nell’ambito della collaborazione tra l’ Istituto Gaslini e l’Università di Rouen, Francia).
3. continua l’arruolamento pazienti prevalentemente lattanti) per l’analisi dell’utilizzo della RM con seq DWI nelle infezioni delle vie urinarie (IVU) Definitivamente ottimizzata la tecnica “feed and wrap” per evitare gli esami in narcosi. Elevatissima sensibilità della DWI per i focolai di pielonefrite. Analisi retrospettiva dei dati acquisiti e definizione protocollo prospettico.
4. Nell’ambito del progetto europeo “MD Paedigree” è terminato l’arruolamento dei pazienti e attualmente è in corso l’elaborazione dei dati.
5. Analisi comparativa tra l’uso della RM Cardiovascolare rispetto alla Tomografia Computerizzata (TC) nelle cardiopatie congenite e pectus excavatum: l’impiego della RM è divenuto routinaria
6. E’ stata completata la survey nazionale sull’ ottimizzazione della dose in TC dose. I risultati sono pubblicati su European Radiology. In acquisizione per la Radiologia IGG la certificazione EUROSAFE 5 stelle.

### Principali collaborazioni nel corso dell’attività 2017

- URO RM: Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France
- RM DW e Uro RM: Uro-radiology European Task Force (Prof Michael Riccabona)
- Whole Body Lymphoma: European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma (Coordinator Rutger J. Nijvelstein, Utrecht, NL)
- Cardiac MRI and Pectus excavatum: Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH) , London
- MD pedigree: Radiologia “Bambino Gesù” e Università di Sheffield

### ATTIVITA’ DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Proseguo nuovo Imaging nefrourologico, reumatologico, cardio-vascolare e oncologico pediatrico con contenimento/alternativa all’esposizione radiante/radioprotezione*

#### Obiettivo

Ottimizzazione dell’ Imaging diagnostico a bassa dose radiante con implementazione dell’ Imaging quantitativo e funzionale ( BOLDMR) e radioprotezione.

**Descrizione**

Studio prospettico osservazionale: impiego nell'Imaging delle energie alternative Vs la ionizzante; valutazione funzionale e quantizzazione per follow up oggettivo di malattia.

*Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell'ambito dell'imaging pediatrico: comparazione con studi eseguiti su magneti a basso campo (1,5 T)*

**Obiettivo**

Impiego dei campi magnetici in alternativa alle radiazioni ionizzanti.

**Descrizione**

Studio prospettico osservazionale; nel 2017 sono stati arruolati 208 pazienti; nel 2018 continuerà l'arruolamento e inizieranno le prime valutazioni comparative dell'Imaging 1.45 T Versus 3.0T.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene  
 U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia  
 U.O.C. Chirurgia Pediatrica  
 U.O.C. Cardiologia  
 U.O.C. Oncologia

**Collaborazioni Esterne**

fURO RM: Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France  
 RM DW e Uro RM: Uroradiology European Task Force (Prof Michael Riccabona)  
 Whole Body Lymphoma: European Excellence Network on Pediatric Radiology Research of ESPR Euronet PHL-C1 add on study on WholeBody Magnetic Resonance Imaging in Hodgkin Lymphoma (Coordinator Rutger J. Nijvelstein, Utrecht, NL)  
 Cardiac MRI and Pectus: Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH), London  
 MD pedigree: Radiologia "Bambino Gesù" e Università di Sheffield  
 EurosafeAlliance per la Radioprotezione facente parte della European Society of Radiology (ESR)  
 European Society of Radiology (ESR) in EURAMED (EuropeanAlliance for Radioprotection Research)  
 European Society of Paediatric Radiology (ESPR) subcommittee on Quality, Safety and Standards della European Society of Radiology  
 Subcommittee radiologico della SIOPEN (European Neuroblastoma Research Network)

**PUBBLICAZIONI**

	IF	IF Ministeriale
Littooij AS, Kwee TC, Enriquez G, Verbeke JI, Granata Claudio, Beishuizen A, de Lange C, Zennaro F, Bruin MC, Nijvelstein RA. Whole-body MRI reveals high incidence of osteonecrosis in children treated for Hodgkin lymphoma. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2017; 176: 637-642.	5.67	3

Papa R, Consolaro Alessandro, Minoia Francesca, Caorsi Roberta, Magnano Gian Michele, Gattorno Marco, Ravelli A, Picco P. Critical role of STIR MRI in early detection of post-streptococcal periostitis with dysproteinaemia (Goldbloom's syndrome). CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2017; 35: 516-517.	2.634	4
Tatarelli P, Faraci Maura, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Cangemi Giuliana, Magnano Gian Michele, Garaventa Alberto, Viscoli C, Castagnola Elio. Epidemiology of invasive fungal diseases in children with solid tumours undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation: a 10-year experience in a tertiary Italian centre. MYCOSES 2017; 60: 517-520.	2.252	4
Boccalini S, den Harder AM, Witsenburg M, Breur JMPJ, Krestin GP, van Beynum IM, Stagnaro Nicola, Marasini Maurizio Francesco, de Jong PA, Leiner T, Budde RPJ. Complications After Stent Placement for Aortic Coarctation: A Pictorial Essay of Computed Tomographic Angiography. JOURNAL OF THORACIC IMAGING 2017; 32: W69-W80.	2.01	2
Pio L, Avanzini Stefano, Mattioli Girolamo, Martucciello Giuseppe, Sementa Angela Rita, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Granata Claudio, Leva E, Fagnani AM, Caccioppoli U, Tedesco N, Schleeff J, Tirtei E, Siracusa F, D'Angelo P, Lelli Chiesa P, Miglioni Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 1633-1636.	1.976	4
Granata Claudio, Damasio Maria Beatrice, Zaottini F, Airaldi S, Malattia Clara, Colafati GS, Tomà P, Magnano Gianmichele, Martinoli C. Imaging of Childhood Vasculitis. RADIOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA 2017; 55: 1131-1143.	1.89	2
Stagnaro Nicola, Rizzo Francesca, Torre Michele, Cittadini G, Magnano Gian Michele. Multimodality imaging of pediatric airways disease: indication and technique. Radiologia Medica 2017; 122(6): 419-429.	1.795	2
Tomà P, Cannatà V, Genovese E, Magistrelli A, Granata Claudio. Radiation exposure in diagnostic imaging: wisdom and prudence, but still a lot to understand. Radiologia Medica 2017; 122: 215-220.	1.795	2
Vivier PH, Augdal TA, Avni FE, Bacchetta J, Beetz R, Bjerre AK, Blickman J, Cochat P, Coppo R, Damasio B, Darge K, El-Ghoneimi A, Hoebeke P, Läckgren G, Leclair MD, Lobo ML, Manzoni G, Marks SD, Mattioli Girolamo, Mentzel HJ, Mouriquand P, Nevés T, Ntoul Standardization of pediatric urological terms: A multidisciplinary European glossary. Journal of Pediatric Urology 2017; 13: 641-650.	1.611	2

---

Conzi R, Damasio Maria Beatrice, Bertolotto M, Secil M, Ramanathan S, Rocher L, Cuthbert F, Richenberg J, Derchi LE; Scrotal Imaging Group of the European Society of Urogenital Radiology. Sonography of Scrotal Wall Lesions and Correlation With Other Modalities. JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE 2017; 36: 2149-2163.	1.547	2
--	-------	---

---

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

**RICERCA DI BASE:** studio su impianto di scaffold in modelli animali di conigli con creazione di difetto cartilagineo a livello costale. Lo studio mira a valutare eventuale possibilità di sostituzione di cartilagini con scaffold sintetici e cellule multi potenti. Lo studio è realizzato presso CBA con la dott.ssa Chiara Gentili (Medicina Rigenerativa). I risultati preliminari sono stati presentati al congresso della EUPSA (European Pediatric Surgery Society) nel maggio 2017 a Cipro.

**RICERCA CLINICA:** studio multicentrico su tumori laringotracheali (paper under review); studio retrospettivo su incidenza delle infezioni in chirurgia laringotracheale (paper submitted).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

CBA Medicina Rigenerativa Università di Genova, IRCCS San Martino – IST

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Valutazione dei trattamenti chirurgici e dei parametri di valutazione clinica nei pazienti con malformazioni laringotracheali*

### Obiettivo

I parametri per valutare clinicamente i pazienti con malformazioni laringotracheali sia nella fase preoperatoria che postoperatoria sono non univoci e non esistono linee guida in tal senso. E' in corso (fase iniziale) uno studio multicentrico per la determinazione di tali parametri che possano divenire un riferimento internazionale.

### Descrizione

Tramite la metodologia "Delphi" un gruppo multicentrico di specialisti chirurghi delle vie aeree dovrà stabilire i parametri clinici di valutazione dei pazienti con patologie delle vie aeree, e iniziare ad usare tali parametri per studi sugli outcome clinici nei pazienti operati. Tale metodologia darà forza ai risultati, poiché la valutazione sarà rigorosamente aderente ai parametri stabiliti.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

Gruppo multicentrico con partecipazione di Mayo Clinic, USA, Stanford University, USA e molti altri Centri di riferimento mondiali.

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Jaroszewski DE, Gustin PJ, Haecker FM, Pilegaard H, Park HJ, Tang ST, Li S, Yang L, Uemura S, De Campos JRM, Obermeyer R, Frantz FW, Torre Michele, McMahon L, Hebra A, Chu CC, Phillips JD, Notrica DM, Messineo A, Kelly R, Yüksel M. Pectus excavatum repair after sternotomy: the Chest Wall	3.759	3

International Group experience with substernal Nuss bars. EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY 2017; 52: 710-717.		
Torre M. Left pulmonary artery sling and congenital tracheal stenosis: to slide or not to slide? Journal of Thoracic Disease 2017; 9: 4881-4883.	2.365	2
Stagnaro Nicola, Rizzo Francesca, Torre Michele, Cittadini G, Magnano Gian Michele. Multimodality imaging of pediatric airways disease: indication and technique. Radiologia Medica 2017; 122(6): 419-429.	1.795	2
Pio L, Rosati Ubaldo, Avanzini Stefano, Pini Prato Alessio, Torre Michele, Disma Nicola M, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo. Complications of Minimally Invasive Surgery in Children: A Prospective Morbidity and Mortality Analysis Using the Clavien-Dindo Classification. SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES 2017; 27: 170-174.	1.02	1

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017***Risk management in anestesia pediatrica: evidenziazione dei rischi connessi all'anestesia in età pediatrica con particolare riguardo all'epoca neonatele*

Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, Leva B, Morton NS, Vermeulen PM, Zielinska M, Boda K, Veyckemans F; APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):412-425. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9. Epub 2017 Mar 28.

*Impianto e gestione dei Cateteri Venosi Centrali a lunga e media permanenza in età pediatrica*

Potential role of a subcutaneously anchored securement device in preventing dislodgment of tunneled-cuffed central venous devices in pediatric patients. Dolcino A, Salsano A, Dato A, Disma N, Pini Prato A, Bernasconi F, Montagnini L, Avanzini S, Bevilacqua M, Montobbio G, Mattioli G, Zanaboni C. *J Vasc Access.* 2017 Nov 17;18(6):540-545. doi: 10.5301/jva.5000780. Epub 2017 Aug 2.

Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. Avanzini S, Mameli L, Disma N, Zanaboni C, Dato A, Montobbio G, Montagnini L, Bevilacqua M, Pierri F, Conte M, Amoroso L, Pala G, Pestarino S, Castagnola E, Molinari AC, Micalizzi C, Morreale G, Mattioli G, Pini Prato A. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Feb;64(2):330-335. doi: 10.1002/pbc.26202. Epub 2016 Aug 31.

*Sedo-analgesia procedurale al di fuori delle sale operatorie (N.O.R.A.)*

Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno C, Catteruccia M, Vita G, Palermo C, Albamonte E, Pedemonte M, Bertini E, Binetti L, Mercuri E; Italian EAP working Group. *Neuromuscul Disord.* 2017 Dec;27(12):1084-1086. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.006. Epub 2017 Sep 21. No abstract available.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020***Sedo-analgesia procedurale al di fuori delle sale operatorie (N.O.R.A.)***Obiettivo**

L'obiettivo primario del progetto è quello di assicurare una sedazione sicura ed efficace ad ogni paziente che necessita di essere sottoposto a procedure diagnostico/terapeutiche dolorose.

**Obiettivi secondari del progetto sono**

- Ridurre il disagio ai pazienti causato dal trasporto all'interno dell'ospedale, dall'accesso al blocco operatorio e dal distacco dal genitore.
- Selezionare gli accessi non indispensabili alle sale operatorie, riducendo i costi e liberando risorse per procedure più appropriate all'ambiente chirurgico

## Descrizione

Nell'ottica di una gestione multidisciplinare e multi-professionale il progetto *N.O.R.A.*, iniziato nel 2015, ha preso avvio con il confronto e la collaborazione con medici e infermieri responsabili dei pazienti al fine di evidenziare, per ogni UO dell'Istituto, le procedure potenzialmente dolorose/stressanti la cui esecuzione necessiterebbe di sedazione. L'intervento del team è previsto per valutazioni osteo-midollari e punture lombari, posizionamento di cateteri vescicali e SNG, rimozioni di drenaggi toracici, sostituzioni di bottoni gastrostomici, medicazioni di ustioni moderate, riduzione e stabilizzazione di fratture, raccolta di cellule staminali in pazienti non collaboranti.

**RISORSE:** in accordo con la procedura organizzativa aziendale di riferimento e con le linee guida internazionali è necessario disporre di: un medico anestesista ed un infermiere certificato BLS ed esperto in assistenza alle sedazioni profonde; presidi e farmaci necessari alla sedo-analgesia, al monitoraggio del paziente e all'esecuzione di eventuali manovre di rianimazione; ambienti idonei in cui effettuare le procedure dotati di impianti ed attrezzature necessarie ad un'adeguata assistenza rianimatoria.

**OPERATIVITA':** 1) Creazione di un *NORA team* attraverso la riorganizzazione e l'ampliamento del campo d'azione del preesistente Acute Pain Service, realizzando così il nuovo team senza la necessità di acquisire ulteriori risorse. 2) Attivazione della richiesta di consulenza "Sedo-analgesia Procedurale". 3) In caso di necessità di sedazione moderata-profonda il *NORA team* (anestesista e infermiere) procede all'esecuzione della stessa presso il reparto di degenza o ambulatorio, nelle sale mediche o al letto del paziente.

## Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

- 1- Ospedale Meyer – Firenze
- 2- Boston Children Hospital – Boston (MA), USA
- 3- U.O.C. Ematologia
- 4- U.O.C. Oncologia
- 5- U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica
- 6- U.O.C. Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Tuo Giulia, Paladini Dario, Montobbio Giovanni, Volpe P, Cheli Martino, Calevo Maria Grazia, Marasini Maurizio. Prenatal Echocardiographic Assessment of Foramen Ovale Appearance in Fetuses with D-Transposition of the Great Arteries and Impact on Neonatal Outcome. <i>FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY</i> 2017; 42: 48-56.	2.699	4
Avanzini Stefano, Mameli Leila, Disma Nicola, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Montobbio Giovanni, Montagnini Luigi, Bevilacqua Michela, Pierri Filomena, Conte Massimo, Amoroso Loredana, Pala G, Pestarino S, Castagnola Elio, Molinari Angelo C, Micalizzi Conc Brachiocephalic vein for percutaneous ultrasound-guided central	2.513	6

line positioning in children: A 20-month preliminary experience with 109 procedures. PEDIATRIC BLOOD & CANCER 2017; 64(2): 330-335.		
Avanzini Stefano, Faticato MG, Sementa Angela Rita, Granata Claudio, Martucciello Giuseppe, Pio L, Pini Prato Alessio, Garaventa Alberto, Bisio G, Montobbio Giovanni, Buffa Piero, Mattioli Girolamo. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 27(2): 166-170.	1.313	2
Mattioli Girolamo, Pio L, Leonelli L, Razore B, Disma Nicola, Montobbio Giovanni, Jasonni V, Petralia Paolo, Pini Prato Alessio. A Provisional Experience with Robot-Assisted Soave Procedure for Older Children with Hirschsprung Disease: Back to the Future? Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 2017; 27(5): 546-549.	1.255	2
Dolcino A, Salsano A, Dato Andrea, Disma Nicola, Pini Prato A, Bernasconi F, Montagnini Luigi, Avanzini Stefano, Bevilacqua M, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo, Zanaboni Clelia. Potential role of a subcutaneously anchored securement device in preventing dislodgment of tunneled-cuffed central venous devices in pediatric patients. Journal of Vascular Access 2017; 18: 540-545.	1.048	1
Bernasconi F, Zanaboni Clelia, Dato Andrea, Dolcino A, Bevilacqua M, Montagnini L, Disma Nicola. Atypical use of PICC in infants and small children: a unicentric experience. Journal of Vascular Access 2017; 18: 535-539.	1.048	1
Pio L, Rosati Ubaldo, Avanzini Stefano, Pini Prato Alessio, Torre Michele, Disma Nicola M, Montobbio Giovanni, Mattioli Girolamo. Complications of Minimally Invasive Surgery in Children: A Prospective Morbidity and Mortality Analysis Using the Clavien-Dindo Classification. SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES 2017; 27: 170-174.	1.02	1

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

L'attività di ricerca della UOSD è stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Ventilazione meccanica invasiva e non-invasiva.
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).
- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Terapia intensiva nella chirurgia esofago-tracheale.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

Principali risultati:

Epidemiology of Infectious Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children. A Single Center Experience in 46 Runs. Castagnola E, Gargiullo L, Loy A, Tatarelli P, Caviglia I, Bandettini R, Grasso C, Lampugnani E, Pezzato S, Tuo P, Moscatelli A. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec 22. doi: 10.1097/INF.0000000000001873. [Epub ahead of print]

Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. Mesini A, Loy A, Gattorno M, Moscatelli A, Bandettini R, Faraci M, Cangemi G, Castagnola E. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):808-809. doi: 10.1093/cid/cix757.

Performance of 1,3- $\beta$ -D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. Calitri C, Caviglia I, Cangemi G, Furfaro E, Bandettini R, Fioredda F, Amoroso L, Faraci M, Risso FM, Mattioli G, Moscatelli A, Haupt R, Castagnola E. *Mycoses*. 2017 Dec;60(12):789-795. doi: 10.1111/myc.12664. Epub 2017 Aug 17.

Volumetric adsorptive microsampling-liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of four antibiotics in human blood: Method development, validation and comparison with dried blood spot. Barco S, Castagnola E, Moscatelli A, Rudge J, Tripodi G, Cangemi G. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Oct 25;145:704-710. doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.033. Epub 2017 Aug 2.

First experience on bilirubin removal with a hemoadsorption column (Lixelle®) in a child with cardiogenic liver injury. Bottari G, Moscatelli A, Verrina EE, Lerzo F, Taccone FS. Int J Artif Organs. 2017 Sep 15;40(9):522-525. doi: 10.5301/ijao.5000615. Epub 2017 Jun 20.

Ofatumumab-associated acute pneumonitis: Not new but still the first case. Bonanni A, Bertelli E, Panicucci C, D'Alessandro M, Moscatelli A, Lampugnani E, Sacco O, Magnano GM, Ravani P, Ghiggeri GM. Pharmacol Res Perspect. 2016 Dec 26;5(1):e00267. doi: 10.1002/prp2.267. eCollection 2017 Feb.

Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. Faraci M, Giardino S, Lanino E, Morreale G, Ghibaud E, Francesia Berta M, Risso M, Castagnola E, Ripaldi M, Moscatelli A, Ghigliotti G. J Pediatr Hematol Oncol. 2017 May;39(4):254-258. doi: 10.1097/MPH.0000000000000820.

Respiratory Distress in a 3-Month-Old Infant with a Mass Obstructing the Right Main-Stem Bronchus: An Unusual Localization of Infantile Hemangioma. Sacco O, Moscatelli A, Nozza P, Rossi GA. J Pediatr. 2017 Mar;182:397-397.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.063. Epub 2016 Dec 23.

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.

Division of Critical Care, Sikkids Children's Hospital, Toronto, Canada.

Division of Critical Care, Pittsburgh Children's Hospital, Pittsburgh, PA, USA.

Primary Care Children's Hospital, Salt Lake City, UT, USA.

Pediatric Intensive Care Unit, Rady Children's Hospital, San Diego, CA-USA.

Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK.

Neonatal Intensive Care Unit, Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australia.

Neonatal Intensive Care Unit, Columbia University, New York, USA.

Division of Cardiology, Keck School of Medicine, University of Southern California Los Angeles, USA.

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

L'ECMO nel neonato e nel bambino:

- tecniche di cannulazione percutanea nel neonato e nel bambino;
- il trasporto del paziente in ECMO o candidato ad ECMO;
- applicazione del software ICM+ per la determinazione della pressione di perfusione cerebrale ottimale nel neonato e nel bambino sottoposto ad ECMO;

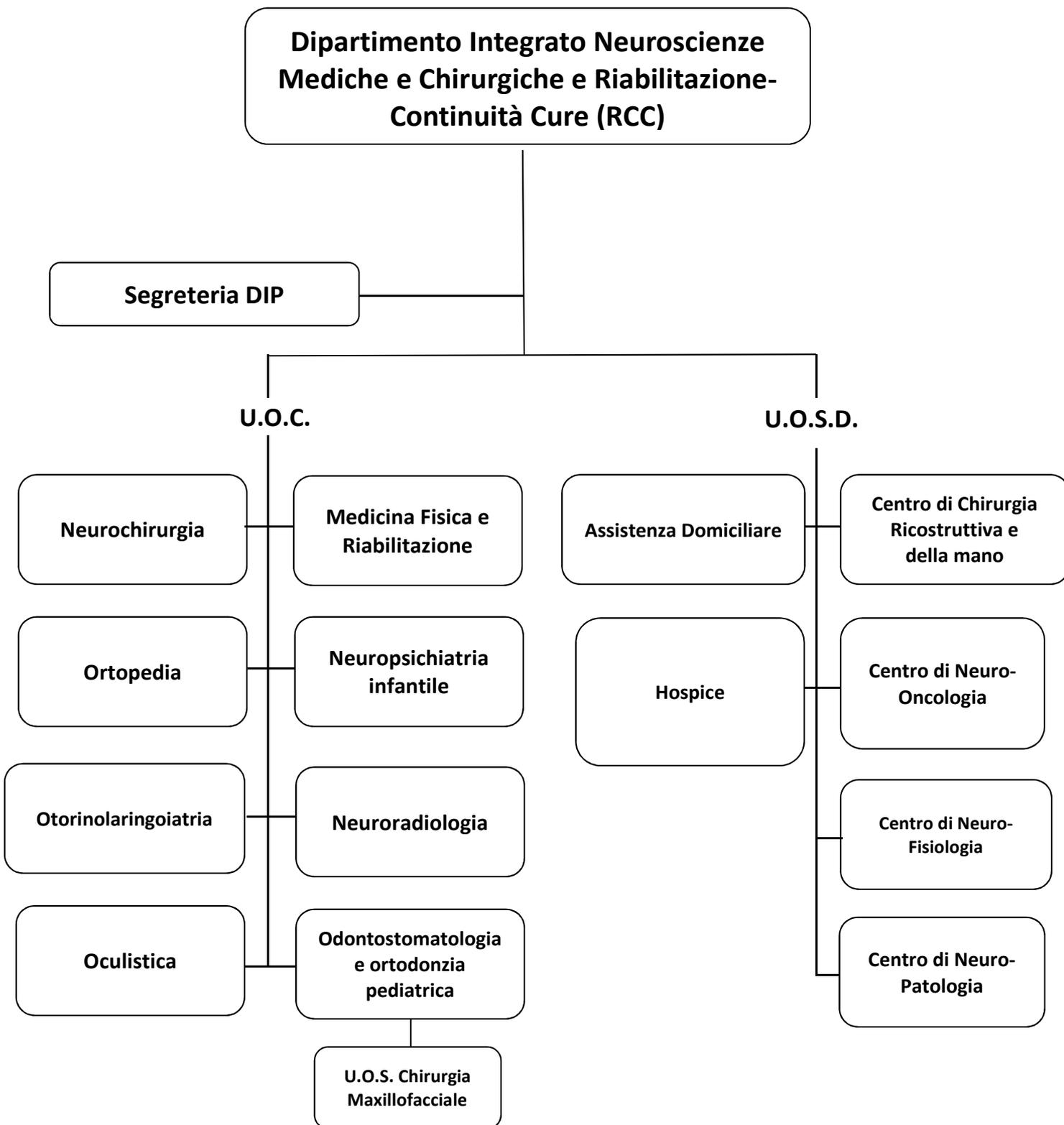
In collaborazione con:

- Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA
- Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Sacco Oliviero, Moscatelli Andrea, Nozza Paolo, Rossi Giovanni A. Respiratory Distress in a 3-Month-Old Infant with a Mass Obstructing the Right Main-Stem Bronchus: An Unusual Localization of Infantile Hemangioma. JOURNAL OF PEDIATRICS	3.874	6

2017; 182: 397.		
Barco Sebastiano, Castagnola Elio, Moscatelli Andrea, Rudge J, Tripodi Gino, Cangemi Giuliana. Volumetric adsorptive microsampling-liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of four antibiotics in human blood: Method development, validation and comparison with dried blood spot. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2017; 25: 704-710.	3.255	6
Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Risso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3- $\beta$ -D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. MYCOSES 2017; 60: 789-795.	2.252	4
Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Risso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. MYCOSES 2017; 60(2): 118-123.	2.252	4
Bottari Gabriella, Moscatelli Andrea, Verrina Enrico, Lerzo Franco, Taccone FS. First experience on bilirubin removal with a hemoabsorption column (Lixelle) in a child with cardiogenic liver injury. INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS 2017; 40: 522-525.	1.169	2
Faraci Maura, Giardino Stefano, Lanino Edoardo, Morreale Giuseppe, Ghibardo Emilia Maria, Francesia Berta M, Risso Marco, Castagnola Elio, Ripaldi M, Moscatelli Andrea, Ghigliotti G. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY 2017; 39(4): 254-258.	1.076	1



**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

Identificazione mediante Whole Exome Sequencing (WES) di tre geni candidati responsabili dello sviluppo della fossa cranica posteriore in due casi familiari di malformazione di Chiari I non isolata. In questo studio sono stati sequenziati gli esomi degli individui affetti e non affetti di due famiglie Italiane in cui una forma non isolata di CM1 segregava in modo autosomico dominante. Abbiamo identificato tre mutazioni missenso eterozigoti: la mutazione p.A41T nel gene DKK1 nella prima famiglia e le mutazioni p.T851R nel gene LRP4 e p.R314H nel gene BMP1 nella seconda famiglia. Queste varianti erano localizzate in aminoacidi altamente conservati, segregavano con la patologia e non erano presenti in 100 controlli sani. DKK1 codifica per una proteina secreta dai precursori degli osteoblasti e osteociti del mesoderma craniale e riveste un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo osseo agendo da modulatore negativo della via di segnale WNT formando un complesso biologicamente attivo con il suo recettore LRP4. L'inattivazione nel topo di DKK1 provoca la mancata formazione delle strutture cefaliche anteriori. LRP4 è un recettore espresso negli osteoblasti che lega DKK1 ed è capace di integrare i segnali delle vie mediate da WNT e BMP. Il ruolo di DKK1 nella Malformazione di Chiari 1 è stato da noi ulteriormente confermato mediante analisi mutazionale dell'intero gene in 75 pazienti con forme sporadiche della malformazione. In due di essi è stata infatti identificata un'altra mutazione patogenetica di DKK1, p.R120L, assente in 100 individui sani. Questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale della via di segnale WNT nello sviluppo del mesenchima craniale che dà origine alla fossa cranica posteriore. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *European Journal of Human Genetics* (Merello et al., 2017).

Identificazione di un ruolo importante del gene Scribble1 nella patogenesi dei Difetti del Tubo Neurale (DTN). Scribble1 è un oncosoppressore che svolge un ruolo fondamentale per la determinazione della polarità apico-basale (ABP) della cellula, processo fondamentale per la corretta morfogenesi della piastra neurale embrionale. Nel topo, mutazioni del gene omologo Scrib1 (Circletail, crc) causano forme gravi di DTN quali conseguenza di una disorganizzazione delle cellule embrionali a causa Scribble1 è un regolatore. Il ri-sequenziamento di Scribble1 in 473 pazienti con DTN ha portato all'identificazione di 5 rare mutazioni eterozigoti, predette essere patogenetiche. Studi funzionali in vitro che prevedevano l'uso di una linea cellulare epiteliale canina MDCK II (usata per studi di polarità apico-basale) hanno dimostrato che due delle 5 mutazioni, p.Gly263Ser e p.Gln808His, comportano una localizzazione anomala della proteina sulla membrana e di conseguenza anche una anomalia della localizzazione delle proteine apicali partner Par-3 e Vangl1/2. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *Human Molecular Genetics* (Kharfallah et al. 2017).

Identificazione dei varianti patogenetiche del gene GRHL3 associate a Difetti del Tubo Neurale. Grhl3 è un fattore di trascrizione che risulta inattivato nel modello di topo curly tail che è uno dei modelli più noti di spina bifida nel topo. I topi omozigoti mutant ct/ct sviluppano spina bifida lombo-sacrale (10–20%) o esencefalia (1–5%). Il ruolo di GRHL3 nell'uomo non era ad oggi ancor chiaro. In questo studio abbiamo ri-sequenziato GRHL3 in 231 pazienti con spina bifida. Abbiamo identificato due nuove varianti con una chiara perdita di funzione: la mutazione omozigote p.Asp16Aspfs\*27, identificata in 2 sorelle, che introduce uno slittamento del codice lettura e la produzione di una proteina tronca;

la variante c.1047+2T>C, che altera un sito di splicing ed abolisce il processamento dell'esone 8 con conseguente prematura terminazione del codice di lettura. Inoltre, sono state identificate 5 mutazioni missenso di cui una, la p.Arg391Cys, causa perdita di funzione in saggi in vitro. Dalla comparazione del tasso di mutazione rilevata nel nostro gruppo di pazienti con quella riportata in database pubblici emerge un arricchimento significativo di mutazioni patogenetiche di GRHL3 sia nell'intero gene che nella porzione N-terminale della proteina. Questi dati dimostrano che GRHL3 svolge un ruolo importante nell'insorgenza della spina bifida anche nell'uomo oltre che nel topo. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati sulla rivista Human Mutation (Lemay et al. 2017).

Identificazione e caratterizzazione di nuove mutazioni e nuovi fenotipi clinici in pazienti con Malattie Rare non diagnosticate in collaborazione con Prof. V. Nigro e Dr. L. Castello (Istituto Telethon di Genetica e Medicina, Pozzuoli).

Ricerca genetica-traslazionale sui tumori cerebrali pediatrici (isolati o associati a sindromi con predisposizione a tumore cerebrale) e gestione studi clinici di fase I e II con nuovi farmaci oncologici. Il progetto riguarda lo svolgimento d'indagini genetico-molecolari sui tumori cerebrali pediatrici, sia sulle lesioni sporadiche, sia sui casi che si accompagnano a sindromi familiari neuro-oncologiche, con particolare attenzione ai pazienti che mostrano, nonostante le terapie, progressione di malattia e/o recidiva. Sono eseguite analisi mutazionali, mediante pirosequenziamento e/o tecnica Sanger, sui DNA somatici estratti da una serie di 100 di lesioni tumorali, collezionate e crio-conservate in Istituto ed anche da materiale genetico isolato da altre casistiche Europee. I geni indagati sono BRAF, ERK1,2 attivi nel pathway delle MAPK-chinasi, ed altri geni, TP53, IDH1, H3.3A, H3.1B, H3.1C e ACVR1, implicati nelle vie di segnalazione collaterali al pathway delle MAPK-chinasi, tipicamente alterato negli istotipi gliali e nelle neoplasie miste astrocitarie-neuronali. Successivamente, è eseguita una comparazione tra i dati genetici e le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con rapida progressione verso i pazienti con spontanea e durevole stabilizzazione, al fine di individuare markers prognostici e nuovi potenziali target terapeutici. Infatti, tale progetto rientra in una collaborazione internazionale di studio pre-clinico sui gliomi a basso grado: "SIOP-LGG pre-clinical working group". Il progetto prevede anche l'esecuzione di analisi funzionali su culture cellulari primarie short-term di LGG, allestite e caratterizzate nel laboratorio da frammenti di resezione chirurgica, come modello in vitro rappresentativo del tumore (ad oggi, non esistono ad oggi linee stabilizzate commercializzate di queste neoplasie). Le analisi sulle culture geneticamente caratterizzate e sottoposte a diverse dosi di radioterapia, prevedono test sulla proliferazione cellulare, sulla vitalità delle cellule, sull'induzione in senescenza o in apoptosi. Tali studi sono eseguiti mediante tecniche di western blot e di citofluorimetria. Le stesse linee sono anche trattate con i nuovi farmaci oncologici, inibitori dei principali pathway attivati nei tumori gliali, per testarne l'efficacia e i limiti, e migliorare così la pratica clinica, e definire una medicina sempre più personalizzata sul paziente, in funzione delle caratteristiche molecolari del tumore presenti.

Studio dei meccanismi molecolari coinvolti nelle neoplasie astrocitarie in età pediatrica al fine della caratterizzazione di nuovi fattori diagnostici, prognostici o teranostici. Il progetto riguarda indagini genetico-molecolari su tumori di tipo astrocitario al fine di definire quali sistemi di trasporto siano coinvolti nella captazione del segnale della

DOPA-PET e quale possa essere il loro ruolo quali fattori predittivi di aggressività nelle neoplasie gliali. A tal fine verrà eseguita un'analisi mediante chip di espressione dei possibili sistemi di captazione della L-fenilalanina su un'ampia casistica di tumori gliali, in particolare confrontando tumori a basso grado a fenotipo indolente con tumori di franca aggressività. I dati di espressione saranno inoltre interpolati con i risultati di neuroimaging funzionale. I risultati saranno confermati e validati mediante qPCR e verrà valutata la possibilità di utilizzo di nuove tecnologie (a disposizione in Istituto a breve) quali: la Digital-PCR ed array-qPCR. Tali tecnologie potranno essere utili non solo alla validazione del test, ma potranno vicariare o integrare l'utilizzo della DOPA-PET quale ruolo diagnostico primario. Inoltre i dati saranno validati funzionalmente grazie all'utilizzo delle linee primarie dei tumori gliali analizzati (stabilizzate nel nostro laboratorio). Saranno realizzate linee knockdown mediante siRNA dei trasportatori identificati e mediante saggi specifici di uptake di 18F-DOPA sarà eseguito un confronto trattato/non-trattato. In considerazione del fatto che una maggiore richiesta e incorporazione cellulare di aminoacidi può associarsi ad una rapida crescita tumorale e ad un alto tasso mutazionale, la correlazione tra l'uptake di 18F-DOPA unitamente ai livelli di espressione dei suoi trasportatori possono correlare con il fenotipo dei tumori gliali riflettendone l'aggressività. Inoltre, è riportato che alcuni trasportatori di aminoacidi coordinano la crescita delle cellule tumorali attraverso l'attivazione di (mammalian target of rapamycin) mTOR. Questo è un nodo chiave nella via di segnalazione della phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), già riportato come possibile target terapeutico per il glioblastoma. Non ultima: l'identificazione di nuovi trasportatori di membrana altamente espressi in questi tumori possono divenire bersagli terapeutici specifici e l'utilizzo dei loro substrati modificati in termini citotossici possono offrire nuove molecole terapeutiche.

Correlata alla ricerca pre-clinica ed in supporto alla pratica clinica, è altresì effettuata una piccola parte di attività di diagnostica molecolare.

#### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

1. Nuova collaborazione con Dr. Jan Senderek (Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, University Hospital, LMU Munich, Munchen; Germany) per la identificazione del coinvolgimento di un nuovo gene *AGTPBP1* (*CCP1*, tubulina deglutaminasi) in una malattia neurodegenerativa associata ad atrofia cerebellare, progressiva e letale, a precoce insorgenza, con trasmissione autosomica recessiva, le cui caratteristiche cliniche sono perfettamente riprodotte nel topo mutante *ccp1* (Sanderek et al. "Excessive tubulin polyglutamylation causes neurodegeneration in human and mice perturbs axonal transport" sottomesso a *Nature Genetics*).
2. Continua la collaborazione con Dr. Zoha Kibar (Saint Justine Hospital di Montreal, Canada) per l'identificazione dei geni responsabili dell'insorgenza dei Difetti del Tubo Neurale ed, in particolare, per l'analisi dei dati di sequenziamento dell'esoma in famiglie con più individui affetti.
3. Collaborazione con il progetto Telethon Undiagnosed ("Malattie senza Diagnosi", Prof. V. Nigro-Dr. L. Castello, Istituto Telethon di Genetica e Medicina, Pozzuoli) che ci ha permesso di identificare mutazioni patogenetiche mediante tecniche di sequenziamento di nuova generazione in pazienti con malattie genetiche rare non diagnosticate.

4. Collaborazione nell'ambito del gruppo di studio internazionale pre-clinico sui gliomi a basso grado: "SIOP-LGG pre-clinical working group" per il progetto di identificazione di fattori prognostici dei tumori di origine gliale a basso grado.

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Identificazione di geni associati ai Difetti dei Tubo Neurale e alla malformazione di Chiari I. Identificazione di nuovi geni malattia in pazienti con sindromi Rare*

#### **Obiettivo**

Identificazione di nuovi geni malattia di malattie genetiche rare.

#### **Descrizione**

1. Identificazione mediante WES (whole exome sequencing) di geni candidati responsabili di casi familiari di Difetti dei Tubo Neurale e di malformazione di Chiari I. Conferma del ruolo dei geni candidati mediante analisi mutazionale in una serie di pazienti sporadici, già arruolati, e in individui di controllo. Il ri-sequenziamento dei geni candidati verrà fatto mediante tecnologia Ion Torrent. Analisi di interazione funzionale dei geni candidati allo scopo di identificare le vie di segnale e i meccanismi cellulari che sono alla base dell'insorgenza delle malformazioni. Messa a punto di test diagnostico molecolare per lo studio della segregazione della malattia nelle famiglie al fine di migliorare il counseling genetico.
2. Identificazione di nuovi geni malattia in pazienti con sindromi Rare.

#### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Collaborazione con Zoha Kibar (Saint Justine Hospital, Montreal Canada) sui progetti sui Difetti del Tubo Neurale e sulla malformazione di Chiari I

Partecipazione al consorzio internazionale sui Difetti del Tubo Neurale chiamato: Neural Tube Defects International Data Consortium (NTD-IDC). Tale consorzio internazionale prevede la collaborazione di vari gruppi di ricercatori che si occupano dei DTN. In particolare gli obiettivi del consorzio sono: valutazione clinica e fenotipica di pazienti e delle famiglie, studi genetici con tecnologie di nuova generazione, collezione di data epidemiologici, analisi integrata dei dati.

Collaborazione con il progetto Telethon Undiagnosed che ci ha permesso di identificare mutazioni patogenetiche in pazienti con Malattie Rare non diagnosticate.

Collaborazione nell'ambito del gruppo di studio internazionale pre-clinico sui gliomi a basso grado: "SIOP-LGG pre-clinical working group" per il progetto di identificazione di fattori prognostici dei tumori di origine gliale a basso grado.

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnolfo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harreld JH, Dalton JD, Mulcah Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2017; 35: 2934-2941.	24.008	15
Morana Giovanni, Piccardo A, Tortora Domenico, Puntoni M, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Ravegnani M, Consales Alessandro, Mascelli S, Raso A, Cabria M, Verrico A, Milanaccio Claudia, Rossi Andrea. Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F-DOPA PET. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING 2017; 44: 2084-2093.	7.277	8
Antonelli M, Raso Alessandro, Mascelli Samantha, Gessi M, Nozza Paolo, Coli A, Gardiman MP, Arcella A, Massimino M, Buttarelli FR, Giangaspero F. SMARCB1/INI1 Involvement in Pediatric Chordoma: A Mutational and Immunohistochemical Analysis. AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY 2017; 41: 56-61.	5.363	6
Kharfallah F, Guyot MC, El Hassan AR, Allache R, Merello Elisa, De Marco Patrizia, Di Cristo G, Capra Valeria, Kibar Z. Scribble1 plays an important role in the pathogenesis of neural tube defects through its mediating effect of Par-3 and Vangl1/2 localization. HUMAN MOLECULAR GENETICS 2017; 26: 2307-2320.	5.34	6
Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, Didato G, Villani F, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Consales Alessandro, Martinoni M, Vornetti G, Zenesini C, Efisio Marras C, Specchio N, De Palma L, Rocchi R, Giordano F, Tringali G, Nozza Pao Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. EPILEPSIA 2017; 58: 1832-1841.	5.295	6
Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, Castana L, Consales Alessandro, D'Orio P, Lo Russo G. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. EPILEPSIA 2017; 58: 66-72.	5.295	3
Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Cama Armando, Ravegnani M, D'Apolito G, Raso Alessandro, Milanaccio Claudia, da Costa Leite C, Garre' Maria Luisa, Rossi A. Added value of diffusion weighted imaging in pediatric central nervous system embryonal tumors surveillance. Oncotarget 2017; 8: 60401-60413.	5.168	6

Paladini Dario, Deloison B, Rossi Andrea, Chalouhi GE, Gandolfo Carlo, Sonigo P, Buratti Silvia, Millischer AE, Tuo Giulia, Ville Y, Pistorio Angela, Cama Armando, Salomon LJ. Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. <i>ULTRASOUND IN OBSTETRICS &amp; GYNECOLOGY</i> 2017; 50(2): 192-199.	4.71	6
Lemay P, De Marco Patrizia, Emond A, Spiegelman D, Dionne-Laporte A, Laurent S, Merello Elisa, Accogli A, Rouleau GA, Capra Valeria, Kibar Z. Rare deleterious variants in GRHL3 are associated with human spina bifida. <i>HUMAN MUTATION</i> 2017; 38: 716-724.	4.601	6
Merello Elisa, Tattini L, Magi A, Accogli A, Piatelli Gianluca, Pavanello Marco, Tortora Domenico, Cama Armando, Kibar Z, Capra Valeria, De Marco Patrizia. Exome sequencing of two Italian pedigrees with non-isolated Chiari malformation type I reveals candidate genes for cranio-facial development. <i>EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS</i> 2017; 25: 952-959.	4.287	6

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Sono stati eseguiti studi retrospettivi riguardanti:

- la correzione delle eterometrie associate o meno a deviazioni assiali complesse degli arti inferiori con fissatore esterno esapodalico;
- la correzione del piede torto congenito e/o acquisito recidivato o non trattato utilizzando il fissatore esapodalico.

Entrambi gli studi sono stati inviati a riviste scientifiche impattate e si è in attesa della revision: Treatment of complex lower limbs deformities in children with TL-HEX hexapodal system: clinical results (Journal of Pediatric Orthopedics B); Treatment of complex foot deformities with hexapod external fixator in growing children and young adult patients (Foot and Ankle Surgery).

- In corso la rivalutazione delle scoliosi trattate con app. gessati sec. la tecnica di Maguelone Modificato Genova
- Nel Corso del 2017 l'UO Ortopedia è stata dichiarata Centro di riferimento Europeo per le malattie rare muscolo scheletriche (Bond-Ern, Leader gruppo Wg7 Multidisciplinary care and E-health tools).

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

L'UO Ortopedia collabora sia con L'Università degli Studi di Torino (Direttore Clinica Ortopedica Prof. A. Massè) per la chirurgia ricostruttiva dell'anca in alcune particolari patologie che con l'Università degli Studi di Pisa (Direttore Clinica Clinica Ortopedica Prof R. Capanna) per il trattamento delle lesioni maligne del sistema Muscolo-scheletrico.

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Sénès Filippo, Catena Nunzio, Dapelo E, Senes J. Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS-PART B 2017; 26(1): 14-20.	0.638	1

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017***La batterioterapia nella prevenzione delle flogosi recidivanti delle vie aeree superiori*

Si è valutata l'efficacia della batterioterapia endonasale con streptococcus salivarius 24 SMBc e streptococcus oralis 89a. L'associazione streptococcus salivarius 24 SMBc e streptococcus oralis 89a inibisce in vitro la formazione di biofilm da parte dei principali microrganismi, responsabili delle infezioni delle vie aeree superiori, e riduce il biofilm preformato. Nella nostra ricerca 80 bambini affetti da infezione recidivante delle vie aeree superiori sono stati sottoposti a trattamento batteriologico per via endonasale. Si è rilevata una riduzione di circa il 50 % del numero di episodi flogistici e dei giorni di assenza da scuola rispetto all'anno precedente.

*Individuazione del ruolo dell'endoscopia naso-sinusale nella gestione del paziente con fibrosi cistica*

Eseguita endoscopia naso-sinusale in 101 pazienti affetti da fibrosi cistica. I dati endoscopici sono stati messi in relazione con FEV, genotipi, batteriologia, sintomatologia, età. I dati rilevati dimostrano un'associazione tra espressione sintomatologica ed età (con picco di incidenza tra 5 e 10 anni). Tali dati possono fornire indicazioni utili sulla stesura di PDTA in relazione all'età del paziente.

Nell'ambito della patologia laringo-tracheale, dopo l'acquisizione del sistema di ventilazione "twin stream" sono in via di definizione gli ambiti di applicazione di questa particolare tecnica di ventilazione negli interventi endoscopici laringo-tracheali in età pediatrica. Questa metodica consente un approccio endoscopico mini-invasivo al trattamento di patologie complesse laringo-tracheali con sensibile riduzione dei tempi di ricovero e di recupero funzionale.

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017****Collaborazioni interne**

*U.O.C. Malattie Infettive:* patologia da mycobatteri atipici del distretto cervico-facciale. Studio etiopatogenico degli ascessi profondi del collo.

*U.O.C. Oncologia:* patologia oncologica linfonodale del collo.

*Centro Regionale Fibrosi Cistica:* studio endoscopico naso-sinusale nella fibrosi cistica e correlazione clinico-microbiologica.

*U.O.C. Neuropsichiatria Infantile:* studio elettrofisiologico dell'innervazione faringo-laringea in età pediatrica.

*U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologica:* comparazione dell'assetto immunoistochimico tonsillare di pazienti affetti da PFAPA versus popolazione normale.

*U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione:* studio della deglutizione nei pazienti con difficoltà respiratoria.

*U.O.C. Neurochirurgia:* approccio endoscopico trans-nasale nel trattamento della patologia del basi cranio anteriore.

**Collaborazione esterne**

*Prof Stefano Berrettini U.O.C. Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria Universitaria Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana:* Sordità e patologia dell'orecchio.

*Prof Giorgio Peretti UOC Otorinolaringoiatria Ospedale Policlinico San Martino Genova: Patologia laringo tracheale.*

*Prof Giorgio Ciprandi UOC Allergologia e immunologia Ospedale Policlinico San Martino Genova: Batterioterapia.*

*Prof Paolo Castelnuovo UOC Otorinolaringoiatria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi – Università Varese: Patologia rino-sinusale.*

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Ruolo della batterioterapia nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori*

#### **Obiettivo**

Riduzione della frequenza e della intensità delle infezioni delle prime vie aeree in età pediatrica.

Risultati attesi: riduzione uso antibiotico, riduzione giorni assenza scolastica, riduzione giorni di lavoro persi dai genitori per assistenza al figlio.

#### **Descrizione**

Somministrazione di uno spray per via nasale – orale di streptococcus salivarius 24 SMBc e streptococcus oralis 89°

Monitoraggio del momento di flogosi delle prime vie aeree, consumo antibiotico, giorni assenza scuola/lavoro. Comparazione con analogo periodo dell'anno precedente.

#### **Collaborazione Esterna**

U.O.C. Allergologia e immunologia Ospedale Policlinico San Martino Genova Prof Giorgio Ciprandi

*Studio dei potenziali faringo-laringei in età pediatrica*

#### **Obiettivo**

Definire una normativa con parametri di normalità in rapporto all'età del paziente. Successivamente registrare le variazioni dalla norma per singola patologia.

#### **Descrizione**

Registrazione dei potenziali evocati dei muscoli laringei in anestesia generale.

#### **Collaborazione Interna**

U.O.C. Anestesia e Rianimazione, U.O.C. Neuropsichiatria

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Naselli Aldo, Losurdo Giuseppe, Avanzini Stefano, Tarantino Vincenzo, Cristina Emilio, Bondi Elisabetta, Castagnola Elio. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital: A 20year experience. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 593-597.	1.976	4

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

**STUDIO NEUROFIBROMATOSI** - Lo studio sulle manifestazioni retiniche e coroideali della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile (la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR) viene esteso mediante studio elettro-funzionale e mediante tomografia a coerenza ottica, nei pazienti affetti da Neurofibromatosi 2 con interessamento del nervo ottico (glioma).

**STUDIO GLAUCOMA CONGENITO** - E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale, sugli effetti indesiderati dell'uso di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- a) studio di coorte longitudinale, non interventistico, prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143) – conclusosi luglio 2017.
- b) studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144) – in corso, della durata di 10 anni.

**STUDIO CINCA** - Misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (RNFL), e studio dell'auto-fluorescenza (AF), mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) in pazienti affetti da sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA). Studio in corso.

Lo scopo dello studio: instaurare una terapia immuno-soppressiva in presenza di deficit del RNFL e di valutarne la risposta nel tempo.

**STUDIO AIG /UVEITE** - Imaging retinico e della papilla ottica mediante retinografia all'infrarosso e tomografia a coerenza ottica nella patologia infiammatoria uveale nelle malattie reumatiche. Studio in corso.

**STUDIO ROP** - Si è conclusa la fase II dello studio sull'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che sugli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini.

**STUDIO MALATTIE NEURO-MUSCOLARI** - Procede lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O. Malattie Neuromuscolari in particolare con esame oftalmologico appropriato per l'età: test del riflesso rosso, esame del fondo compreso esame oftalmoscopico/con lampada a fessura, OCT e fotografia del fondo. Per evidenziare eventuali eventi avversi oftalmologici.

È in corso l'arruolamento dei soggetti idonei all'inclusione nello studio.

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

- Clinica Oculistica Università di Genova
- Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"

- U.O. Reumatologia IRCCS Gaslini
- U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini
- U.O. Malattie Neuromuscolari IRCCS Gaslini

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

**STUDIO NEUROFIBROMATOSI 2** esteso mediante studio elettro-funzionale e mediante tomografia a coerenza ottica, ai pazienti affetti da Neurofibromatosi 2 con interessamento del nervo ottico (glioma).

**STUDIO GLAUCOMA CONGENITO** - studio non interventistico , di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144) – in corso, della durata di 10 anni.

**STUDIO CINCA** - sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA). Studio in corso. Lo scopo dello studio: instaurare una terapia immunosoppressiva in presenza di deficit del RNFL e di valutarne la risposta nel tempo.

**STUDIO AIG /UVEITE** - Imaging retinico e della papilla ottica mediante retinografia all'infrarosso e tomografia a coerenza ottica nella patologia infiammatoria uveale nelle malattie reumatiche. Studio in corso.

**STUDIO MALATTIE NEURO-MUSCOLARI** - Prosegue lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O. Malattie Neuromuscolari

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- Clinica Oculistica Università di Genova
- Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"
- U.O. Reumatologia IRCCS Gaslini
- U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini
- U.O. Malattie Neuromuscolari IRCCS Gaslini

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Completato lo studio sull' "Action Observation Therapy" con l'accettazione di una prima pubblicazione ad impronta neurofisiologica su Exp Brain Res, si sta valutando la scrittura di un altro lavoro scientifico ad impianto più clinico.

Prosegue il reclutamento per il progetto MIMAS di valutazione strumentale non invasiva dei movimenti neonatali, si è terminata la fase di validazione dello strumento e verrà chiesta un'estensione al comitato etico per poter seguire longitudinalmente i bambini interessati dallo studio.

Approvato dal comitato etico uno studio sullo strumento HTCT (Head Trunk Control Trainer) sviluppato nell'ambito del laboratorio congiunto ARIEL con il Centro di ricerca Infomus-Casa Paganini e completata la fase di validazione dello strumento (vedi anche relazione dell'attività di ARIEL allegata).

Per l'attività del laboratorio congiunto di robotica riabilitativa richiesta un'estensione al comitato etico del protocollo di ricerca con il braccio robotico per studiare la fatica muscolare nei malati neuromuscolari e reumatologici. Accettata una pubblicazione su di un caso di emiparesi trattata con il braccio robotico.

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Analisi di movimento e azione nel recupero della disabilità senso-motoria*

#### **Obiettivo**

Sviluppo di sistemi affidabili e semplici di analisi dell'azione e del movimento al fine di migliorare l'individuazione precoce di condizioni potenzialmente disabilitanti e progettare ed implementare programmi efficaci di trattamento ri-abilitativo. Progettazione e validazione di strumenti innovativi e semplici di trattamento ri-abilitativo.

#### **Descrizione**

I sistemi attuali di analisi del movimento sono complessi ed invasivi e sono perciò non adatti alla pratica clinica riabilitativa corrente. Per questo motivo abbiamo in corso una serie di studi con l'obiettivo di mettere a punto e migliorare strumenti semplici in grado di supportare l'intervento riabilitativo sia in termini di individuazione precoce di condizioni disabilitanti che di sostegno nella scelta e nell'implementazione del trattamento riabilitativo:

- Sviluppo e validazione di un sistema semplice e poco invasivo di analisi del movimento del neonato.
- Sviluppo di ambienti interattivi e sensibili al movimento per favorire, tramite feedback diretti, interventi di recupero ecologici nel bambino disabile. Sviluppo e validazione di tools riabilitativi semplici utilizzabili anche per la riabilitazione a distanza.
- Studio della percezione di azione nelle paralisi cerebrali infantili con l'obiettivo di individuare l'attivazione del sistema "mirror" e sfruttarne al meglio la componente multisensoriale per favorire il recupero dell'arto superiore paretico.

### Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

Centro di Ricerca Infomus-Casa Paganini DIBRIS – UNIGE; Istituto Italiano di Tecnologia, Cincinnati Children's Hospital Medical Centre.

### PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</i> 2017; 377: 1723-1732.	72.406	3
Marini F, Charmayne MLH, Squeri V, Doglio L, Moretti Paolo, Morasso P, Masia L. Robotic wrist training after stroke: adaptive modulation of assistance in pediatric rehabilitation. <i>ROBOTICS AND AUTONOMOUS SYSTEMS</i> 2017; 91: 169-178.	1.95	2

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

La linea generale della ricerca è finalizzata all'avanzamento delle conoscenze degli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici, neuroradiologici e neuropsicofarmacologici nelle differenti patologie neuropsichiatriche, per migliorare l'iter diagnostico, il management, il trattamento ed il follow-up, anche con collaborazioni nazionali e internazionali, al fine di fornire agli assistiti e alle loro famiglie risposte di alto livello assistenziale e scientifico.

Centro di Alta Specializzazione (C.A.S.) Epilessia - Si è partecipato: ad uno studio nazionale prospettico sulle epilessie focali dell'infanzia sintomatiche certe o presunte, ad uno studio internazionale sullo spettro clinico di epilessie focali correlate alle mutazioni KCNT1, ad uno studio internazionale sulle epilessie e disturbi neurologici con correlazioni genotipo-fenotipo TBC1D24; a tre studi nazionali, sui sintomi di ansia e depressione e sulla qualità di vita familiare in bambini e adolescenti con epilessia, sul pattern della care nell'epilessia correlata a tumori cerebrali nei Centri LICE italiani e sul Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre forme correlate ai geni SCN1A e PCDH19; in collaborazione con il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, si sono stati migliorati i protocolli di valutazione delle epilessie candidate alla chirurgia, dei pazienti operati per lesioni corticali epilettogene e si è esaminata la casistica di polimicrogiria focale unilaterale con epilessia rispetto all'indicazione e alla realizzazione della chirurgia dell'epilessia stessa; nella Sclerosi Tuberosa con Epilessia focale refrattaria si è elaborata una ricerca, vincitrice del bando dell'Associazione Italiana, focalizzata sull'identificazione del focolaio epilettogeno prevalente per valutazione prechirurgica mediante analisi polisonnografica computerizzata dell'attività intercritica in sonno REM e studio RM in arterial spinlabelling; in collaborazione con il Laboratorio di Neurogenetica, si è effettuato un avanzamento diagnostico delle Encefalopatie epilettiche precoci; sono state descritte una variante della Sindrome di Shapiro trattata con pizotifene e la terapia personalizzata in una bambina GRIN1 mutata.

Laboratorio di Neurofisiopatologia - Si è effettuata un'innovativa documentazione neurofisiologica della ripresa funzionale in bambini con Atrofia Muscolare Spinale infantile trattati con nuriserzen; si sono segnalati casi di mutazioni in GMPPB che si presentano come Miopatia pseudo metabolica; si è riportato il ruolo chiave del Monitoraggio e del mappaggio intraoperatorio nella chirurgia della scoliosi non-idiopatica quale neuroprotezione; si è identificato un nuovo approccio neurofisiologico alla paralisi delle corde vocali nei bambini; si è descritta la compromissione precoce dei Potenziali evocati somatosensoriali in bambini molto piccoli con acondroplasia e stenosi del foramen magnum quale segnale di allarme per le complicanze; si sono evidenziati i fattori di rischio e l'outcome della neuropatia periferica indotta da talidomide in una coorte di malattia intestinale infiammatoria pediatrica al fine di prevenire tale evenienza. Ulteriore esperienza e incremento della casistica nell'ambito dell'approccio chirurgico con rizotomia dorsale selettiva nei casi di spasticità con l'ausilio del monitoraggio intraoperatorio neurofisiologico in collaborazione con la UOC di Neurochirurgia, di Riabilitazione e la Neurochirurgia del Cincinnati Children Hospital.

C.A.S. Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) - Si è avviata la Rete Italiana salute dell'età evolutiva (IDEA), con Progetto su creazione e prime utilizzazioni di data-base comuni per

i disturbi più rilevanti in età pediatrica, dedicato all'Autismo, con altri 5 IRCCS pediatrici, in cui siamo referenti per l'WP6; è stata effettuata l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici con tecniche avanzate, che in un'ampia casistica di pazienti ha permesso di individuare varie forme sintomatiche e di valutare il ruolo patogenetico di nuovi riscontri genetici; lo studio sulle prassie condotto con l'IIT ha evidenziato peculiarità del controllo sensorio e motorio nei DSA ad alto funzionamento.

C.A.S. Paralisi Cerebrali Infantili; Disabilità Complesse - In bambini con severa neurodisabilità si sono aggiornati i percorsi diagnostico-terapeutici mirati alle manifestazioni accessuali intercorrenti ed alle problematiche correlate e si sono riportati i dati casistici della dissociazione esofago-gastrica totale con tecnica mini-invasiva e robotico-assistita; si partecipa attivamente a Gruppo di lavoro multidisciplinari nella definizione del percorso chirurgico individualizzato per la nutrizione enterale nei bambini con disabilità e disfagia; nello Stroke pediatrico si è partecipato al gruppo multidisciplinare di lavoro ad hoc dell'Istituto e si è segnalata l'esperienza dell'interessamento dei gangli basali nella casistica della nostra UO; nell'emorragia intraventricolare e della matrice germinale nei neonati pretermine si è partecipato allo studio DTI sullo sviluppo della microstruttura della sostanza bianca.

Malattie Rare neurologiche - Nell'Emiplegia alternante e nelle Sindromi ATP1A3 correlate, con il gruppo internazionale guidato dal London Institute of Neurology si è avviata la seconda fase della collaborazione internazionale sulla compromissione cardiologica, mentre in rapporto con l'Associazione Italiana si sono esplorati i meccanismi ictali ed interictali con RM funzionale e spettroscopica e si è studiato retrospettivamente il trattamento farmacologico nella casistica italiana per individuare il protocollo terapeutico ad oggi di maggiore efficacia; nella Sindrome di Rett, per l'Associazione Italiana si sono realizzati il progetto Passaporto clinico dei Centri italiani di eccellenza, la valutazione del suo impatto sulla qualità di vita delle famiglie, mentre nella nostra UO abbiamo sviluppato l'uso della cannabis nelle forme di maggior complessità, in collaborazione con il Gruppo della terapia del dolore, con risultati del tutto significativi; per l'Agenesia del Corpo Calloso si è partecipato ad uno studio nazionale e si è seguita l'ampia casistica dell'Istituto, di cui si è descritta la prima analisi della connettività strutturale RM in rapporto ai dati clinici e neuropsicologici; si è partecipato alla definizione della Displasia cerebellare tubulino-correlata, quale distinto pattern malformativo ed all'identificazione della mutazione MYHS in bambino con Sindrome di Sheldon-Hall e fusione vertebrale; si sono riportati un innovativo trattamento combinato precoce degli attacchi emiplegici nell'encefalopatia da CACNA1A, un nuovo caso di delezione interstiziale 11q24, l'espansione dello spettro delle anomalie congenite della giunzione diencefalo-mesencefalica.

Neuroimmunologia - Si è lavorato per lo sviluppo di protocolli diagnostici e terapeutici in rete nazionale ed internazionale su Sclerosi Multipla pediatrica ed altre forme demielinizzanti, Encefaliti immunomediate, Opsoclonomiocloni-atassia, Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

Epilessia: "Centro Munari", H. Niguarda, Milano; Neurofisiopatologia: SINC, AOU San Martino, Genova, UOC di Neurochirurgia, di Riabilitazione e la Neurochirurgia del Cincinnati Children Hospital.; Autismo: C Becchio, C Ansuini, IIT, Genova, G De Leo,

Georgia Regents University, Augusta, USA; IRRCS Rete IDEA; PCI e altri Disturbi del Movimento: J Campistol, H Sant Joan de Déu Barcelona; Sclerosi tuberosa: DN Franz, Cincinnati Children's Hospital, USA; Sindrome di Rett, S. dell'Emiplegia Alternante dell'Infanzia ed altre Malattie Rare Neurologiche: B Ben Zeev SafraPed. Hospital, Sheba Medical Center, TelHashomer, Ramat-Gan; MA Mikati Duke University, A Arzimanoglou, CHU Lyon, Sanjay Sisodiya, Institute of Neurology, UCL; Sclerosi Multipla, Encefaliti disimmuni, OMA ed altri disturbi neuro immunologici, Gruppo Italiano Sclerosi Multipla Pediatrica, Istituto Mondino, Pavia; Centri Disturbi della Condotta Alimentare; Associazioni DCA, ADHD, ANGSA, Tic e Sindrome di Tourette; Neuropsicomotricità: ANUPI, Coordinamento Nazionale CdS TNPEE.

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Nuove acquisizioni nelle affezioni neuropsichiatriche infantili*

### Obiettivo

La linea generale della ricerca è finalizzata all'avanzamento delle conoscenze degli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici, neuroradiologici e neuropsicofarmacologici nelle differenti patologie neuropsichiatriche, per migliorare l'iter diagnostico, il management, il trattamento ed il follow-up, anche con collaborazioni internazionali e nazionali, al fine di fornire agli assistiti e alle loro famiglie risposte di livello elevato.

### Descrizione

Si intendono proseguire ed ampliare le collaborazioni internazionali e nazionali e gli studi, già avviati, concernenti principalmente: C.A.S. Epilessie dell'età evolutiva, in particolare l'arrivo dell'EEG ad alta definizione (HD, high density) permetterà tramite l'utilizzo di software ad hoc la definizione topograficamente più precisa del focolaio epilettogeno nei pazienti candidati alla chirurgia dell'epilessia; i bambini affetti da Encefalopatie Epiletiche precruenti elettrofisiologici più avanzati (HD-EEG) per una più specifica caratterizzazione delle forme focali, unitamente a studi genetici all'avanguardia in collaborazione con il Laboratorio di Neurogenetica del nostro Istituto (pannelli NGS e WES). Lab. Neurofisiopatologia, individuazione degli indicatori prognostici neurofisiologici precoci del danno cerebrale acuto ipossico e traumatico in normo e/o ipotermia; avanzamento dei monitoraggi intraoperatori in differenti patologie; identificazione del focus epilettogeno mediante HD-EEG. C.A.S. Autismo e Disabilità Intellettive, prosecuzione dei Progetti nazionali IDEA su Database e Neuroradiologia, di analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici nei pazienti per escludere forme sintomatiche con tecniche avanzate, dello studio sulle prassie con IIT; C.A.S. Paralisi Cerebrali Infantili, Disabilità Complesse, con aggiornamento dei percorsi diagnostico-terapeutici mirati alle manifestazioni accessuali intercorrenti ed alle problematiche correlate; Malattie rare neurologiche, con impegno specifico in studi internazionali su Emiplegia alternante, studi con Associazioni nazionali Sindrome di Rett, Sclerosi Tuberosa, studio nazionale su Agenesia del Corpo Calloso, oltre che su Neuropatie periferiche, Patologia cerebellare, Malformazioni cerebrali; Neuroimmunologia per protocolli diagnostici e terapeutici in rete nazionale ed internazionale su Sclerosi Multipla ed altre forme demielinizzanti, Encefaliti immunomediate, Opsoclonomioclonia-atassia, Poliradicolo-neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, PANDAS e PANS; Neuropsicofarmacologia, mirata a risposte terapeutiche avanzate.

## Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto

Collaborazioni Istituto Giannina Gaslini - Sono attive collaborazioni intra- ed inter-dipartimentali negli ambiti di: Epilessie con Lab Neurogenetica e UO Neurochirurgia; Autismo, con UO Neuroradiologia, Lab. Genetica; Paralisi Cerebrali Infantili, con UO Ortopedia e UO Medicina Fisica e Riabilitativa; Malattie Rare Neurologiche con UO Neuroradiologia, Neurologia Pediatrica, Lab M. Metaboliche, Clinica Pediatrica, Genetica; Neuroimmunologia con Clinica Neurologica, UO Pediatria II e IV e Laboratorio Biologia Molecolare, Istituto Mondino, Pavia; Neuroprotezione con UOC Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica.

Collaborazioni Esterne - Epilessia: Centri LICE italiani, Centro C Munari O Niguarda, Milano, Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre forme correlate ai geni SCN1A e PCDH19; Neurofisiopatologia: SINC, AOU San Martino, Genova, UOC di Neurochirurgia, di Riabilitazione e la Neurochirurgia del Cincinnati Children Hospital. Centro C Munari O Niguarda, Milano; Autismo: C Becchio, C Ansuini, Istituto Italiano di Tecnologie, Genova; IRRCS Rete IDEA Stella Maris Pisa, OBG, Roma, Burlo Garofalo, Trieste, Medea, Bosisio Parini; G De Leo, Georgia Regents University, Augusta, USA; PCI e altri Dis Movimento: J Campistol, H Sant Joan de Déu Barcelona; Istituto Neurologico Besta, Milano; Malattie Rare Neurologiche: AISEA; A XFragile; AIRett, AST, Neuropsichiatria Infantile Università Messina, O P Bambino Gesù Roma, AOU San Paolo Milano, Genetica Medica Policlinico Gemelli Roma; I Auxologico Milano, Neuropsichiatria Infantile, Genetica Medica AOU Senese; MA Mikati Duke University, A Arzimanoglou, CHU Lyon, Sanjay Sisodiya, Institute of Neurology, UCL; Sclerosi Multipla, Encefaliti disimmuni, OMA ed altri disturbi neuro immunologici, Gruppo Italiano Sclerosi Multipla Pediatrica, Istituto Mondino, Pavia; Psichiatria: Clinica Psichiatrica, Centri Disturbi della Condotta Alimentare; Associazioni DCA, ADHD, ANGSA, Tic e Sindrome di Tourette, Società Italiana per lo studio dello stress traumatico, Università La Sapienza Roma, SS in Psicoterapia, I. di Psicologia e Terapia Cognitivo Comportamentale, Centro Genovese di Terapia della Famiglia, Il Ruolo Terapeutico di Genova; PsiBATorino-Milano; Neuropsicomotricità: ANUPI, Coordinamento Nazionale CdS TNPEE.

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2017; 377: 1723-1732.	72.406	3
Bramuzzo M, Stocco G, Montico M, Arrigo Serena, Calvi Angela, Lanteri P, Costa S, Pellegrino S, Magazzù G, Barp J, Ghione S, Lionetti P, Zuin G, Fontana M, Di Chio T, Maggiore G, Lazzerini M, Lucafò M, Udina C, Pellegrin MC, Chicco A, Carrozzi M, Decorti Risk Factors and Outcomes of Thalidomide-induced Peripheral	4.525	6

Neuropathy in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 2017; 23: 1810-1816.		
Romaniello R, Arrigoni F, Panzeri E, Poretti A, Micalizzi A, Citterio A, Bedeschi MF, Berardinelli A, Cusmai R, D'Arrigo S, Ferraris A, Hackenberg A, Kuechler A, Mancardi Margherita, Nuovo S, Oehl-Jaschkowitz B, Rossi Andrea, Signorini S, Tüttelmann F, Wa Tubulin-related cerebellar dysplasia: definition of a distinct pattern of cerebellar malformation. EUROPEAN RADIOLOGY 2017; 27: 5080-5092.	3.967	3
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6
Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Toselli B, Uccella S, Traverso Monica, Morana Giovanni, Capra Valeria, Veneselli Edvige, Fato MM, Rossi A. Structural Connectivity Analysis in Children with Segmental Callosal Agenesis. AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY 2017; 38: 639-647.	3.55	6
Fornarino Stefania, Rossi DP, Severino Mariasavina, Pistorio Angela, Allegri AE, Martelli S, Doria Lamba Laura, Lanteri Paola. Early impairment of somatosensory evoked potentials in very young children with achondroplasia with foramen magnum stenosis. DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY 2017; 59(2): 192-198.	3.116	6
Maschio M, Beghi E, Casazza MML, Colicchio G, Costa C, Banfi P, Quadri S, Aloisi P, Giallonardo AT, Buttinelli C, Pauletto G, Striano S, Salmaggi A, Terenzi R, Daniele O, Cricchiutti G, Paladin F, Rossi R, Prato Giulia, Vigevano F, De Simone R, Ricci F, Sa Patterns of care of brain tumor-related epilepsy. A cohort study done in Italian Epilepsy Center. PLoS One 2017; 12: e0180470.	2.806	3
De Franchis Valentina, Usai MC, Viterboni P, Traverso L. Preschool executive functioning and literacy achievement in Grades 1 and 3 of primary school: A longitudinal study. LEARNING AND INDIVIDUAL DIFFERENCES 2017; 54: 184-195.	1.65	4
Prato Giulia, Baglietto Maria G, Cama Armando, Battaglia Francesca M, Morana Giovanni, Nozza Paolo, Striano Pasquale, Consales Alessandro. Focal unilateral polymicrogyria and epilepsy surgery. Journal of Neurosurgical Sciences 2017; 61(2): 224-228.	1.522	1
Pisciotta L, Gherzi M, Stagnaro M, Calevo Maria Grazia, Giannotta M, Vavassori MR, Veneselli Edvige; I.B.AHC Consortium., De Grandis Elisa. Alternating Hemiplegia of Childhood: Pharmacological treatment of 30 Italian patients. BRAIN & DEVELOPMENT 2017; 39: 521-528.	1.52	1

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

- 1) **Studio della perfusione cerebrale in pazienti pediatrici con vasculopatie dell'encefalo.** L'obiettivo primario è definire il protocollo diagnostico e i metodi di analisi per la diagnosi e il follow-up della vasculopatia cerebrale nel paziente pediatrico, riducendo le caratteristiche di invasività degli esami diagnostici. In particolare l'obiettivo è quello ridurre l'impiego di radiazioni ionizzanti e di mezzi di contrasto endovenosi. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in due articoli scientifici: i) il primo sull'indicazione chirurgica e sull'outcome dei pazienti con moyamoya e sindrome PHACE; ii) il secondo sulla valutazione dell'indice di ridistribuzione emodinamica nel paziente pediatrico con moyamoya sottoposto a rivascolarizzazione indiretta.
- 2) **Studio della microstruttura della sostanza bianca del neonato pretermine con sanguinamento della matrice germinativa di basso grado.** L'obiettivo primario è quello di identificare biomarkers in grado di predire l'outcome neurocognitivo della prima infanzia, attraverso lo studio RM dell'encefalo con sequenze avanzate (DTI, QSM, Perfusione) all'età corretta del termine. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in tre lavori: i) il primo sull'influenza dell'anatomia vascolare venosa cerebrale sull'incidenza dell'emorragia della matrice germinativa; ii) il secondo sullo studio della perfusione cerebrale con tecnica non invasiva ASL (Arterial Spin Labeling), nel neonato pretermine; iii) il terzo sulla valutazione dell'alterazione della microstruttura della sostanza bianca del neonato pretermine con sanguinamento di basso grado della matrice germinativa e sulla correlazione con l'outcome neurocognitivo al secondo anno di vita.
- 3) **Studio dei quadri malformativi cerebrali in epoca fetale.** L'obiettivo è quello di descrivere nuovi quadri malformativi cerebrali identificati in epoca prenatale mediante esame RM fetale e con studio RM e TC di autopsia virtuale. I risultati parziali dello studio sono stati pubblicati in un lavoro che descrive l'associazione tra la displasia della giunzione diencefalo-mesencefalica e la ventricolomegalia fetale.
- 4) **Ruolo dell'imaging nella valutazione dei tumori a cellule germinali del SNC.** La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di determinare il ruolo del Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) e dell'imaging T2\*-pesato gradient-echo (GRE) nei germinomi e nei tumori a cellule germinali non germinomatosi (TCGNG). I risultati ottenuti dimostrano che la valutazione delle sequenze SWI/GRE è d'aiuto nella diagnostica differenziale tra germinomi e TCGNG, e nella caratterizzazione dei germinomi dei nuclei della base. In Pz affetti da TCGNG le immagini SWI hanno dimostrato di essere utili anche nella valutazione della disseminazione di malattia.
- 5) **Ruolo diagnostico e prognostico dell'imaging RM di diffusione e perfusione con tecnica arterial spin labeling (ASL) a confronto con 18f-DOPA PET in pazienti pediatrici con astrocitomi infiltranti.** La linea di ricerca ha avuto l'obiettivo di valutare il ruolo diagnostico e prognostico dell'imaging RM di diffusione (DWI) e perfusione con tecnica arterial spin labeling (ASL) a confronto con l'imaging 18F-diidrossifenilalanina (DOPA) PET in pazienti pediatrici con astrocitomi infiltranti. Sono stati valutati retrospettivamente 26 pazienti pediatrici con astrocitomi infiltranti (12 di basso grado e 14 di alto grado secondo la classificazione WHO 2016) studiati con 18F-DOPA PET, DWI e ASL. I risultati ottenuti dimostrano che nei pazienti pediatrici

con astrocitomi infiltranti l'imaging ASL, DWI e 18F-DOPA PET fornisce informazioni utili e complementari per la determinazione del grado tumorale. L'uptake della 18F-DOPA correla meglio con la sopravvivenza libera da progressione. L'integrazione dei dati PET e RM determina un incremento del valore predittivo di progressione tumorale, suggerendo un ruolo sinergico delle tecniche RM e PET.

#### **Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

- DIBRIS Unige (Prof. M. Fato): Progetto congiunto LIFT – Laboratorio Imaging Funzionale 3 Tesla
- UO Medicina Nucleare Osp. Galliera (Dr. A. Piccardo): Studi PET in pz oncologici
- Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Unige (Dr. A. Chincarini): Co-registrazione di immagini RM e PET
- Istituto Giannina Gaslini U.O. Neurochirurgia: studio dei pazienti pediatrici che vengono sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica diretta e/o indiretta.
- Istituto Giannina Gaslini U.O. Terapia Intensiva Neonatale e U.O. di Neuropsichiatria: studio dell'outcome neurocognitivo del neonato pretermine.
- Università degli studi di Chieti: studio della perfusione cerebrale nel neonato pretermine mediante sequenza ASL (Arterial Spin Labeling).
- Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi" U.O. Radiologia e Neuroradiologia: studio dei quadri malformativi in epoca fetale.

#### **Partecipazione a trials clinici**

- A Phase I Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma.
- A Phase 2 clinical study of pomalidomide (CC-4047) monotherapy for children and young adults with recurrent or progressive primary brain tumors.
- SIOP CNS GCT II Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ Cell Tumours.

#### **Partecipazione a gruppi di ricerca internazionali**

- SIOPE Brain Tumor group (partecipazione attiva nella definizione del protocollo diagnostico europeo per lo studio dei tumori cerebrali pediatrici).
- SIOP CNS GCT group (partecipazione attiva nella definizione di protocolli diagnostici/trials clinici per la valutazione di pazienti pediatrici con tumori a cellule germinali).
- Gliomatosis Cerebri Working Group (contributo da parte della U.O.C. di Neuroradiologia e UOSD Neuro-oncologia alle attività del gruppo di ricerca internazionale con apporto significativo di dati neuro-oncologici e neuroradiologici e partecipazione su invito al 2nd Gliomatosis Cerebri Working Group Conference, at the National Institutes of Health, Bethesda).

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Radiogenomica dei tumori cerebrali pediatrici mediante NGS e imaging molecolare per una terapia personalizzata*

#### **Obiettivo**

(1) correlare i dati genomici con i dati di imaging molecolare secondo procedure radiomiche, (2) esplorare il potenziale terapeutico dell'approccio mediante NGS nei tumori cerebrali pediatrici, (3) trasferire i dati ottenuti di genomica e di radiogenomica nel trattamento del paziente al fine di ottimizzare una targeted therapy.

**Descrizione**

Saranno arruolati nel triennio pazienti pediatrici affetti da: tumori astrocitari infiltranti e diffusi (di ogni grado) ed ependimomi (grado WHO II e III).

Tutti i pazienti saranno sottoposti a imaging metabolico ed i tessuti tumorali saranno analizzati mediante NGS (WES ed epitrascrittoma). Le analisi di NGS saranno effettuate anche sul sangue del paziente. Dove possibile sarà allestita una coltura cellulare tumorale. Sarà effettuata una correlazione genotipo-fenotipo con le informazioni cliniche.

I dati di Imaging e di genomica somatica saranno analizzati ed integrati. Sarà verificata la presenza di target terapeutici. Dove possibile l'effetto del farmaco sarà testato sulla linea cellulare tumorale. Se possibile, a seguito della terapia convenzionale, in presenza di recidiva sarà somministrata una terapia mirata.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.S.D. Neuro-oncologia, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini

U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, Istituto G. Gaslini

Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

*A multidisciplinary network model combining IMaging and GENetic Innovation to Understand Stroke: gathering new evidences from multi-omic data for personalized management (IM-GENIUS)*

**Obiettivo**

(1) To differentiate short- and long-term outcomes in children with arterial ischemic stroke based on a combined use of genomic, metabolomic, proteomic and neuroimaging data. (2) To establish a cooperative network among participating centers to facilitate the exchange of data, to build-up large cohorts of patients for inclusion of multi-omics data, and to identify specific clusters of patients that may benefit from targeted treatments and preventions.

**Descrizione**

We propose a multidisciplinary approach that integrates data from imaging studies obtained with high-field scanners and omics data. In particular, new 3T MRI multimodal techniques will be used to detect macro- and microscopic brain structure and perfusion abnormalities, and to study structural and functional brain connectivity in affected patients, while the application of a Next Generation Sequencing approach using a 103 stroke-specific gene panel, with negative cases undergoing Whole Exome Sequencing (WES), will elucidate patients' genetic background and lead to the identification of new causative factors. High-resolution mass spectrometry will be employed to look for metabolite biomarkers in plasma and urine, as well as a proteomic characterization of the epigenetic factors that may influence the phenotypic expressivity, particularly related with the molecular mechanisms that modulate the immune system, thus playing a role into the occurrence of vasculitis.

## **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

IGG: UOC Neuroradiologia – UOC Neuropsichiatria Infantile - UOC Genetica Medica – UOC Patologia Neonatale – UOC Neurologia e Malattie Muscolari – UOC Neurochirurgia – UOC Pediatria II, Reumatologia – UOC Anatomia Patologica – UOC Anestesia e Rianimazione – UOC Pronto Soccorso e Med. Urgenza – UOC Cardiologia - UOC Medicina Fisica e Riabilitazione - UOSD Emostasi e Trombosi - Team Interventistico Endovascolare - Laboratorio Core Facilities.

*3D Pseudocontinuous arterial spin labelling (3D pCASL) in the diagnosis and follow-up of pediatric patients with Moyamoya and other CNS vasculopathies*

### **Obiettivo**

1. To validate the clinical use of 3T 3DpCASL in pediatric patients with CNS vasculopathies and stroke, including moyamoya disease, PHACE syndrome and fibromuscular dysplasia.
2. To define the right timing for neurosurgical revascularization based on 3DpCASL analysis.
3. To estimate efficacy and extent of surgical indirect revascularization based on 3DpCASL results.

### **Descrizione**

Central nervous system (CNS) arteriopathies are considered the single most common cause of stroke and stroke recurrence in children. Among CNS arteriopathies, moyamoya disease and moyamoya syndromes are important conditions predisposing to cerebral ischemic stroke due to progressive narrowing of the intracranial internal carotid arteries and their proximal branches associated with the development of fragile compensatory collateral small arteries, producing the characteristic “puff of smoke” angiographic appearance. One of the treatment option for these patients is surgical revascularization of cerebral ischemic areas to prevent occurrence of further ischemic events. Timing of surgery is still controversial, especially at early stages of the disease. Although angiography is still the gold standard for evaluation of Moyamoya patients, it has several limitations because of its invasive nature and possible occurrence of complications. MRI with perfusion imaging is often used to supplement information for surgical management, but conventional PWI techniques require the intravenous injection of gadolinium-based contrast medium agents, an invasive procedure especially in neonates, infants and young children. Finally, the evaluation of the cerebrovascular reserve, an important index to select surgical candidates, requires the use of acetazolamide that has several side effects and contraindications, especially in children. Therefore, in recent years, several new non-contrast MR techniques have been developed to study intracranial arteries (3D and 4D angiographic sequences), and brain perfusion (ASL). Moreover, new strategies are being developed to overcome the injection of acetazolamide to estimate the cerebrovascular reserve using EEG analysis, but data are still lacking regarding alternative MR perfusion techniques. To this end, we plan to employ 3D pCASL, the newest Philips ASL sequence, and to compare its yield with that of conventional contrast-enhanced PWI techniques such as DSC-T2\* PWI, so as to verify whether clinically viable data may be obtained noninvasively in a potentially vulnerable population such as the pediatric age group. Preoperative EEG during and

after hyperventilation will also be acquired so as to correlate ASL MRI with neurophysiological data and to identify possible prognostic features.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Interne Istituto G. Gaslini: U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.S.D. Emostasi e Trombosi

Esterne: DIBRIS Unige – Philips Imaging

*Applications of 7 Tesla MR imaging to pediatric CNS disorders*

#### **Obiettivo**

La RM 7 tesla installata presso Imago /- Stella Maris (Calambrone-PI) è l'unica apparecchiatura di tale intensità di campo presente sul territorio nazionale.

La casa produttrice è General Electric. La macchina non ha marchio CE e attualmente i progetti in corso sono volti a testarne l'applicabilità su volontari e in alcune condizioni cliniche. Il limite inferiore di età dei soggetti sottoposti ad esame è di circa 8 anni e non è possibile attualmente eseguire esami in sedazione. Il presente studio si propone di esplorare le possibili applicazioni in età pediatrica e di espandere i limiti di utilizzo sia distrettuale (per esempio, studio del midollo spinale) che di età (esami in sedazione).

#### **Descrizione**

Possono essere proposti i seguenti progetti:

A) Clinica:

- Studio di pazienti con epilessia focale
- Studio di pazienti con idrocefalo trattato
- Studio di ex-pretermine con emorragie della matrice germinativa
- Studio di pazienti in sedazione

B) Tecnologia (con supporto dello staff tecnico/fisico locale):

- Sviluppo di bobine per midollo spinale
- Sviluppo di DTI/trattografia

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Patologia Neonatale, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Istituto G. Gaslini

Componenti del Consorzio Imago7 – General Electric SpA

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Caorsi Roberta, Penco Federica, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, Conti G, Marchetti F, Picco Paolo Pietro, Tommasini A, Martino S, Malattia Clara, Gallizi R, Podda RA, Salis A, Falcini F, Schena F, Garbarino F, Morreale A, Pardeo M, Ventrici C ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset	12.811	10

polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2017; 76: 1648-1656.		
Severino Mariasavina, Zara Federico, Rossi Andrea, Striano Pasquale. Teaching NeuroImages: Figure of 8: The clue to the diagnosis of AMPD2 pontocerebellar hypoplasia (PCH9). NEUROLOGY 2017; 89: e172-e173.	8.32	4
Morana Giovanni, Piccardo A, Tortora Domenico, Puntoni M, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Ravegnani M, Consales Alessandro, Mascelli S, Raso A, Cabria M, Verrico A, Milanaccio Claudia, Rossi Andrea. Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F-DOPA PET. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING 2017; 44: 2084-2093.	7.277	8
Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Cama Armando, Ravegnani M, D'Apolito G, Raso Alessandro, Milanaccio Claudia, da Costa Leite C, Garre' Maria Luisa, Rossi A. Added value of diffusion weighted imaging in pediatric central nervous system embryonal tumors surveillance. Oncotarget 2017; 8: 60401-60413.	5.168	6
Paladini Dario, Deloison B, Rossi Andrea, Chalouhi GE, Gandolfo Carlo, Sonigo P, Buratti Silvia, Millischer AE, Tuo Giulia, Ville Y, Pistorio Angela, Cama Armando, Salomon LJ. Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases. ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2017; 50(2): 192-199.	4.71	6
Tortora Domenico, Mattei PA, Navarra R, Panara V, Salomone R, Rossi Andrea, Detre JA, Caulo M. Prematurity and brain perfusion: Arterial spin labeling MRI. NeuroImage-Clinical 2017; 26: 401-407.	4.348	6
Merello Elisa, Tattini L, Magi A, Accogli A, Piatelli Gianluca, Pavanello Marco, Tortora Domenico, Cama Armando, Kibar Z, Capra Valeria, De Marco Patrizia. Exome sequencing of two Italian pedigrees with non-isolated Chiari malformation type I reveals candidate genes for cranio-facial development. EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 2017; 25: 952-959.	4.287	6
Malova M, Rossi Andrea, Severino Mariasavina, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Sannia Andrea, Cama Armando, Ramenghi Luca Antonio. Incidental findings on routine brain MRI scans in preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2017; 102(1): F73-F78.	4.099	6
Romaniello R, Arrigoni F, Panzeri E, Poretti A, Micalizzi A, Citterio A, Bedeschi MF, Berardinelli A, Cusmai R, D'Arrigo S, Ferraris A, Hackenberg A, Kuechler A, Mancardi Margherita, Nuovo S, Oehl-Jaschkowitz B, Rossi Andrea, Signorini S, Tüttelmann F, Wa	3.967	3

---

Tubulin-related cerebellar dysplasia: definition of a distinct pattern of cerebellar malformation. EUROPEAN RADIOLOGY 2017; 27: 5080-5092.		
Camia F, Pisciotta L, Morana Giovanni, Schiaffino Maria Cristina, Renna Salvatore, Carrera P, Ferrari M, Baglietto Maria Giuseppina, Veneselli Edvige, Siri L, Mancardi Maria Margherita. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? CEPHALALGIA 2017; 37: 1202-1206.	3.609	6

---

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

A partire dal 2017 ad oggi è in essere il seguente studio, in collaborazione con la Pediatria II e la Radiologia, che ha per titolo "AIG e Articolazione Temporomandibolare: diagnosi precoce e prospettive terapeutiche".

Tale studio ha i seguenti obiettivi.

- valutare l'incidenza e prevalenza di interessamento di malattia dell'ATM in corso delle varie forme di AIG;
- individuare criteri clinici e di imaging standardizzati per lo screening dell'ATM in corso di AIG
- monitorare la progressione delle alterazioni morfologiche cranio-facciali in corso di AIG;

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

1. Dipartimento di Scienze Biomediche (Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria – Corso di Laurea in Igiene Dentale), Università degli Studi di Genova.
2. Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano - Polo S. Paolo - Dipartimento di Scienze Biologiche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Valutazione del dolore oro-facciale e disordini temporo mandibolari in pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica Giovanile*

**Obiettivo**

Valutare l'incidenza dei disordini temporomandibolari e, dei sintomi ad essi correlati in pazienti affetti da sindrome fibromialgica giovanile.

**Descrizione**

Trattasi di studio osservazionale.

Per stimare la frequenza dei DTM nei soggetti affetti da fibromialgia è stato elaborato un protocollo diagnostico basato su un scheda clinico-anamnestica a risposta multipla che verrà compilata durante le visite di follow-up. La scheda clinica è suddivisa in due parti: La prima parte del questionario è basata sui sintomi soggettivi riferiti dal paziente. La seconda parte della scheda è di competenza del medico odontoiatra il quale tramite l'esame clinico valuterà il coinvolgimento patologico delle strutture articolari e muscolari del complesso cranio-maxillo-facciale riportando poi i dati raccolti nelle rispettive tabelle. L'esame clinico verrà condotto secondo i criteri diagnostici dettati dai DC/TMD.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, Istituto G. Gaslini

Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano

Polo S. Paolo - Dipartimento di Scienze Biologiche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

---

**U.O.S.D. Hospice (percorso iniziato come Assistenza Domiciliare)**


---

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

Nel 2017 sono stati presentati al Comitato Etico 2 studi relativi all'utilizzo della Gabapentina come farmaco antalgico in ambito pediatrico:

GABA-1 : Randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, multicentre, non-inferiority phase-III study to compare the pharmacokinetic, efficacy and safety of gabapentin liquid formulation to tramadol in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing moderate to severe chronic neuropathic or mixed pain.

Per questo studio è stata fatta Side Visit di attivazione del centro a fine anno.

GABA-2: Randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre study to evaluate the safety, pharmacokinetic, efficacy of gabapentin liquid formulation as add-on to morphine in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing severe chronic neuropathic or mixed pain.

Per questo studio non è ancora stata fatta Side Visit di attivazione del centro.

Non è stato ancora bandita una procedura comparativa per il conferimento di un contratto per una infermiera referente per la valutazione dei pazienti candidati agli studi in oggetto.

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

Il dott. Manfredini è membro (rappresentante di Macro-Area Nord-Ovest) del Consiglio Direttivo Nazionale della Società Italiana di Cure Palliative, referente per l'ambito pediatrico.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Paediatric Palliative Care Overview in Europe: status of the art and new recommendations*

**Obiettivo**

Migliorare la qualità dell'assistenza ai bambini con condizioni life limiting or life threatening e le loro famiglie in Europa.

**Descrizione**

1. Mappatura, nei paesi partecipanti, dell'attività di cure palliative pediatriche in termini di distribuzione sul territorio e funzionamento.
2. Confronto dei dati ottenuti con gli standard e le raccomandazioni pubblicate, nonché alle politiche di assistenza sanitaria proprie di ogni nazione.
3. Rilevazione della capacità di soddisfazione dei bisogni e delle aspettative degli ospedali pediatrici.
4. Analisi dei fattori di disuguaglianza all'accesso alle cure palliative pediatriche.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

1.a (Coordinator) Philippe Le Moine	CHRU Brest Equipe Ressource Régionale Soins Palliatifs Pédiatrique, Rennes	France
1.b Sara Calmanti		

2. Guillaume Robert	Equipe Ressource Régionale Soins Palliatifs Pédiatrique, CHU Rennes	France
3. Julie Ling	European Association of Palliative Care	Ireland
4. Maria Brenner	Trinity College Dublin	Ireland
5. Phil Larkin	Trinity College Dublin, European Association of Palliative Care	Ireland
7. Luca Manfredini	Istituto di Ricerca Giannina Gaslini	Italy
8. Boris Zernikow	Deutsches Kinderschmerzzentrum und Kinderpalliativzentrum Datteln	Germany
9. Julia Wager	Deutsches Kinderschmerzzentrum und Kinderpalliativzentrum Datteln	Germany
10. Inger Kristensson Hallström	Lund University Department of Health Sciences	Sweden
11. Marie Friedel	Université catholique de Louvain (UCL)	Belgium
12. Chantal Wood	CHU Limoges	France
13. Huda Abu-Saad Huijer	American University of Beirut	Lebanon
14. Yvonne Engels	RadboudUMC, Nijmegen	The Netherlands
15. Finella Craig	Great Ormond Street Hospital	United Kingdom
16. Ricardo Javier Martino Alba	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid	Spain
17. Vincent Morel	CHU Rennes	France

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Benini F, Vecchi R, Lazzarin P, Jankovic M, Orsi L, Manfredini Luca, Drigo P, Sellaroli V, Gangemi M, Spizzichino M, Orzalesi M. The rights of the dying child and the duties of healthcare providers: the "Trieste Charter". TUMORI 2017; 103(1): 33-39.	1.233	0.5

**U.O.S.D. Microchirurgia ricostruttiva e chirurgia della mano**

---

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

La U.O.S.D. si occupa della riparazione tissutale a vari livelli in campo ortopedico.

Uno degli ambiti di pertinenza è la Chirurgia del sistema nervoso periferico per fatti traumatici, compressivi, malformativi o neoplastici. Particolarmente sviluppato è il trattamento delle Paralisi Ostetriche del plesso brachiale, sia per la parte di ricostruzione del plesso brachiale lesionato ma anche per tutti gli interventi di chirurgia secondaria necessari sui vari distretti scheletrici (transfer nervosi e/o muscolari, osteomie derotative, capsuloplastiche etc).

Il campo di studio ha dato esito a lavori scientifici e relazioni congressuali e continua ad essere approfondito nella programmazione del prossimo triennio.

Nella complessa programmazione del trattamento oncologico Tumori del sistema Muscolo-scheletrico dell'osso la fase ricostruttiva nelle sue varie espressioni trova spesso necessità di avvalersi della Microchirurgia ricostruttiva. Questo è un ulteriore campo di attività assistenziale con forti ricadute scientifiche.

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

Gruppo di studio dei nervi periferici e del plesso brachiale della Società Italiana di Microchirurgia

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Studio delle reinnervazione di distretti muscolari per mezzo di transfer nervosi nelle lesioni ostetriche del plesso brachiale*

**Obiettivo**

Dimostrare che i transfer nervosi effettuati nei primi anni di vita consentono di evitare gli interventi di chirurgia ortopedica secondaria che solitamente vengono eseguiti per compensare le deformità dell'arto superiore paretico,svilupate durante la crescita.

**Descrizione**

Confronto retrospettivo e prospettico di pazienti affetti da paralisi ostetrica divisi per tipo di paralisi e sottoposti a chirurgia nervosa confrontati con pazienti con simili lesioni ma che hanno affrontato procedure chirurgiche macroscopiche valutando l'outcome dei due gruppi

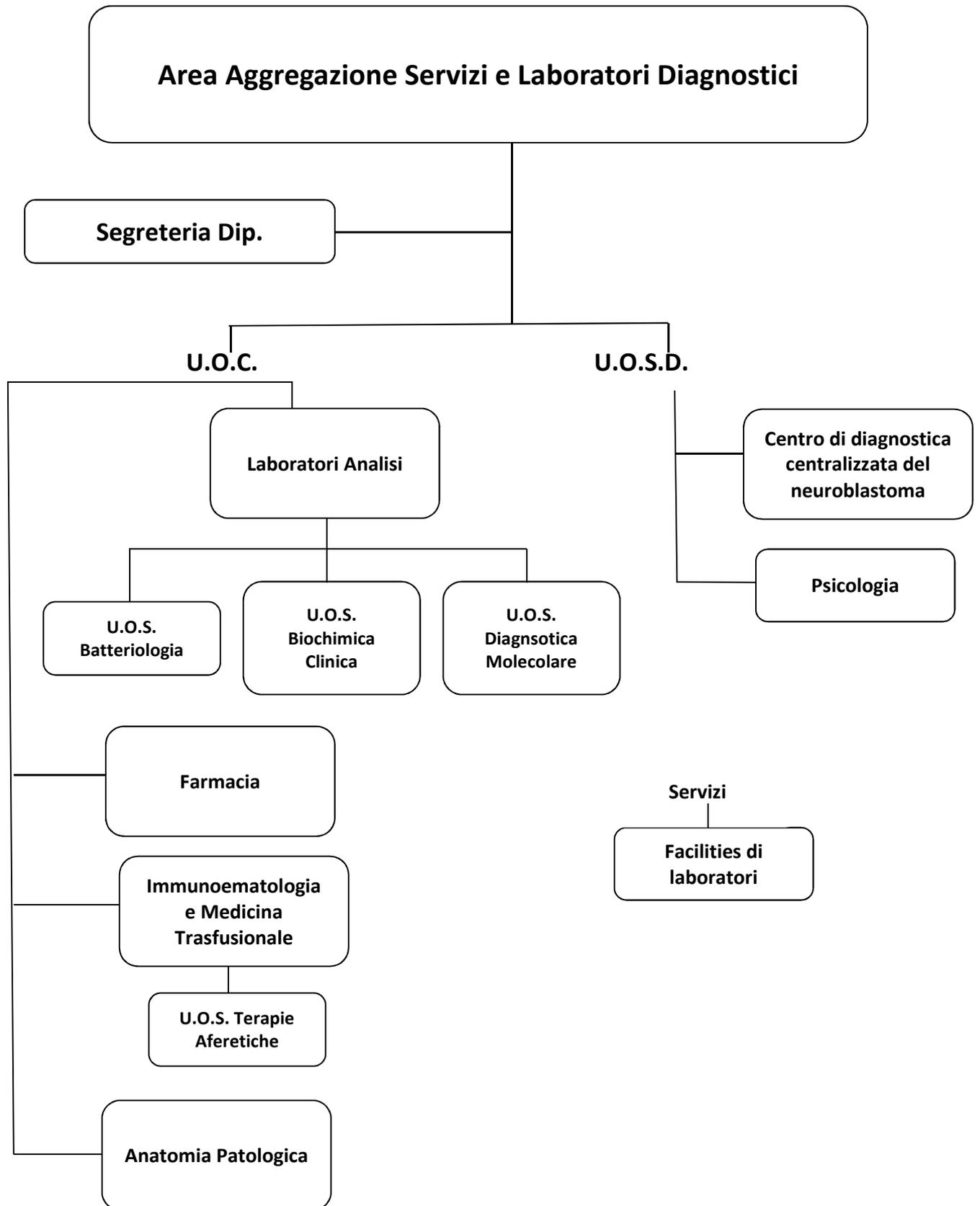
**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- U.O.C. Ortopedia
- U.O.C. Neuropsichiatra infantile
- U.O.C. Chirurgia
- U.O.C. Neurochirurgia
- U.O.C. Terapia fisica e riabilitazione
- U.O.C. Radiologia
- U.O.C. Neuroradiologia
- U.O.C. Anestesiologia

Collaborazione esterna con Gruppo di studio dei nervi periferici e del plesso brachiale della Società Italiana di Microchirurgia.

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Sénès Filippo, Catena Nunzio, Dapelo E, Senes J. Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS-PART B 2017; 26(1): 14-20.	0.638	1



## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

### **Sviluppo di micrometodi per il dosaggio di farmaci e metaboliti utilizzando la tecnologia gold-standard (cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa-tandem ad alta risoluzione). Validazione di metodi per uso clinico secondo linee guida internazionali**

Nel corso del 2017 il laboratorio ha rinnovato la strumentazione (gold standard per il dosaggio dei farmaci): cromatografia ad alte prestazioni UPLC-MS/MS (UHPLC Ultimate 3000 accoppiati a 2 differenti spettrometri a triplo quadrupolo : TSQ Quantum Access Max, TSQ Endura della ThermoScientific oltre che due nuovi HPLC (Ultimate 3000 ThermoScientific) accoppiati a rivelatori UV, Questa tecnologia consente il dosaggio quantitativo di una notevole varietà di molecole a partire da volumi ridotti di campioni biologici.

Il settore ha sviluppato inoltre un notevole expertise per quanto riguarda:

- Sviluppo di tecniche estrattive da differenti matrici biologiche (liquido-liquido, SPE, proteinprecipitation, SPE on line)
- Sviluppo di Tecniche di Microsampling (mediante driedblood spot, dried plasma spot, volumetricabsorptivemicrosamplingdevices o VAMS)
- Sviluppo di metodi HPLC-UV, EC, FI, UHPLC-DAD, LC-MS/MS
- Validazione dei metodi quantitativi seguendo le linee guida FDA, ICH e EMA (vedi procedure di laboratorio SOP CHI 0705385: procedure di validazione di metodi bioanalitici, CHI 0705354: integrazione dei cromatogrammi, CHI 0705353: criteri di accettazione dei batch analitici)
- Molte metodiche sviluppate e validate sono utilizzate come metodi di routine del Laboratorio Centrale di Analisi (dosaggio piperacillina, tazobactam, linezolid, meropenem, ceftazidime, colistina, amfotericina B, isavuconazolo, micafungina, teicoplanina, tigeciclina, amoxicillina, vancomicina, gentamicina, tobramicina e ruxolitinib).

Il laboratorio può perciò essere considerato all'avanguardia per il proprio settore come confermato dalle numerose pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni e dalla partecipazione (come speaker) a congressi e conferenze del settore.

Nel corso del 2017 abbiamo inoltre partecipato ad una survey internazionale organizzata dall'azienda farmaceutica Basilea per il dosaggio di un nuovo farmaco antifungino (isavuconazolo) che ha coinvolto 34 laboratori europei (9 italiani) ottenendo ottime performance (vedi file allegato). I risultati verranno presentati al prossimo congresso ECMID e pubblicati su una rivista internazionale.

### **Cellule Natural Killer e HIV**

Allo scopo di analizzare la risposta immunitaria nativa in patologie ad eziologia virale abbiamo sviluppato un sistema di analisi di supratipizzazione HLA di classe I, che associato ad un analogo sistema di genotipizzazione dei loro recettori espressi dalle cellule "Natural Killer (NK)" ci da la possibilità di studiare la risposta immune nativa. L'uso combinato di tali marcatori genetici ha permesso di dimostrare il ruolo delle cellule NK nel controllare la viremia in soggetti con infezione da HIV, così che alcuni pazienti sebbene infetti erano in grado di controllare a lungo termine, anche decenni, senza necessità di alcuna terapia tale infezione. Questo dato è suggestivo di possibili interventi

terapeutici innovativi nel controllo delle infezioni virali studi collaborativi a tale scopo sono in corso.

### **Genetica batterica: sequenziamento di ceppi batterici farmaco-resistenti e analisi del microbioma**

E' proseguita anche quest'anno l'analisi di ceppi batterici allo scopo di poter limitare a livello ospedaliero le infezioni nosocomiali, compresa una accurata analisi genetica di batteri produttori carbapenemasi (CPE). A tale scopo sono state utilizzate le tecnologie più innovative nel campo del sequenziamento del DNA, per l'analisi dell'intero genoma dei ceppi batterici. Queste analisi ci permettono di definire la clonalità dei ceppi (stretta parentela) a scopo epidemiologico, basata sull'accurata analisi e comparazione crociata della sequenza di migliaia di geni batterici. Inoltre, queste analisi ci danno la possibilità di analizzare in dettaglio i geni codificanti ed i loro meccanismi di regolazione, per marcatori di resistenza al trattamento con antibiotici allo scopo di tracciare e contenere non solo i ceppi farmaco-resistenti, ma di poter avere informazioni sui ceppi più virulenti (produttori di tossine o fattori di virulenza).

Nel corso dell'anno abbiamo analizzato il microbioma intestinale di 220 soggetti per studiare la composizione delle differenti popolazioni microbiche in differenti patologie o condizioni cliniche. In particolare abbiamo chiuso con successo l'analisi del microbioma di soggetti con intolleranza al lattosio, che trattati allo scopo con prebiotici ha avuto una reversione della sintomatologia nel 84% degli individui analizzati. L'analisi statistica delle variazioni del popolazioni batteriche del microbioma intestinale è attualmente in corso. Sono, invece, ancora allo studio le popolazioni batteriche del microbioma intestinale associate a diverse patologie quali il diabete mellito di tipo I al suo esordio e nel tempo dove nel corso dell'anno abbiamo raccolto ed analizzato 38 casi, la disbiosi associata a sindrome metabolica. La disbiosi del microbioma intestinale nel caso di malattia di Hirschsprung è stata analizzata a livello di campionamento pre e post-operatorio con differenti prelievi nel tempo e soprattutto in caso di sospetta enterocolite, così da poter definire i ceppi batterici che ne possono essere causa più frequente.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stemcells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Divisione di Immunologia, trapianto e malattie infettive IRCCS San Raffaele Milano (HIV)
- U.O.C. Genetica Medica, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia, Istituto G. Gaslini
- Core Facilities, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Malattie Infettive, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Oncologia, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Ematologia, Istituto G. Gaslini
- U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, Istituto G. Gaslini

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Sviluppo di nuove tecnologie a specifico orientamento pediatrico nella diagnostica delle patologie infettive e nello studio del microbiota*

### **Obiettivo**

Riduzione tempi di identificazione dei patogeni anche in relazione alla sorveglianza e al monitoraggio delle infezioni nosocomiali, migliorare la gestione delle infezioni farmaco resistenti, sviluppo della diagnostica e dell'identificazione precoce di cluster nosocomiali attraverso NGS, implementazione di micrometodi nel dosaggio dei farmaci, studio del microbioma intestinale e non, ruolo NK cells nella resistenza alla progressione nei pazienti HIV+.

### **Descrizione**

Identificazione rapida batteri e miceti utilizzando spettrometria di massa, compresa la gestione delle infezioni da batteri carbapenemasi produttori (CPE). Validazione della identificazione dei ceppi batterici secondo standard internazionali. Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza e sviluppo di protocolli di trattamento per infezioni farmacoresistenti. Sviluppo di micrometodi per il dosaggio di farmaci e metaboliti utilizzando la tecnologia gold-standard (cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa-tandem ad alta risoluzione). Validazione di metodi per uso clinico secondo linee guida internazionali. Utilizzo della NGS per l'analisi del trascrittoma nelle neoplasie cerebrali e validazione della procedura in Real Time. Sviluppo di nuove tecniche di sequenziamento per l'analisi del supra-typing delle molecole HLA di classe I. Analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia. Studio dei meccanismi molecolari alla base della resistenza alla tigeciclina nelle infezioni da gram-. studio della metagenomica per l'analisi del microbioma intestinale e delle patologie correlate ad una sua disbiosi. Analisi del microbioma in specifiche condizioni patologiche(esordio di diabete di tipo 1, sindrome metabolica, malattia di Hirschprung, intolleranza al lattosio), studio di metagenomica riguardante lieviti e/o funghi, sviluppo di tecnologie per l'analisi del contenuto virale di un campione (Viroma).

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- U.O.C. Genetica Medica, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Istituto G. Gaslini
- Core Facilities, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Malattie Infettive, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Oncologia, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Ematologia, Istituto G. Gaslini
- U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, Istituto G. Gaslini
- Istituto di Microbiologia, Università di Ferrara (Herpes virus)
- Istituto di Ematologia, Università di Parma (Stemcells)
- Ematologia Pediatrica, Università di Padova (Leucemie e Linfomi)
- Divisione di Immunologia, trapianto e malattie infettive IRCCS San Raffaele Milano (HIV)

## PUBBLICAZIONI

Publicazione	IF	IF Ministeriale
Fabris A, Bruschi M, Santucci L, Candiano Giovanni, Granata S, Dalla Gassa A, Antonucci N, Petretto Andrea, Ghiggeri Gian Marco, Gambaro G, Lupo A, Zaza G. Proteomic-based research strategy identified laminin subunit alpha 2 as a potential urinary-specific biomarker for the medullary sponge kidney disease. KIDNEY INTERNATIONAL 2017; 91: 459-468.	8.395	8
Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, Cattaneo C, Raiola AM, Guidi S, Iori AP, Candoni A, Irrera G, Milone G, Marcacci G, Scimè R, Musso M, Cudillo L, Sica S, Castagna L, Corradini P, Marchesi F, Pastore D, et al. For AMC Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2017; 65: 1884-1896.	8.216	1.6
Bertaina A, Zorzoli Alessia, Petretto Andrea, Barbarito G, Inglese Elvira, Merli P, Lavarello Chiara, Brescia LP, De Angelis B, Tripodi Gino, Moretta L, Locatelli F, Airoidi Irma. Zoledronic acid boosts $\gamma\delta$ T-cell activity in children receiving $\alpha\beta$ + T and CD19+ cell-depleted grafts from an HLA-haplo-identical donor. OncoImmunology 2017; 6(2): e1216291.	7.719	8
Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. Oncotarget 2017; 8: 53194-53209.	5.168	6
Lualdi S, Zotto Genny, Zegarra-Moran Olga, Pedemonte Nicoletta, Corsolini Fabio, Bruschi M, Tomati V, Amico G, Candiano Giovanni, Dardis A, Cooper DN, Filocamo Mirella. In Vitro recapitulation of the site-specific editing (to Wild-Type) of mutant IDS mRNA transcripts, and characterization of IDS protein translated from the edited mRNAs. HUMAN MUTATION 2017; 38: 849-862.	4.601	6
Malnati MS, Ugolotti Elisabetta, Monti MC, Battista D, Vanni I, Bordo D, Sironi F, Larghero P, Di Marco Eddi, Biswas P, Poli G, Vicenzi E, Riva A, Tarkowski M, Tambussi G, Nozza S, Tripodi Gino, Marras Francesca, Maria A, Pistorio Angela, Biassoni Roberto Activating Killer Immunoglobulin Receptors and HLA-C: a successful combination providing HIV-1 control. Scientific Reports 2017; 7: 42470.	4.259	6

Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, Akdis M, Andrä I, Annunziato F, Bacher P, Barnaba V, Battistini L, Bauer WM, Baumgart S, Becher B, Beisker W, Berek C, Blanco A, Borsellino G, Boulais PE, Brinkman RR, Büscher M, Busch DH, Bushnell TP, Cao X, Cavani A, Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 2017; 47: 1584-1797.	4.227	6
Musante I, Mattinzoli D, Otescu LA, Bossi S, Ikehata M, Gentili C, Cangemi Giuliana, Gatti C, Emionite L, Messa P, Ravazzolo Roberto, Rastaldi MP, Riccardi D, Puliti Aldamaria. Phenotypic characterization of Grm1(crv4) mice reveals a functional role for the type 1 metabotropic glutamate receptor in bone mineralization. BONE 2017; 94: 114-123.	4.14	6
Colletti M, Petretto Andrea, Galardi A, Di Paolo V, Tomao L, Lavarello Chiara, Inglese Elvira, Bruschi M, Lopez AA, Pascucci L, Georger B, Peinado H, Locatelli F, Di Giannatale A. Proteomic Analysis of Neuroblastoma-Derived Exosomes: New Insights into a Metastatic Signature. PROTEOMICS 2017; 17: 1600430.	4.041	6
Ferrari N, Granata I, Capaia M, Piccirillo M, Guarracino MR, Venè R, Brizzolara A, Petretto A, Inglese E, Morini M, Astigiano S, Amaro AA, Boccardo F, Balbi C, Barboro P. Adaptive phenotype drives resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Cell Communication and Signaling 2017; 15: 51.	3.943	2

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

*Selezione di popolazioni di soggetti sani stratificati per età, sesso e specifiche caratteristiche da utilizzare come campioni di controllo negli studi collaborativi con gruppi di ricerca*

**Obiettivo**

Identificare per tipologia, numerosità, caratteristiche fisiche, biologiche e genetiche coorti di soggetti sani all'interno dei donatori di sangue/plasma/piastrine afferenti al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

**Descrizione**

Lo studio di coorti di pazienti per l'identificazione di marcatori specifici di patologia necessita il confronto con popolazioni di riferimento clinicamente sane e confrontabili per caratteristiche (età, sesso ecc).

Nel corso del 2017 sono state avviate collaborazioni con diversi gruppi di ricerca all'interno dell'istituto per identificare coorti di soggetti sani da utilizzare quali popolazioni di controllo all'interno di specifici progetti di ricerca. In particolare abbiamo selezionato popolazioni di controllo all'interno di 3 studi clinici:

- 1) Farmacogenetica nelle epilessie focali e generalizzate: criteri predittivi di farmacoresistenza e ricerca di fattori genetici predisponenti.
- 2) Microbioma e rapporti tra intestino e SNC nelle patologie neuropsichiatriche del bambino e dell'adulto.
- 3) Analisi dei telomeri nei pazienti pediatrici con insufficienza midollare in rapporto alla popolazione sana di riferimento.

La selezione dei soggetti, previo specifico consenso informato, è stata attuata nell'ambito dei donatori di sangue previa valutazione anamnestica/laboratoristica e strumentale. Per le specifiche esigenze dei singoli studi è stata eseguita la raccolta di campioni biologici (sangue, urine, feci) al di fuori della donazione in coerenza a quanto richiesto dagli algoritmi previsti per i singoli studi.

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Cattedra di Immunologia Clinica Università degli Studi di Genova
- Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Core Facilities, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare, IRCCS Gaslini

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Selezione di popolazioni di soggetti sani stratificati per età, sesso e specifiche caratteristiche da utilizzare come campioni di controllo negli studi collaborativi con gruppi di ricerca*

**Obiettivo**

Identificare per tipologia, numerosità, caratteristiche fisiche, biologiche e genetiche coorti di soggetti sani all'interno dei donatori di sangue/plasma/piastrine afferenti al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

**Descrizione**

Lo studio di coorti di pazienti per l'identificazione di marcatori specifici di patologia necessita il confronto con popolazioni di riferimento clinicamente sane e confrontabili per caratteristiche (età, sesso ecc). La normativa vigente prevede che tutti i soggetti coinvolti negli studi scientifici sia esaurientemente informata delle caratteristiche degli studi in cui vengono coinvolti e dia il proprio consenso informato al riguardo. I donatori di sangue vengono selezionati in quanto sani ad ogni donazione attraverso una valutazione anamnestica/laboratoristica e strumentale e costituiscono una fonte potenziale di coorti di controllo per gli studi scientifici. Obiettivo dello studio è reclutare, in accordo con i diversi gruppi di ricerca che necessitano di popolazioni di controllo sane, gruppi di controllo dedicati, di cui viene verificato lo stato di salute, predisposto e sottoposto a firma il consenso informato e verificato/eseguito ogni ulteriore approfondimento diagnostico sia ritenuto necessario. Per le specifiche esigenze dei singoli studi viene inoltre programmata la raccolta di campioni biologici al di fuori della donazione in coerenza a quanto richiesto dagli algoritmi previsti per i singoli studi.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- Dipartimento di Emato-Oncologia IRCCS G. Gaslini
- SIT E.O. Ospedali Galliera
- Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Gaslini
- Laboratorio Analisi, IRCCS Gaslini
- Core Facilities, IRCCS Gaslini
- Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapia cellulare, IRCCS Gaslini

**PUBBLICAZIONI**

	IF	IF Ministeriale
Bertaina A, Zorzoli Alessia, Petretto Andrea, Barbarito G, Inglese Elvira, Merli P, Lavarello Chiara, Brescia LP, De Angelis B, Tripodi Gino, Moretta L, Locatelli F, Airoidi Irma. Zoledronic acid boosts $\gamma\delta$ T-cell activity in children receiving $\alpha\beta^+$ T and CD19+ cell-depleted grafts from an HLA-haplo-identical donor. <i>Oncolmunology</i> 2017; 6(2): e1216291.	7.719	8
Ferretti Elisa, Hohaus S, Di Napoli A, Belmonte B, Cuccaro A, Cupelli E, Galli E, Rufini V, Tripodi Gino, Fraternali-Orcioni G, Pistoia V, Corcione Anna. Interleukin-31 and thymic stromal lymphopoietin expression in plasma and lymph node from Hodgkin lymphoma patients. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 85263-85275.	5.168	6
Morandi Fabio, Barco Sebastiano, Stigliani S, Croce M, Persico L, Lagazio C, Scuderi F, Belli Maria Luisa, Montera Mariapina, Cangemi Giuliana, Pozzi S, Rigo V, Scaruffi P, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Pistoia V, Ferrini S, Corrias Maria Valeria. Altered erythropoiesis and decreased number of erythrocytes in children with neuroblastoma. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 53194-53209.	5.168	6

Malnati MS, Ugolotti Elisabetta, Monti MC, Battista D, Vanni I, Bordo D, Sironi F, Larghero P, Di Marco Eddi, Biswas P, Poli G, Vicenzi E, Riva A, Tarkowski M, Tambussi G, Nozza S, Tripodi Gino, Marras Francesca, Maria A, Pistorio Angela, Biassoni Roberto Activating Killer Immunoglobulin Receptors and HLA-C: a successful combination providing HIV-1 control. Scientific Reports 2017; 7: 42470.	4.259	6
Barco Sebastiano, Castagnola Elio, Moscatelli Andrea, Rudge J, Tripodi Gino, Cangemi Giuliana. Volumetric adsorptive microsampling-liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of four antibiotics in human blood: Method development, validation and comparison with dried blood spot. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2017; 25: 704-710.	3.255	6
Barco Sebastiano, Zunino A, D'Avolio A, Barbagallo Laura, Maffia Angelo, Tripodi Gino, Castagnola Elio, Cangemi Giuliana. A rapid and robust UHPLC-DAD method for the quantification of amphotericin B in human plasma. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2017; 138: 142-145.	3.255	6
Faraci Maura, Giardino Stefano, Lanino Edoardo, Morreale Giuseppe, Ghibauda Emilia Maria, Francesia Berta M, Risso Marco, Castagnola Elio, Ripaldi M, Moscatelli Andrea, Ghigliotti G. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY 2017; 39(4): 254-258.	1.076	1

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2017 sono state completate o sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di tumore neuroblastico periferico afferenti alla UOC nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2017, alla raccolta di dati su oltre 133 nuovi pazienti, ed è prevedibile che entro la fine dell'anno i casi centralizzati e indagati raggiungano circa il 95% dei casi diagnosticati sul territorio nazionale. Queste attività hanno consentito di ampliare il pannello di indagini immunoistochimiche allestite a scopo diagnostico e prognostico; sono state inoltre validate le indagini immunoistochimiche correlate, quali nuovi markers di possibile aggressività biologica o risposta ai nuovi protocolli di trattamento su pazienti selezionati (segnatamente lo studio della amplificazione del gene ALK e le indagini di espressione delle proteine MYCN e c-MYC, correlate alla possibile individuazione di pazienti a rischio prognostico particolarmente grave, nell'ambito della definizione di un protocollo cosiddetto "ultra-high risk"). Lo Studio della malattia residua minima in pazienti affetti da neuroblastoma (all'esordio e in varie fasi di malattia), mediante indagine immunocitochimica con anticorpo anti-GD2 su campioni di aspirato midollare e raccolte aferetiche ha ulteriormente arricchito lo studio cooperativo internazionale sulla malattia residua minima nel NB, di cui la casistica italiana costituisce l'apporto più numeroso e qualitativo. L'indagine ha fornito dati importanti per la definizione di linee guida internazionali sulla valutazione della malattia residua minima in pazienti affetti da NB su aspirati midollari e su biopsie osteo-midollari, in corso di validazione.

### Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017

Dr. Mirco Ponzoni. Valutazione dell'efficacia terapeutica di nuovi agenti anti-tumorali (anti-angiogenici, induttori di apoptosi, immunomodulatori) in modelli animali.

Dr. Varesio. Progetto NEXT (NB EXosomes Treatment): Caratterizzazione istopatologica e morfologica dei tessuti tumorali all'esordio e in risposta alla chemioterapia, valutazione corredata da indagini immunoistochimiche.

Dr. Varesio. Progetto: "Hypoxia signatures in primary tumors and blood exosomes are prognostic biomarkers for neuroblastoma patients": analisi morfologiche e immunoistochimiche del grado di ipossia nei tumori neuroblastici periferici.

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Studio istologico e biomolecolare di casistiche di patologia oncologica pediatrica*

### Obiettivo

Per il triennio 2018-2020 continueremo e approfondiremo le indagini in corso nel 2017 sulle principali patologie oncologiche pediatriche, per meglio definirne le caratteristiche istologiche e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento. Ci occuperemo in particolare dei tumori neuroblastici periferici (TNP) diagnosticati in Italia nei Centri di Oncologia Pediatrica Italiani (AIEOP) e di un particolare gruppo di lesioni melanocitarie, i tumori di Spitz atipici (AST), appannaggio pressoché esclusivo, o nettamente prevalente, dell'età pediatrica.

**Descrizione**

Per il triennio 2018-2020 continueremo e approfondiremo le indagini in corso nel 2017 sulle principali patologie oncologiche pediatriche, per meglio definirne le caratteristiche istologiche e bio-molecolari in base ai quali sviluppare nuovi protocolli di trattamento. Ci occuperemo in particolare dei tumori neuroblastici periferici (TNP) diagnosticati in Italia nei Centri di Oncologia Pediatrica Italiani (AIEOP) e di un particolare gruppo di lesioni melanocitarie, i tumori di Spitz atipici (AST), appannaggio pressoché esclusivo, o nettamente prevalente, dell'età pediatrica.

**Descrizione:** Il neuroblastoma (NB), è il più frequente tumore solido pediatrico, i cui principali fattori prognostici sono l'età, l'estensione della malattia alla diagnosi, la classificazione istopatologica e le alterazioni genetiche. I progetti di ricerca sul NB in corso presso la UOC di Anatomia Patologica sono estesi alla quasi totalità della casistica italiana che viene centralizzata presso l'Istituto G. Gaslini. Per ogni paziente pervengono sia all'esordio che durante il trattamento e/o l'eventuale recidiva, campioni tumorali e biologici per la completa caratterizzazione della neoplasia. La disponibilità dei dati raccolti nella biobanca integrata tessuto-genomica (BIT) creata nel 2008, che genera un data base collegato al registro italiano NB, contenente dati clinici di oltre 3700 pazienti, costituisce un ulteriore punto di forza di questa ricerca. Fra i possibili marcatori prognostici di più recente individuazione, la valutazione dell'espressione delle proteine MYCN e c-MYC nei tumori indifferenziati, costituisce una delle linee di indagine più promettenti.

Gli AST sono lesioni con caratteri biologici non completamente noti e comportamento clinico caratterizzato da variabile rischio di recidive e di metastasi, solitamente loco-regionali, raramente disseminate. Nella UOC di Anatomia Patologica viene correntemente utilizzato un "panel" di sonde FISH per la valutazione dei geni RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13) e cen 6, che mostra una buona correlazione con gli altri criteri discriminanti tra lesioni melanocitarie benigne e maligne. Nel corso del 2016 abbiamo introdotto la valutazione della delezione del gene CDKN2A (9p21) e del gain del gene c-myc (8q24) per identificare sottogruppi a comportamento clinico potenzialmente più aggressivo. Si può prevedere che queste indagini, al momento appannaggio di pochi centri altamente specializzati, entrino in un futuro ormai prossimo nel corredo diagnostico di queste patologie.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**Collaborazioni Interne

U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.S.D. Centro di Trapianto di midollo osseo, U.O.C. Chirurgia, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia; U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Laboratorio Analisi, U.O.S.D. Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali post natali e Terapie Cellulari, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Neurochirurgia.

Collaborazioni Esterne

Childrens Hospital of Los Angeles, USA, Oslo University Hospital Radiumhospitalet (Oslo, Norway), Children's Oncology Group Neuroblastoma Pathology Reference Laboratory; Laboratorio Fondazione NB, Padova; U.O.C. Terapia Immunologica, IRCCS S.Martino-IST, Genova; UU.OO. anatomia patologica e oncologia pediatrica afferenti alla Associazione

Italiana di Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). Laboratori biomolecolari ENQUA (European Neuroblastoma Quality Assessment Group).

## PUBBLICAZIONI

	IF	IF Ministeriale
Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harreld JH, Dalton JD, Mulcah Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2017; 35: 2934-2941.	24.008	15
Morana Giovanni, Piccardo A, Tortora Domenico, Puntoni M, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Ravegnani M, Consales Alessandro, Mascelli S, Raso A, Cabria M, Verrico A, Milanaccio Claudia, Rossi Andrea. Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F-DOPA PET. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING 2017; 44: 2084-2093.	7.277	8
Nocera A, Tagliamacco A, Cioni M, Innocente A, Fontana I, Barbano Giancarlo, Carrea Alba Maria, Ramondetta M, Sementa Angela Rita, Basso S, Quartuccio G, Klersy C, Bertocchi M, Verrina Enrico, Garibotto G, Ghiggeri Gian Marco, Cardillo M, Comoli P, Ginevr Kidney Intragraft Homing of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Is an Essential Step of Antibody-Mediated Damage but Not Per Se Predictive of Graft Loss. AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 2017; 17(3): 692-702.	6.165	6
Antonelli M, Raso Alessandro, Mascelli Samantha, Gessi M, Nozza Paolo, Coli A, Gardiman MP, Arcella A, Massimino M, Buttarelli FR, Giangaspero F. SMARCB1/INI1 Involvement in Pediatric Chordoma: A Mutational and Immunohistochemical Analysis. AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY 2017; 41: 56-61.	5.363	6
Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, Didato G, Villani F, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Consales Alessandro, Martinoni M, Vornetti G, Zenesini C, Efisio Marras C, Specchio N, De Palma L, Rocchi R, Giordano F, Tringali G, Nozza Pao Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. EPILEPSIA 2017; 58: 1832-1841.	5.295	6

Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Cama Armando, Ravegnani M, D'Apolito G, Raso Alessandro, Milanaccio Claudia, da Costa Leite C, Garre' Maria Luisa, Rossi A. Added value of diffusion weighted imaging in pediatric central nervous system embryonal tumors surveillance. <i>Oncotarget</i> 2017; 8: 60401-60413.	5.168	6
Sacco Oliviero, Moscatelli Andrea, Nozza Paolo, Rossi Giovanni A. Respiratory Distress in a 3-Month-Old Infant with a Mass Obstructing the Right Main-Stem Bronchus: An Unusual Localization of Infantile Hemangioma. <i>JOURNAL OF PEDIATRICS</i> 2017; 182: 397.	3.874	6
Pezzolo Annalisa, Sementa Angela Rita, Lerone Margherita, Morini Martina, Ognibene Marzia, Defferrari Raffaella, Mazzocco Katia, Conte Massimo, Gigliotti Anna Rita, Garaventa Alberto, Pistoia V, Varesio Luigi. Constitutional 3p26.3 terminal microdeletion in an adolescent with neuroblastoma. <i>CANCER BIOLOGY &amp; THERAPY</i> 2017; 18(5): 285-289.	3.294	4
Ognibene Marzia, Cangelosi Davide, Morini Martina, Segalerba Daniela, Bosco Maria Carla, Sementa Angela Rita, Eva Alessandra, Varesio Luigi. Immunohistochemical analysis of PDK1, PHD3 and HIF-1 $\alpha$ expression defines the hypoxic status of neuroblastoma tumors. <i>PLoS One</i> 2017; 12: e0187206.	2.806	6
Barba C, Specchio N, Guerrini R, Tassi L, De Masi S, Cardinale F, Pellacani S, De Palma L, Battaglia D, Tamburrini G, Didato G, Freri E, Consales Alessandro, Nozza Paolo, Zamponi N, Cesaroni E, Di Gennaro G, Esposito V, Giulioni M, Tinuper P, Colicchio G, Increasing volume and complexity of pediatric epilepsy surgery with stable seizure outcome between 2008 and 2014: A nationwide multicenter study. <i>EPILEPSY &amp; BEHAVIOR</i> 2017; 75: 151-157.	2.631	2

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Studio Shire sulla prevenzione della retinopatia del bambino prematuro. FOLLOW UP WLBW TRATTATI CON IGF-1 EV (PEDAL-Shin201)*

### **Obiettivo**

Valutare l'outcome neurologico e di neurosviluppo di neonati pretermine.

### **Descrizione**

Controlli anomali con l'utilizzo di scale di sviluppo (Bayley-III).

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Studio multicentrico internazionale finanziato da gruppo Shire, NPI IGG.

*Studio dei potenziali evocati somato-sensoriali a media e lunga latenza nella popolazione adolescenziale con non suicidal Self Injury (NSSI)*

### **Obiettivo**

Valutare l'elaborazione corticale-sensoriale negli adolescenti con funz.intellettivo nella norma ed agiti autolesivi.

### **Descrizione**

Esame SEP a lunga e media latenza da stimolazione del nervo mediano del polso e somministrazione di test psicometrici per valutare percezione sensoriale, teoria della mente, aspetti cognitivi e affettivi.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Università degli Studi di Genova, NPI IGG.

*Trial Clinico: Studio WDNBECK – Trattamento di pazienti con depressione maggiore, protocollo 12710°*

### **Obiettivo**

Studio randomizzato in doppio cieco Fluoxetina/Vormoxetina/Placebo in pazienti con d. depressivo maggiore.

### **Descrizione**

Studio su 12 settimane. Prime 4 settimane con placebo e BPI. Se dopo 2 settimane il paziente rientra ancora nei criteri di inclusione, viene randomizzato in uno dei diversi bracci dello studio.

*Studio esplorativo sulla rappresentazione grafica della nascita nei bambini prematuri*

### **Obiettivo**

Valutare la rappresentaz. mentale nei bambini pretermine della loro nascita ed il vissuto attuale dei genitori.

### **Descrizione**

Somministrazione test psicometrici a gruppo sperimentale e di controllo – somministrazione ai genitori del Parent Stress Index.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

NPI IGG – Università Studi di Genova – Scuola Materna La Rotonda – Istituto I.C. Marassi.

*Analisi dei microRNA circolanti, delle protein del plasma e del miobioma dell'intestino, associate ai dati clinici e di telemedicina per identificare nuovi biomarcatori diagnostici per la sindrome da fibromyalgia*

#### **Obiettivo**

Ottenere un quadro più ampio e completo della sindrome da fibromialgia , al fine di migliorarne la diagnosi e la terapia

#### **Descrizione**

Progetto collaborativo in cui verranno reclutati i pazienti affetti da fibromialgia e verranno raccolti i dati clinici.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Pediatria II IGG; Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma; Policlinico Umberto I – Università La Sapienza di Roma.

*Definizione di un protocollo di valutazione delle competenze cognitive e linguistiche di bambini con Complessi Bisogni Comunicativi*

#### **Obiettivo**

Individuare strumenti per ottenere una valutazione attendibile del funzionamento cognitivo, in particolare degli apprendimenti, e delle abilità linguistiche di bambini con Complessi Bisogni Comunicativi (bambini non verbali e deficit multisensoriali e motori).

#### **Descrizione**

Gli attuali strumenti standardizzati per la valutazione cognitiva e linguistica (intesa come *language*, non *speech*) non risultano adeguati al profilo di funzionamento di questi bambini con il risultato di delineare il progetto riabilitativo individualizzato su valutazioni qualitative e non quantitative, basate sull'adattamento di prove non costruite ad hoc. In tal ottica si farà riferimento alla cornice teorica e concettuale dell'ICF-CY.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Il progetto sarà svolto in collaborazione con l'UOC Medicina Fisica e Riabilitazione dell'IGG.

*Ricerca su attività terapeutiche complementari: Teatro-Danza-Terapia*

#### **Obiettivo**

Valutare l'efficacia della danza-terapia come trattamento complementare in bambini e adolescenti affetti da disturbi psichiatrici.

#### **Descrizione**

Attività di teatro-Danza-Terapia e valutazione attraverso checklist degli aspetti emotivi, fisici e delle abilità espressive dei partecipanti.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Università degli Studi di Genova, NPI IGG.

*Ricerche e progetti in ambito di Tutela dei Minori in tema di abuso e maltrattamento*

**Descrizione**

Collaborazione con osservatorio regionale sulla violenza alle donne e ai minori, attività di riferimento per maltrattamento e abuso per Istituto G.Gaslini e partecipazione al tavolo inter-dipartimentale per la tutela dei minori.

*Ricerca su attività terapeutiche complementari: Attività assistita con animali*

**Obiettivo**

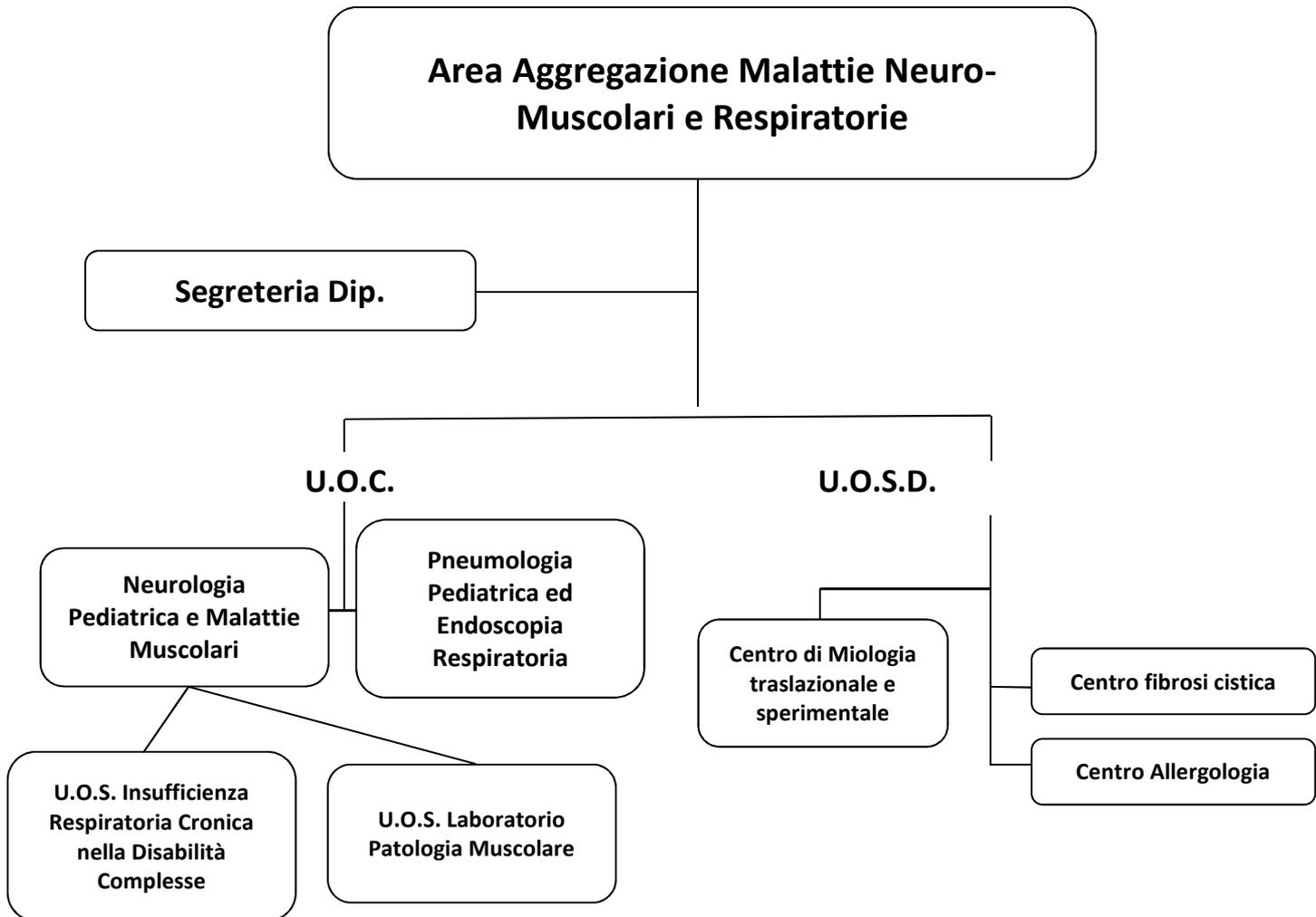
Favorire l'adesione del paziente alle terapie favorendo il processo di responsività alle cure.

**Descrizione**

La presenza di un animale può migliorare la qualità della vita e le condizioni di salute, garantisce la sostituzione di carenze affettive e ammortizza stress e conflitti.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Assoc. Il Porto dei Piccoli Onlus, NPI IGG.



**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

L'obiettivo generale è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. I risultati principali conseguiti sono stati i seguenti:

- Integrazione delle diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica).
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.
- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità.

**Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017**

Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli

School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison (USA)

Molecular Biochemistry and Pharmacology, University College, London (UK)

Experimental Epileptology, University of Tübingen (Germany)

Department of Cell Biology, Yale University, New Haven, Connecticut (USA)

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Studio dei meccanismi molecolari funzionali nella patogenesi delle malattie neuromuscolari e neurodegenerative: prospettive di nuovi indirizzi terapeutici*

**Obiettivi**

1. Sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici in distrofie muscolari primitive.
2. Identificazione di nuovi geni malattia e di nuovi meccanismi patogenetici nelle iperCKemie e distrofie muscolari primitive.
3. Identificazione di fattori genetici associati ad epilessie dell'infanzia.
4. Identificazione di fattori genetici associati alla risposta farmacologica ed agli eventi avversi nelle epilessie infantili mediante studi di associazione e di sequenziamento genomico.
5. Riprogrammazione cellulare di fibroblasti umani verso cellule nervose attraverso lo sviluppo di cellule staminali pluripotenti per lo studio di meccanismi patogenetici di epilessie geneticamente determinate.

**Descrizione**

Le malattie neurologiche sono responsabili del 50% della disabilità nel mondo (dati OMS) e, nella sola Europa, il 27% della popolazione è affetta da almeno una malattia del cervello. Incidenza e prevalenza delle malattie che richiedono l'intervento dello specialista sono rispettivamente il 2% ed il 10 % all'anno. L'orizzonte delle malattie di

interesse neurologico è particolarmente vasto anche in considerazione dell'evoluzione delle conoscenze che attribuiscono alla primaria disfunzione del sistema nervoso una serie notevole e particolarmente differenziata di quadro clinici. La nostra U.O.C. è impegnata nella Ricerca sulle malattie del Sistema Nervoso attraverso un'attività integrata tra diverse strutture per mezzo della condivisione di obiettivi e di programmi operativi finalizzati alla individuazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici ed Assistenziali efficaci, innovativi e sostenibili, nonché all'implementazione della Ricerca traslazionale in ambito Neurologico.

I gruppi di lavoro si integrano attraverso collaborazioni interdisciplinari con i reparti dell'Istituto, con i laboratori di pertinenza, con le associazioni di volontariato dedicate e con centri di riferimento italiani ed internazionali.

#### **Principali collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Prof. E. Veneselli
- U.O.C. Neurochirurgia, Dott. Armando Cama
- IRCCS Fondazione Stella Maris (UOC Medicina Molecolare), Calambrone, Pisa
- IRCCS Ospedale Bambino Gesù (UOC Malattie Muscolari e Neurodegenerative), Roma
- Ospedale Meyer (UOC Neurologia Pediatrica), Firenze
- Policlinico A. Gemelli (UOC Neuropsichiatria Infantile), Roma
- Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli
- Policlinico Universitario, Università di Catania
- Neuromuscular Center, Department of Neurology, Columbia University, New York (USA)
- Manchester Cancer Research Unit; University of Manchester; Manchester, UK
- Molecular Biochemistry and Pharmacology, University College, London (UK)
- Experimental Epileptology, University of Tübingen (Germany)
- Department of Cell Biology, Yale University, New Haven, Connecticut (USA)

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study G Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</i> 2017; 377: 1723-1732.	72.406	3
Striano Pasquale, Zara Federico. Epilepsy: Common and rare epilepsies share genetic determinants. <i>Nature Reviews Neurology</i> 2017; 13(4): 200-201.	20.257	15

Niturad CE, Lev D, Kalscheuer VM, Charzewska A, Schubert J, Lerman-Sagie T, Kroes HY, Oegema R, Traverso Monica, Specchio N, Lassota M, Chelly J, Bennett-Back O, Carmi N, Koffler-Brill T, Iacomino Michele, Trivisano M, Capovilla G, Striano Pasquale, Nawar Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features. BRAIN 2017; 140: 2879-2894.	10.292	8
Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, Lesca G, Ville D, Milh M, Villard L, Afenjar A, Chantot-Bastaraud S, Mignot C, Lardennois C, Nava C, Schwarz N, Gérard M, Perrin L, Doummar D, Auvin S, Miranda MJ, Hempel M, Brilstra E Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. BRAIN 2017; 140: 1316-1336.	10.292	4
Santiago-Sim T, Burrage LC, Ebstein F, Tokita MJ, Miller M, Bi W, Braxton AA, Rosenfeld JA, Shahrour M, Lehmann A, Cogné B, Küry S, Besnard T, Isidor B, Bézieau S, Hazart I, Nagakura H, Immken LL, Littlejohn RO, Roeder E; EuroEPINOMICS RES Consortium Auto Biallelic Variants in OTUD6B Cause an Intellectual Disability Syndrome Associated with Seizures and Dysmorphic Features. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 2017; 100: 676-688.	9.025	1.6
Severino Mariasavina, Zara Federico, Rossi Andrea, Striano Pasquale. Teaching NeuroImages: Figure of 8: The clue to the diagnosis of AMPD2 pontocerebellar hypoplasia (PCH9). NEUROLOGY 2017; 89: e172-e173.	8.32	4
Canafoglia L, Ferlazzo E, Michelucci R, Striano Pasquale, Magaouda A, Gambardella A, Pasini E, Belcastro V, Riguzzi P, Fanella M, Granata T, Beccaria F, Trentini C, Bianchi A, Aguglia U, Panzica F, Franceschetti S. Variable course of Unverricht-Lundborg disease: Early prognostic factors. NEUROLOGY 2017; 89: 1691-1697.	8.32	4
Zuberi SM, Striano Pasquale. The "plus" side of epilepsy phenotyping. NEUROLOGY 2017; 89: 1202-1203.	8.32	8
Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano Pasquale. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. MOVEMENT DISORDERS 2017; 32: 310-318.	7.072	8
Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano Pasquale, Baethmann M, Vari Maria Stella, Beccaria F, Zara Federico, Crowther LM, Joset P, Sticht H, Papuc SM, Rauch A. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B (6) -dependent epilepsy. JOURNAL OF MEDICAL GENETICS 2017; 54: 809-814.	5.451	6

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017****AREA PNEUMOLOGICA**

Ci siamo focalizzati soprattutto su due aree di ricerca clinica, entrambe riconducibili a sintomi respiratori ricorrenti/persistenti, scarsamente responsivi all'usuale terapia medica che il medico impiega nei sintomi respiratori tipici dell'età pediatrica, come il broncospasmo ricorrente, la difficoltà respiratoria e la tosse persistente anche al di fuori degli episodi infettivi. In entrambe le nostre due aree di ricerca, siamo ricorsi all'esame endoscopico delle vie aeree (broncoscopia), essenziale tra le altre procedure per diagnosticare e caratterizzare al meglio l'eziopatologia dei sintomi respiratori ricorrenti nel singolo paziente.

**Le compressioni estrinseche sulle vie aeree centrali da parte degli anelli vascolari**

Una causa non comune, ma potenzialmente grave, di disordini respiratori durante le età pediatriche è rappresentata da anomalie vascolari congenite che determinano compressioni estrinseche sulle vie aeree centrali da parte di anelli vascolari o vasi anomali.

Le forme più gravi sono di solito diagnosticate in occasione delle ormai routinarie ecografie fetali morfologiche, mentre le forme meno gravi sono per lo più diagnosticate solo in età successive, quando sintomi respiratori apparentemente senza causa o occasionali episodi di disfagia richiedono un inquadramento più approfondito come una radiografia o un'endoscopia. In letteratura viene riportato come circa due terzi dei casi rimanga "non diagnosticato" e per questo motivo, la vera incidenza di queste condizioni, stimato fino al 3%, è in realtà difficile da valutare.

Abbiamo pertanto rivisto la nostra casistica costituita da neonati e bambini con anelli vascolari anatomicamente completi allo scopo di valutarne la presentazione clinica e le manifestazioni più frequenti, l'età di esordio dei sintomi e quella di diagnosi, l'eventuale ricorso al trattamento chirurgico e gli esiti, soprattutto nei pazienti con alcune particolari anomalie come il doppio arco aortico e l'arco aortico destro con legamento sinistro. Su 35 bambini, 18 avevano un doppio arco aortico e 17 avevano un arco aortico destro di cui 8 con diverticolo associato a Kommerell.

Nell'intera popolazione, l'età media all'esordio dei sintomi, alla diagnosi e all'intervento era rispettivamente di 3,0 (3,0-36,0), 10,0 (1,0-72,0) e 36,0 (7,5-84,0) mesi. L'intervallo di tempo tra i) l'età alla comparsa dei sintomi e la diagnosi, ii) l'età all'esordio dei sintomi e l'intervento chirurgico e iii) l'età alla diagnosi e l'intervento chirurgico erano significativamente più bassi nel gruppo con doppio arco aortico rispetto al gruppo arco aortico destro ( $p < 0,05$ , ciascun confronto). In tutta la popolazione, le manifestazioni più frequenti alla diagnosi erano tosse cronica (74%), dispnea (37%), infezioni delle vie aeree distali (37%) e disfagia/rigurgito (34%), quest'ultimo sintomo significativamente più frequente nel gruppo con doppio arco aortico che nel gruppo con arco aortico destro ( $p < 0,05$ ). A causa della gravità dei sintomi e della mancanza di risposta al trattamento medico, tutti i pazienti sono stati sottoposti a broncoscopia per verificare in vivo il grado di compressione e la presenza di malacia di parete, quindi ad intervento chirurgico: resezione del minore tra i due archi del doppio arco aortico e rilascio dell'anello vascolare nei pz con arco aortico destro, con resezione del diverticolo di Kommerell, quando presente, e trasposizione dell'arteria succlavia sinistra all'arteria carotide

sinistra. L'aortopessi anteriore è stata eseguita in 4 pazienti. Non sono state segnalate complicanze rilevanti in entrambi i gruppi e la morbilità era principalmente correlata alla tracheomalacia o alla broncomalacia, che hanno prolungato la degenza postoperatoria. Alla valutazione di follow-up [mediana: 10 (9-13) mesi] dopo l'intervento chirurgico, in entrambi i gruppi è stata riportata una risoluzione dei sintomi gastroesofagei e un miglioramento dei sintomi respiratori, anche in quelli con malacia residua delle vie aeree. In entrambi i gruppi di pazienti, la terapia chirurgica può essere eseguita con una morbilità molto bassa e senza mortalità e con buoni risultati clinici.

### **Gli eventi ricorrenti di reflusso gastroesofageo con sintomi respiratori**

I disturbi respiratori ed il reflusso gastroesofageo (GER) coesistono frequentemente nell'infanzia e spesso una relazione causale tra queste due condizioni è difficile da provare, anche con l'ausilio di specifici test diagnostici. La patogenesi di questa condizione è multifattoriale, essendo correlata non solo alla frequenza e alla durata degli eventi di reflusso e alla capacità del paziente di evitare o limitare l'aspirazione, ma anche alle caratteristiche biochimiche del contenuto del reflusso. Con l'avvento della pH-impedenzometria, è diventato possibile dimostrare che i reflussi debolmente acidi e alcalini sono frequenti nella popolazione pediatrica e che possono indurre sintomi respiratori, come tosse persistente e/o notturna, bronchite e asma, infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore, apnea e laringospasmo. Per caratterizzare i cambiamenti infiammatori indotti da reflussi debolmente acidi, abbiamo sottoposto i pazienti con GER e sintomi respiratori cronici/ricorrenti a broncoscopia con lavaggio bronco alveolare. Nei 13 bambini con reflusso debolmente acido (WAR) e negli 11 bambini con reflusso acido (AR), il numero di cellule recuperate mediante BAL era simile e in entrambi i gruppi sono stati rilevati alveolite neutrofila ed un elevato "lipid index" ad indicare una cospicua inalazione di materiale alimentare nelle vie aeree. Nei soggetti con WAR, sono stati riscontrati una percentuale più elevata di cellule epiteliali, segno di maggior danno alle vie aeree. A supporto di questo risultato, è stata anche trovata una correlazione significativa tra la % di cellule epiteliali ed il numero di eventi di reflusso debolmente acidi. Infine, in entrambi i gruppi sono state osservate elevate concentrazioni nel BAL di sostanza P e di pepsina. Questi risultati dimostrano come gli eventi di reflusso debolmente acidi possano associarsi ad una significativa infiammazione delle vie aeree e a lesioni che, a causa dei meccanismi biochimici coinvolti, non sono probabilmente completamente prevenibili e / o contrastati dai trattamenti anti-acidi.

### **AREA FIBROSI CISTICA**

Il Centro regionale FC ha proseguito nel corso dell'anno 2017 la collaborazione con il Clinical Trial Network della Società Europea FC e in particolare ha partecipato attivamente a 3 studi clinici controllati internazionali.

E' continuata la collaborazione con Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Registro Italiano di patologia. La Prof.ssa Laura Minicucci fa parte del Comitato Scientifico del Registro come rappresentante della Società Italiana Fibrosi Cistica ed è coautore del Report dati Registro 2011-2014 pubblicato su Rivista Associazione Italiana Epidemiologia (Suppl 1. Gennaio-Febbraio 2018)

E' in atto la collaborazione con la UOC Laboratorio di Genetica Medica I.G.G. con l'istituzione di un corso di dottorato di Ricerca in Genetica applicata alla Fibrosi Cistica ("Verso un approccio personalizzato nella terapia della Fibrosi Cistica". Tutors: Nicoletta Pedemonte. Laura Minicucci Direttore Carlo Minetti).

## AREA ALLERGOLOGIA

E' stata aggiornata la Flow Chart IGG per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali, per il corretto utilizzo della adrenalina. L'adrenalina infatti è spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Nel corso del 2017, sono stati raccolti tutti i casi di sospetta anafilassi: in 6 di questi, l'anafilassi è stata accertata e diagnosticata secondo le indicazioni riportate nelle LG. L'applicazione della Flow Chart ha permesso in questi 6 casi l'utilizzo corretto con adrenalina intramuscolo

Per quanto riguarda lo studio dell'applicazione nella pratica clinica della Diagnostica Molecolare per la diagnosi di allergia, è stato condotto uno studio teso alla valutazione dell'impatto dell'età sui livelli sierici di IgE, partendo dai dati della letteratura, che suggeriscono come le funzioni del sistema immunitario, tra cui la produzione di IgE, diminuiscano progressivamente con gli anni. Sono stati analizzati con metodo ISAC, i sieri di 2788 pazienti [età media: 23 aa (1° e 3° quartili: 9.7-49.7 aa)] e sono stati dosate le IgE specifiche per singole molecole allergeniche come Phl p1, Bet v1, Ole e1, Cup a1, Par j2, Can f1, Der p2, e Fel d1. Il numero di test positivi (= sensibilizzazione) tendeva ad aumentare dalla nascita fino alla prima età adulta per le varie componenti molecolari (Phl p1, Bet v1, Ole e1, Cup a1, Par j2, Can f1, Der p2), tranne che per Fel d 1. I risultati dimostrano che i livelli sierici di IgE specifiche per le componenti molecolari di vari allergeni inalanti, tendono a diminuire con l'età, ma con differenze tra i vari allergeni. Questo fenomeno deve essere adeguatamente valutato nella gestione di pazienti allergici.

E' stato, inoltre, avviato l'arruolamento di paziente per l'esecuzione di uno studio nazionale, multicentrico, osservazionale e prospettico in real life per la valutazione del controllo dell'asma in pediatria (Studio ControlASma). L'obiettivo principale di questo studio, condotto in un campione rappresentativo della popolazione italiana di 5-17 anni di età affetta da asma è quello di valutare la percentuale di soggetti con asma controllata, parzialmente controllata e non controllata che afferiscono ai centri pediatrici partecipanti

### Principali collaborazioni attivate nel corso dell'attività 2017

- U.O.C. Cardiocirurgia e Cardiologia, IGG
- Giorgio Ciprandi. Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.
- Massimo Pifferi Clinica Pediatrica, Universitaria Pisana (Pisa).
- Anna Marchese. Sezione di Microbiologia, Università degli Studi di Genova
- Clinical Trias Network della Società Europea FC
- Istituto Superiore Sanità (Registro Nazionale Fibrosi Cistica)
- Laboratorio di Genetica Medica I.G.G.
- Angela Pistorio, U.O.S.D. Epidemiologia e Biostatistica
- Gian Luigi Marseglia e Amelia Licari, Istituzione Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (PV)

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Sintomi respiratori ricorrenti/persistenti correlate a malformazioni congenite broncopolmonari*

**Obiettivo**

- i. Approntare un database italiano, che preveda una classificazione delle malformazioni broncopolmonari. Al fine di ottenere i dati sul territorio nazionale, la SIMRI (Società Italiana di Medicina Respiratoria Infantile) ha identificato un gruppo di Studio di cui il Dott. O. Sacco è il responsabile nazionale.
- ii. Dimostrare che per un completo inquadramento dei pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti (bronchiti e broncopolmoniti) interessanti le basse vie aeree, oltre agli usuali dati, ematochimici, immunologici e infettivologici, nonché la TC del torace, è necessaria anche l'esecuzione di endoscopia tracheobronchiale con bronco lavaggio. Questo esame infatti, consentirà di verificare se vi siano segni di malformazione polmonare, come compressione/malacia a carico delle vie aeree centrali e di confermare se effettivamente il paziente presenti un germe patogeno presente nelle basse vie aeree anche in condizioni di apparente benessere clinico, permettendo così diagnosi di BBP. Identificare i diversi meccanismi patogenetici coinvolti è quindi di fondamentale importanza per mettere in atto, in una fase precoce, programmi di prevenzione e cura tesi a prevenire danni d'organo permanenti e progressivi con lo sviluppo di bronchiectasie.

**Descrizione**

Le infezioni respiratorie ricorrenti sono una patologia molto frequente in età pediatrica, e la difficoltà clinica principale in questi pazienti è quella di riuscire a differenziare, nella popolazione generale, quei pazienti che presentino malformazioni congenite broncopolmonari, la cui presenza favorisce la ricorrenza /persistenza delle infezioni polmonari.

Il nostro interesse clinico e scientifico è quindi volto:

1. Studio e classificazione delle malformazioni broncopolmonari: vasto gruppo di patologie congenite che, grazie al progressivo miglioramento delle tecniche di diagnosi prenatale, quali l'ecografia fetale e la RMN, vengono spesso evidenziate già in utero. La loro completa caratterizzazione rimane comunque difficile, perché spesso alla nascita le malformazioni broncopolmonari possono essere silenti o paucisintomatiche, manifestandosi successivamente o nel corso dell'infanzia o nell'età adulta, quando tendono ad associarsi talvolta a complicanze anche gravi. La comune origine embrionale degli apparati respiratorio e gastro-intestinale fa sì che le malformazioni del sistema respiratorio sono spesso concomitanti ad alterazioni della morfologia esofagea, ma si possono manifestare anche in associazione con alterazioni cardiache/dei grossi vasi, in seguito ad un comune errore disembrionogenetico. Negli ultimi anni si è quindi progressivamente sentita la necessità di realizzare un database che possa raggruppare tutti i dati ottenuti da tali pazienti, al fine di avere un quadro della loro frequenza e complessità quanto più vicino alla realtà. Il database più completo al momento è quello francese, redatto a cura del gruppo "RESPIRARE: Centre de reference des maladies respiratoires rares", la cui classificazione ha il titolo di: LES GRANDS GROUPES DE MALFORMATIONS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE.
2. Le infezioni ricorrenti e/o cronicizzanti delle vie aeree inferiori sono una delle patologie più frequenti in età pediatrica, e rappresentano in realtà l'espressione clinica di un gruppo eterogeneo di malattie, con espressività clinica di diversa gravità, favorito da fattori genetici, immunologici, ambientali e talvolta meccanici: malacia e/o compressione estrinseca sulle vie aeree centrali. I sintomi clinici sono spesso aspecifici e malattie come la bronchite batterica protratta (BBP) e le alterazioni

strutturali/funzionali delle vie aeree che interferiscono con la clearance muco-ciliare possono facilmente non essere diagnosticate dal pediatra curante. Il risultato è che molti bambini con infezioni croniche delle vie aeree vengono trattati impropriamente per asma, mentre il 20-40% di quelli con tosse ricorrente anche se non produttiva riceve antibiotici. In un recente lavoro del gruppo di Brisbane sulla storia naturale e sui rischi di sviluppare bronchiectasie nei bambini con PBB, gli Autori notavano che una grande percentuale (43,5%) aveva avuto più di tre episodi di bronchite batterica all'anno e che, nell'8,1% dei pazienti, era stata diagnosticata la presenza di bronchiectasie. Uno dei limiti di questo studio è che non venivano valutati fattori di rischio come la presenza di malacia o compressione estrinseca sulle vie aeree centrali da vasi epiaortici, la cui presenza può interferire con una buona clearance mucociliare e quindi favorire la persistenza dello stato infettivo a livello delle basse vie aeree.

#### **Principali collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia digestiva, Istituto G. Gaslini
- U.O.C. Chirurgia, Istituto G. Gaslini
- U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, Istituto G. Gaslini
- Ospedale Bambino Gesù (Roma)
- Ospedale Buzzi (MI)
- U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

#### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Melki I, Rose Y, Uggenti C, Van Eyck L, Frémond ML, Kitabayashi N, Rice GI, Jenkinson EM, Boulai A, Jeremiah N, Gattorno Marco, Volpi Stefano, Sacco Oliviero, Terheggen-Lagro SWJ, Tiddens HAWM, Meyts I, Morren MA, De Haes P, Wouters C, Legius E, Corveleyn Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 2017; 140: 543-552.	13.081	10
Sacco Oliviero, Capizzi Antonio F, Silvestri Michela, Rossi Giovanni A. Recurrence of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: What Can We Do? CHEST 2017; 151(4): 940.	6.147	3
Terlizzi V, Castaldo G, Salvatore D, Lucarelli M, Raia V, Angioni A, Carnovale V, Cirilli N, Casciaro Rosaria, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Iacotucci P, Comegna M, Scorza M, Lucidi V, Perfetti A, Cimino R, Quattrucci S, Seia M, Sofia VM, Zarrilli F, Am Genotype-phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. JOURNAL OF MEDICAL GENETICS 2017; 54(4): 224-235.	5.451	3

Sacco Oliviero, Moscatelli Andrea, Nozza Paolo, Rossi Giovanni A. Respiratory Distress in a 3-Month-Old Infant with a Mass Obstructing the Right Main-Stem Bronchus: An Unusual Localization of Infantile Hemangioma. JOURNAL OF PEDIATRICS 2017; 182: 397.	3.874	6
Rossi Giovanni A, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY 2017; 28: 320-331.	3.775	6
Stefani S, Campana S, Cariani L, Carnovale V, Colombo C, Lleo MM, Iula VD, Minicucci Laura, Morelli P, Pizzamiglio G, Taccetti G. Relevance of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY 2017; 307(6): 353-362.	3.391	2
Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FL. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. Expert Review of Clinical Immunology 2017; 13: 715-721.	3.27	4
Bacci G, Mengoni A, Fiscarelli E, Segata N, Taccetti G, Dolce D, Paganin P, Morelli P, Tuccio V, De Alessandri Alessandra, Lucidi V, Bevivino A. A Different Microbiome Gene Repertoire in the Airways of Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2017; 18(8): 1654.	3.226	3
Ciprandi G, Silvestri Michela, Pistorio Angela. Defining a diagnostic marker: a pragmatic requirement. International Forum of Allergy & Rhinology 2017; 7(6): 632-633.	2.135	2
Di Pietro Pasquale, Della Casa Alberighi O, Silvestri M, Tosca Maria Angela, Ruocco A, Conforti G, Rossi GA, Castagnola E, Merlano MC, Zappettini S, Renna Salvatore; Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43: 113.	1.668	4

**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

L'attività svolta si inserisce nelle linee di ricerca in tema di Patologie Muscolari e Neurologiche (Sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici) ed ha riguardato in particolare: i) lo studio degli effetti di farmaci inibitori del sistema purinergico in modelli animali di distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e di deficit di alfa-sarcoglicano, ii) lo sviluppo di una rete multidisciplinare interdipartimentale per la somministrazione intratecale del farmaco Nusinersen a bambini con atrofia muscolare spinale tipo 1 (SMA1) presso l'Istituto Gaslini. Relativamente al punto 1, abbiamo analizzato il potenziale terapeutico della modulazione selettiva dei componenti della via eATP/recettori purinergici nella Distrofia Muscolare di Duchenne e nella Distrofia Muscolare dei Cingoli tipo 2D (LGMD2D). Abbiamo dimostrato che il blocco della via di segnale purinergica eATP/P2X mediante l'impiego di un antagonista non selettivo del recettore purinergico determina un ritardo nella progressione del fenotipo distrofico, riduce la risposta infiammatoria locale in topi Sgca (modello animale di LGMD2D), e porta ad un aumento delle cellule T regolatorie. Relativamente al punto 2, il programma ha permesso di sviluppare, all'interno dell'Istituto Gaslini, una rete multidisciplinare interdipartimentale altamente specializzata costituita da pediatri-miologi, operatori oncologi, anestesisti, radiologi interventisti, fisioterapisti, infermieri, psicologi, farmacisti, che si è rivelata vincente per il conseguimento e l'ottenimento degli obiettivi e dei risultati preposti (arruolamento di 25 pazienti affetti da SMA1 e somministrazione del farmaco).

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

U.O.C. Oncologia, Istituto G. Gaslini; U.O.S.D. Centro di Anestesiologia e Terapia del Dolore Acuto Procedurale, Istituto G. Gaslini, U.O.S.D. Interventistica Endovascolare, Istituto G. Gaslini; Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Napoli; Division of Immunology, Transplantation and Infectious Disease- Osp. San Raffaele, Milano.

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Sviluppo di percorsi diagnostici etiopatogenetici ed assistenziali e di nuove strategie terapeutiche traslazionali nelle patologie muscolari del bambino*

**Obiettivo**

- Implementare gli studi etiopatogenetici applicati alla clinica con lo scopo di migliorare la diagnosi e di fornire una precisa consulenza ed una efficace assistenza socio-sanitaria;
- Sperimentare nuove strategie terapeutiche nelle distrofie muscolari del bambino focalizzate alla risposta infiammatoria.

**Descrizione**

Gli obiettivi proposti rientrano nell'ambito delle linee di ricerca in tema di Patologie Muscolari e Neurologiche del nostro Istituto.

La mancata diagnosi genetica per molti pazienti affetti da patologie neuromuscolari risulta essere una importante criticità. In sinergia con differenti Unità dell'Istituto, in particolare con la U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (Prof. C. Minetti) e

la U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze (Dr. F. Zara), ci proponiamo di individuare le cause genetiche ancora non note attraverso l'implementazione di pannelli di NGS dedicati.

Le sperimentazioni cliniche in corso per le distrofie muscolari confermano che solo una terapia combinata che affronta aspetti genetici, infiammatori e metabolici ha il potenziale reale per trattare questi disturbi. L'immunomodulazione è attualmente raggiunta nella Distrofia Muscolare di Duchenne attraverso la terapia steroidea con un effetto benefico sulla forza muscolare e un ritardo nella progressione della malattia. Tuttavia, i glucocorticoidi sono frenati da effetti collaterali metabolici, ossei e comportamentali, promuovendo così la ricerca su nuove molecole che possono inibire l'infiammazione e agire in sinergia con le terapie geniche.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (Prof. C. Minetti)  
 U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze (Dr. F. Zara)  
 DIMES, Università di Genova (Prof.ssa S. Bruzzone)  
 IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma (Dr. E. Bertini, Dr.ssa D'Amico)  
 Policlinico A. Gemelli, Roma (Prof. E. Mercuri, Dr.ssa Pane)  
 Università La Sapienza, Roma (Prof. A. Musarò)  
 Institute for Biomedical Research, Bellinzona (CH) (Prof. F. Grassi)  
 University of Portsmouth (UK) (Prof. D. Górecki)

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2017; 377: 1723-1732.	72.406	3
Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, Muntoni F, Kirschner J, Reid C, Lusakowska A, Comi GP, Cuisset JM, Abitbol JL, Scherrer B, Ducray PS, Buchbjerg J, Vianna E, van der Pol WL, Vuillerot C, Blaettler T, Fontoura P; Olesoxime SMA Phase 2 Study Investigators ( Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. LANCET NEUROLOGY 2017; 16: 513-522.	26.284	3
Victor RG, Sweeney HL, Finkel R, McDonald CM, Byrne B, Eagle M, Goemans N, Vandeborne K, Dubrovsky AL, Topaloglu H, Miceli MC, Furlong P, Landry J, Elashoff R, Cox D; Tadalafil DMD Study Group (Bruno C) A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. NEUROLOGY 2017; 89: 1811-1820.	8.32	1.6

Pennisi EM, Arca M, Bertini E, Bruno Claudio, Cassandrini D, Garibaldi M, Gragnani F, Maggi L, Massa R, Missaglia S, Morandi L, Musumeci O, Pegoraro E, Rastelli E, Santorelli FM, Tasca E, Tavian D, Toscano A, Angelini C; Italian NLSG Group. Neutral Lipid Storage Diseases: clinical/genetic features and natural history in a large cohort of Italian patients. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2017; 12: 90.	3.478	6
Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti Carlo, Moggio M, Mongini T, Santorelli FM, Servidei S, Tonin P, Ardisson A, Bello L, Bruno Claudio, Ienco EC, Diodato D, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Pr Revisiting mitochondrial ocular myopathies: a study from the Italian Network. <i>JOURNAL OF NEUROLOGY</i> 2017; 264: 1777-1784.	3.389	2
Garibaldi M, Tasca G, Diaz-Manera J, Ottaviani P, Laschena F, Pantoli D, Gerevini S, Fiorillo Chiara, Maggi L, Tasca E, D'Amico A, Musumeci O, Toscano A, Bruno Claudio, Massa R, Angelini C, Bertini E, Antonini G, Pennisi EM. Muscle MRI in neutral lipid storage disease (NLSG). <i>JOURNAL OF NEUROLOGY</i> 2017; 264(7): 1334-1342.	3.389	2
Ruggiero L, Fiorillo Chiara, Nesti C, Manganelli F, Iodice R, Esposito M, Santorelli FM, Santoro L. Sporadic chronic progressive external ophthalmoplegia with single large mitochondrial DNA deletion and neurogenic findings. <i>JOURNAL OF NEUROLOGY</i> 2017; 264: 597-599.	3.389	4
Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tacchetti Paola, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Respiratory pattern in a FSDH paediatric population. <i>RESPIRATORY MEDICINE</i> 2017; 126: 132.	3.217	2
Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno Claudio, Catteruccia M, Vita G, Palermo C, Albamonte E, Pedemonte M, Bertini E, Binetti L, Mercuri E; Italian EAP working Group. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. <i>NEUROMUSCULAR DISORDERS</i> 2017; 27: 1084-1086.	2.969	2
D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Previtali SC, Pane M, D'Angelo MG, Bruno Claudio, Messina S, Ricci F, Pegoraro E, Pini A, Berardinelli A, Gorni K, Battini R, Vita G, Trucco Federica, Scutifero M, Petillo R, D'Ambrosio P, Ardis Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. <i>NEUROMUSCULAR DISORDERS</i> 2017; 27: 447-451.	2.969	2

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Partecipazione a RCT internazionali nell'ambito del CTN della Società Europea Fibrosi Cistica*

### **Obiettivo**

Ricerca dell'efficacia e della sicurezza di nuove molecole per la terapia della Fibrosi Cistica.

### **Descrizione**

Il Centro ha già partecipato a 10 RCT e ha attualmente in corso 3 RCT, 5 sono in procinto di iniziare e verranno probabilmente svolti nel triennio 2018-2020.

*Approcci per la cura dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica con rare mutazioni*

### **Obiettivo**

Trovare nuovi approcci terapeutici per i pazienti affetti da Fibrosi cistica con mutazioni CFTR rare per le quali non è ancora disponibile una terapia appropriata.

### **Descrizione**

Con l'utilizzo di cellule provenienti da brushing nasali si testeranno i modulatori della CFTR attualmente a disposizione per verificare una possibile efficacia anche per mutazioni oltre quelle già individuate.

*Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) nella patogenesi della lesione di base della Fibrosi Cistica*

### **Obiettivo**

Individuazione di nuove strategie terapeutiche per inibire l'abnorme risposta infiammatoria in Fibrosi Cistica.

### **Descrizione**

Studio della MMP9 nei leucociti dei pazienti e di soggetti di controllo anche in relazione ad interazioni con la PKC $\alpha$  e l'attivazione della calpain.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

ECFS-CTN (European Cystic Fibrosis Society - Clinical Trial Network)

Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Giannina Gaslini

Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES) — Univerità degli Studi di Genova

## ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Valutazione del paziente con patologia respiratoria cronica, tra pneumologia, allergologia e comorbidità (anomalie delle vie aeree, "difficult to treat asthma", infezioni respiratorie, allergie, RGE) e controllo dell'asma*

### Obiettivo

1. Valutare la percentuale di soggetti con asma controllata, parzialmente controllata e non controllata che afferiscono ai centri pediatrici partecipanti allo studio "Control'Asma"
2. Valutare come il grado di controllo correli con la funzionalità respiratoria e la percezione del soggetto, e dei relativi genitori, misurata mediante scale "vas" o altri test validati (act, c-act).
3. Implementare l'"engagement" del paziente nel percorso di cura ossia il coinvolgimento attivo dei pazienti affetti da asma, finalizzato al miglioramento dell'aderenza terapeutica, specialmente nella relazione adolescenti – genitori.

### Descrizione



**PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'ASMA E SUE POSSIBILI COMORBIDITA' (ALLERGIE, INFEZIONI RESPIRATORIE PATOLOGIA DA REFLUSSO, OBESITA', PSICHE) E DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE MALATTIE RESPIRATORIE CRONICHE O ANOMALIE ANATOMICHE DELLE VIE AEREE.**

L'asma bronchiale viene classificata in base alla gravità dei sintomi, alla compromissione funzionale e al grado di controllo. L'asma grave colpisce una percentuale relativamente bassa di soggetti in età pediatrica (circa il 10%), ma assorbe oltre il 50% delle risorse finanziarie del costo globale dell'asma, oltre ad avere importanti ricadute dal punto di vista sociale (impatto farmaco-economico sia in termini di costi diretti ed indiretti, frequenza scolastica, assenze lavorative dei genitori) che individuale (alterata qualità della vita ed evoluzione verso la cronicità). Nonostante i continui avanzamenti nel campo farmacologico e le sempre più approfondite conoscenze ed indicazioni proposte dalle Linee Guida, permane una quota elevata di soggetti con asma non controllata. Per tale motivo si tende sempre più ad individuare quelle terapie individualizzate, che possano consentire un adeguato controllo dell'asma e prevenire le esacerbazioni asmatiche.

**Il presente progetto** è rivolto alla fotografia della realtà pediatrica in più centri di riferimento dislocati sul territorio nazionale e rivolto a definire il reale impatto dell'asma nella comune pratica clinica, correlato all'analisi dei fattori favorenti, delle comorbidità, delle allergie respiratorie, delle terapie utilizzate ed il relativo grado di controllo. Non solo sembra infatti essere sotto stimata la prevalenza dell'asma, ma anche poco soddisfacente il grado di controllo, infatti circa il 50% dei soggetti in ambito pediatrico, presenta una condizione di asma non controllata. Appare quindi fondamentale (sia in termini di costi, che di vantaggi individuali) caratterizzare in maniera corretta il "fenotipo" di ogni soggetto asmatico per poter definire a priori il trattamento più efficace. A tal fine si proseguirà con l'arruolamento (già avviato nel 2017) di pazienti

asmatici con età compresa tra 5 e 17 anni per l'esecuzione di questo studio nazionale, multicentrico, osservazionale e prospettico in real life che si prefigge la valutazione del controllo dell'asma in pediatria (Studio ControlASma).

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

Angela Pistorio, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica – Istituto G Gaslini

Maddalena Leone - Ospedale Niguarda

Carlo Capristo - Il Università degli Studi di Napoli

Sara Bozzetto - Università degli Studi di Padova

Amelia Licari - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Pediatria

Diego Peroni - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Luciana Indinnimeo - Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma

Iolanda Chinellato - P.o.c. SS. Annunziata

Ahmad Kantar - Istituti Ospedalieri Bergamaschi Policlinico San Pietro

Elisa Anastasio- Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Carlo Caffarelli - Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, Università di Parma

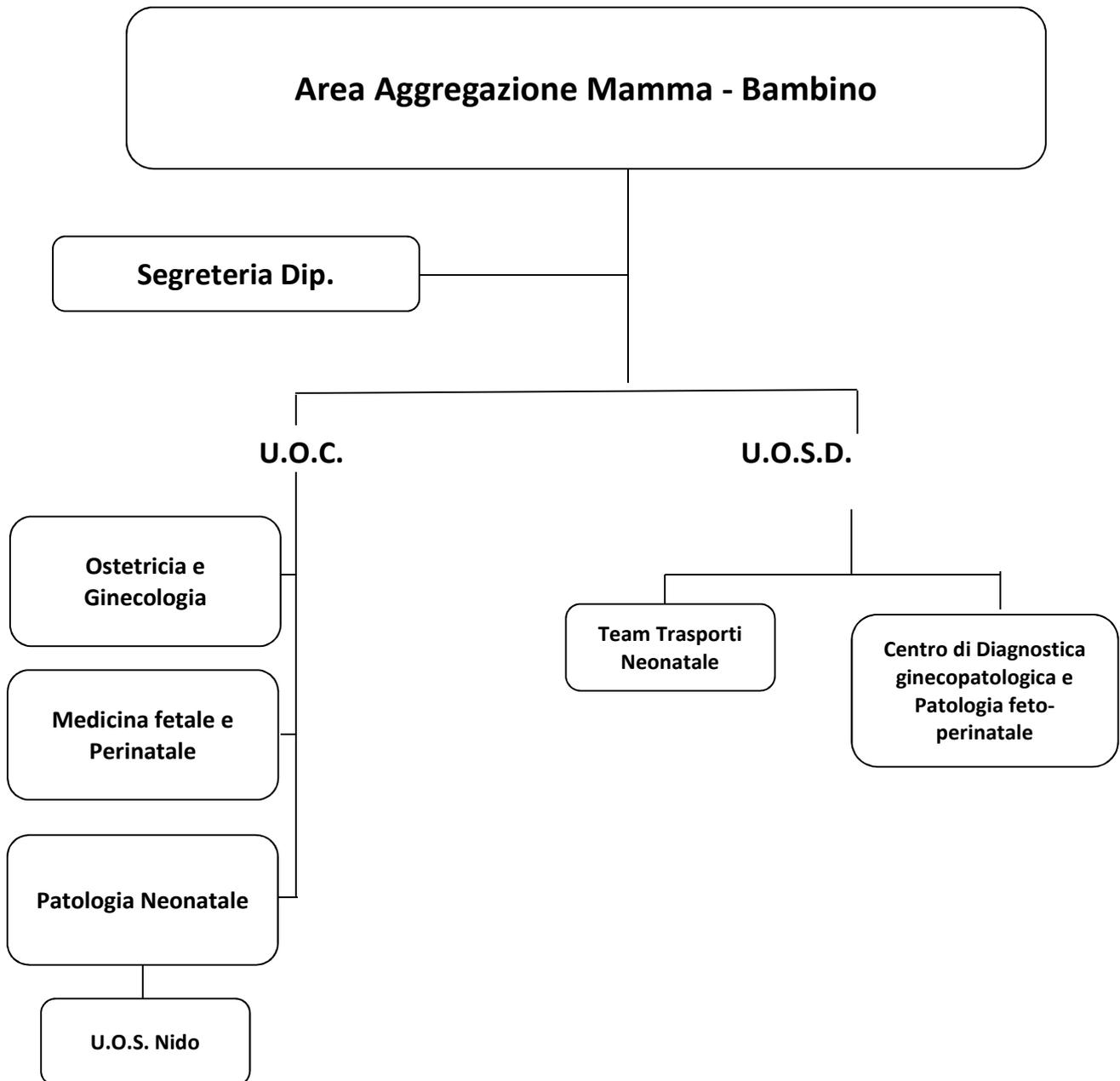
Loredana Chini - Policlinico Tor Vergata

Fabio Cardinale - AOU Consorziale "Policlinico- Giovanni XXIII" - Ospedale Pediatrico

Giovanni XXIII, Bari

G. Ciprandi - Policlinico Ospedale San Martino, Genova

R. Ciprandi - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano



**RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017**

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla presenza della UOC Medicina Fetale e Perinatale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il prof. Fulcheri (UOSD Centro di diagnostica gineco-patologica e patologia fetoperinatale) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie fetoneonatali. Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana). Prosegue la collaborazione con IRCCS AOU San Martino- IST nell'ambito dello studio del carcinoma mammario in gravidanza (PREFER2).

**Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

U.O.S.D. Medicina Fetale, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Patologia Neonatale, Istituto G. Gaslini

U.O.S.D. Centro di diagnostica e patologia fetoplacentare, Istituto G. Gaslini

IRCCS AOU San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova

**ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020***Preeclampsia***Obiettivo**

Riconoscere una strategia di prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze. Valutazione delle potenzialità di uno screening precoce per un'adeguata selezione delle pazienti a rischio e sottoporle a trattamento farmacologico profilattico. Valutazione dell'efficacia di uno screening tardivo per ulteriore selezione delle pazienti da sottoporre a follow-up.

**Descrizione**

In considerazione dell'impatto della preeclampsia sulla morbilità e mortalità materna e fetale, risulta sempre più necessario riconoscere precocemente le pazienti a rischio. La sola stratificazione per fattori di rischio materni consente di riconoscere circa il 35% dei casi. Uno screening precoce con combinazione dei fattori di rischio, parametri ecografici (Doppler arterie uterine) e biochimici (PAPPA e PIGF) consentirebbe di riconoscere in modo più specifico e sensibile le pazienti a rischio, con una detection rate fino al 85%; sarebbero in questo modo candidate al trattamento profilattico con acido acetilsalicilico, già dimostrato essere efficace ad una riduzione della patologia ipertensiva severa. Il successivo screening tardivo, a partire dalla 24 settimana, con dosaggio di PIGF e sFIT1 e loro ratio, sembra promettente nel riconoscere le pazienti a più alto rischio e pertanto meritevoli di follow-up clinico, ecografico e laboratoristico.

**Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

U.O.S.D. Medicina Fetale, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Laboratorio Analisi, Istituto G. Gaslini

U.O.C. Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini

U.O.S.D. Centro di diagnostica e patologia fetoplacentare, Istituto G. Gaslini

**PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Bracco F, Masini M, De Tonetti Gabriele, Brogioni Francesca, Amidani Arianna, Monichino Sara, Maltoni Alessandra, Dato Andrea, Grattarola Claudia, Cordone M, Torre G, Launo C, Chiorri C, Celleno D. Adaptation of non-technical skills behavioural markers for delivery room simulation. BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17: 89.	2.263	4
Massarotti C, Fiorio Patrizia, Gastaldi Roberto, De Santis R, Pastorino Daniela, Remorgida V, Anserini P. Controlled ovarian stimulation and IVF pregnancy in a trisomy X carrier with associated hypogonadotropic hypogonadism. GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY 2017; 33: 763-765.	1.585	2

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

L'attività di ricerca è incentrata su alcune linee, quali quella del Trasporto Neonatale (diverse pubblicazioni) e quella delle lesioni cerebrali della prematurità. Ci si è soffermati sulla diagnostica MRI delle lesioni emorragiche minori che sfugge ad un rilevamento ecografico e sugli effetti di queste lesioni nella sostanza bianca peri-ventricolare (pubblicazioni più numerose). Sono stati inoltre conclusi studi sull'identificazione dei fattori di rischio delle lesioni cerebrali tipiche della prematurità. In particolare, diversi studi sono stati condotti riguardo la Emorragia Intraventricolare da Sanguinamento della Matrice Germinativa (GMH-IVH), l'emorragia cerebellare e le lesioni della sostanza bianca (PWML), con lo scopo di caratterizzare maggiormente tali lesioni e per valutarne i fattori di rischio (placentari, perinatali e post-natali) e la loro prognosi a distanza. Dai nostri studi è emerso come l'infiammazione e l'infarto placentare insieme ad una incompleta o assente profilassi steroidea siano associati ad un aumento del rischio di GMH-IVH mentre, tra i fattori maggiormente condizionanti il rischio di sviluppare PWML, il distress respiratorio e la ventilazione invasiva ne rappresentano i principali.

### Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017

- U.O.C di Neuroradiologia Pediatrica per esecuzione e valutazione della RMN cerebrale del neonato pretermine;
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare per la ricerca di nuove caratteristiche immunoistotipiche placentari che possano correlarsi con le lesioni cerebrali neonatali e il successivo sviluppo neuromotorio.

### ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020

*Adenosina plasmatica come nuovo biomarker stress ossidativo e danno della sostanza bianca nel neonato prematuro*

#### Obiettivo

Partendo dall'osservazione di valori elevati di adenosina plasmatica (misurati in occasione del test di screening metabolico) nei neonati pretermine con lesioni della sostanza bianca e data la sua implicazione in diversi fenomeni biologici tra cui l'infiammazione e lo stress ossidativo, l'ambito della nostra ricerca si focalizzerà sulla valutazione di tale parametro sia nei neonati a termine sani, sia nei neonati pretermine, col duplice obiettivo di stabilire, da un lato, i valori di normalità di tale sostanza in questa popolazione, dall'altro i fattori pre, peri e postnatali che si associano a un suo aumento o ad una sua diminuzione durante le prime settimane di vita. In particolare, verrà valutato l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di adenosina nelle settimane di maggiore sviluppo della sostanza bianca (circa da 28 a 34 settimane di età post-mestruale), in modo da poterla correlare con lo sviluppo di lesioni della sostanza bianca del nato pretermine. Allo stesso tempo verrà valutata la correlazione tra i livelli di adenosina e lo stress ossidativo, misurato tramite prodotti di perossidazione lipidica e proteica, in quanto quest'ultimo sembra essere implicato nella patogenesi del danno della sostanza bianca.

Parallelamente a tale valutazione, in collaborazione con l'U.O.C. di Neuroradiologia, proseguirà lo studio delle lesioni cerebrali tipiche del prematuro e la valutazione della

maturazione della sostanza bianca mediante RMN cerebrale effettuata all'età corretta del termine nei nati con peso < 1500 g, mediante nuove sequenze (QSM, DTI, SWI). Allo stesso modo, proseguirà la collaborazione con per la valutazione istologica delle placente di tali neonati, volta a comprendere sempre meglio l'influenza della vita prenatale sull'outcome clinico e neurologico di tale popolazione. Inoltre, verrà intrapresa la fase 3 dello studio Shire.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

- Study Title: "Efficacy and safety of paracetamol in comparison to ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment in preterm infants. A randomized, open label, comparator-controlled, prospective study" (PDA)
- Sperimentazione clinica dal titolo "Esito a lungo termine sui bambini arruolati nello studio ROPP-2008-01 precedentemente trattati con rhIGF-1/rhIGFBP-3 per la prevenzione della retinopatia del prematuro (ROP) o che hanno ricevuto cure neonatali standard"
- Sperimentazione clinica dal titolo "Stimolazioni senso motorie orali e periorali per ottimizzare l'alimentazione del pretermine: il ruolo del genitore e del professionista all'interno della TIN"
- U.O.C di Neuroradiologia Pediatrica per esecuzione e valutazione della RMN cerebrale del neonato pretermine
- U.O.C. di Nefrologia - Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia e U.O.S.D. Centro di diagnostica genetica e delle malattie metaboliche per il dosaggio dell'adenosina plasmatica e dei markers di stress ossidativo nel neonato prematuro
- U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare per proseguire la ricerca di nuove caratteristiche immunoistotipiche placentari che possano correlarsi con le lesioni cerebrali neonatali e il successivo sviluppo neuromotorio
- Karolinska Institute di Stoccolma (Svezia)
- Neonatologia dell'Ospedale di Utrech (Olanda)
- (France) per partecipazione ad una sperimentazione clinica multicentrica randomizzata controllata riguardo l'utilizzo del sildenafil nei neonati asfittici trattati con ipotermia

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, Simeoni U, Allegaert K, Vikse BE, Steegers EA, Adu D, Montini G, Remuzzi G, Brenner BM; writing group of the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group (Ramenghi LA) A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. LANCET 2017; 390: 424-428.	47.831	3

Malova M, Rossi Andrea, Severino Mariasavina, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Sannia Andrea, Cama Armando, Ramenghi Luca Antonio. Incidental findings on routine brain MRI scans in preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2017; 102(1): F73-F78.	4.099	6
Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Poggio F, Iacono G, Abate A, Levaggi A, Miglietta L, Bighin C, Giraudi S, D'Alonzo A, Blondeaux E, Buffi D, Campone Francesco, Merlo DF, Del Mastro L. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. BMC CANCER 2017; 17: 346.	3.288	2
de Goederen R, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, de Jonge RCJ, Ramenghi Luca A, Koning IV, Govaert P, Dudink J. Effect of Preterm Birth on Echogenicity in Basal Ganglia. ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY 2017; 43: 2192-2199.	2.494	3
Calitri Caviglia Ilaria, Cangemi Giuliana, Furfaro Elisa, Bandettini Roberto, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Risso Francesco Maria, Mattioli Girolamo, Moscatelli Andrea, Haupt Riccardo, Castagnola Elio. Performance of 1,3- $\beta$ -D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. MYCOSES 2017; 60: 789-795.	2.252	4
Mesini A, Bandettini R, Caviglia Ilaria, Fioredda Francesca, Amoroso Loredana, Faraci Maura, Mattioli Girolamo, Piaggio Giorgio, Risso Francesco Maria, Moscatelli Andrea, Loy Anna, Castagnola Elio. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. MYCOSES 2017; 60(2): 118-123.	2.252	4
Bellini Carlo, Risso Francesco Maria, Ramenghi LA. The impact of Italian regionalisation on transporting neonatal patients back from the neonatal intensive care unit to the referring level two unit. ACTA PAEDIATRICA 2017; 106(8): 1358.	2.043	4
Bellini Carlo, Risso Francesco Maria, Sannia Andrea, Campone Francesco, Traggiati Cristina, Ramenghi Luca A. A retrospective analysis of the occurrence of accidents during 20 years of neonatal transport in Liguria region, Italy. European Journal of Emergency Medicine 2017; 24(1): 71-75.	2.025	4
Naselli Aldo, Losurdo Giuseppe, Avanzini Stefano, Tarantino Vincenzo, Cristina Emilio, Bondi Elisabetta, Castagnola Elio. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital: A 20year experience. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 2017; 52: 593-597.	1.976	4
Low Birth Weight and Nephron Number Working Group (Ramenghi LA) The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. NEPHRON 2017; 136: 3-49.	1.939	4

## RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017

*Impianto, sviluppo e adattamento della placenta del secondo e terzo trimestre*

### **Obiettivo**

Definire il ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto. Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici con quadri clinici ed evolutivi dei neonati pretermine (sotto le 37 settimane gestazionali) in particolare in quelli delle forti prematurità (sotto le 33 settimane gestazionali).

### **Descrizione**

Si è trattato di una ricerca traslazionale focalizzata su:

studio dell'attività proliferativa del trofoblasto villare (cito trofoblasto, sincizio trofoblasto e trofoblasto intermedio villare) in casi di sofferenza ipossica come pure di stati reattivi ed adattativi ad uno stato di ipossia o ipo perfusione. La proteina p63 (marker specifico del cito trofoblasto) e il marcatore della proliferazione cellulare Ki67 (espresso prevalentemente nel trofoblasto intermedio villare) hanno consentito di definire pattern di crescita villare ridotti, normali o incrementati per reazione o compensazione ed ancora correlare questi con IUGR o neonati "small for date";

studio dell'attività del trofoblasto intermedio extravillare (EVIT), finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell' EVIT di accrescersi e invadere la decidua. Particolare attenzione è stata rivolta allo sviluppo della branca dello studio che riguarda le proprietà e le caratteristiche del trofoblasto di proliferare a cellule isolate, infiltrando i tessuti deciduali o miometriali questo tramite la dimostrazione dell'interazione delle molecole di adesione e di anti adesione (CD 146 e E-caderina) cellulare.

### **Principali collaborazioni attivate nel corso del 2017**

#### **Collaborazioni Istituto G. Gaslini**

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

#### **Collaborazioni Esterne**

1) Gaetano Bulfamante, Professore Associato, Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano. 2) Leonardo Resta, Professore Ordinario, Anatomia Patologica, Università Aldo Moro Bari. 3) Valerio Gaetano Vellone, Ricercatore, Università degli Studi di Genova, Anatomia Patologica IRCCS San Martino-IST, Genova. 4) Neonatologia e Terapia intensiva Ospedale Santa Croce di Cuneo. 5) Anatomia Patologica, Istituto Burlo Garofalo Trieste.

### **ATTIVITA' DI RICERCA PREVISTA NEL TRIENNIO 2018-2020**

*Ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto e caratterizzazione dell'albero villare sotto il profilo della proliferazione e maturazione del trofoblasto intermedio villare, del cito trofoblasto e del sincizio trofoblasto nelle alte prematurità ed in condizioni patologiche*

## Obiettivo

Correlare i quadri morfologici e fenotipici sia normali che patologici delle placente con quadri clinici ed evolutivi dei neonati pretermine (sotto le 37 settimane gestazionali) in particolare di quelli sotto le 33 settimane gestazionali (alta prematurità).

## Descrizione

- *Ruolo della proliferazione del trofoblasto extra villare al sito di impianto*  
Trattasi di una ricerca traslazionale rivolta *in primis* allo studio del trofoblasto extravillare (EVIT), finalizzata alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'impianto che dipende dalla capacità dell'EVIT di accrescersi e invadere la decidua. Particolare attenzione sarà rivolta allo sviluppo dello studio che riguarda le proprietà e le caratteristiche del trofoblasto di proliferare in cellule isolate infiltrando i tessuti deciduali o miometriali; questa ricerca si sviluppa essenzialmente mediante la dimostrazione dell'interazione delle molecole di adesione e di anti adesione (CD 146 e E-caderina) cellulare. Patologie complesse anche ad esordio in gravidanze a termine quali la preeclampsia, l'eclampsia e l'ipertensione materna gestazionale sono oggi correlate con patologie di impianto insorte in varia epoca della gravidanza.
- *Caratterizzazione dell'albero villare in termini di:*
  - 1) studio della struttura vascolare di queste placente testando nuovi marcatori del muscolo liscio (smoothelina) e marcatori del funzionamento degli elementi contrattili (caldesmone e calponina);
  - 2) caratterizzazione morfo funzionale della parete dei vasi arteriosi e venosi villari sia staminali (I,II,III ordine) che terminali in termini di distribuzione, presenza/assenza di elementi muscolari contrattili;
  - 3) studio delle caratteristiche strutturali dei grandi vasi placentari cordonali e amnio coriali in relazione alla struttura dei vasi fetali quali si osservano in patologie congenite (coartazione dei grandi vasi, ectasie segmentarie, aneurismi o flebectasie) o francamente malformative dell'apparato cardio vascolare (trasposizione dei grandi vasi, anomale connessioni vascolari, ect);
  - 4) lo studio della attività proliferativa del trofoblasto villare (cito trofoblasto, sincizio trofoblasto e trofoblasto intermedio villare) in casi di sofferenza ipossica come pure di stati reattivi ed adattativi ad uno stato di ipossia o ipoperfusione. La proteina p63 (marker specifico del cito trofoblasto) e il marcatore della proliferazione cellulare Ki67 (espresso prevalentemente nel trofoblasto intermedio villare) hanno consentito di definire pattern di crescita villare ridotti, normali o incrementati per reazione o compensazione ed ancora correlare questi con IUGR o neonati "small for date";
  - 5) lo studio delle condizioni flogistiche del disco coriale. Intervillite linfo plasmacellulare e intervillite cronica istiocitaria. Quest'ultima condizione è responsabile di aborto spontaneo del primo trimestre ed è associata a morte fetale ed aborto tardivo del secondo trimestre. Lo studio è stato ampliato alle placente a termine ed alle placente delle alte prematurità con l'impiego di marcatori specifici in particolare degli istiociti (CD 68) e delle membrane basali del trofoblasto (E-caderina, Laminina) per identificare lesioni certe correlabili con decorsi anomali della gravidanza e con il rischio di ricorrenze per gravidanze future.
- Una parte importante della ricerca sarà dedicata a potenziare lo *studio delle placente gemellari* monocoroniche (monoco-monoamnio o monoco-biamnio), ed in particolare

al problema della sindrome da trasfusione feto fetale (TTTS), con la messa a punto di una metodica di perfusione dei circoli arteriosi e venosi mediante coloranti per identificare anastomosi funzionanti AA-VV ed AV-VA nello studio dei casi ove sia stata effettuata la fotocoagulazione laser in utero per la chiusura di tali anastomosi e/o nella diagnosi di lesioni non note al momento del parto.

### **Collaborazioni Interne ed Esterne all'Istituto Giannina Gaslini finalizzate al progetto proposto**

#### **Collaborazioni Istituto G. Gaslini**

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

#### **Collaborazioni Esterne**

1) Gaetano Bulfamante, Professore Associato, Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano. 2) Leonardo Resta, Professore Ordinario, Anatomia Patologica, Università Aldo Moro Bari. 3) Valerio Gaetano Vellone, Ricercatore, Università degli Studi di Genova, Anatomia Patologica IRCCS San Martino-IST, Genova. 4) Neonatologia e Terapia intensiva Ospedale Santa Croce di Cuneo. 5) Anatomia Patologica, Istituto Burlo Garofalo Trieste.

### **PUBBLICAZIONI**

	<b>IF</b>	<b>IF Ministeriale</b>
Paladini Dario, Donarini Gloria, Buffelli F, Fulcheri Ezio. Sonographic visualization of in-vivo formation of intervillous (Kline's) hemorrhage. <i>ULTRASOUND IN OBSTETRICS &amp; GYNECOLOGY</i> 2017; 50(1): 131-132.	4.71	3
Campora M, Olivero A, Toncini C, Spina B, Fulcheri Ezio, Terrone C, Vellone VG. Zinner Syndrome: A Diagnostic Challenge. The Aid of Morphology, Embryology, and Immunohistochemistry. <i>UROLOGY</i> 2017; 108: e3-e5.	2.309	2
Vellone VG, Sala P, Abete L, Sarocchi F, Parodi L, Valenzano Menada M, Fulcheri Ezio High cellularity and mitotic activity in a primary ovarian fibro-thecomatous tumor of a young patient: a diagnostic and clinical challenge. <i>EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY</i> 2017; 2: 294-295.	0.692	1
Bisio MP, Sala P, Vellone VG, Minetti G, Gaggero CR, Foppiano M, Fulcheri Ezio, De Biasio P. Virtopsy in conJoined Ischiopagus twins. <i>Clinical and Experimental Obstetrics &amp; Gynecology</i> 2017; 44(2): 288-291.	0.429	0.5